

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

DISSERTATION

*Bedeutung der Ausdehnung des Ersteingriffes und die
Wertigkeit von Rezidivoperationen beim medullären
Schilddrüsenkarzinom*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Siepmann

aus Iserlohn

Datum der Promotion: 12.09.2014

Abstrakt

Stefan Siepmann

Bedeutung der Ausdehnung des Ersteingriffes und die Wertigkeit von Rezidivoperationen beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Einleitung:

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine erstmals 1959 beschriebene Tumorentität. Calcitonin als spezifischer Tumormarker ist seit 1968 bekannt. 5%-10% aller malignen Tumoren der Schilddrüse sind medulläre Schilddrüsenkarzinome. Bis heute besteht die kurative Therapie in der Resektion des Tumors. Im Rahmen des Primäreingriffes wurden in dieser Studie sowohl limitierte Resektionen, Hemithyreoidectomien, Thyreoidectomien sowie Thyreoidectomien mit zervikalen Lymphadenectomien unterschiedlichen Ausmaßes durchgeführt.

Methoden:

Eingeschlossen wurden 104 Patienten deren Rezidiv- oder Persistenzoperation am CBF oder an der Uni HD unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.J. Buhr zwischen 1976 und 2010 durchgeführt wurde. Die Primäroperationen wurden zwischen 1970 und 2005 an einer externen Klinik durchgeführt. Mittels Fragebogen wurde durch den direkten Kontakt mit Patienten und aktuell behandelnden Ärzten der Krankheitsverlauf, möglichst mit aktuellen Laborwerten dokumentiert.

Ergebnisse:

Zwischen 05/2009 und 02/2012 wurden Daten von 104 Patienten erhoben. Am häufigsten wurde ein initiales Tumorstadium T2 N+ dokumentiert. Im Sinne einer strengen biochemischen Heilung konnte keiner der Patienten durch die bis zu 7 Eingriffe geheilt werden. Als klinisch rezidivfrei sind 9 Patienten dokumentiert. 5 dieser Patienten sind initial unzureichend operiert worden, jedoch in weniger als 12 Monaten einer Komplettierungsoperation unterzogen worden. Von 15 verstorbenen Patienten wurden 9 initial unzureichend therapiert, jedoch in weniger als 12 Monaten einer Komplettierungsoperation unterzogen. Für den als prognostisch beschriebenen Tumormarker Calcitonin konnte in unserer Studie keine Korrelation zwischen

Serumlevel und Überlebensprognose nachgewiesen werden. Einen signifikanten Anstieg von OP-Komplikationen im Vergleich zu primären zentralen LADs und Reeingriffen am CBF bzw. der Uni HD konnte nicht nachgewiesen werden.

Diskussion:

Die schlechte Rate von biochemischen Heilungen zeigt die Relevanz einer adäquaten Therapiestrategie bei Erstdiagnose. Die überwiegend nach heutigen Leitlinien nicht ausreichend therapierten Patienten konnten durch Rezidiv- bzw. Persistenzeingriffe nicht geheilt werden. Ebenfalls konnte das Überleben nicht signifikant verbessert werden. Die durchgeführten Operationen galten vor allem der Reduktion lokaler Komplikationen. Unerwarteterweise konnte kein Anstieg der Komplikationen bei primärer zentraler LAD und Reeingriff am CBF bzw. der Uni HD nachgewiesen werden. Dieser Umstand ist am ehesten auf die Erfahrung und Qualifikation der Operateure zurückzuführen.

Importance of the extent of primary intervention and the relevance of surgical therapy in the recurrence of medullary thyroid carcinoma.

Background: Medullary thyroid carcinoma was described as its own tumor entity in 1959. Calcitonin as a specific marker for this type of cancer was discovered in 1968. Out of all thyroid malignancies, 5%-10% belong to the group of medullary thyroid carcinomas. Surgery is the only curative treatment option available. As primary intervention, patients were treated with limited resection of the thyroid gland, unilateral lobectomy or total thyroidectomy combined with cervical neck dissections of variable extent.

Study design:

We analyzed 104 Patients who were treated between 1976 and 2010 for recurrent MTC at the Department of Surgery at CBF or the University of Heidelberg under the direction of Prof. Dr. H.J. Buhr. The initial operation was done at other hospitals between 1970 and 2005. The medical history and if available a current concentration of serum calcitonin were documented using a questionnaire.

Results:

104 patient-data-sets were collected between 05/2009 and 02/2012. Most commonly, tumours were initially staged as T2 N+. With up to 7 interventions, no patient could achieve biochemical healing. 9 Patients were documented as clinically free of recurrence. 5 of those were undertreated initially but received an adequate resection in less than 12 months. 15 Patients have died so far. Of those, 9 were initially undertreated and did not receive an adequate therapy within the following 12 months. A prognostic value of Calcitonin could not be proven in our study. Risk of operative complications when comparing primary central lymph node dissection and recurrent central lymph node dissection was not significantly increased in the present study.

Discussion:

The poor outcome of our patients in terms of biochemical cure shows the relevance of an adequate treatment strategy at diagnosis. Patients who were initially not treated according to current guidelines could not be cured by salvage-surgery. Overall survival was also not improved by salvage-surgery. The goal of the interventions was the

reduction of local complications due to recurrence. Unexpectedly, no increased surgical risk was witnessed when comparing primary central lymph node dissection and recurrent central lymph node dissection. This is most likely due to experience and qualification of the surgeons.

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	6
2. Verzeichnisse	9
2.1 <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	9
2.2 <i>Tabellenverzeichnis</i>	11
2.3 <i>Abbildungsverzeichnis</i>	12
3. Einleitung.....	13
3.1 <i>Grundlagen des medullären Schilddrüsenkarzinoms</i>	13
3.1.1 <i>RET Funktion und Mutation</i>	14
3.1.2 <i>Subtypen des medullären Schilddrüsenkarzinoms</i>	15
3.1.3 <i>Prognose</i>	16
3.2 <i>Tumorstadien</i>	17
3.3 <i>Klinische Manifestation und Lymphknotenkompartimente</i>	21
3.4 <i>Metastasierung und klinische Darstellung der Metastasen</i>	22
3.5 <i>Diagnostik und postoperative Kontrolle</i>	22
3.5.1. <i>Calcitoninbestimmung</i>	24
3.6 <i>Therapie</i>	24
3.7 <i>Ziel der Arbeit</i>	27
4. Patienten & Methodik	29
4.1 <i>Kriterien zur Patientenauswahl</i>	29
4.2 <i>Studienaufbau</i>	29
4.3 <i>Datenerhebungsbogen</i>	30
4.4 <i>Datenerhebung</i>	32
4.5 <i>Datenspeicherung und Auswertung</i>	33
4.6 <i>Literatur</i>	34
5. Ergebnisse.....	35
5.1 <i>Patientenkollektiv</i>	35
5.1.1 <i>Auswertung nach Mutationen</i>	35
5.1.2 <i>Auswertung nach Mutationslocus und Begleiterkrankungen</i>	36
5.1.3 <i>Calcitoninwert bei ED</i>	38

5.1.4 Auswertung der Familienanamnese.....	39
5.1.5 Aktueller Rezidivstatus in Abhängigkeit vom Alter bei ED und präoperativem Wissen über die Krankheit	39
5.2 Primäroperation	40
5.2.1 Allgemeines zu den Primäroperationen.....	40
5.2.2 Aktueller Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Primärtherapie	41
5.2.3 TNM-Klassifikation	43
5.2.4 Indikation zur Durchführung der Erstoperation	44
5.2.5 Symptome bei Erstdiagnose.....	45
5.3 Follow-up.....	45
5.3.1 Allgemeines zum Follow-up.....	45
5.3.2 Aktuelles Calcitonin	45
5.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom T und N Stadium	48
5.3.4 Zeitraum von Erstdiagnose bis Eingriff am CBF/HD.....	51
5.4 Rezidiveingriffe	52
5.4.1 Art und Anzahl der Folgeoperationen.....	52
5.4.2 Anzahl der Folgeoperationen in Abhängigkeit der Primäroperation	52
5.5 Komplikationen	53
5.5.1 Komplikationen der auswärtigen Primäreingriffe	53
5.5.2 Komplikationen bei Reeingriffen.....	54
6. Diskussion	56
6.1 Methodik	57
6.2 Epidemiologische Aspekte der Studie im Vergleich zur Literatur.....	59
6.3 Primärdiagnose und Primäroperation	60
6.3.1 Ausdehnung der Primäroperation und Bedeutung im Langzeitverlauf..	60
6.3.2 Tumorstadien.....	63
6.4 Rezidivoperationen, Krankheitsverlauf und aktueller Rezidivstatus.....	65
6.4.1 Allgemeines zu Folgeoperationen.....	65
6.4.2 Allgemeines zum Calcitonin	66
6.4.3 Aktueller Calcitoninwert in Abhängigkeit vom TNM-Stadium	67
6.4.4 Calcitonin bei ED in Relation zum aktuellen Rezidivstatus	68
6.4.5 Aktueller Rezidivstatus von Patienten mit bekannter Mutation	69
6.4.6 Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren	69

6.5 OP-Komplikationen	71
6.5.1 Recurrensparese	72
6.5.2 Hypoparathyreoidismus	73
7. Zusammenfassung	74
8. Literaturverzeichnis	76
9. Danksagung	81
10. Lebenslauf	82
11. . Eidesstattliche Versicherung	84
12. . Publikationsverzeichnis	85

2. Verzeichnisse

2.1 Abkürzungsverzeichnis

bds - beidseits

bzw. - beziehungsweise

CBF - Campus Benjamin Franklin

cm - Zentimeter

CCH - C-Cell Hyperplasie

CEA - Carcino-Embryonales Antigen

ED - Erstdiagnose

et al. - et alii

FMTC - familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

ggf. - gegebenenfalls

GI - Gastrointestinal

HD - Heidelberg

Hypopara. - Hypoparathyreoidismus

LAD - Lymphadenektomie

LK - Lymphknoten

MAX - Maximum

MEN - Multiple endokrine Neoplasie

MEN 2A - Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A

MEN 2B - Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B

MIN - Minimum

MTC - Medulläres Schilddrüsenkarzinom

n - Anzahl

N+ - Lymphknoten positiv

N0 - Lymphknoten negativ

NX - Lymphknoten unklar

ng - Nanogramm

OP - Operation

PE - Probeexzision

pg - Pikogramm

PET - Positronen-Emissions-Tomographie

PHEO - Phäochromozytom

PHPT - Primärer Hyperparathyreoidismus

R0 - Resektion die mikroskopisch im Gesunden ist

R1 - Resektion die nur makroskopisch im Gesunden ist

RET - rearranged during transfection

SD - Schilddrüse

TNM - Tumor-Nodal-Metastasen Klassifikation

UICC - Union internationale contre le cancer

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

V.a. - Verdacht auf

2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für erhöhtes CEA-Serumlevel [22]	17
Tabelle 2: T-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010)	18
Tabelle 3: N-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010)	19
Tabelle 4: M-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010).....	19
Tabelle 5: Aktuelle UICC-Klassifikation 7. Auflage (seit 01.01.2010)	20
Tabelle 6: Verteilung der hereditären Krankheitsvarianten mit Altersverteilung bei ED.	36
Tabelle 7: Mutationslocus und entsprechende Risikoklassifizierung	37
Tabelle 8: Präoperativer Kenntnisstand über das MTC und Alter bei ED	39
Tabelle 9: Übersicht über Primäreingriffe	41
Tabelle 10: Übersicht über Primäreingriffe bei aktuell klinisch rezidivfreien Patienten ..	42
Tabelle 11: Übersicht über Primäreingriffe von verstorbenen Patienten.....	43
Tabelle 12: Mindestens T- oder N-Stadium bekannt (entsprechend der zur ED gültigen Klassifikation)	43
Tabelle 13: Aktuelles Calcitonin in Relation zum T-Stadium bei ED.....	46
Tabelle 14: Eingriff bei Primäroperation in Relation zum aktuellen Calcitoninwert	47
Tabelle 15: Anzahl OPs je Patienten im Vergleich mit den aktuellen Calcitoninwerten .	47
Tabelle 16: Mutationslocus im Vergleich mit den aktuellen Calcitoninwerten.....	48
Tabelle 17: Ausdehnung der Primär-Op und Anzahl der Gesamteingriffe	53
Tabelle 18: Komplikationen bei zervikozentralen LADs.....	55

2.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der LK-Kompartimente	20
Abbildung 2: Überleben von verstorbenen Patienten	49
Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums.....	50
Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit des N-Stadiums	51

3. Einleitung

3.1 Grundlagen des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein von den C-Zellen bzw. parafollikulären Zellen der Schilddrüse ausgehender Tumor. Diese neuroendokrinen Zellen sezernieren das Hormon Calcitonin, welches als Tumormarker und Verlaufsparmeter für das MTC gemessen wird [1, 2].

Calcitonin ist ein Polypeptid-Hormon, dessen Hauptaufgabe die Reduktion von Calcium im Blut ist. Hierbei antagonisiert es den Effekt von Parathormon, welches von den Nebenschilddrüsen sezerniert wird. Der Effekt von Calcitonin auf den Knochenumbau besteht in der Inhibition von Osteoklasten, wodurch die Knochenresorption und Calcium-Freisetzung reduziert werden. Des Weiteren werden die Aufnahme und die Verwertung von Calcium im Knochenbau gefördert. Physiologischerweise wird Calcitonin über den Calciumspiegel im Blut reguliert. Hohe Calciumwerte bewirken eine Stimulation der C-Zellen, niedrige Calciumwerte inhibieren die Aktivität der parafollikulären Zellen [3].

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom hat einen Anteil von 5-10 % am Aufkommen aller Schilddrüsenkarzinome [4]. Grundsätzlich wird zwischen sporadischen und erblich bedingten Formen unterschieden. Während der Anteil der sporadisch auftretenden Karzinome 75 % beträgt, liegt der Anteil der erblich bedingten Karzinome bei 25 % [5, 6]. Ursächlich für die erblich bedingte Form ist eine Keimbahnmutation im rearranged during transfection (RET)-Protoonkogen. Die Häufigkeit von multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) 2 wird mit etwa 500-1000 betroffenen Familien weltweit angegeben. Dabei liegt der grösste Anteil mit 80 % bei dem Subtyp MEN 2A [7].

Im Vergleich zu anderen Schilddrüsentumoren unterscheidet sich das MTC, abgesehen davon, dass die Genese von C-Zellen ausgeht, wie folgt:

- Es erfolgt eine frühe Metastasierung in die lokoregionären LK.
- Calcitonin ist ein sensibler und spezifischer Tumormarker, da er nur von den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert wird. Eine Erhöhung dieses Wertes entsteht ansonsten nur durch Akkumulation bei Nierenversagen.
- Radioaktives Iod wird von C-Zellen nicht aufgenommen, eine Radioiodtherapie ist somit nicht sinnvoll. Der Tumor ist im kurativen Sinne nicht sensitiv für eine

Bestrahlung oder eine Chemotherapie, eine chirurgische Intervention ist die einzige verfügbare kurative Therapie.

- Trotz nachgewiesener Fernmetastasen wird in der Regel eine relativ lange Überlebenszeit mit milder Symptomatik beobachtet [8].

3.1.1 RET Funktion und Mutation

Das RET-Protoonkogen kodiert einen single-pass transmembranen Rezeptor, welcher zur Familie der Tyrosin-Kinasen gehört. Eine Bindung des entsprechenden Liganden führt zu einer Dimerisierung und Auto-Phosphorylierung. Diese Auto-Phosphorylierung führt zu der Fähigkeit, Adaptermoleküle zu binden, wodurch eine intrazelluläre Signalkaskade aktiviert wird. Das RET-Protoonkogen wird normalerweise nur von wenigen ausgewählten Zelltypen exprimiert, unter anderem den parafollikulären Zellen. Die Mutation von RET spielt eine grundlegende Rolle bei der Initiierung der MTC Tumorgenese [9].

Das RET-Protoonkogen besteht aus 21 Exons, die sich über 60 Kilobasen verteilen. Das Genprodukt ist eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase mit einer Cystein-haltigen extrazellulären Domäne [10].

Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen sind am häufigsten im Exon 10, 11 und 13 bis 16 lokalisiert. Missense-Mutationen an einem der sechs Cystein-Codons (609, 611, 618, 620, 630 an Exon 10 und 634 an Exon 11) resultieren in der Veränderung des extrazytoplasmatischen Cysteins, welches in der Folge durch eine andere Aminosäure ersetzt wird und für die Mehrzahl der MEN 2 Syndrome verantwortlich ist. Das isolierte familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC) wird in der Regel durch eine Mutation der ersten Tyrosin-Kinase-Domäne verursacht. MEN 2B ist in den meisten Fällen durch eine Punktmutation des Methionin im Exon 16 (Codon 918) des intrazellulären Anteils des Tyrosin-Kinase-Rezeptors verursacht welche eine ligandenunabhängige Aktivierung verursacht [11].

Seit 1993 ist die Signifikanz der RET-Mutation im Zusammenhang mit der Entstehung des MTC bekannt [12]. Ein genetisches Screening für die RET-Mutation ist insbesondere bei dieser Krankheit seitdem ein viel genutztes diagnostisches Mittel, besonders im Falle von asymptomatischen Mutationsträgern. Dadurch ist eine frühzeitige Diagnose bei Patienten aus Risikofamilien möglich geworden, und dieses hat die Therapieergebnisse der Patienten stark verbessert [13]. Physiologischerweise wird RET in sehr eng regulierten Grenzen exprimiert. Eine besonders hohe Expression

findet sich während der frühen Entwicklung der Niere, der neuronalen Entwicklung und der Entwicklung der Schilddrüse. Zu den Hauptaufgaben zählen die Zelldifferenzierung, das Zellwachstum und die Induktion von Apoptose [14].

3.1.2 Subtypen des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Die hereditäre Form kann als isoliertes medulläres Schilddrüsenkarzinom als FMTC auftreten oder im Zusammenhang mit einem MEN 2. Das MEN 2 Syndrom wird in 2A und 2B unterteilt [15]. Die häufigste Form des MEN 2 Syndroms ist der Subtyp 2A. Die charakteristische Trias für dieses Syndrom besteht aus einem MTC, einem Phäochromozytom und einem primären Hyperparathyreoidismus (PHPT). Die Keimbahn-RET-Mutation muss zur Diagnosesicherung nachgewiesen werden. 90 % der Genträger mit MEN 2A entwickeln ein MTC, 57 % entwickeln ein unilaterales oder bilaterales PHEO und 15-30 % entwickeln einen PHPT [16]. Die Differenzierung zwischen FMTC und MEN 2A ist schwierig und wird in der Regel von dem familiären Auftreten der oben genannten MEN 2A assoziierten Erkrankungen abhängig gemacht. Weiterhin tritt das isolierte FMTC später auf und hat eine geringere Penetranz im Vergleich zum MTC beim MEN 2A. Genetisch zeigt sich eine Tendenz für das Auftreten eines FMTC bei Mutationen in den Codons 609, 611, 618 und 620 in Exon 10, Codon 768 in Exon 13, und Codon 804 im Exon 14. Für das MEN 2A Syndrom findet sich eine Mutationshäufung von Cystein in den Codons 609, 611, 618, und 620 im Exon 10. Die häufigste Mutation tritt im Codon 634 im Exon 11 von RET auf. Im Zusammenhang mit der genetischen Analyse hat sich die Einteilung in 3 Risikolevel etabliert, wobei Level 3 als `high risk` gewertet wird. Das Entartungsrisiko ist dann am höchsten.

- Level 1 Mutationen entsprechen Codons 609, 768, 790, 791, 804 und 891
- Level 2 Mutationen entsprechen Codons 611, 618, 620 und 634
- Level 3 Mutationen entsprechen Codons 883 und 918

Die therapeutische Relevanz dieser Einteilung wird im Verlauf erläutert.

MEN 2B ist die aggressivste Formvariante von MEN 2. Dies ist vor allem bedingt durch das frühe Auftreten der assoziierten Krankheiten. MEN 2B ist ebenfalls mit einem PHEO, einer Ganglioneuromatose und einem marfanoiden Habitus assoziiert, tritt jedoch nicht im Zusammenhang mit einem PHPT auf. Häufige Erstsymptome sind Erbrechen, Dehydratation sowie intestinale Obstruktionen [16]. Diese Symptome

entstehen vermutlich durch die erhöhte Sekretion von unter anderem Somatostatin, Proopiomelanocortin, gastrin-releasing Peptide, Kininen, Serotonin und Histaminasen. Diese Genprodukte werden normalerweise nicht oder höchstens in geringem Maße durch C-Zellen sezerniert. Im Falle einer Mutation steigt die Produktion dieser symptomverursachenden Genprodukte [17]. Häufig wird die Diagnose auch erst nach dem Auftreten eines metastasierten MTC gestellt.

Die RET-Mutation führt zu einer Überaktivität des RET-Proteins in jedem Gewebe, in dem RET exprimiert wird.

3.1.3 Prognose

Die 10-Jahres-Überlebensrate aller MTC-Patienten beträgt je nach Literatur 75 %. Bei einer initial auf die Schilddrüse begrenzten Erkrankung liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 95 % [15]. Prognostisch bedeutsame Faktoren sind laut Literatur das Alter bei Diagnosestellung, die Ausdehnung des primären Tumors, der Lymphknotenbefall sowie Fernmetastasen. Eine Unterteilung der Patienten nach der TNM-Klassifikation führt zu einer stadienabhängigen 10-Jahres-Überlebensrate von 100 %, 93 %, 71 % sowie 21 % für die Stadien I – IV [16]. Eine nähere Erläuterung der Stadien findet sich in Tabelle 5, Seite 20. Die Bedeutung dieser Stadieneinteilung zeigt sich in der Wahrscheinlichkeit an der Erkrankung zu versterben. Vor allem Patienten im Stadium IV sind aufgrund des bereits fortgeschrittenen Tumorwachstums mit einer besonders schlechten Prognose zu beurteilen [18]. Prognostische Bedeutung für die zu erwartende Tumormasse hat insbesondere die Bestimmung des Calcitoninwertes [19]. Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor hat die Bestimmung des Carcino-Embryonalen Antigens (CEA) an Bedeutung gewonnen. Als membrangebundenes Protein ist es weniger zur Früherkennung geeignet. In der Regel führt die Detektion von erhöhten CEA-Werten zur Abklärung von gastrointestinalen (GI) Tumoren, da es sich hier bisher als Tumormarker bewährt hat [16]. Dieses Vorgehen basiert auf der absoluten Häufigkeit von GI-Tumoren, die weit über der Inzidenz vom MTC liegt. Im Falle eines MTC scheint die Höhe des gemessenen CEA-Wertes mit Tumoraggressivität, größerem Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und systemischen Metastasen zu korrelieren.

Insgesamt besteht laut Literatur eine enge Verbindung zwischen der Höhe der Biomarker und der Tumormasse. Die Höhe der Tumormarker korreliert ebenfalls mit der Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen. Eine besonders enge Beziehung zeigt

sich hier in der Abhängigkeit des basalen Calcitonin zur Tumormasse [21]. Abgesehen von GI-Tumoren und dem MTC kann der CEA-Wert bei vielen weiteren benignen und malignen Prozessen unspezifisch erhöht sein (Tabelle 1), daher empfiehlt sich die Bestimmung nicht in der Primärdiagnostik [22].

Tabelle 1: Ursachen für erhöhtes CEA-Serumlevel [22]

Benigne	Maligne
Rauchen	Kolorektal
Infektionen	Pankreas
Pankreatitis	Magen
Entzündliche Darmerkrankungen	Lunge
Leberzirrhose	Mamma
Benigne Tumoren von Leber, Pankreas, GIT	Neuroendokrine Tumoren (inkl. MTC)
Post-Chemo/Radiatio	C-Cell Hyperplasie (CCH) (Präkanzerose des MTC)

3.2 Tumorstadien

Die Einordnung des Tumors in ein Stadium nach TNM-Klassifikation erfolgt wie bei anderen Tumoren gemäß der Ausdehnung des Primärtumors, lokoregionären Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen. Für die Bestimmung der T-Kategorie siehe Tabelle 2, Seite 18.

Tabelle 2: T-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010)

T0	Kein Tumor vorhanden
T1	Größter Durchmesser unter 2 cm sowie Limitierung auf die Schilddrüse
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor-Durchmesser größer als 2 cm aber weniger als 4 cm sowie Begrenzung auf die Schilddrüse
T3	Tumor größer als 4 cm im Durchmesser oder beliebige Größe des Tumors bei minimaler Ausbreitung außerhalb des Schilddrüsengewebes
T4a	Tumor jeglicher Größe, welcher sich über die Kapsel der Schilddrüse hinaus in das subkutane Weichgewebe, den Larynx, die Trachea oder den Nervus laryngeus recurrens ausbreitet
T4b	Tumor, der die prävertebralen Faszien, die Arteria carotis oder die mediastinalen Gefäße infiltriert

Der Lymphknotenbefall wird mit N verschlüsselt - regional steht hier für das zentrale, laterale und obere mediastinale Lymphknotenkompartiment. Die Einteilung erfolgt entsprechend Tabelle 3, Seite 19.

Tabelle 3: N-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010)

Nx	Keine Klassifizierung möglich
N0	Keine regionalen Lymphknoten-Metastasen vorhanden
N1	Regionale Lymphknoten-Metastasen
N1a	Metastasen bis Level IV, entspricht prätrachealen, paratrachealen und präalaryngealen Lymphknoten
N1b	Metastasen zu ipsilateral, bilateral oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

Fernmetastasen entsprechen dem M in der Klassifikation, zur Klassifizierung siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: M-Stadium nach aktueller TNM-Klassifikation (gültig ab 2010)

Mx	Keine Klassifizierung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

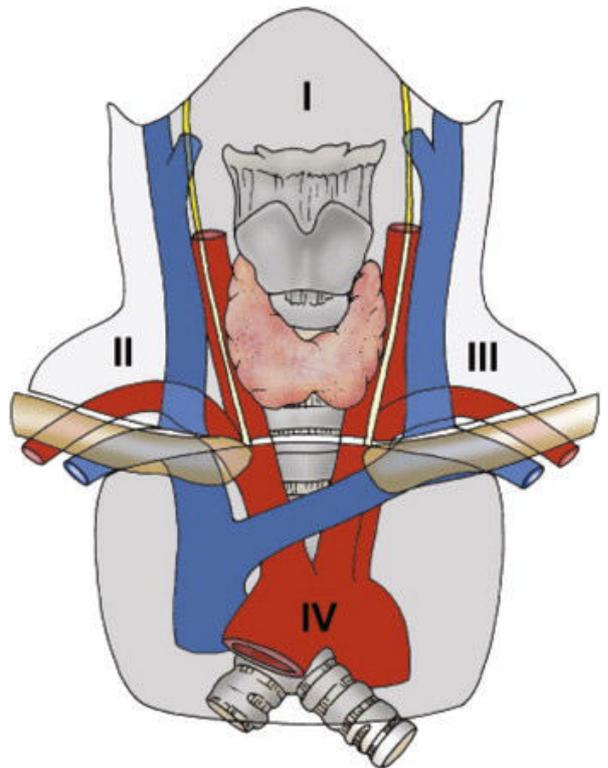
Mit der Einordnung der Tumorcharakteristika in die beschriebenen Gruppen wird ein Staging vorgenommen, welches für die Prognose sowie für das weitere Vorgehen von hoher Relevanz ist.

Details zum Staging sind Tabelle 5, Seite 20 zu entnehmen.

Tabelle 5: Aktuelle UICC-Klassifikation 7. Auflage (seit 01.01.2010)

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IVA		Stadium IVB	Stadium IVC
T1	T2 T3	T1-3	T1-3	T4a	T4b	Jedes T
N0	N0	N1a	N1b	jedes N	jedes N	jedes N
M0	M0	M0	M0	M0	M0	M1

Eine grundsätzliche Umklassifizierung von T1 und T2 Tumoren ist seit 2002 durch die UICC propagiert worden. Der Grenzwert wurde von 1 cm auf 2 cm angehoben. Ein Tumor mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe) wäre nach alter Klassifikation in ein T4 Stadium gefallen, aktuell klassifiziert man solche Tumoren als T3. Dies erschwert den Vergleich von älteren mit neuen Daten. Weltweit wurde diese neue Klassifikation nicht gleichmäßig angenommen, sodass ein Vergleich von internationalen Daten problematisch ist [23]. Die aktuelle Auflage entspricht Auflage 7 (siehe Tabelle 5). Diese wurde 2010 eingeführt - im Vergleich zur 6. Auflage hat sich Folgendes geändert: Patienten mit T3N0M0 werden nicht mehr als Stage III sondern als Stage II gewertet. Ebenfalls neu wird T1 nun in T1a (Tumor <1 cm beschränkt auf die Schilddrüse) und T1b (Tumor >1 cm beschränkt auf die Schilddrüse) subklassifiziert

**Abbildung 1: Graphische Darstellung der LK-Kompartimente**

[24]. In unserem Patientenkollektiv wurde aufgrund der breiten Streuung des Datums der ED keine einheitliche, sondern die jeweils bei ED gültige Klassifikation verwendet.

3.3 Klinische Manifestation und Lymphknotenkompartimente

Klinisch auffällig werden Patienten in der Regel mit tastbaren Schwellungen des Halses als Ausdruck von Lymphknotenmetastasen. Wegen des hohen Anteils hereditärer Tumoren sollte bei Nachweis eines MTC immer eine RET-Mutationsanalyse erfolgen, um bei Nachweis einer Mutation beim Indexpatienten ein MTC bei Familienangehörigen bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome zu diagnostizieren. Der Begriff Indexpatient beschreibt in diesem Fall jene Person eines Stammbaumes, bei der das MTC erstmalig diagnostiziert worden ist [25]. Lymphknotenmetastasen sind häufiger bei Patienten mit großem Tumor und deutlich erhöhtem Calcitonin sowie CEA festzustellen [26]. Lymphknotenmetastasen sind aufgrund der frühen Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufig. Eingeteilt werden die lokoregionären Lymphknoten im Folgenden anhand von Kompartimenten:

- Zervikozentral I
- Rechts zervikolateral II
- Links zervikolateral III
- Mediastinal IV

In Bezug auf die graphische Darstellung (Abb. 1, Seite 20 [6]) der Lymphknotenareale ergibt sich: Als Kompartiment I bezeichnet man das zervikozentral gelegene Areal, Kompartiment II befindet sich zervikolateral rechts. Kompartiment III entspricht dem linken zervikolateralen Bereich, und Kompartiment IV bezieht sich auf mediastinale LK. Das zervikozentrale Kompartiment ist als ein Bereich definiert, der sich kranial bis zum Zungenbein erstreckt. Der kaudale Rand wird anhand der V. brachiocephalica definiert. Lateral wird das Kompartiment durch die A. carotis begrenzt. Die zervikolateralen Kompartimente reichen kranial bis zum Processus mastoideus. Am kaudalen Rand werden sie durch die V. subclavia begrenzt. Medial wird dieses Areal durch die V. jugularis, lateral durch den Musculus trapezius beschränkt. Das mediastinale Kompartiment erstreckt sich von der V. brachiocephalica zur Bifurcatio tracheae [27]. Weltweit existieren verschiedene, miteinander konkurrierende Klassifikationen zur Einteilung der LK-Kompartimente. Diese weltweiten Unterschiede vermindern die Vergleichbarkeit der jeweiligen Ausgangssituation der Patienten [23].

3.4 Metastasierung und klinische Darstellung der Metastasen

Fernmetastasen werden bei 10-15 % der Patienten bei ED gefunden. Typische Lokalisation für Fernmetastasen des MTC sind, sortiert in abnehmender Häufigkeit: Lunge, Leber, Knochen und das Gehirn [28]. Wesentlich weniger häufig finden sich Metastasen in der Brust und der Haut [29]. Bei hohen Calcitoninwerten ist als Initialsymptom Durchfall oder eine Flushsymptomatik möglich. Weniger häufig zeigen sich paraneoplastische Syndrome wie ein Cushingsyndrom. Diese werden in seltenen Fällen von anderen Peptidhormonen verursacht, die von den Tumorzellen sezerniert werden können [11].

Insgesamt 15 % der klinisch auffälligen Patienten zeigen Begleitsymptome wie Husten, Heiserkeit oder Dyspnoe, welche durch lokale Kompression oder Tumordinfiltration mit konsekutiver Recurrensparese entstehen.

3.5 Diagnostik und postoperative Kontrolle

Zur genaueren Klassifizierung des palpablen Knotens der Schilddrüse bzw. der auffälligen LK-Schwellung wird zunächst eine Sonographie, dann gegebenenfalls auch eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Da das MTC kein Iod anreichert, erscheint es hierbei als kalter Knoten. Sonographisch können sich Hinweise wie ein echoarmer Knoten, Fehlen eines Halo-Zeichens, Mikroverkalkungen oder Hypervaskularisation des Tumors zeigen. Empfehlungen der European Thyroid Association, das Calcitonin bei Patienten mit unklarem Schilddrüsenknoten zu bestimmen, werden fachgruppenabhängig weniger akzeptiert. Eine Kosteneffektivität dieser Bestimmung konnte in Bezug auf eine Verbesserung des Überlebens in einer US-Studie nachgewiesen werden [20].

Der Tumormarker Calcitonin stellt aufgrund seiner hohen Sensitivität, welche sogar einer Feinnadelpunktion überlegen ist, eine der wenigen Ausnahmen dar, in denen ein Tumormarker als Mittel der Erstdiagnostik herangezogen wird [4]. Der obere Referenzwert dieses Markers ist laborabhängig, liegt aber grundsätzlich für Männer höher als der entsprechende Wert bei Frauen [20]. In wenigen Ausnahmefällen kann durch eine gestörte Nierenfunktion oder eine ektopische Calcitoninproduktion ein erhöhter Calcitoninwert entstehen, welcher nicht auf ein MTC zurückzuführen ist [30]. Falls der Befund eines MTC vor Durchführung einer Computertomographie histologisch nicht

sicher belegt ist, sollte diese aufgrund der ggf. notwendigen Radioiodtherapie im Falle eines anderen SD-Tumors ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. In der CT zeigen sich im Falle eines MTCs charakteristische Verkalkungen der Schilddrüse. Ebenfalls ist durch diese Bildgebung eine Ausbreitungsdiagnostik möglich. Zur Diagnosesicherung kann eine Feinnadelbiopsie durchgeführt werden [31]. Dies wird im Vergleich zu den USA in Europa weniger häufig praktiziert. Der postoperative Verlauf sollte einerseits laborchemisch durch Calcitonin und CEA Bestimmung kontrolliert werden. Erhöhte Werte sollten durch regelmäßige Halssonographien abgeklärt werden. Der Halsbereich als häufigste Rezidivlokalisierung kann so ohne Strahlenbelastung beurteilt werden [13]. Andererseits sind die klinischen Symptome des Patienten zu beachten. Besonders beachtet werden sollten im Verlauf auch die Verdopplungszeiten von Calcitonin und CEA. Eine Verdopplungszeit der beiden Parameter von unter 2 Jahren gilt hierbei als ungünstiger Faktor [19]. CEA ist im Vergleich zum Calcitonin allerdings deutlich weniger sensitiv und spezifisch [18]. Aufgrund der bereits erwähnten prognostischen Aussagekraft sollte der CEA-Wert trotzdem bestimmt werden. Allgemeine Hinweise wie eine neu oder wieder aufgetretene B-Symptomatik in Form von Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber sollten regelmäßig abgefragt werden. Des Weiteren soll zur Ausbreitungsdiagnostik ebenfalls eine Ganzkörper-CT sowie eine Knochenszintigraphie erfolgen. Eine Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie und eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellen weitere diagnostische Optionen dar, zeigen aber beim medullären Schilddrüsenkarzinom keine diagnostische Überlegenheit. Hepatische Metastasen können häufig nur mittels Beurteilung der Leberoberfläche während einer Laparoskopie entdeckt werden. Die in der Regel kleinknotigen MTC-Metastasen stellen sich meist in der konventionellen Bildgebung nicht dar [13]. In bis zu 25 % der Fälle kann man in laparoskopisch diagnostizierten Lebermetastasen die Ursache für postinterventionelle Persistenz von erhöhten Calcitoninwerten finden [5]. Eine weitere diagnostische Option besteht bei Fällen, bei denen der Verdacht auf eine Lebermetastasierung besteht, in der Messung des Calcitonin in den Lebervenen. Aufgrund der stetigen Verbesserung der Bildgebung hat dieses Verfahren an Bedeutung verloren [16]. Der Pentagastrintest wird heute aufgrund seiner geringen Aussagekraft in Relation zu hohen Kosten [32] nicht mehr verwendet. Durchgeführt wurde er in der Vergangenheit zur Detektion okkulten Metastasen bei normwertigem basalem Calcitonin. Chromogranin A, welches vor allem als Marker von verschiedenen

neuroendokrinen Tumoren bekannt ist, hat sich aufgrund seiner geringen Sensitivität von etwa 10 % nicht bewähren können [33].

3.5.1. Calcitoninbestimmung

Das 32 Aminosäuren lange Polypeptidhormon Calcitonin hat eine molekulare Masse von 3,418 Dalton. Die Halbwertszeit entspricht etwa 10 Minuten. Ein geringer Anteil wird direkt im Plasma metabolisiert. Daher sollte eine gewonnene Blutprobe direkt eingefroren werden. Die entsprechende Blutentnahme sollte zur Bestimmung von basalen Werten morgens entnommen werden. Referenzwerte sind in gewissen Grenzen von dem ausgewählten Labor abhängig. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) Plasma Röhrchen werden in diesem Zusammenhang nicht empfohlen. Es besteht die Gefahr, dass die entsprechenden Proben nicht mehr ausgewertet werden können. Eher sollte die Probe in einem Heparin- oder Serumröhrchen gewonnen werden. Die Proben können je nach Herstellerangaben bis zu 15 Tagen bei -20 °C oder im Falle einer Lagerung bei -70 °C sogar für einen längeren Zeitraum verwendet werden. Die Angaben stammen beispielhaft von der Firma Siemens [34].

3.6 Therapie

Wie bereits erwähnt, ist die chirurgische Intervention der einzige kurative Ansatz zur Behandlung des MTC. Alle anderen Therapieformen stellen zurzeit nur palliative Optionen dar. Bei jedem manifesten MTC ist mindestens eine Thyreoidektomie indiziert. Auch im Falle von Fernmetastasen sollten durch eine Thyreoidektomie die lokalen Komplikationen verhindert bzw. reduziert werden. Aufgrund des bei den hereditären Formen häufigen bilateralen und multifokalen Wachstums ist eine beidseitige Entfernung der Schilddrüse notwendig, da eine hereditäre Form des MTC selbst bei fehlendem Mutationsnachweis nie sicher ausgeschlossen werden kann. Das Ziel einer Thyreoidektomie ist die vollständige Resektion von vorhandenem Schilddrüsengewebe [35]. Eine prophylaktische Thyreoidektomie sollte bei Trägern einer Mutation im RET-Protoonkogen durchgeführt werden. Eine diesbezügliche Analyse empfiehlt sich, wenn in der Familie ein MTC aufgetreten ist. Die prophylaktische Thyreoidektomie sollte abhängig vom Risikolevel möglichst vor Schulbeginn durchgeführt werden [36]. Eine Ausnahme stellt hierbei die weniger aggressive Variante bei Level 1 Mutationen dar. Je nach Risikolevel des detektierten Mutationscodons haben sich 3 risikoadaptierte Altersgrenzen für die Indikation zur Operation etabliert. Bei Level 3 Mutationen

(entsprechen Codons 883 und 918) wurde das höchste Entartungsrisiko dokumentiert. Laut Empfehlung sollte eine prophylaktische Thyreoidektomie bis zum Alter von 6 Monaten erfolgen. Bei Level 2 Mutationen (entsprechen Codons 611, 618, 620 und 634) sollte die Thyreoidektomie bis zum Alter von 5 Jahren durchgeführt werden. Die Aggressivität und Penetranz bei Level 1 Mutationen (entsprechend Codons 609, 768, 790, 791, 804 und 891) sind geringer. Mit der Entwicklung eines MTC ist, sofern es überhaupt auftritt, erst im Verlauf des Lebens zu rechnen. Die Frage der prophylaktischen Thyreoidektomie sollte in diesen Fällen individuell geklärt werden [13]. Der Wert einer Lymphknotendissektion ist in diesem Zusammenhang nicht endgültig geklärt.

Aufgrund der frühen Metastasierungstendenz des manifesten MTC in die lokoregionären Lymphknoten ist eine Lymphadenektomie obligater Bestandteil des Therapieplans. Nach der Definition der UICC gehören die zervikalen und die oberen mediastinalen Lymphknoten zu den lokoregionären Lymphknoten der Schilddrüse. Aufgrund der besonderen Abflussverhältnisse der Lymphe in der Schilddrüse, die eine direkte Verbindung zwischen den beiden Lappen erlaubt, erklärt sich die Tatsache, dass der Abfluss direkt ins zervikozentrale, aber auch zervikolaterale Kompartiment erfolgen kann. Lymphknotenmetastasen können theoretisch also in seltenen Fällen ebenfalls in Kompartiment II und/oder III auftreten, auch wenn Kompartiment I nicht betroffen ist. Diese physiologischen Grundlagen haben zu zwei etablierten Methoden der Behandlung geführt. Bei der radikalen Methode wird initial eine zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt. Beim stadienadaptierten, sequentiellen Vorgehen, wird zunächst eine zervikozentrale Lymphadenektomie und erst bei postoperativer Persistenz beziehungsweise bei einem Anstieg des Tumormarkers die Ausräumung weiterer Kompartimente durchgeführt. Hierbei wird zunächst eine Operation des ipsilateralen, und bei weiterer Persistenz des Tumormarkers des kontralateralen zervikolateralen Kompartiments durchgeführt. Bei weiterbestehender Calcitoninerhöhung wird schließlich auch das mediastinale Kompartiment einer LAD zugeführt [36].

Von Kloos et al [16]. wurde 2009 eine umfassende Leitlinie zum Management von MTC-Patienten publiziert. Für MTC-Patienten mit limitiertem, lokal metastasiertem Tumor wird hier eine Thyreoidektomie mit zervikozentraler LAD empfohlen. Wenn regionale LK im zentralen und lateralen Kompartiment metastasensuspekt sind, sollte neben dieser Therapie ebenfalls eine laterale LAD durchgeführt werden. Im Falle von

Fernmetastasen wird unspezifisch ein weniger aggressives Prozedere im Halsareal empfohlen. Das Ziel ist in diesen Fällen eine Schonung der Strukturen, die für die Sprache, das Schlucken und den Calciumhaushalt verantwortlich sind.

Die Ursache für die Vermutung, dass ein sequentielles Vorgehen zu einem gleichen oder besseren Outcome führt, ist die Annahme, dass mit der Ausweitung der Lymphadenektomie die Morbidität steigt [37]. Falls initial manifeste Lymphknotenmetastasen im zervikolateralen oder mediastinalem Kompartiment nachweisbar sind, werden diese auch bei dem sequentiellen Therapieplan während der ersten Operation entfernt [36]. Alle vorangegangenen Therapieoptionen fallen in die Kategorie ‚systematische LAD‘. Weiterhin wird in der Literatur mit dem Begriff ‚Berry-picking‘ ein Vorgehen bezeichnet, in dem nur auffällige LKs entfernt werden [38]. Als kurative Option sollte dies nicht gesehen werden. Die Auswertung von 2033 Patientendaten im Rahmen einer Studie, die in den USA durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass trotz verfügbaren stadiengerechten Empfehlungen zur Therapie nur 59 % der Patienten, die nach Leitlinien eine Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie hätten erhalten sollen, diese auch bekommen haben. Bei 25 % wurde nur eine Thyreoidektomie durchgeführt, 13 % wurden einer partiellen Thyreoidektomie zugeführt, und 3 % wurden nicht operiert [39].

Auch in palliativen Situationen wird eine chirurgische Intervention häufig angestrebt. Dies erklärt sich einerseits durch den Effekt, den eine Verringerung des Calcitonins auf den Organismus hat. Andererseits werden aber auch bei Lokalrezidiven die lokalen Komplikationen wie Luftnot verringert. Der Abfall des Calcitoninlevels führt insbesondere zu einem Sistieren der symptomatischen Diarrhöen, unter denen diese Patienten oft leiden [8].

Zu den eingriffsspezifischen Komplikationen zählen die Verletzung des paarigen N. laryngeus recurrens mit resultierender temporärer oder permanenter Heiserkeit oder Atembeschwerden sowie Hypoparathyreoidismus bei Verletzung der Nebenschilddrüsen [8]. Weiterhin können Verletzungen der Nn. accessorius, hypoglossus und vagus sowie postoperative Chylusfisteln entstehen.

Das Vorgehen bei bekannten Fernmetastasen verfolgt palliative Ziele. Die Metastasierung, insbesondere pulmonal, zeigt sich meistens diffus und auf beide Lungen verteilt. Ein chirurgisches Vorgehen ist hier in der Regel nicht möglich. Bei Knochenmetastasen kann die operative Stabilisierung notwendig werden. Lebermetastasen können in geeigneten Fällen durch eine Chemoembolisation

behandelt werden. Dies fällt aber auch in die Kategorie der palliativen Therapien. Ansonsten beschränkt sich die Therapie des fernmetastasierten MTC vor allem auf eine Linderung der Symptomatik [17].

Neue, auf aktuellen Fortschritten der molekularen onkologischen Therapieformen basierende Therapieansätze verfolgen die Inhibition des aktivierten RET-Protoonkogens. Dies scheint der vielversprechendste nicht-invasive Ansatz zu sein. Allerdings wird auch die Angiogenesehemmung des MTC mit VEGF-Inhibitoren und Multitarget-Kinase-Inhibitoren evaluiert [40]. Bisher konnte vor allem für Axitinib, einen VEGFR-Inhibitor ohne bekannten Effekt auf die RET-Aktivität, ein Ansprechen beobachtet werden [29]. Aufgrund der langsamen Progredienz der Krankheit ist es schwierig, den Status ‚stable disease‘, als Therapieerfolg der applizierten medikamentösen Therapie zu werten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, eine lokale External Beam Radiation Therapy durchzuführen. Diese externe Bestrahlung des Tumors führt aber anscheinend nicht zu einer Überlebensverlängerung, die Behandlung ist also als palliative Therapieoption zu sehen. Eine lokale Kontrolle kann kurzfristig erreicht werden, diese ist allerdings nicht von Dauer [41].

3.7 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Erfolg der operativen Therapiestrategie bei Rezidiven und Persistenz von MTCs zu bewerten. Insbesondere aufgrund des langsamen Fortschreitens dieser Tumorentität stellt sich die Frage, ob die Patienten von erneuten Eingriffen im Sinne einer Heilung oder Lebensverlängerung profitieren können. Dieses entspricht im besten Fall der biochemischen Heilung der Patienten. Neben dem klinischen Aspekt einer Heilung wird damit eine dauerhafte Normalisierung der Laborwerte im Rahmen des angestrebten Referenzbereiches erzielt. Andere Studien, wie die der Autoren Kebebew et al. [2] mit kleineren Patientenzahlen und kürzeren Follow-up Zeiten haben aber auch gezeigt, dass die Senkung des Calcitoninspiegels mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeitsreduktion für die Entwicklung von Fernmetastasen einhergeht. Ebenfalls soll der Vergleich des sequentiellen operativen Therapieansatzes mit anderen operativen Therapiestrategien angestrebt werden. Die stadienadaptierte Ausräumung der einzelnen Kompartimente wird von der Chirurgischen Klinik I (Direktor: Prof. Dr. H. J. Buhr), Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, propagiert. Diesbezüglich wurden Krankheitsverläufe und aktueller Rezidivstatus bereits ausgewertet. Auf diese

Daten wird im Verlauf teilweise Bezug genommen. Die entsprechende Auswertung wurde von Charlotte König [42] durchgeführt und das dabei untersuchte Patientenkollektiv bestand ausschließlich aus Patienten, die primär am Universitätsklinikum Benjamin Franklin oder an der Uniklinik HD nach überwiegend sequentiellm Therapieansatz behandelt worden sind.

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten sollen zur Beurteilung folgender Probleme beitragen:

- Wertigkeit von Rezidivoperationen
- Heilungschancen bei unterschiedlicher Anzahl an Operationen
- Bedeutung der Ausdehnung des Ersteingriffes für die Heilungschancen
- Komplikationen durch Primär- und Rezidiveingriffe

4. Patienten & Methodik

4.1 Kriterien zur Patientenauswahl

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht ausschließlich aus Patienten, die aufgrund eines Rezidivs oder einer Persistenz ihres MTCs mindestens einmal in Berlin / Heidelberg therapiert worden sind. Die Primäroperation erfolgte in einem anderen Krankenhaus. Dieses Kriterium ergibt sich durch die Betreuung der beobachteten Patienten durch Herrn Prof. Dr. H.J. Buhr während seiner Tätigkeit als Oberarzt an der Universitätsklinik HD bzw. als Chefarzt am Universitätsklinikum Benjamin Franklin. Einschlusskriterien dieser Studie sind folglich:

- Manifestes medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Primäre Operation in einem auswärtigen Krankenhaus
- Rezidivoperation an der Uniklinik HD oder am Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Das Ziel der Untersuchung besteht darin, die jeweiligen durchgeführten Therapien miteinander zu vergleichen. Die Konsequenzen eines zurückhaltenden bzw. eines aggressiven Vorgehens bei Erstoperation sollen verglichen werden. Die Erfolgsaussichten auf Heilung bzw. eine Verbesserung des Überlebens durch fortlaufende Interventionen sollen ebenfalls eruiert werden. Zu dem Patientenkollektiv gehören auch Patienten, bei denen keine der für das MTC empfohlenen Vorgehensweisen angewendet wurde.

4.2 Studienaufbau

Insgesamt umfasst das ausgewertete Patientenkollektiv die Krankengeschichten von 132 Patienten. Nach Einschlusskriterien ergibt sich eine Gruppe von 104 Patienten. Die primäre Operation der Schilddrüse wurde bei diesen Patienten an einer auswärtigen Klinik durchgeführt. Um den Therapieerfolg zu quantifizieren, wurden mehrere Verlaufsparemeter als relevant eingestuft. Eingeschlossen wurden Patienten, die zu einer Komplettierungsoperation bei zunächst auswärtig begonnener Therapie oder zu einer Rezidiv-Operation vorstellig wurden. Eine im weiteren Verlauf auswärtig

fortgesetzte operative Therapie ist kein Ausschlusskriterium. Der Therapieerfolg wurde anhand folgender Kriterien bewertet:

- Gesamtüberleben / rezidivfreies Überleben
- Rezidivstatus (klinisches / biochemisches Rezidiv)
- Calcitoninspiegel
- Anzahl weiterer Operationen (Schilddrüse sowie Lymphadenektomien)
- Verlauf von OP-Komplikationen
- Rezidivlokalisationen / Fernmetastasen

Zu Beginn der Arbeit wurden zunächst die zu den Einschlusskriterien passenden Patienten aus allen aufgrund eines MTC von Prof. Dr. Buhr therapierten Patienten ausgewählt. Hierzu wurden entsprechende Akten der Allgemeinchirurgischen Klinik des CBF und der Uni HD ausgewertet. Verwendet wurden hierbei vor allem OP-Berichte, Arztbriefe, histopathologische Befunde und Laborblätter. Durch schriftliche sowie telefonische Befragung von Hausärzten und Patienten sollte bei einem möglichst großen Teil des Befragungskollektivs evaluiert werden, ob im Verlauf weitere Operationen notwendig waren, und insbesondere wie sich der aktuelle Redizivstatus verhält.

4.3 Datenerhebungsbogen

Zur Erfassung der Daten wurden ein vorkonzipierter Erhebungsbogen und eine dem Bogen angepasste Microsoft Accesstabelle verwendet. Jedem Patienten wurde dazu eine Nummer zugeordnet, welche fortlaufend auf den mehrseitigen Erhebungsbögen vermerkt wurde. Der hierfür verwendete Anamnesebogen enthält persönliche Angaben des Patienten wie Vorname, Nachname, ggf. Geburtsname, Geburtsdatum, Körpergröße und das Körpergewicht. Insbesondere das Körpergewicht kann als Hinweis für einen reduzierten Allgemeinzustand bei Tumorerkrankungen sprechen. Dokumentiert wurden Datum der Erstdiagnose (ED) sowie das hieraus resultierende Alter des Patienten bei ED. Als Zusammenfassung zum aktuellen Krankheitsstand des Patienten wurde der Status als lebend oder verstorben, ggf. mit Todesursache und -datum, erhoben. Der Rezidivstatus wurde durch die Unterteilung in Lokalrezidiv bzw.

Fernmetastasen klassifiziert. Abschließend wurden die aktuelle Adresse sowie der derzeitige behandelnde Hausarzt erfasst. Der zweite Abschnitt dokumentiert Informationen über die Erstmanifestation des MTC. Abgefragt wurden Symptome bei ED sowie die Familienanamnese für ein MTC. Ebenfalls wurden solche Krankheiten dokumentiert, die im Falle einer genetischen Mutation im Rahmen eines MEN 2A oder MEN 2B auftreten können. Im dritten Abschnitt wurden auf die primäre Operation bezogene Daten erhoben. Das OP-Datum, das durchführende Krankenhaus, die Art der durchgeführten Operation (limitierte Resektion, Thyreoidektomie, LAD zentral, LAD lateral (alle jeweils rechts/links/beidseits) ggf. LAD mediastinal). Die Ursache für die initiale Operation, der präoperative Kenntnisstand über die Erkrankung sowie Komplikationen wurden ebenfalls dokumentiert. Ob das Resektat einer R0- oder R1/R2-Resektion entsprach und wann ggf. nachreseziert wurde, wurde ebenso vermerkt. Als mögliche Komplikation (jeweils nein/temporär/permanent) wurden ein Hypoparathyreoidismus sowie eine Recurrensparese rechts/links mit konsekutiver Heiserkeit erfasst. Weniger häufige Komplikationen wurden ebenfalls erfragt und erfasst. Folgend wurde das Tumorstadium erhoben. Eine Einteilung von T1 bis T4 bzw. normale Schilddrüsenhistologie oder CCH wurde vorgenommen. Eingeteilt wurde anhand der zum Zeitpunkt der ED aktuellen Klassifikation. Zur Erläuterung der aktuellen und alten UICC Klassifikation siehe Kapitel 3.3. Aufgrund des weniger detailliert beschriebenen Ausbreitungsmusters des Tumors wird in der Studie keine Differenzierung zwischen T4a und T4b Tumoren vorgenommen. Beide werden als T4 beschrieben. Wie in der Einleitung erläutert, entspricht die aktuelle Klassifikation der überarbeiteten UICC Version von 2010. Die Primäroperationen der Patienten fallen allerdings in einen Zeitraum von 1970 bis 2005, nur zwei Primäroperationen fanden nach der Einführung dieser neuen Klassifikation statt. Da bei den meisten älteren Datensätzen lediglich der Hinweis über das damalige TNM-Stadium, nicht aber detaillierte Informationen über Tumorgröße oder LK Infiltration bekannt ist, konnte keine einheitliche Übertragung vorgenommen werden. Des Weiteren wurde das Lymphknotenstadium ausgewertet. Fernmetastasen bei Diagnosestellung, Resektionsränder sowie eine ggf. durchgeführte Nachresektion wurden erfasst. Der MTC relevante Verlaufspareseparameter Calcitonin wurde anschließend dokumentiert. Anhand der jeweiligen Normwerte des ausgewerteten Labors konnte der Wert als pathologisch oder normal eingeschätzt werden. Aufgrund unterschiedlicher Standards der Labore, welche die Blutwerte der deutschlandweit operierten Patienten ausgewertet

haben, konnte hier bei zum Teil fehlenden Angaben über den jeweiligen Referenzwert nicht immer eine sichere Aussage über den pathologischen Wert des Parameters getroffen werden. Der heute weitverbreitete Standard von 10 pg/ml [19] war vor einigen Jahren aufgrund wesentlich geringerer Detektionslevel nicht praktikabel. Werte von über 100 pg/ml können aber immer als sicher pathologisch bewertet werden. Bevor abschließend auf gesonderten Bögen der Verlauf bei Rezidiv-Operationen dokumentiert wurde, folgte zunächst eine Übersicht über die zeitliche Zuordnung des Rezidivs, die Anzahl durchgeführter Rezidiv-Operationen sowie Symptome bzw. Laborpathologien, die zu diesem Eingriff führten. In Bezug auf die durchgeführten Operationen wurden inhaltlich die gleichen Daten wie zur Primäroperation erfasst. Als weiterer Parameter wurde im Vergleich zu den Erhebungsbögen das operative Vorgehen als sequentiell oder weniger als sequentiell bewertet. Einem sequentiellen Eingriff entsprach hierbei das Vorgehen einer kompletten Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie bds. als Primäroperation mit konsekutiver Ausräumung weiterer Kompartimente bei Persistenz des Tumormarkers.

4.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung basierte zunächst auf den vorhandenen Akten der Patienten. Die Situation bei Erstdiagnose sowie der Krankheitsverlauf bis zur Vorstellung zur Rezidivoperation in HD/CBF konnte in den meisten Fällen auf diese Art ermittelt werden. Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2009 bis Februar 2012. Die Verlaufsdaten seit der letzten bekannten Rezidivoperation wurden telefonisch erhoben. Anhand der gegebenen Informationen aus alten Krankenakten konnte bei einem Großteil des Patientenkollektivs ein direkter Kontakt oder ein Kontakt zum behandelnden Hausarzt erstellt werden. Bei zwischenzeitlichem Adressenwechsel der Patienten waren zum Teil die Hausärzte nach Rücksprache bereit, die aktuelle Adresse zur Verfügung zu stellen. Aufgrund des langen zeitlichen Verlaufs konnte in mehreren Fällen weder der Patient, noch der damals behandelnde Arzt nachverfolgt werden. Zum Teil war bei Übernahme der Hausarztpraxis ebenfalls der angefragte Patient übernommen worden, so dass die Anfrage zum Verbleib des Patienten ebenfalls an solche Praxen gestellt wurde, die mittlerweile von einem anderen Arzt unter gleicher Adresse geführt werden. In einigen Fällen war auch der Verbleib der Patienten dem ehemals behandelnden Hausarzt unbekannt. Abhängig von der Zustimmung der Patienten wurde die Datenerhebung telefonisch oder aber schriftlich durchgeführt. Die Datenanforderung an die Hausärzte

erfolgte durch ein standardisiertes Anschreiben, in dem um Informationen bezüglich aktueller Calcitoninwerte und erneuter Operationen des Patienten bei möglichem Rezidiv gebeten wurde.

4.5 Datenspeicherung und Auswertung

Alle erhobenen Verlaufsdaten wurden auf eine vorgegebene Microsoft Accesstabelle übertragen, die grundsätzlich den inhaltlichen Aspekten des Anamnesebogens entsprach. Verwendet wurde Microsoft Office Access 2007. Die Erstellung von Tabellen und Diagrammen beruht auf den so erhobenen Daten. Für die Auswertung wurde das Microsoft Access interne Statistikprogramm verwendet. Die einzelnen Unterpunkte der Accesstabelle wurden mittels der im Programm enthaltenen Abfragefunktion zueinander in Relation gesetzt. Weiterhin erfolgte die Datenverarbeitung mit Microsoft Office Excel 2003, SPSS 20.0 (Social Packages Statistical Systems) und dem Online Statistik Programm <http://www.graphpad.com>. Deskriptiv ausgewertet wurden die allgemeinen Angaben zum Kollektiv, die Mutationsverteilung und in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren der aktuelle Rezidivstatus, die Ausdehnung der Primär-Op, die Rezidiveingriffe sowie die Komplikationsraten. Als Mittelwert und Range wurden die normalverteilten Daten des Calcitoninwertes bei ED sowie des Calcitoninwertes aktuell in Abhängigkeit vom T-Stadium, von der Art des Primäreingriffes und der Anzahl der Eingriffe angegeben. Der Unterschied zwischen zwei vorhandenen Gruppen wurde jeweils mit einem unverbundenen Zweistichproben-t-Test bestimmt, die Normalverteilung wurde hierbei vor der Auswertung mittels Shapiro-Wilk-Test getestet. Als Cut-off Punkt zwischen signifikanten und nicht signifikanten Unterschieden wurde hier $p=0,05$ gewählt. Dieses Verfahren wurde zum Vergleich der Calcitoninwerte bei ED in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, sowie dem Alter bei ED und der Auswertung des Risikolevels der angegebenen Mutationen verwendet. Das Überleben wurde jeweils unter Verwendung von SPSS als Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Verwendet wurde diese Funktion für das Gesamtüberleben, die Überlebensdauer von verstorbenen Patienten sowie das Überleben in Abhängigkeit des T sowie des N Stadiums. Das Überleben in Abhängigkeit des T Stadiums wurde mit einem One-Way ANOVA auf signifikante Unterschiede geprüft, das Signifikanzniveau wurde mit $p=0,05$ definiert.

4.6 Literatur

Die Literaturrecherche erfolgte durch die medizinische Literatursuchmaschine www.pubmed.com. Mehrfach wurde der aktuelle Bestand an Veröffentlichungen durch die Suchbegriffe „MTC, RET, MEN 2, Thyroid Cancer/Tumor, Calcitonin, Thyroid Surgery“ überprüft. Der online Zugang der Charité ermöglichte den Zugang zu allen erwünschten Artikeln. Die Literaturverwaltung und nötigen Zitierungen erfolgten durch das Zitierprogramm EndnoteX5.

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Aus dem Gesamtdatensatz der zunächst 132 Patienten wurde unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien ein Kollektiv von 104 Patienten erstellt. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Kontakt zu unserer Klinik lediglich aufgrund einer Beratung bestanden hat. Die Frau/Mann Ratio beträgt 1,3 mit insgesamt 45 Männern und 59 Frauen. Das mediane Alter des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose beträgt 40 Jahre [MIN 8 MAX 74 Jahre]. Im Falle von sporadisch erkrankten Patienten liegt das Alter bei ED im Median bei 44 Jahren [MIN 22 MAX 74]. Patienten mit einer hereditären Erkrankungsform fielen mit einem medianen Alter von 29 Jahren [MIN 8 MAX 70] mit der ED MTC auf. Die Primäroperationen erfolgten im Zeitraum von 1970 bis 2005, die Rezidiv- und Persistenzoperationen zwischen 1976 und 2010. 59 Kliniken zeigten sich verantwortlich für alle durchgeführten Primär- und Rezidivoperationen. Im Verlauf wird die Behandlung an Universitätskliniken gesondert behandelt.

5.1.1 Auswertung nach Mutationen

Die Unterteilung in die hereditäre Variante des MTC und die sporadische Form ergab 24 bzw. 80 Fälle. Allerdings wurden viele Diagnosen vor 1993 gestellt, wobei ein genetisches Screening nicht in allen Fällen dokumentiert ist. Fälle, bei denen weder ein Anhalt für eine Mutation dokumentiert wurde noch eine positive Familienanamnese vorliegt, aber kein sicherer Ausschluss durch eine genetische Analyse vorliegt, sind den sporadischen Formen zugeordnet worden. Die Subgliederung der hereditären Krankheitsvariante in FMTC, MEN 2A und MEN 2B ergab folgendes Verteilungsmuster (Tabelle 6, Seite 36):

Tabelle 6: Verteilung der hereditären Krankheitsvarianten mit Altersverteilung bei ED

MTC Subtyp	n	Angabe in % vom Gesamtkollektiv	Medianes Alters bei ED	Min Alter bei ED	Max Alter bei ED
FMTC	4	4	31	20	70
MEN 2B	3	3	16	8	17
MEN 2A	12	11	29	9	55
Mutiert ohne weitere Angaben	5	5	33	22	52
sporadisch	80	77	43,5	22	74

Das Alter bei Erstdiagnose hat keinen signifikanten Einfluss auf eine potentielle Heilung. Mit einem p von 0,93 zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Alter bei ED bei Patienten, welche als aktuell rezidivfrei gelten, im Vergleich zu denen, die unter einem bekannten Rezidiv leiden. Mit einem p Wert von unter 0,0001 zeigt sich ein stark signifikanter Unterschied für das Erkrankungsalter bei ED von sporadischen und hereditär betroffenen Patienten.

5.1.2 Auswertung nach Mutationslocus und Begleiterkrankungen

Es folgt die Aufschlüsselung nach Mutationslocus der Patienten, bei denen eine entsprechende Analyse mit eindeutiger Dokumentation vorgefunden wurde (Tabelle 7, Seite 37).

Tabelle 7: Mutationslocus und entsprechende Risikoklassifizierung

Mutationslocus	Anzahl von Patienten	% aller Patienten mit hereditärem MTC (n=24)	Risikolevel (Risk)
918	2	8 %	3 (high)
804	1	4 %	1 (low)
791	1	4 %	1 (low)
790	1	4 %	1 (low)
634	8	33 %	2 (intermediate)
620	3	12 %	2 (intermediate)
618	1	4 %	2 (intermediate)
Ohne Mutationslocus	7	29 %	-

Bei 7 Patienten ist nur ein Hinweis auf den Status mutiert gegeben. Eine genaue Angabe über den Mutationslocus fehlt, sodass diese Angaben bei der Verteilung des Risikolevels nicht verwendet werden können. Eine auffällige Häufung zeigt sich bei dem Mutationslocus 634. Aufgrund der oben beschriebenen Mutationsnachweise lässt sich eine Gruppierung in 8 % High-Risk Mutationen, 50 % Intermediate-Risk und 12 % Low-Risk vornehmen. Die 7 Patienten, die ohne Mutationslocus gelistet sind, entsprechen 29 %. Auf das Alter bei Erstdiagnose nimmt dies nach unseren Daten keinen signifikanten Einfluss. Die als High-risk klassifizierte Mutation 918 zeigt im Vergleich zu den Low- und Medium-Risk Mutationen mit einem p Wert von 0,21 keinen signifikanten Unterschied im Alter bei ED, was allerdings aufgrund der geringen Fallzahl zu eingeschränkter Aussagekraft führt.

Von den insgesamt 24 Patienten, bei denen eine Mutation nachgewiesen wurde bzw. von einer Mutation ausgegangen werden kann, zeigte sich bei 11 Patienten eine Begleiterkrankung aus dem Formenkreis der Multiplen Endokrinen Neoplasien. Bei 10 Patienten wurde ein Phäochromozytom diagnostiziert, und von diesen wurde bei zwei ebenfalls ein Hyperparathyreoidismus nachgewiesen. Von den Patienten, welche bisher mit einem Phäochromozytom diagnostiziert wurden, war ein weiterer von einer Ganglioneuromatose betroffen. Ein weiterer Patient war bisher nicht an einem Phäochromozytom erkrankt, aber an einer Kombination aus Ganglioneuromatose und marfanoidem Habitus. Weiterhin sind 13 Patienten mit mutationsbedingtem MTC bis

zum Zeitpunkt der Befragung nicht mit weiteren MEN 2-assoziierten Erkrankungen auffällig geworden.

In dem Patientenkollektiv sind 4 Indexpatienten enthalten. Diese Gruppe zeigt ein medianes Alter bei Erstdiagnose von 29,5 Jahren. Einer dieser Patienten gilt als rezidivfrei. Die restlichen drei gehörten in die Gruppe derer, zu welchen kein aktueller Status erhoben werden konnte. Weder ehemals behandelnde Ärzte konnten in diesen Fällen etwas über den Verbleib des Patienten berichten, noch konnte unter der damals bekannten Adresse der Patienten ein Kontakt hergestellt werden.

5.1.3 Calcitoninwert bei ED

Ob die Höhe des Calcitonin-Serumlevels bei ED eine prognostische Bedeutung für das Outcome hat, soll durch den Vergleich der Werte bei Primärdiagnose mit dem aktuellen Rezidivstatus ermittelt werden. Hierbei zeigt sich für die Patientengruppe, welche heute an einem Rezidiv leidet, kein signifikanter Unterschied zu den Calcitoninwerten, die bei klinisch rezidivfreien Patienten zu Beginn der Erkrankung ermittelt wurden ($p=0,48$). Weiterhin ergibt sich kein signifikanter Unterschied für die Calcitoninwerte bei ED zwischen den aktuell klinisch rezidivfreien und verstorbenen Patienten ($p=0,08$). Patienten, die aktuell als mindestens klinisch rezidivfrei gelten, hatten durchschnittlich einen Calcitoninwert bei ED von 1659 pg/ml [MIN 718,20 pg/ml MAX 2600,00 pg/ml]. Patienten, die aktuell ein Rezidiv oder eine Persistenz der Erkrankung haben, fielen bei ED mit einem durchschnittlichen Calcitoninwert von 2214 pg/ml auf [MIN 1000,00 pg/ml MAX 4400,00 pg/ml].

Betrachtet man die bereits verstorbenen Patienten, ergibt sich ein medianer Calcitoninwert bei ED von 3050 pg/ml [MIN 40,00 pg/ml; MAX 4500,00 pg/ml]. Auch der Vergleich zwischen Patienten, die verstorben sind, mit solchen, die ein Rezidiv erlitten haben, zeigt in Bezug auf den erstdiagnostizierten Calcitoninwert keinen signifikanten Unterschied ($p=0,64$). Abgesehen von einem Patienten mit einem Calcitoninwert von 40,00 pg/ml bei ED wurde bei keinem Patienten ein präoperativer Calcitoninwert von unter 500 pg/ml dokumentiert.

Die Höhe des Calcitonins bei ED zeigt im Vergleich derer, bei denen eine Mutation nachgewiesen ist, keinen signifikanten Unterschied zu solchen, die als nicht mutiert gelistet werden, ($p=0,12$). Ob das Ausmaß des gemessenen Calcitonin-Serumlevels einen Hinweis auf die zu erwartende Größe des Tumors oder den LK-Status gibt, soll durch die Korrelation des TNM-Stadiums mit dem entsprechenden Calcitoninwert bei

ED evaluiert werden. Mit einem p Wert von 0.91 zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit positivem LK-Status (n=33) und solchen, die als N0 (n=6) gelistet sind. Bei allen übrigen Patienten (n=65) konnte der LK-Status nicht erhoben werden. Wie viele der N0 Patienten einer systematischen LAD zur sicheren Beurteilung des LK-Status unterzogen wurden ist nicht bekannt.

5.1.4 Auswertung der Familienanamnese

In 13 Fällen konnte eine positive Familienanamnese eruiert werden. Nicht in allen Fällen war ein entsprechender Mutationslocus dokumentiert. Von diesen 13 Fällen wurde in 5 Fällen angegeben, dass nur ein weiteres Familienmitglied von einer entsprechenden Krankheit betroffen sei. Neben Familienmitgliedern mit einem MTC wurden auch solche mit einem Phäochromozytom, mit einem Hyperparathyreoidismus, mit einer Ganglioneuromatose oder einem marfanoiden Habitus als positiv vermerkt. Ein Patient mit positiver Familienanamnese gab an, dass zwei weitere Familienmitglieder betroffen seien. In jeweils 3 Fällen waren 3 bzw. 4 weitere Familienmitglieder betroffen. Das Maximum von 5 weiteren betroffenen Familienangehörigen wurde in einem Fall dokumentiert.

5.1.5 Aktueller Rezidivstatus in Abhängigkeit vom Alter bei ED und präoperativem Wissen über die Krankheit

Bei der Auswertung der Informationen über das Alter bei Erstdiagnose und dem präoperativen Status bezüglich eines MTC (bekannt, vermutet oder unbekannt), ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, bei der mindestens die Vermutung auf ein MTC vorlag, und solchen Patienten, bei denen es keinen Anhalt für ein MTC gab (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Präoperativer Kenntnisstand über das MTC und Alter bei ED

Präoperativer Kenntnisstand über das MTC	Anzahl Patienten	Alter bei ED Mittelwert	MIN Alter bei ED	MAX Alter bei ED
vermutet	13	34	9	60
unbekannt	32	42	14	66
bekannt	41	35	8	55

Mit einem p Wert von 0,02 zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die ohne Hinweis auf ihre maligne Erkrankung operiert wurden, ein signifikant höheres Durchschnittsalter als bei Patienten, bei denen die Vermutung oder die Diagnose MTC bestand. Für den aktuellen Rezidivstatus ergibt sich allerdings bei der Patientengruppe, die mit einem bekannten oder vermuteten MTC therapiert wurde, ein prozentualer Anteil von 84 % von Patienten, die heute mit Fernmetastasen leben. 16 % dieser Gruppe sind aktuell rezidivfrei. Patienten, bei denen kein präoperativer Verdacht auf ein MTC bestand, haben heute zu 71 % Rezidive, 29 % sind rezidivfrei.

5.2 Primäroperation

5.2.1 Allgemeines zu den Primäroperationen

Die früheste Primäroperation wurde 1970 und die in der Datenbank letzte 2005 durchgeführt.

Von insgesamt 366 Operationen wurden 104 am Universitätsklinikum HD und 93 am CBF der Charité durchgeführt, der Anteil für beide Kliniken beläuft sich zusammengefasst auf 54 % an der Gesamtmenge aller Operationen. Als auswärtige Primäroperation wurden folgende Eingriffe durchgeführt (Tabelle 9, Seite 41):

Tabelle 9: Übersicht über Primäreingriffe

Was wurde durchgeführt?	Anzahl der Eingriffe (n=104)	% der Patienten
Thyreoidektomie + LAD zentral bds. + LAD lateral bds. + LAD mediastinal	3	3
Thyreoidektomie + LAD zentral bds. + LAD lateral bds.	9	9
Thyreoidektomie + LAD zentral bds. + LAD lateral einseitig.	5	5
Thyreoidektomie + LAD zentral einseitig. + LAD lateral einseitig.	10	10
Hemithyreoidektomie + LAD zentral + LAD lateral einseitig	1	1
Thyreoidektomie + LAD zentral bds.	12	12
Thyreoidektomie + LAD zentral einseitig	5	5
Thyreoidektomie + LAD lat. einseitig	2	2
Thyreoidektomie bds. ohne LAD	41	39
Hemithyreoidektomie	1	1
Limitierte Resektion einseitig + totale Resektion der Gegenseite	1	1
Limitierte Resektion bds.	7	7
Limitierte Resektion einseitig	5	5
Unklare Angaben	2	2

5.2.2 Aktueller Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Primärtherapie

40 Patienten sind im Verlauf der Krankheit mit Fernmetastasen aufgefallen. Vom Gesamtpatientenkollektiv sind also 38 % betroffen. Bei 14 (35 % von allen fernmetastasierten Patienten) Personen wurden Lungenmetastasen nachgewiesen. 10 (25 %) Patienten mit Fernmetastasen haben bekannte Absiedlungen in der Leber. 8 (20 %) Patienten fielen mit Knochenmetastasen auf. In jeweils einem Fall wurden Metastasen der Haut, eine Perikardinfiltration und eine generalisierte Metastasierung ohne weitere Einzelheiten dokumentiert.

Zum Vergleich der Folgen verschiedener Ausmaße des Primäreingriffes bei der Patientengruppe, welche als rezidivfrei gilt, sind diese im Vergleich zu den Verstorbenen ausgewertet worden. Tabelle 10 zeigt das Ausmaß der Primäreingriffe bei diesen Patienten.

Tabelle 10: Übersicht über Primäreingriffe bei aktuell klinisch rezidivfreien Patienten

Ausmaß der Primär-OP	Anzahl der Eingriffe (n=9)	% der Patienten
Thyreoidektomie bds. + LAD zentral bds. + LAD lateral bds. + LAD mediastinal	1	11
Thyreoidektomie bds. + LAD zentral bds. + LAD lateral bds.	1	11
Totale Thyreoidektomie	2	22
Hemithyreoidektomie	2	22
Limitierte Resektion einseitig + totale Resektion der Gegenseite	1	11
Limitierte Resektion bds.	1	11
Limitierte Resektion einseitig	1	11

Das Ausmaß der Primäroperationen in der Gruppe der Verstorbenen (n=15) zeigt Tabelle 11, Seite 43.

Tabelle 11: Übersicht über Primäreingriffe von verstorbenen Patienten

Ausmaß der Primär-OP	Anzahl der Eingriffe (n=15)	% der Patienten
Totale Thyreoidektomie + LAD zentral bds. + LAD lateral einseitig	4	26
Totale Thyreoidektomie + LAD zentral + LAD lateral einseitig	1	7
Totale Thyreoidektomie + LAD zentral bds.	1	7
Hemithyreoidektomie + LAD zentral + LAD lateral einseitig	1	7
Totale Thyreoidektomie	6	40
Hemithyreoidektomie	1	7
Limitierte Resektion einseitig	1	7

5.2.3 TNM-Klassifikation

Durch die TNM-Klassifizierung ergibt sich für Patienten, bei denen zumindest ein Teil dieser Daten bei der Primäroperation untersucht und dokumentiert wurden, folgende Unterteilung (Tabelle 12):

Tabelle 12: Mindestens T- oder N-Stadium bekannt (entsprechend der zur ED gültigen Klassifikation)

		N+	N0	Nx (Patienten bei denen nur ein T Stadium vorliegt)
T1	10 (14,7 %)	2 (20,0 %)	2 (20,0 %)	6 (60,0 %)
T2	30 (44,1 %)	13 (43,3 %)	0 (0,0 %)	17 (56,7 %)
T3	10 (14,7 %)	3 (30,0 %)	1 (10,0 %)	6 (60,0 %)
T4	8 (11,8 %)	8 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tx	10 (14,7 %)	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	-

Von 104 dokumentierten Patienten konnte demnach bei 68 Patienten zumindestens ein T und/oder N des TNM-Stadiums ermittelt werden. Bei den übrigen Patienten war dies nicht möglich. In diesen Fällen lag entweder gar kein Bericht über die Erstoperation vor, oder es hatte keine Dokumentation des TNM-Stadiums in den entsprechenden Berichten stattgefunden. Die prozentualen Angaben der einzelnen T-Stadien beziehen sich auf die Gesamtmenge an dokumentierten T-Stadien. Der LK-Status ist bei 39 Patienten ausreichend dokumentiert worden, um eine Einteilung vorzunehmen. Hierbei musste sich auf die Angaben der Kliniken verlassen werden, an denen die jeweilige Erstoperation durchgeführt wurde. Die Angaben für den LK-Status in Prozent beziehen sich auf alle T-Stadien der entsprechenden Zeile. Bei 10 dieser Patienten mit Informationen über das LK-Stadium ist kein T-Stadium ermittelbar. In der Tabelle werden diese als Tx bezeichnet. 29 Patienten mit bekanntem T-Stadium sind entweder hinsichtlich ihres LK-Status nicht untersucht bzw. nicht ausreichend dokumentiert worden. Diese Fälle sind als Nx klassifiziert. Der größte Teil, 15 % aller Patienten vom Gesamtkollektiv, entfällt demzufolge auf ein T-Stadium T2 mit nicht näher klassifiziertem LK-Status (Nx). 11,5 % aller Patienten fielen mit einem T2N+ Stadium auf. Das in unserer Population bestmögliche Ausgangsstadium T1N0 erfüllen 1,8 %. Weitere 1,8 % entfallen auf das T1N+ Stadium. Wenn nur die in mindestens T oder N sicher dokumentierten Fälle beachtet werden, entfallen jeweils 2,9 % auf ein T1N+ und ein T1N0 Stadium. Weitere 8,8 % wurden als T1NX beschrieben. 11,8 % waren bereits bei ED in einem T4N+ Stadium. Von allen Patienten waren 29,2 % N+ und 5,3 % N0. Wenn nur Patienten mit dokumentiertem LK-Status berücksichtigt werden, finden sich 84,6 % mit einem N+ Stadium und 15,4 % mit einem N0 Stadium. 8 der verstorbenen Patienten sind keinem T-Stadium zugeordnet. Die Angaben über das T-Stadium wurden entsprechend der Angaben der histologischen Berichte übernommen. Bei 2,9 % (n=3) der Patienten waren bei ED Fernmetastasen bekannt.

5.2.4 Indikation zur Durchführung der Erstoperation

Bei 17 Patienten ist der präoperative Verdacht auf ein MTC dokumentiert. Bei weiteren 33 Patienten ist präoperativ kein Anhalt für ein MTC dokumentiert, die Indikation zur Operation ist in diesen Fällen als ‚sonstige Schilddrüsenpathologie‘ vermerkt. Bei 7 Patienten erfolgte die Operation aufgrund von auffälligen Lymphknoten. 32 Patienten wurden präoperativ als ‚bekanntes MTC bei Primäroperation‘ dokumentiert. Zwei Erstoperationen sind als palliativ eingestuft worden. Bei den restlichen Patienten

bestand Unklarheit in Bezug auf den Stand der präoperativen Diagnose. In diese Gruppe fallen Patienten, die bereits verstorben sind (eine Befragung war dementsprechend nicht möglich) oder bei denen die Operation bereits so lange zurück liegt, dass keine klaren Angaben seitens der Patienten gemacht werden konnten.

5.2.5 Symptome bei Erstdiagnose

34 Patienten stellten sich anfänglich mit unspezifisch vergrößerter Schilddrüse vor. Bei der erstmaligen Vorstellung aufgrund der Erkrankung zeigten 8 Patienten eine vergrößerte Schilddrüse in Kombination mit zervikaler LK-Schwellung, während 18 Patienten nur eine zervikale LK-Schwellung präsentierten. In zwei Fällen wurden Diarrhöen als Erstsymptom angegeben. Einmal traten diese im Rahmen eines bereits metastasierten MTC auf, im anderen Fall kann die Ursache nicht sicher zugeordnet werden. Weiterhin zeigte ein Patient tachykarde Herzrhythmusstörungen. Ob diese mit dem diagnostizierten MTC zusammenhängen, konnte nicht eruiert werden. Die restlichen Patienten haben diesbezüglich eine leere Anamnese, sodass das MTC dann entweder als Zufallsbefund zu werten ist oder die Angaben unvollständig sind.

5.3 Follow-up

5.3.1 Allgemeines zum Follow-up

Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2009 bis Februar 2012. Von unserem Patientenkollektiv zeigten 40 Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung Fernmetastasen. Als rezidivfrei wurden 9 Patienten erfasst, davon haben 5 Patienten Calcitoninwerte im Referenzbereich. 4 Patienten fallen demnach lediglich in die Kategorie ‚klinisch‘ rezidivfrei, haben aber keine Calcitoninwerte im Normalbereich. Wenn man biochemische Heilung streng definiert, also nur Patienten mit Calcitoninwert unter der Nachweisbarkeitsgrenze als solche bewertet, konnte dieses Ziel bei keinem Patienten erreicht werden.

15 Patienten sind im Zeitraum zwischen dem letzten Eingriff und dem Follow-up verstorben. Das mediane Follow-up lag in dieser Patientengruppe bei 128 Monaten.

5.3.2 Aktuelles Calcitonin

Im Folgenden soll die Auswertung verschiedener Korrelationen von Eigenschaften der Patienten mit dem Calcitoninwert zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung

beschrieben werden. Im Rahmen des Krankheitsverlaufs wird in der Regel dieser Calcitoninwert mehrfach bestimmt. In unserem Kollektiv war dies durchschnittlich 6 Mal je Patient der Fall. Die meisten Patienten erhielten 3 Tumormarker Bestimmungen. In Einzelfällen sind bis zu 22 dokumentierte Werte verfügbar.

Bei 50 ausgewerteten Patienten ist sowohl das T-Stadium bei ED sowie ein aktueller Calcitoninwert erfasst, siehe Tabelle 13. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der vier Gruppen zeigt sich bei einem p-Wert von 0,98 und einem F-Wert von 0,044 nicht.

Tabelle 13: Aktuelles Calcitonin in Relation zum T-Stadium bei ED

T-Stadium	Anzahl Patienten	Calcitoninwert in pg/ml als Mittelwert	MIN Calcitonin in pg/ml	MAX Calcitonin in pg/ml
T1	10	1831,00	25,00	6840,00
T2	30	5481,00	2,10	67700,00
T3	10	4690,00	3,30	32736,00
T4	8	8220,00	41,00	37000,00

Bei Patienten mit einem dokumentierten N0 Stadium ergibt sich ein aktuelles Calcitonin-Serumlevel von 6990 pg/ml [MIN 25,00 pg/ml MAX 32736,00 pg/ml]. Patienten, die sich in einem N+ Stadium befanden, erreichen durchschnittlich einen aktuellen Calcitoninwert von 2824 pg/ml [MIN 2,00 pg/ml MAX 67700,00 pg/ml].

Nur für einen Patienten mit dokumentierten Fernmetastasen bei ED konnte ein aktueller Calcitoninwert ermittelt werden, dieser liegt bei 6840 pg/ml.

In Tabelle 14, Seite 47 ist die Art des Eingriffes bei Erstoperation im Vergleich zu den jeweils aktuellen Calcitoninwerten gelistet.

Tabelle 14: Eingriff bei Primäroperation in Relation zum aktuellen Calcitoninwert

Art des Eingriffes	Aktueller Calcitoninwert in pg/ml (Mittelwert)
Thyreoidektomie mit LAD lateral, zentral und mediastinal (n=3)	6840 [nur für einen Patienten Wert dokumentiert]
Thyreoidektomie mit LAD lateral und zentral (n=25)	7860 [MIN 38,00 MAX 53200,00]
Thyreoidektomie mit LAD zentral (n=17)	6091 [MIN 2,10 MAX 67700,00]
Thyreoidektomie mit LAD lateral (n=2)	576 [nur für einen Patienten Wert dokumentiert]
Nur Thyreoidektomie (n=41)	4604 [MIN 2,00 MAX 65100,00]
Nur limitierte Resektion (inkl. Hemithyreoidektomie) (n=14)	2850 [MIN 2,70 MAX 42920,00]

Wenn man die Patienten in einzelne Kategorien anhand der Anzahl der aufgrund des MTCs durchgeführten Eingriffe einteilt und diese mit dem aktuellen Calcitoninwert korreliert, ergibt sich folgende Verteilung (Tabelle 15):

Tabelle 15: Anzahl OPs je Patienten im Vergleich mit den aktuellen Calcitoninwerten

Anzahl der Eingriffe	Durchschnittlicher aktueller Calcitoninwert in pg/ml (Mittelwert)
2 (n=31)	3108 [MIN 2,00 MAX 53200,00]
3 (n=41)	3777 [MIN 2,10 MAX 3640,00]
4 (n=19)	9524 [MIN 38,00 MAX 42920,00]
5 (n=6)	840 [MIN 57,50 MAX 1819,00]
6 (n=5)	1046 [MIN 162,00 MAX 2400,00]
7 (n=2)	10839 [MIN 6189,00 MAX 15490,00]

Die Auswertung der aktuellen Calcitoninwerte anhand des bestimmten Mutationslocus ergibt folgende Verteilung (Tabelle 16, Seite 48):

Tabelle 16: Mutationslocus im Vergleich mit den aktuellen Calcitoninwerten

Mutationslocus	Durchschnittlicher aktueller Calcitoninwert in pg/ml (Median)
918 (n=2)	524 [MIN 48,00 MAX 1000,00]
804 (n=1)	14[nur für einen Patienten Wert dokumentiert]
791 (n=1)	67.700 [nur für einen Patienten Wert dokumentiert]
790 (n=1)	1.644 [nur für einen Patienten Wert dokumentiert]
634 (n=8)	560 [MIN 105,00 MAX 1819,00]
620 (n=3)	752 [MIN 57,50 MAX 2062,00]
618 (n=1)	4 [nur für einen Patienten Wert dokumentiert]

5.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom T und N Stadium

Für Patienten, bei denen nicht nur bekannt ist, dass sie verstorben sind, sondern auch ein Todesdatum ermittelt werden konnte, wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 141 Monaten nach Erstdiagnose berechnet. Die folgende Kaplan-Meier Kurve (Abb. 2, Seite 49) zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem jeweiligen Zeitpunkt für jene Patienten, die vor der Kontaktaufnahme für diese Studie verstorben sind.

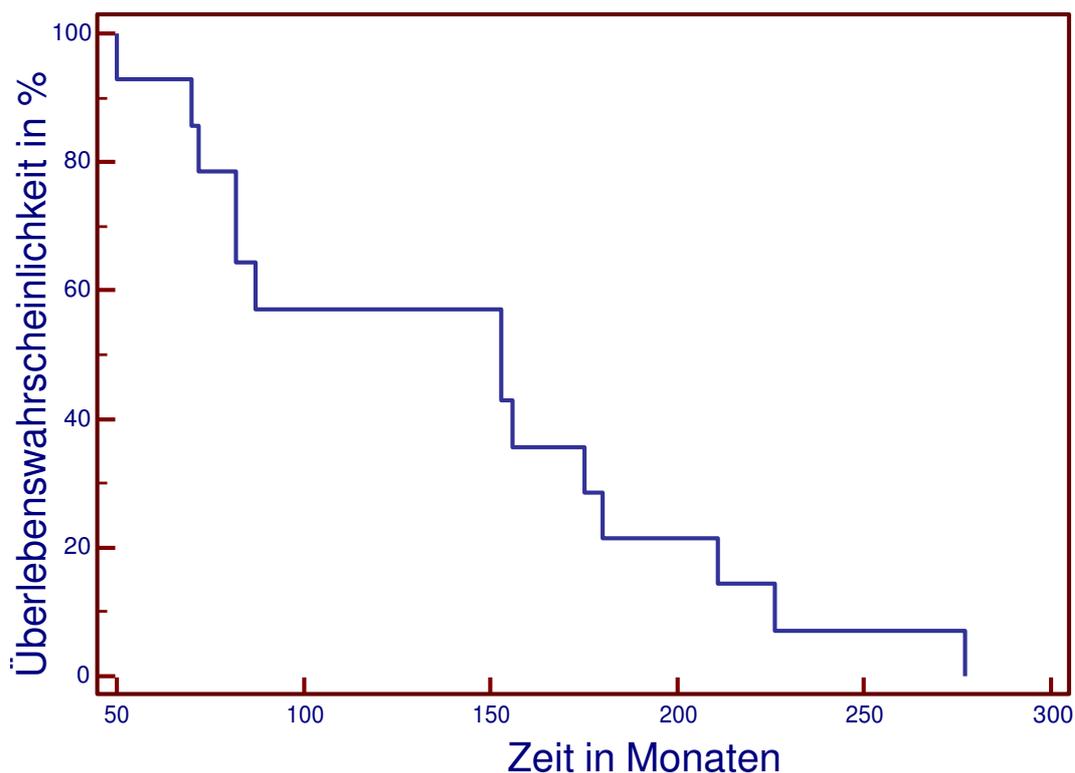


Abbildung 2: Überleben von verstorbenen Patienten ab ED

Im Falle von klinisch rezidivfreien Patienten ergibt sich bis zum Zeitpunkt des Follow-up eine durchschnittliche Überlebenszeit von 272 Monaten [MIN 50 MAX 348] im Mittelwert.

Für Patienten, die von einem Rezidiv in Form eines Lokalrezidivs oder Fernmetastasen betroffen sind, aber nicht verstorben sind, ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 261 Monaten bis zum Zeitpunkt des Follow-up.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bis zum Zeitpunkt des Follow-up entsprach bei Patienten mit einem diagnostizierten T1 (n=10) Tumor 166,5 Monaten [MIN 50 MAX 240], für T2 (n=30) Tumoren 223 Monaten [MIN 70 MAX 348], T3 (n=10) 226 Monaten [MIN 81 MAX 252] und für T4 (n=8) 140 Monaten [MIN 72 MAX 213].

Die Überlebenskurven in Abhängigkeit vom T-stadium stellen sich folgendermaßen dar (Abb. 3, Seite 50):

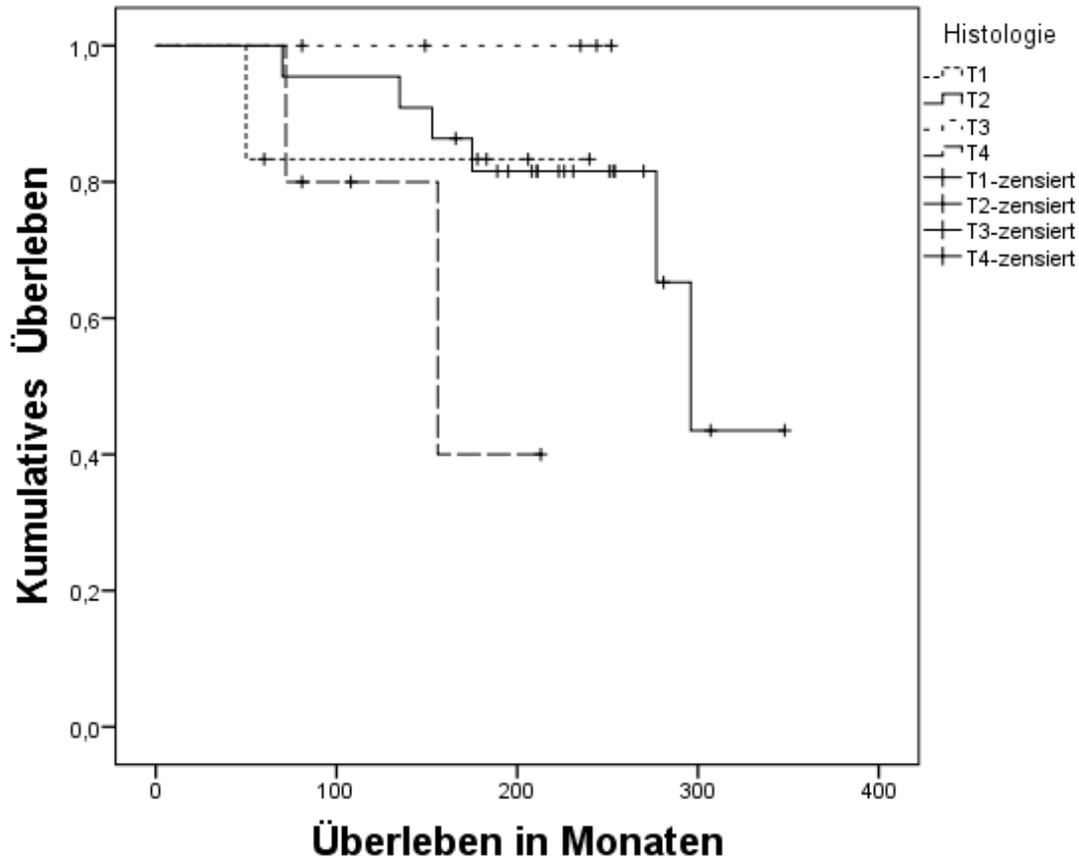


Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums

Ein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit des T Stadiums zeigt sich zwischen Patienten mit T2 und T4 Tumor ($p=0,029$). Der Vergleich der anderen histologischen Gruppen untereinander zeigt mit $p>0,05$ keinen signifikanten Unterschied im Überleben.

Der N-Status ist ein anerkannter prognostischer Faktor für das Überleben von MTC-Patienten. 17 Patienten sind mit einem N1 Status und Informationen über den aktuellen Status auswertbar. 3 Patienten sind mit N0 Status und aktuellen Informationen über den Verbleib ausgewertet worden. Bei den restlichen Patienten ($n=84$) ist entweder kein N-Stadium dokumentiert, oder es gibt keine Informationen zum aktuellen Status. Im Folgenden die graphische Darstellung dieses Parameters (Abb. 4, Seite 51):

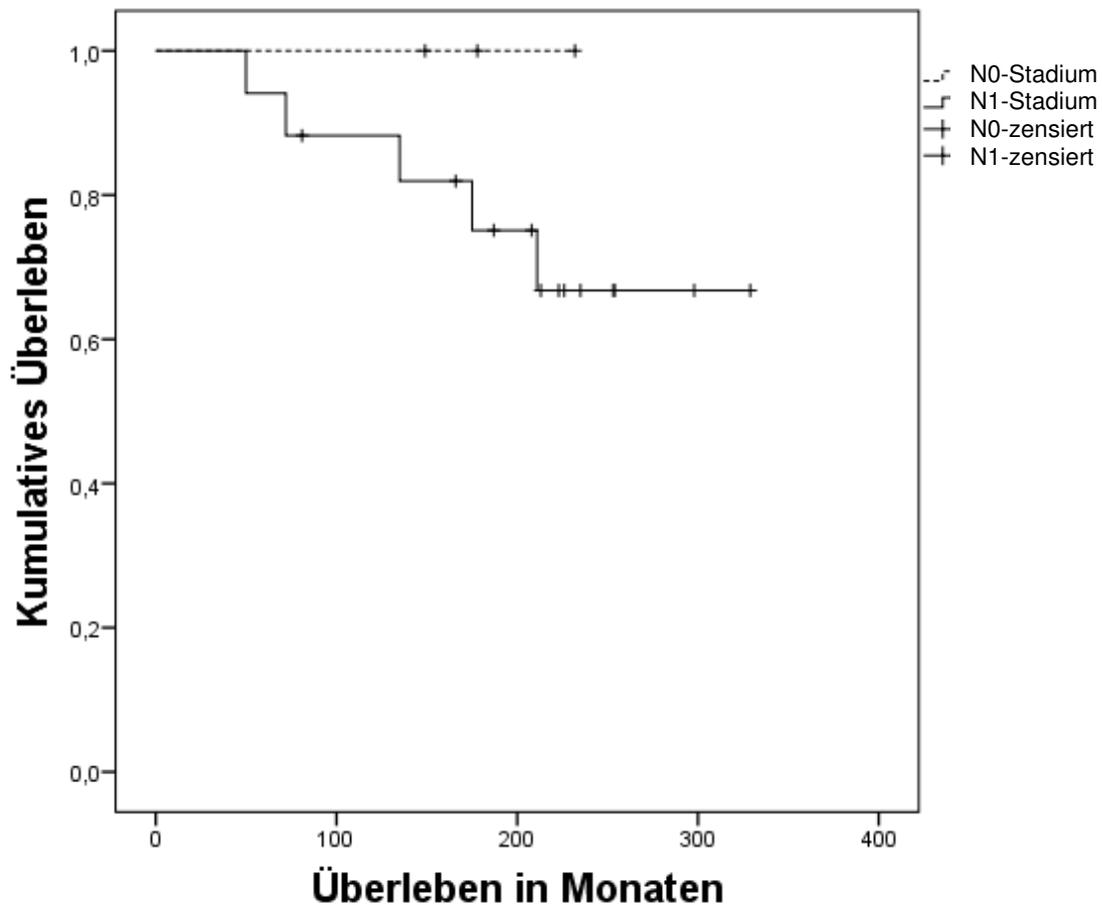


Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit des N-Stadiums

5.3.4 Zeitraum von Erstdiagnose bis Eingriff am CBF/HD

Um die Relevanz der frühzeitigen Vorstellung an einem spezialisierten Krankenhaus zu ermitteln, sind im Folgenden die Zeiträume zwischen Primäroperation und erstem Eingriff an den Unikliniken HD bzw. CBF oder einer anderen Uniklinik ausgewertet worden. Zunächst werden die jeweiligen Zeiträume von Patienten, die von Fernmetastasierung betroffen sind im Vergleich zu solchen, die als rezidivfrei gelten, aufgeführt. Hier zeigt sich mit 45,6 Monaten bei den fernmetastasierten MTC-Tumoren kein signifikanter Unterschied zu 43,7 Monaten bei klinisch rezidivfreien Patienten. Patienten, die schon primär an einer anderen Uniklinik behandelt wurden, sind hierbei nicht berücksichtigt (n=18), da hier von einer leitliniengerechten Therapie zum Zeitpunkt der ED ausgegangen werden muss. In der Gruppe derer, die an einem MTC verstorben sind, zeigte sich ein Zeitraum von 28,9 Monaten zwischen Erstoperation und operativem Kontakt mit der Uniklinik HD/CBF.

5.4 Rezidiveingriffe

5.4.1 Art und Anzahl der Folgeoperationen

Operationen, die nach der Primäroperation folgten, sind unterteilt in Rezidiv- und Persistenzoperation. Die Klassifizierung erfolgte einerseits anhand vom laborchemischen Rezidivstatus: Wenn ein normaler Calcitoninwert nach einer Operation gemessen werden konnte, aber im Verlauf eine erneute Operation notwendig wurde, welche mit erhöhten Calcitoninwerten einherging, wurde diese als Rezidivoperation gewertet. Andererseits ist die zeitliche Komponente berücksichtigt worden. Nach mehr als einem Jahr wurde im Falle von nicht vorhandenen Calcitoninwerten von einem Rezidiv ausgegangen. Als Persistenz wurde ein Zustand bezeichnet, in dem postoperativ kein normales Calcitonin bestimmt werden konnte. Es konnte somit zu keinem Zeitpunkt eine Tumorfreiheit vermutet werden.

Durchschnittlich sind pro Patient 3 Operationen durchgeführt worden [MIN 2 MAX 7]. Insgesamt erfolgten 366 Operationen (Primär- und Rezidiv-OPs). In Relation zu allen durchgeführten Operationen entfallen 28 % der Eingriffe auf Primäroperationen, 28 % auf Rezidivoperationen und 28 % auf Persistenzoperationen, welche sich auf lokozervikale Eingriffe beschränken. Die Differenz zu 100 % ergibt sich durch Operationen die als ‚Sonstige‘ gekennzeichnet sind (16 %). Dabei handelt es sich beispielsweise um selektive LK-Exstirpationen oder PEs bei Verdacht auf andere Metastasen wie in Pleura oder Leber oder nicht weiter klassifizierte Eingriffe an Fernmetastasen des MTC.

5.4.2 Anzahl der Folgeoperationen in Abhängigkeit der Primäroperation

Tabelle 17, Seite 53 zeigt den Umfang der Primäroperation und die Anzahl der Folgeoperationen.

Tabelle 17: Ausdehnung der Primär-Op und Anzahl der Gesamteingriffe

Anzahl OPs insgesamt:	2OPs	3OPs	4OPs	5OPs	6OPs	7OPs
Primär-OP:						
Totale Thyreoidektomie	13	18	4	2	2	2
Totale Thyreoidektomie mit LAD zentr.	3	5	6	1	2	-
Totale Thyreoidektomie mit LAD zentr./lat	9	11	5	1		-
Totale Thyreoidektomie mit LAD lat.	1	-	-	-	1	-
Limitierte SD Resektion (inclusive Hemithyreoidektomie)	4	7	4	2	-	-
Unklare Angaben	1	-	-	-	-	-
Summe	31	41	19	6	5	2

Patienten, die zunächst nur mit einer Thyreoidektomie behandelt wurden, erhielten in 44 % der Fälle insgesamt 3 Operationen, 32 % erhielten 2 Operationen. Bei Patienten mit initial totaler Thyreoidektomie inklusive LAD zentral und lateral wurden bei 42 % im Verlauf 3 Eingriffe durchgeführt. 2 Eingriffe erfolgten im Krankheitsverlauf bei 41 % der Patienten.

5.5 Komplikationen

5.5.1 Komplikationen der auswärtigen Primäreingriffe

Klassische Komplikationen der Thyreoidektomie sind Verletzungen des Nervus laryngeus recurrens sowie die Entfernung und/oder Kompromittierung der Blutgefäßversorgung der Nebenschilddrüsen. Bei einer zusätzlichen zentralen LAD sind diese Risiken erhöht. Im Rahmen aller *auswärtig* durchgeführten Primäroperation waren 198 Nerven at risk. Die absoluten Komplikationszahlen für Primäreingriffe des Gesamtkollektivs zeigen 17 temporäre (8,6 %) und 13 (6,6 %) permanente Recurrensparesen. Bei allen 129 Primäreingriffen, welche die Nebenschilddrüsen gefährden, zeigte sich in 16 Fällen (12,4 %) ein temporärer und bei 14 Patienten (10,8

%) ein permanenter Hypoparathyreoidismus. 6 Patienten fielen mit Wundheilungsstörungen auf.

Patienten, die bei der auswärtigen Primäroperation zusätzlich eine zervikozentrale LAD erhalten haben, also eine Subgruppe des Gesamtkollektives sind, zeigten in 10 (11,2 %) Fällen eine temporäre Recurrensparese und in 8 (9,0 %) Fällen eine permanente Parese. Bei diesen Patienten wurde in jeweils 8 Fällen (18%) ein temporärer oder permanenter Hypoparathyreoidismus dokumentiert (Tabelle 18, Seite 55).

5.5.2 Komplikationen bei Reeingriffen

Um die Komplikationsrate der Re-Eingriffe am CBF und der Uniklinik HD zu evaluieren, wurden diese gesondert ausgewertet. Von allen Thyreoidektomien fallen 28 in diese Kategorie. Eine Thyreoidektomie wurde dann am CBF oder der Uniklinik HD durchgeführt, wenn im Rahmen der Erstoperation keine komplette Resektion der Schilddrüse durchgeführt wurde. Bei diesen Operationen waren 41 Nerves at risk. Es wurden 5 (12,2 %) temporäre Recurrensparesen verursacht. Keine dieser temporären Paresen war 6 Monate postoperativ noch nachweisbar, eine permanente Recurrensparese wurde demnach nicht dokumentiert. In diesem Subkollektiv kam es zu 3 (10,7 %) temporären und einem (3,6 %) permanenten Fall von Hypoparathyreoidismus. Diese Eingriffe sind als Re-Eingriffe zu werten.

Am CBF und der Uniklinik HD waren bei 147 Operationen, die ein potentiell Risiko für mindestens einen Nervus laryngeus recurrens darstellen (Thyreoidektomien und zentrale oder mediastinale LADs), 197 Nerves at risk (Tabelle 18, Seite 55). Hierbei kam es bei 18 Nerven (9,1 %) zu temporären Läsionen. Eine permanente Recurrensparese zeigte sich bei 7 Nerven (3,5 %). Ein temporärer Hypoparathyreoidismus entstand bei 27 (18,4 %) Patienten. Bei 23 (15,6 %) Patienten wurde im Verlauf ein permanenter Hypoparathyreoidismus dokumentiert.

Bei einem Patienten kam es zu einer revisionspflichtigen Nachblutung. Klassische Komplikationen der lateralen LAD wurden nicht dokumentiert.

Tabelle 18: Komplikationen bei zervikozentralen LADs

	zervikozentrale LADs bei Reeingriffen am CBF /Uni HD (n=147 mit 197 Nerves at risk)	Zervikozentrale LADs bei auswärtigen Primäroperationen (n=45 mit 89 Nerves at risk)
Hypopara. temporär	27 (18 %)	8 (18 %)
Hypopara. permanent	23 (16 %)	8 (18 %)
Recurrenspar ese temporär	18 (9 %)	10 (119 %)
Recurrenspar ese permanent	7 (3 %)	8 (9 %)

6. Diskussion

Das MTC ist ein Tumor mit schlechter Prognose für eine dauerhafte Heilung [43]. Der Krankheitsverlauf ist komplex und aufgrund der möglichen assoziierten Erkrankungen im Falle der hereditären Subtypen individuell. Der Tumor wird durch das seltene Auftreten, 10 % aller malignen Schilddrüsentumoren [2], häufig erst spät diagnostiziert. Weitere Schwierigkeiten bereitet die frühe Tendenz zur lymphogenen Metastasierung [44]. Der Krankheitsverlauf ist aufgrund der langsamen Tumorprogredienz mit je nach Literatur dokumentierten 10-Jahresüberlebensraten von durchschnittlich 69 % nach Erstoperation [29] in vielen Fällen schwer nachzuvollziehen. Die in dieser Arbeit behandelte Patientengruppe wurde wie zuvor beschrieben zu Beginn ihres Krankheitsverlaufs in auswärtigen Krankenhäusern behandelt, welche sich in der Regel in der Nähe des Wohnortes befanden. Die Daten zur Erstoperation beruhen somit auf Übertragungen, wobei die Originalberichte in der Regel nicht vorlagen. Im Verlauf der Erkrankung wurde die Uniklinik HD sowie das CBF dann aufgrund ihrer Erfahrung und Spezialisierung in Bezug auf die Therapie der MTC-Behandlung mit einbezogen bzw. führten diese fort. Dies führt zu einem Patientenkollektiv, welches sich über ganz Deutschland verteilt. Dieser Umstand ist mitverantwortlich für die relativ hohe Zahl an Patienten, die als ‚Lost to Follow-up‘ dokumentiert sind. Bei 26 Patienten konnte weder ein Kontakt zum ehemals behandelnden Arzt noch zum Patient selbst hergestellt werden. Der in den meisten Fällen außergewöhnlich lange Verlaufszeitraum erlaubt einerseits eine sehr differenzierte Beurteilung des Krankheitsverlaufes, ist aber andererseits ebenfalls ein Faktor, der zu einer erhöhten Lost to Follow-up Rate führt. Wahrscheinlich sind viele Patienten, die unter dem Status ‚Unbekannt‘ gelistet werden mussten, zwischenzeitlich verstorben. Aufgrund des Geburtsdatums ist entweder ein altersbedingtes Versterben oder ein MTC-assoziiertes Tod wahrscheinlich. Diese Patienten wurden trotz starker Hinweise, an einem MTC verstorben zu sein, basierend vor allem auf dem Krankheitsverlauf bis zum Kontaktverlust, als ‚Unbekannt‘ vermerkt. Die Nachverfolgungszeit ab Datum der primären Operation liegt im Median bei 207 Monaten [MIN 50 Max 472]. Im Vergleich mit Pelizzo et al. [45], die eine mediane Follow-up Zeit von 68 Monaten angeben, erreichen wir in unserer Studie somit eine lange Nachbeobachtungszeit.

Die Wertigkeit von Rezidivoperationen im kurativen Sinne ist bisher nicht belegt. Rezidivoperationen haben in diesem Zusammenhang nicht immer das Ziel, eine komplette Remission zu erreichen. Häufig sollen bei einem fortgeschrittenen Rezidiv, welches bereits als nicht mehr kurativ behandelbar eingestuft wurde, vor allem die lokalen Komplikationen verhindert und ein verlängertes Überleben erreicht werden. Gerade im Halsbereich können LK-Metastasen zu Schluckstörungen oder zu einer Einengung der Trachea führen. Nerveninfiltrationen können funktionelle Schäden verursachen. Durch Vernarbungen sowie allgemeine Schwierigkeiten, eine Operation in voroperiertem Gebiet durchzuführen, muss eine möglicherweise erhöhte Komplikationsrate in Relation mit den Überlebensraten beurteilt werden. Dies wird im Verlauf anhand unseres Patientenkollektivs evaluiert. Da man davon ausgeht, dass eine kurative Behandlung nur durch chirurgische Intervention zu erreichen ist, findet man in der Regel keine Vergleichsgruppen, die nicht operativ therapiert worden sind. Der Erfolg der Rezidivoperationen soll im Folgenden anhand von aktuellem Rezidivstatus, Überleben mit Krankheit und dem Tod diskutiert werden.

6.1 Methodik

Das methodische Vorgehen wurde bereits beschrieben. Aufgrund der langen Verlaufszeit der Studie ergeben sich zum Teil Schwächen in der Verlässlichkeit der Daten. Ein besonderes Interesse unserer Studie galt der langfristigen Überlebenszeit von Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl und Art der operativen Eingriffe. Daher ist der sehr lang gewählte Zeitrahmen wichtig. Die Auswertung dieser alten Daten ist aber problematisch. Technische Entwicklungen haben hier eine große Bedeutung. Heutzutage gängige diagnostische und therapeutische Methoden waren früher ggf. noch nicht vorhanden. Die dokumentierten Diagnosen sind folglich nicht immer nach heutigem Verständnis verlässlich. Nach heutigen Empfehlungen sind damals durchgeführte Eingriffe ggf. obsolet. Inwieweit sie damals den Richtlinien entsprochen haben, ist schwer nachzuvollziehen. Die heutigen Empfehlungen basieren zum Teil auch auf den Erfahrungen, die man mit Patienten, wie wir sie beobachtet haben, gemacht hat.

Wenn zuerst der Patient befragt wurde, der seinen eigenen Rezidivstatus als rezidivfrei angab, im Verlauf aber der behandelnde Hausarzt Laborwerte zur Verfügung stellte, zeigte sich teilweise eine Diskrepanz der Aussagen. Bei einem rein laborchemischen Rezidiv (n=5) ohne direkte Relevanz für die Lebensqualität des Patienten mag dies an

der Kommunikation zwischen Arzt und Patienten liegen. Ein Verdrängungsprozess seitens der Patienten kann ebenfalls die Ursache für diese konträren Angaben sein. Problematisch ist dies in solchen Fällen, in denen nur eine Befragung des Patienten erfolgen konnte bzw. in denen keine dokumentierten Laborwerte existieren. Weiterhin war die Befragung von Angehörigen verstorbener Patienten schwierig. Insbesondere bei zeitlich geringem Abstand zum Tod waren die Angehörigen in einigen Fällen nicht bereit, Auskunft zu geben. Die Aussage, die dann getroffen werden konnte, beschränkte sich in diesem Fall auf den Tod - im besten Fall mit Angabe zur Todesursache.

Wünschenswert wäre eine größere Menge an Daten zum Tumorstadium. Das Problem hierbei ist ebenfalls der lange Verlaufszeitraum und der Umstand, dass die Studie retrospektiv erfolgte und viele verschiedene Krankenhäuser (n=59) an den Primäreingriffen beteiligt waren. Krankenakten zu Aufenthalten, die 30-40 Jahre zurückliegen, sind nicht mehr archiviert. Weiterhin ist die operative Strategie bis heute nicht standardisiert.

Aufgrund von vermutlich unvollständiger Übertragung im Verlauf der jeweiligen Dokumentation der Krankenhausaufenthalte fehlen teilweise die Angaben über die Einheit des Calcitonins oder der entsprechenden Referenzwerte. Da eine zwischenzeitliche Änderung der üblicherweise verwendeten Einheit zur Bestimmung des Calcitonins stattgefunden hat, erhält das Fehlen der Einheit einen wichtigen Stellenwert. Des Weiteren ergibt sich die Frage nach der Definition einer biochemischen Heilung. Die Definition der biochemischen Heilung wird vor allem in den verwendeten Vergleichsstudien mit einem Calcitonin im Referenzbereich gleichgesetzt. In einer Veröffentlichung von Hartung-Knemeyer [46] wurden verschiedene Assays zur Auswertung des Calcitonins verglichen. Während Patienten nach einer Thyreoidektomie mit einem besonders sensiblen Assay einen nachweisbaren Calcitoninwert hatten, wurde bei denselben Patienten in anderen Assays kein Calcitonin nachgewiesen. Angaben über die verwendeten Assays sind bei unseren Patienten nicht verfügbar und werden in der Vergleichsliteratur ebenfalls nicht berücksichtigt.

Bei engmaschigen Verlaufskontrollen kann man bei einer abrupten Wertänderung meist von einer Umstellung der Einheit von pmol/L auf pg/ml ausgehen. Der heute weitverbreitete Standardreferenzwert von <10 pg/ml [19] war vor einigen Jahren aufgrund geringerer Sensitivität der Labore nicht praktikabel. Werte von über 100 pg/ml bei Erstdiagnose können aber immer als sicher pathologisch bewertet werden [34].

Zusammenfassend sind die Probleme der Studie vor allem auf den ausgedehnten Beobachtungszeitraum zurückzuführen und zum Teil auch auf das deutschlandweite, in Einzelfällen sogar weltweit verbreitete Patientenkollektiv. Der Umzug von Patienten, Namensänderungen und das Ausscheiden einiger Hausärzte waren weitere grundlegende Probleme.

6.2 Epidemiologische Aspekte der Studie im Vergleich zur Literatur

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 24 Patienten mit hereditärem MTC und 80 mit sporadischem MTC. Das entspricht 23 % hereditäre und 77 % sporadischen Erkrankungen. Diese Verteilung spiegelt weitestgehend die in der Literatur angeführten Zahlen von etwa 20-25 % hereditären und 75-80 % sporadischen Erscheinungsformen wieder [35]. Bei den Patienten, welche eine dokumentierte genetische Analyse erhalten hatten, entfiel der größte Anteil auf die Mutation von Codon 634. Insgesamt 8 (36 % aller Patienten mit Mutationsnachweis) konnten dieser Gruppe zugeordnet werden. Andere Studien wie von Bugalho et al. [47] zeigen hier eine Häufigkeit von 58 % für Mutationen des Codon 634. Als zweithäufigste Variante wird hier die Mutation des Codon 804 mit 16 % aufgeführt. Die zweithäufigste Variante (13,6 %) in unserem Kollektiv war die Mutation des Codon 820. Der Vergleich mit weiteren Studien zeigt keine eindeutigen Zahlen für die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten, allerdings ist die Mutation von Codon 634 grundsätzlich mit Abstand die häufigste detektierte genetische Variante. Da die genetische Analyse erst seit 1994 durchgeführt und heutzutage flächendeckend eingesetzt wird, ist zu vermuten, dass sich die Datenmenge hier in Zukunft noch vergrößern und somit verbessern wird. Die genetische Analyse hat bereits zu einer veränderten Diagnoseinzidenz in Bezug auf das zuvor schwierig zu diagnostizierende familiäre MTC geführt. In einigen Fällen hat dies ebenfalls bereits zur Umklassifizierung von sporadischem MTC zum isolierten FMTC geführt [48]. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt, vergleichbar mit der Studie von Cupisti et al. [8], im Median bei 40 Jahren (8 - 74 Jahre), bei sporadisch erkrankten Patienten bei 44 Jahren [MIN 22 MAX 74] und im Falle einer hereditären Erkrankung bei 29 Jahren [MIN 8, MAX 70]. Hier zeigt sich, wie bei den meisten hereditären Erkrankungen, ein wesentlich jüngeres Alter bei ED für genetisch bedingte MTC-Erkrankungen. Da diese jungen Patienten im Falle einer kurativen Behandlung die längste Lebenserwartung haben, ist bei Verdacht auf ein MTC eine schnelle und umfassende Diagnostik mit konsekutiver Therapie prognostisch bedeutsam.

6.3 Primärdiagnose und Primäroperation

6.3.1 Ausdehnung der Primäroperation und Bedeutung im Langzeitverlauf

Ob die zu Beginn der Erkrankung durchgeführte Therapie den heutigen Empfehlungen entsprochen hätte, ist in den meisten Fällen schwer zu ermitteln. Dies wäre zur Beurteilung der Qualität der Therapie notwendig. In jedem Fall ist eine limitierte Resektion oder eine Hemithyreoidektomie aus heutiger Sicht keine ausreichende Therapie. Bei bekanntem MTC wäre eine solche Therapie normalerweise unzureichend. In allen Fällen erfolgte im Verlauf, spätestens bei der Rezidivoperation in HD oder am CBF, eine Komplettierung mit totaler Thyreoidektomie. Zur detaillierten Auflistung der durchgeführten Eingriffe siehe Tabelle 8, Seite 39. Bei 3 dieser Patienten wurde präoperativ ein MTC vermutet. Alle anderen wurden nicht mit dem Verdacht auf ein MTC operiert. Die Tabellen 8-10, Seite 39-42 geben einen Überblick über die durchgeführten Primäreingriffe.

Von den 9 Patienten, die als klinisch rezidivfrei gelten, sind 5 primär mit einer Hemithyreoidektomie oder einer limitierten SD Resektion behandelt worden. In 4 dieser 5 Fälle erfolgte die Komplettierungsoperation allerdings in einem Zeitraum von weniger als 12 Monaten. Der Status 'MTC präoperativ nicht bekannt' liefert dann die Erklärung für dieses Vorgehen. Daher erfolgte die Komplettierung nach korrekter Diagnose zügig. Von 15 Patienten, die sicher aufgrund eines MTC verstarben, sind 9 mit einer limitierten Resektion oder einer einseitigen Hemithyreoidektomie behandelt worden. Bei 4 dieser Patienten war der Abstand zwischen Primäroperation und Komplettierung länger als 1 Jahr. Demnach verblieb malignes Gewebe vermutlich länger im Körper. Eine systemische Ausbreitung der Tumorzellen wurde dadurch wahrscheinlicher und endete häufiger letal. Die primäre Therapiestrategie und vor allem die ggf. notwendige Ausweitung der operativen Strategie möglichst zeitnah nach Ersteingriff - insbesondere in Bezug auf eine totale Thyreoidektomie - stehen demnach im Zusammenhang mit dem aktuellen Rezidivstatus. Die Empfehlung, mit Ausnahme von Sonderfällen mit sehr limitierter Erkrankung, eine Komplettierungsoperation bei diagnostiziertem MTC und Zustand nach Hemithyreoidektomie durchzuführen, findet sich auch in den von Kloos et al. [16] publizierten Leitlinien der American Thyroid Association. Da die totale Thyreoidektomie als Grundlage einer erfolgreichen MTC-Therapie akzeptiert ist [49] und die Diagnose aufgrund der beschriebenen Fortschritte heute schneller gestellt wird, gibt

es zu Patienten, die jahrelang mit einer unzureichenden Primärtherapie weiterleben, keine aktuellen Vergleichsdaten. Ob eine Heilung durch eine limitierte Resektion bzw. eine Hemithyreoidektomie erzielt werden kann, ist aufgrund der Einschlusskriterien hier nicht zu evaluieren. Vorstellbar ist dies aber am ehesten für sehr kleine, unifokal wachsende mikroskopische Herde ohne LK-Metastasen. Als Standardverfahren hat es daher im Therapieansatz dieser Krankheit keine Bedeutung [46]. Problematisch bleibt hier, wie zuvor erwähnt, dass eine hereditäre Erkrankungsform nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Daher ist mindestens eine totale Thyreoidektomie das Standardverfahren. In einer von Pelizzo et al. [50] publizierten Studie konnten 4 Patienten, die nur mit einer limitierten Resektion behandelt wurden, biochemisch geheilt werden. Trotzdem wird dort empfohlen, nur in Fällen einer sehr limitierten Erkrankung und unter strenger Kontrolle diese Form der Therapie zu erwägen [45].

In den von Kloos et al. [16] 2009 publizierten Behandlungsrichtlinien werden Empfehlungen in Bezug auf das weitere therapeutische Vorgehen bei der Diagnose MTC nach durchgeführter Hemithyreoidektomie beschrieben. In unserer Studie konnte aufgrund des Studiendesigns kein Patient enthalten sein, der durch eine limitierte Resektion dauerhaft geheilt wurde. In Bezug auf das sinnvollste Ausmaß der LAD bei Primär-OP besteht in der Literatur eine kontroverse Meinung [50-52].

Empfohlen wird, dass Patienten mit der Diagnose MTC, auch mikroskopischem MTC, nach Hemithyreoidektomie, auf eine RET Mutation untersucht werden sollten. Das Calcitonin-Serumlevel sollte bestimmt werden, und ein Ultraschall des Halses wird ebenfalls als notwendig erachtet. Für den Fall, dass ein multizentrisches Wachstum histologisch gesichert ist, eine CCH, eine extrathyreoidale Ausbreitung besteht, oder keine R0 Resektion erreicht werden konnte, sollte eine weitere Therapie, welche eine komplette Thyreoidektomie und mindestens eine zentrale Lymphknoten-Dissektion beinhaltet, angeboten werden. Diese Therapie soll ebenfalls empfohlen werden, wenn im Ultraschall der Verdacht auf eine Persistenz der Erkrankung im kontralateralen Schilddrüsenlappen oder in den zentralen oder lateralen Lymphknotenkompartimenten besteht, außerdem wenn der Patient positiv für eine RET Mutation getestet wird oder wenn familienanamnestisch ein MEN 2 Syndrom besteht. Für den Fall, dass eine unifokale, auf die Schilddrüse begrenzte, sporadische MTC-Erkrankung vorliegt, postoperativ kein Anhalt für Krankheitspersistenz existiert und der Ultraschall unauffällig ist, können die Patienten im Falle von normalen basalen Calcitoninwerten ohne weiteres operatives Vorgehen unter enger Nachkontrolle geführt werden.

Im Vergleich der Gruppe der lebenden klinisch rezidivfreien mit den verstorbenen Patienten zeigt sich, dass die als geheilt geltenden Patienten initial weniger radikal therapiert worden sind. In 5 Fällen erhielten die Patienten zu Beginn nur eine limitierte Resektion oder eine Hemithyreoidektomie. 2-mal wurde nur eine Thyreoidektomie ohne LAD durchgeführt. Unter den Verstorbenen wurde 6-mal eine Thyreoidektomie bds. durchgeführt. In 6 Fällen wurde hingegen schon bei der Primärdiagnose eine LAD von mindestens einem Kompartiment durchgeführt. Im Verlauf zeigt sich aber, dass die heute klinisch Rezidivfreien meist in weniger als 12 Monaten eine Komplettierungsoperation erhielten, welche dann zusammen mit einer systematischen LAD durchgeführt wurde.

Unter den Patienten, bei denen das MTC fernmetastasiert ist (n=40), erhielten lediglich 8 Patienten keine beidseitige Thyreoidektomie im Rahmen ihrer Primäroperation. In diesen 8 Fällen wurde entweder eine Hemithyreoidektomie oder eine limitierte Resektion durchgeführt. 18 dieser Patienten mit im Verlauf aufgetretenen Fernmetastasen erhielten schon bei Erstoperation eine LAD von mindestens einem Kompartiment. In einem Fall lebt ein Patient heute mit Fernmetastasen, obwohl er zu Beginn sehr radikal im Sinne einer beidseitigen Thyreoidektomie, einer beidseitigen LAD zentral und lateral sowie einer mediastinalen LAD therapiert worden ist. Dieser Patient hatte ein T1-Stadium, allerdings mit positiven LK paratracheal. Das TNM-Stadium ist leider in der Gruppe der im Verlauf fernmetastasierten Patienten weniger konsequent dokumentiert. Ein höheres Tumorstadium erklärt aber, warum trotz ausgedehnter Primäroperation ein schlechteres Outcome erzielt wurde. Außerdem war der Abstand zwischen Erstoperation und Kontakt mit einem spezialisierten Team der Uniklinik HD oder des CBF länger. Dies kann an der Annahme gelegen haben, die Patienten hätten im Rahmen des primären Eingriffes bereits die maximale Therapie erhalten.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen, stadiengerechten Therapie. Operationspräparate sollten immer adäquat histologisch aufgearbeitet werden. Bei Malignitätsverdacht ist die umgehende Komplettierung der Operation im Sinne einer vollständigen Thyreoidektomie und einer befundadaptierten LAD von höchster Bedeutung für die kurative Behandlung. Wenn dies zu Beginn versäumt wird, konnte bei unseren Patienten auch eine ausgedehnte Therapie im späteren Verlauf keine Heilung mehr erzielen. Die Bedeutung für das Langzeitüberleben wird im Folgenden bewertet, siehe dazu Kapitel 6.4.6.

6.3.2 Tumorstadien

Im Folgenden wird nicht nach UICC Klassifikation unterteilt, sondern anhand einzelner Informationen über das TNM-Stadium. Eine C-Zell-Hyperplasie kann aufgrund der Einschlusskriterien bei unseren Patienten nicht diagnostiziert worden sein.

Angaben zur maximalen Ausdehnung des Tumors in cm lagen nicht vor. Da sich über die Jahre die T Einteilung geringfügig geändert hat, wäre anhand der cm Angaben der Tumoren eine Umklassifizierung sinnvoll gewesen. Es wurde die zum Zeitpunkt der ED gültige Klassifikation gewählt. Der Großteil unserer Patienten entfällt auf die Gruppe der T2 Tumoren. Von ihnen waren 43,3 % nodal positiv. Lediglich 5,3 % dieser Fälle wurden als N0 klassifiziert. Bei den übrigen Patienten wurde kein Lymphknotenstatus dokumentiert. Bei all unseren Patienten war eine Rezidivoperation notwendig. Dieses legt einen Zusammenhang zwischen Erfolg der Primäroperation und initialem LK-Status nahe. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten, bei denen kein Nachweis über den LK-Status erbracht worden ist, ebenfalls größtenteils LK-positiv waren, da sie in der Folge von Lokalrezidiven betroffen waren. Insbesondere Patienten mit einem T3Nx Tumor sind wahrscheinlich eher N+ gewesen. Diese Vermutung basiert auf der nachgewiesenen Korrelation von Tumorausdehnung und LK-Status. In der Studie von Ukkat et al. [52] wird dieser Zusammenhang deutlich. Hier zeigten sich bei 17 % der pT1 Patienten LK-Metastasen. Bei einem pT4 Tumor war dies in 100 % der Fall. Nachgewiesen wird diese Korrelation auch in der Studie von Charlotte König [42]. In dieser hatten 18 % der pT1 Tumoren LK-Metastasen, 37,5 % der pT2 Tumoren, wohingegen ab Stadium >pT3 100 % nodalpositiv waren. Ob die Angaben zu N0 Patienten in unserem Studienkollektiv in Betracht der Tatsache, dass im Verlauf ein Rezidiv entstanden ist, dem tatsächlichen LK-Status entsprochen haben, bleibt fraglich. Ob jeweils wirklich eine systematische LAD oder nur ein Berry-picking durchgeführt wurde, ist ebenfalls nicht dokumentiert.

Die in der Studie der Chirurgischen Klinik der Charité von Charlotte König [42] ausgewerteten Tumoren zeigen eine günstigere Verteilung in Bezug auf das T-Stadium. Im Vergleich zeigt sich bei dem aktuellen Patientenkollektiv eine wesentlich schlechtere Ausgangssituation. In der Vergleichsstudie stellten sich 42,2 % der Patienten mit einem T1-Stadium, von diesen sogar 82% mit einem N0 Stadium vor. Des Weiteren war aufgrund des Studiendesigns ein Anteil von 12,5% der Patienten mit einer CCH operiert worden. Nur 17,2% der Tumoren entsprachen einem >T3.

Von den Patienten mit bekanntem TNM-Stadium waren in unserer Studie 11,8 % in einem T4N+ Stadium. Dies entspricht einem Tumor, der sich über die SD-Kapsel hinaus im Weichgewebe ausgebreitet hat und bei ED mit Lymphknotenmetastasen aufgefallen ist. Eine Heilung ist bei diesen Patienten in der Regel sehr schwer zu erzielen. Die Prognose ist für diese Patienten am schlechtesten.

Als Beispiel sei hier folgender Fall angeführt: 1992 erfolgte die Primäroperation bei einem präoperativ vermuteten MTC. In der Histologie zeigte sich ein T4N+ Tumor mit Kapselinfiltration. Aufgrund einer Persistenz nach Primäroperation wurden 1994 in HD und 1995 an der Charité CBF weitere Operationen durchgeführt. Bei der Erstoperation wurde zunächst eine beidseitige limitierte Resektion durchgeführt und am Folgetag eine totale Thyreoidektomie mit zentraler und lateraler LAD bds.. Histologisch zeigte sich ein multifokales Wachstum mit Herden bis maximal 1,6 cm. 1994 wurde bei Persistenz eine LAD zentral rechts und lateral rechts durchgeführt. Eine Revision der linken Seite im Sinne einer zentralen und lateralen LAD links wurde 1995 durchgeführt. Im Verlauf zeigten sich immer wieder leichte bis mittelgradige Erhöhungen der Calcitoninwerte. Letztmalig wurden im Januar 2010 41 pg/ml (Referenzwert <11 pg/ml) bestimmt. Die Patientin gab an, klinisch rezidivfrei zu sein. Die Laborwerte sprechen für ein laborchemisches Rezidiv bzw. Persistenz. Trotzdem zeigt der Verlauf von 15 Jahren, bei dauerhaft geringfügig erhöhten Calcitoninwerten, wie stabil die Erkrankung auch ohne weitere Intervention verlaufen kann.

Der LK-Status ist einer der wichtigsten anerkannten prognostischen Faktoren für den Verlauf des MTC. In unserer Studie wurden nur 15,4 % der Patienten, bei denen ein N-Stadium klar definiert wurde, als N0 eingestuft. In vergleichbaren Studien, die ebenfalls nur persistierende oder rezidivierende Erkrankungen eingeschlossen haben, wie von Kebebew et al. [2] aus dem Jahr 2000, zeigte sich bei einer wesentlich kleineren Patientengruppe von 33 Patienten eine Verteilung von 57,6 % N+ und 42,2 % N0 Patienten. In der Auswertung über primär an der Uni HD oder am CBF operierten Patienten [42] waren 65% der Patienten nodal-negativ. Dieser Umstand ist ein Beleg für die schlechte Gesamtprognose unserer Patienten. Sie erfüllen allein durch die hohe Anzahl von lymphknotenpositiven Patienten [54] den Anspruch, eine schwierige Herausforderung in Bezug auf eine kurative Therapie zu sein.

Von den 18 Patienten, welche sich zu Beginn mit einer zervikalen Lymphknotenschwellung präsentierten, welche wir für LK-Metastasen bei ED halten, hatten 14 (78 %) zum Zeitpunkt des Follow-up Fernmetastasen. Eine bei

Erstuntersuchung festgestellte Lymphadenopathie muss der Untersucher also als prognostisch schlechtes Zeichen werten.

40 Patienten haben Fernmetastasen entwickelt. Von diesen ist bei 20 (50 %) das anfängliche Tumorstadium bekannt. Zwei wurden als T4N+ eingestuft – ein Patient mit Metastasen im kontralateralen Kompartiment und ein anderer Patient mit LK-Metastasen zentral bds.. Zwei weitere T4 Tumoren sind mit unklarem N Status gelistet. Weiterhin sind zwei T3 Tumoren, einmal mit N0 und einmal mit NX-Stadium erfasst. 12 T2 Tumoren mit 5-mal unklarem N-Status und 7-mal N+-Status lagen vor. Von den 7 Patienten mit N+ Stadium waren einmal Metastasen zentral bds., einmal zentral bds., lateral bds. und mediastinalen Metastasen, dreimal ipsilateral und einmal zentral bds. in Kombination mit ipsilateralen lateralen Metastasen zu finden. Des Weiteren fanden wir 3 T1 Tumoren, zweimal davon mit NX-Stadium und einmal mit Metastasen lateral bds.. Dies unterstützt unsere Vermutung, dass Tumoren mit höhergradig eingestuftem Stadium, insbesondere mit positivem LK-Status, weniger gut auf eine kurativ intendierte Therapie ansprechen, da man in solchen Fällen häufig keine Chance mehr hat, alle Tumorzellen zu reseziieren.

Patienten, die als rezidivfrei gelten, hatten erwartungsgemäß bis auf eine Ausnahme weniger fortgeschrittene Tumorstadien. Zweimal zeigte sich ein T1N0-Stadium, einmal ein T2-Stadium mit LK-Metastasen und ein T2 Tumor mit NX Status. Eine besondere Ausnahme, die aktuell zumindest klinisch rezidivfrei ist, ist die zuvor angeführte Patientin mit einem initialen Tumorstadium von T4N+ mit LK-Metastasen zentral ipsilateral. Laborchemisch besteht in diesem Fall seit Jahren bei einem konstant niedrigen aber im Sinne des Referenzbereiches erhöhten Calctioninwert ein Anhalt für ein Rezidiv. Die Lebensqualität wurde in unserer Studie nicht gesondert evaluiert, die kontaktierten Patienten empfanden ihre Situation subjektiv jedoch als insgesamt gut.

6.4 Rezidivoperationen, Krankheitsverlauf und aktueller Rezidivstatus

6.4.1 Allgemeines zu Folgeoperationen

Die Anzahl an Operationen je Patient lag im Mittelwert bei 3 pro Patient [MIN 2 MAX 7]. Es wurden bei 31 Patienten 2 Operationen (30 %), bei 41 Patienten 3 Operationen (39 %), 19 mal 4 Operationen (18 %), 6 mal 5 Operationen (6 %), 5 mal 6 Operationen (5 %) und bei 2 Patienten 7 Operationen (2 %) durchgeführt. Im Vergleich mit von Cupisti et al. [8] publizierten Daten ergibt sich eine ähnliche Verteilung. Hierbei muss beachtet

werden, dass in der erwähnten Studie auch Patienten mit nur einer Operation berücksichtigt wurden, welche dann den größten Anteil ausmachen.

Da das MTC ein eher langsam wachsender Tumor ist, erklärt sich die normalerweise zu beobachtende Häufung von Patienten, die nach ihrer Primäroperation als geheilt gelten. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, welche zum Teil deutlich schneller wachsen und ggf. auch schneller fernmetastasieren, ist bei ED eines MTC der Tumor häufig noch lokal begrenzt. Diese Patienten haben häufig ein dementsprechend niedriges TNM-Stadium. Die Überlebensrate dieser Studie mit auswärts voroperierten Patienten kann also nicht direkt mit Studien verglichen werden, die nur den Gesamterfolg aller MTC-Patienten beurteilen. In einer Studie von Moley et al. [55] wird ein verbessertes Überleben durch Rezidiveingriffe beschrieben.

Wenn man nur Patienten mit Operationen bei 4 oder mehr Rezidiven beurteilt, zeigt sich ein Kollektiv, in welchem 75 % der Patienten Fernmetastasen aufweisen. In einem Fall fehlen Angaben zum aktuellen Rezidivstatus. Dies zeigt, dass eine Heilung ab einem gewissen Fortschreiten der Krankheit kaum noch zu erzielen ist. Alle Patienten, die aktuell rezidivfrei sind, haben maximal eine Reintervention bis Rezidiv 2 oder Persistenz des ersten Rezidivs erhalten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Heilung vor allem bei erfolgreicher primärer Operation bzw. bis maximal zur insgesamt dritten Operation aussichtsreich ist. Folgende Operationen führen in der Regel nicht mehr zur Heilung, können aber vor allem das Ziel haben, lokale Komplikationen zu reduzieren. Von den in unserem Haus *primär* operierten Patienten mussten lediglich 18 % wegen Persistenz oder Rezidiv erneut operiert werden; zum Zeitpunkt der Befragung waren 68,8 % rezidivfrei [42]. Dies unterstützt die Aussage, dass vor allem mit einer erfolgreichen Primäroperation die Chance auf eine Heilung des Tumorleidens besteht. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass diese Patienten großteils nodal-negativ waren und daher eine bessere Ausgangssituation bestand. Da die Bedeutung der Erstintervention so hoch ist, muss überlegt werden, ob jedes MTC bei ED umgehend in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden sollte, um die Chancen auf einen kurativen Ersteingriff zu verbessern.

6.4.2 Allgemeines zum Calcitonin

Dass Calcitonin der Laborparameter mit der höchsten Aussagekraft für die Diagnose eines MTC ist, steht aufgrund von mehreren Studien außer Frage [8, 17, 19]. Aus unserem Patientenkollektiv ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem

frühzeitig im Krankheitsverlauf bestimmten Calcitonin-Serumspiegel und dem Ausmaß des Tumorstadiums. Dieser nicht nachgewiesene Zusammenhang entspricht auch den Ergebnissen der Studie von A. Machens et al. [56]. Andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren nachweisen. Dies lässt weiterhin Interpretationsspielraum für die Aussagekraft der Höhe des festgestellten Calcitoninwertes zu. Die gemessenen Laborwerte sollten immer im Zusammenhang mit Bildgebung, klinischer Untersuchung und Zustand des Patienten gewertet werden. Eine gewisse Tendenz für einen Zusammenhang zwischen Calcitoninwert bei ED und dem aktuellen Status der Erkrankung konnte erkannt werden, allerdings sind die ermittelten Unterschiede nicht in einem signifikanten Bereich. Als prognostisches Kriterium sollte der Wert nicht überbewertet werden. In mehreren Studien wird über Einzelfälle berichtet [33, 57], in denen Patienten ohne Calcitonin-Erhöhung an einem MTC erkrankten. In unserer Studie konnten solche Patienten nicht detektiert werden. Alle Patienten mit dokumentierten Calcitoninwerten bei ED waren in Bezug auf diesen Wert außerhalb des Referenzbereiches.

6.4.3 Aktueller Calcitoninwert in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

Das anfänglich beschriebene T-Stadium ist einerseits wie zuvor beschrieben ein Parameter für die Chance auf Heilung bzw. das lange Überleben mit lediglich einem laborchemischen Rezidiv. Die Verbindung zwischen dem initialen T-Stadium und dem aktuellen Calcitonin zeigt aber auch hier einen direkten Zusammenhang. Patienten, die mit einem T1 Tumor diagnostiziert wurden, waren in der Nachkontrolle mit einem durchschnittlichen Calcitoninwert von 1831 pg/ml im unteren Bereich des Gesamtkollektivs. Wie zu erwarten konnte bei Patienten mit einem T4 Tumor ein durchschnittlicher Wert von 8220 pg/ml beobachtet werden. Patienten mit T2 bzw. T3 Tumoren fallen mit moderaten Werten von 5481 pg/ml bzw. 4690 pg/ml auf. Dies legt den Verdacht auf eine Verbindung zwischen Tumormasse und gemessenem Calcitoninspiegel nahe. Überraschenderweise zeigte sich bei der Auswertung nach LK-Status für Patienten mit initialem N0-Stadium ein tendenziell höherer aktueller Calcitoninwert (6990 pg/ml) als bei Patienten mit einem dokumentierten N+ Stadium (2824 pg/ml). Mit einem p von 0.91 zeigt sich bei statistischer Betrachtung kein signifikanter Unterschied. Eine Erklärung für dieses Ergebnis kann die sehr geringe Fallzahl von N0 Patienten sein. Weiterhin kann auch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein Anteil der N0 Tumoren nicht detektierbare Mikrometastasen gestreut

hatten, bzw. keine ausreichende Lymphknotenbeurteilung stattgefunden hat. Dies entspricht den Aussagen von Al-Rawi und Wheeler [58] in ihrem Review, in dem postuliert wird, dass viele Studien die Anzahl von N0 Patienten überschätzen. Dieser Umstand entsteht laut Autoren durch Patienten, die keine systematische LAD erhalten haben, trotzdem aber als N0 beschrieben worden sind. Wenn der Primärtumor palpabel ist, haben mehr als 70 % der Patienten LK-Metastasen bei ED [27]. Im Falle von Patienten, die wir aufgrund ihrer Dokumente als N0 gewertet haben, ist in 80 % bei ED eine vergrößerte Schilddrüse oder eine andere Halsschwellung aufgefallen. Dies lässt vermuten, dass nicht alle dieser Patienten nodal-negativ waren. Dies könnte in diesen Fällen dann auch zu dem behandlungsbedürftigen Rezidiv geführt haben. Im Vergleich sind 92 % der Patienten, die laut Befund N+ waren, mit Halsschwellungen aufgefallen. Die systematische LAD hat also eine hohe Bedeutung, um eine Aussage über die Prognose des Patienten treffen zu können. Die Calcitoninwerte für N0 und N+ Patienten können aber auch als weiterer Hinweis dafür gesehen werden, dass eine Erhöhung an sich zwar diagnostischen Wert hat, deren Ausmaß aber keine große Rolle spielt. Die Aussage, dass die Höhe des Calcitonin nur eine eingeschränkte prognostische Aussagekraft hat, wird ebenfalls von Veelen et al. [59] gestützt. Zu viele Faktoren, wie z.B. LK-Metastasen oder die Gesamttumormasse können für einen erhöhten Calcitoninwert verantwortlich sein. Wenn der Calcitoninwert mit der Gesamttumormasse korreliert, kann man demnach trotzdem keine Aussage über den wichtigsten prognostischen Faktor, den LK-Status, treffen.

6.4.4 Calcitonin bei ED in Relation zum aktuellen Rezidivstatus

Kein signifikanter Unterschied des Calcitonin bei ED konnte zwischen Patienten, die aktuell ein Rezidiv haben, im Vergleich zu solchen, die rezidivfrei sind, ermittelt werden. Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied des Calcitoninwertes bei ED zwischen Patienten, die verstorben sind, und solchen, die rezidivfrei sind, oder zwischen verstorbenen Patienten und Patienten mit Rezidiv.

Hier konnte in anderen Veröffentlichungen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Studie von Machens et al. [56] stellte fest, dass ein präoperativer Calcitoninwert von über 500 pg/ml die Chancen auf eine biochemische Heilung signifikant verringert. Da die Fallzahl von unseren zumindest klinisch rezidivfreien Patienten sehr niedrig ist und diese Heilung vor allem nicht während der Primäroperation erreicht werden konnte, ist diese nicht festgestellte Signifikanz unserer

Daten eher als Unterstützung für diese These zu sehen. Bis auf eine Ausnahme hatte keiner der Patienten, welche während der Erhebung der Daten kontaktiert werden konnten, einen präoperativ gemessenen Calcitoninwert von unter 500 pg/ml. Entsprechend der Aussage der angeführten Studie [56] wurde auch keiner unserer Patienten beim Ersteingriff biochemisch geheilt.

6.4.5 Aktueller Rezidivstatus von Patienten mit bekannter Mutation

Bei der isolierten Betrachtung von Patienten, die einerseits eine Mutation aufwiesen, andererseits aber auch einem aktuellen Rezidivstatus zugeteilt werden konnten, zeigte sich eine Verteilung von 25 % klinisch rezidivfreien Patienten, während 75 % der Patienten an Fernmetastasen leiden. In Bezug auf den Rezidivstatus ergibt sich hier eine eher schlechte Prognose von Patienten mit Mutation. Abraham et al. [22] konnten für Patienten mit hereditärem MTC eine bessere Prognose ermitteln. Hierbei sollten wieder die Einschlusskriterien beachtet werden. Die vielen Patienten, die von einer hereditären Form des MTC betroffen sind und bei Erstoperation geheilt wurden, entfallen in unserer Studie. Bei hereditären Erkrankungen besteht einerseits die Möglichkeit, dass diese Gruppe aufgrund einer positiven Familienanamnese besonders frühzeitig diagnostiziert und therapiert wird. Dies wären dann aber Patienten, die mit einer C-Zell-Hyperplasie oder einem MTC im Frühstadium auffallen. In der Regel können solche Fälle bei Primäroperation geheilt werden. Insbesondere im Falle von Indexpatienten wird eine Diagnose jedoch meist spät gestellt, da der Tumor erst symptomatisch werden muss und er sich dann nicht mehr im Frühstadium befindet. Für Patienten mit noch nicht bekannter Mutation ist also eine frühzeitige und umfassende Diagnostik entscheidend. Die Möglichkeit eines hereditären Tumors sollte bei unklaren Schilddrüsenpathologien großzügig abgeklärt werden, da dies entscheidend für das Überleben des Patienten und ggf. betroffener Angehöriger sein kann.

6.4.6 Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren

Um schon bei Erstdiagnose eine möglichst gute Einschätzung über die Prognose des Patienten machen zu können, wurden verschiedene Faktoren analysiert. Die Betrachtung der Abhängigkeit vom aktuellem Rezidivstatus bzw. ob Patienten verstorben sind, von Faktoren wie TNM-Stadium, Calcitoninwert und Anzahl der durchgeführten Interventionen soll hierbei helfen. Im Hinblick auf das Tumorstadium

ergibt sich erwartungsgemäß für T4 Tumoren eine, im Vergleich mit den anderen T-Stadien, kürzere Überlebenszeit von 140,2 Monaten.

Die Aussagekraft des Calcitoninwertes bei ED zeigt sich im Vergleich dieses Parameters für Patienten, die klinisch rezidivfrei sind, von einem Rezidiv betroffen sind oder verstorben sind. Der niedrigste durchschnittliche Wert wird für die aktuell klinisch rezidivfreien Patienten erzielt (1659 pg/ml). Der höchste Wert entfällt auf die mittlerweile verstorbenen Patienten (3050 pg/ml). Für genaue Ergebnisse siehe Kap. 5.1.3. Diese Auswertung lässt eine tendenzielle Korrelation des initial bestimmten Calcitoninwertes und dem Verlauf der Krankheit vermuten, jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Aussage von anderen Studien ist diesbezüglich indifferent. In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem initialen Calcitoninwert ermittelt werden. Da der Calcitoninwert aber wie zuvor beschrieben vor allem auf der Tumormasse beruhen soll, kann aufgrund der bei unserer Studie leider größtenteils unvollständig vorliegenden Angaben über das exakte TNM-Stadium kein sicherer Rückschluss auf diese Abhängigkeit gezogen werden. Aufgrund der konträren Aussagen in der Literatur kann in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen keine eindeutige Aussage getroffen werden. Abgesehen von dem Fakt, dass ein erhöhtes Calcitonin ein spezifischer Tumormarker ist, sollte der absolute Wert nicht überinterpretiert werden.

Die beste Langzeitprognose haben Patienten, bei denen innerhalb der ersten 3 Interventionen eine Heilung erzielt werden kann. Ursächlich ist in diesem Fall wohl nicht die Anzahl von Interventionen an sich, sondern die Notwendigkeit, bei kompliziertem Krankheitsverlauf immer wieder den Tumor chirurgisch bekämpfen zu müssen. Die Anzahl an Operationen spiegelt in der Regel die Schwere der Erkrankung wider. In der Gruppe, in der 3 Eingriffe erfolgten, befindet sich allerdings auch der Hauptanteil von Patienten, die verstorben sind. Berücksichtigt werden muss, dass die Gruppe der Patienten mit 3 Eingriffen am Größten ist und daher auch die Wahrscheinlichkeit, dass ein solcher Patient verstirbt, höher ist. 46 % der verstorbenen Patienten fallen in die Gruppe der Patienten mit 3 erfolgten Eingriffen. Jeweils 20 % erhielten 2 oder 4 Eingriffe und 6 bzw. 7 Eingriffe wurden bei jeweils 6,7 % der verstorbenen Patienten durchgeführt. Anhand dieser Ergebnisse kann man für kurative Ansätze keine Intervention nach dem dritten Eingriff empfehlen.

Bei dem durchschnittlichen Überleben in Monaten seit Diagnose bis zum Zeitpunkt des Follow-ups lässt sich aufgrund der Daten zunächst keine Aussage über eine günstige

oder ungünstige Prognose in Bezug auf die Anzahl der Interventionen treffen. Bisher überlebende Patienten mit 2 Interventionen erreichen einen Wert von 254 Monaten, die Gruppe mit 6 Interventionen zeigt einen ähnlichen Wert von 267 Monaten.

Nimmt man alle Patienten, die eine bestimmte Anzahl an Interventionen erhalten haben, unabhängig von dem aktuellen Status, ergibt sich ein durchschnittliches Überleben von 236 Monaten bei 2 erfolgten Operationen, 243 Monaten bei 3 Operationen, 275 Monaten für Patienten, die 4 Operationen erhalten haben, 343 für solche mit 5 Interventionen, 267 Monaten bei 6 Eingriffen und 87 Monaten bei 7 Eingriffen. Die Monatsangabe bezieht sich jeweils auf die Zeit zwischen ED und Follow-up bzw. Tod. Wie zuvor auf Basis der Daten diskutiert, ist eine Heilung nach dem dritten Eingriff unwahrscheinlich. Ein signifikant besseres Überleben anhand der Anzahl von Interventionen kann nicht ermittelt werden. Studien mit gleichen Voraussetzungen und somit vergleichbaren Daten zum Überleben in Bezug auf die Anzahl der Interventionen gibt es nicht. Eine am ehesten vergleichbare Studie von Brummen et al [60], konnte diesbezüglich keine endgültige Aussage treffen. In der angeführten Studie wurde untersucht, ob Patienten mit MTC umfassend reoperiert werden sollten um das Langzeitüberleben zu verbessern.

Da die kurativen Möglichkeiten ab 3 Eingriffen (oder mehr) also ebenso beschränkt sind wie die Möglichkeiten, das Überleben zu verbessern, muss ein besonderes Augenmerk auf die Komplikationsraten bei Reintervention gelegt werden.

6.5 OP-Komplikationen

Die Komplikationsraten von Operationen haben einen besonderen Stellenwert in der Evaluierung von Therapieerfolgen. Die Frage nach einer Reintervention im Falle von erfolglosen Primäroperationen bei MTC-Patienten ist aus mehreren Gründen kritisch zu beurteilen: In der Literatur wird eine Erhöhung der Komplikationsrate in Bezug auf eine Recurrensparese von 0-3 % bei Ersteingriff auf bis zu 8 % bei Rezidiveingriffen beschrieben. Die Komplikationsrate für den permanenten Hypoparathyreoidismus steigt laut diesen Aussagen von 4-15 % bei Primär-OP auf 16-25 % bei Rezidiveingriffen. Weiterhin liegt laut Literatur die Rate der biochemischen Heilung bei 30-40 % [60], wobei diesbezüglich wenig Langzeitergebnisse vorhanden sind. Angaben über die Anzahl von Eingriffen fehlen, vermutlich sind aber vor allem Patienten mit Heilung bei Primäroperation oder maximal einem Rezidiveingriff beobachtet worden. Wiederum stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, was eine biochemische Heilung ist.

Eine Studie von Elizabeth Fialkowski [31] hat in Bezug auf Komplikationen nur die Rate von Patienten beurteilt, die mit kurativer Intention operiert wurden. Die Angaben von 2,15 % für Recurrensparesen und 3,22 % für einen Hypoparathyreoidismus sind daher nicht mit unseren Daten vergleichbar. Wie bereits diskutiert ist ein Ergebnis, bei dem man das Calcitonin unterhalb der Nachweisgrenze senken kann, bei mehr als drei Interventionen kein realistisches Ziel. Ebenfalls konnte durch eine Anzahl von 3 Interventionen oder mehr keine signifikante Verbesserung des Überlebens erzielt werden. Eine Erhöhung der Komplikationsraten könnte also in diesem Fall eine zurückhaltende Einstellung gegenüber Reinterventionen weiter unterstützen.

6.5.1 Recurrensparese

Klassischerweise zählt eine Recurrensparese zu den Komplikationen von Operationen im Halsbereich. Besonders die hier notwendige LAD der zervikozentralen Kompartimente und die Thyreoidektomie gefährden diesen Nerven.

Für die Beantwortung der Fragestellung, ob Reoperationen im Falle von MTC-Patienten ein höheres Komplikationsrisiko haben wurde die Rate von Recurrensparesen im Falle von Rezidiveingriffen ausgewertet. Eine Rezidivoperation eines Patienten bedeutet nicht automatisch, dass auch eine Reintervention in Bezug auf das zervikozentrale Kompartiment durchgeführt werden muss. Eine erstmalige zentrale LAD würde nach vorangegangener Thyreoidektomie aber einem Rezidiveingriff gleichkommen. Die Komplikationsraten sind in Tabelle 18, Seite 55 aufgeführt. Es zeigt sich im Wesentlichen eine vergleichbare Komplikationsrate bei zentralen LADs im Rahmen von Primäroperationen und zentralen LADs bei Reeingriffen am CBF bzw. an der Uni HD. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zur Literatur unerwartet und lässt sich am ehesten auf die Erfahrung und Qualifikation der durchführenden Operateure zurückführen. In der Übersichtsarbeit von White et al. [61] wurde anhand von 2 prospektiven und 2 retrospektiven Kohortenstudien eine erhöhte Komplikationsrate bei operativer Reintervention beobachtet. Daher wurde dort ein radikaleres Vorgehen bei Primäroperation empfohlen. Eine weitere Studie, die das sinnvolle Vorgehen bei MTC-Patienten in Bezug auf Heilung und Komplikationsraten bewertet, ist 2008 von Misso et al [62] verfasst worden. Hier wurden insgesamt 41 Patienten beobachtet, wovon nur 11 Patienten in der Gruppe der Rezidivpatienten waren. Diese Studie erreicht bei Rezidivpatienten in 30 % eine Normalisierung der Calcitoninwerte. Ob das Calcitonin unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte, wird nicht erwähnt. Damit bleibt es

fraglich, ob eine tatsächliche Heilung erzielt worden ist. Bei Rezidiveingriffen wurde für eine permanente Recurrensparese eine Rate von 27 % dokumentiert. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus entstand bei Rezidiveingriffen in 9 % der Fälle. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in der Gruppe der Rezidiveingriffe sind diese Zahlen weniger repräsentativ als unsere. Trotzdem unterstützt auch diese Studie anhand von Komplikations- und Heilungsraten den Ansatz, eine LAD des zentralen Kompartiments bei der Primäroperation durchzuführen.

6.5.2 Hypoparathyreoidismus

Im Schilddrüsen- und Halsbereich findet man auf engem Raum viele anatomisch und physiologisch relevante Strukturen. An die Schilddrüse angrenzend finden sich Nebenschilddrüsen, welche bei totalen Thyreoidektomien nicht immer geschont werden können. Das Ziel sollte immer der Erhalt der Nebenschilddrüsen sein, gerade bei ausgedehnten Primärtumoren ist dies jedoch nicht immer erfolgreich und kann dann zu einem Hypoparathyreoidismus führen. Insbesondere bei komplizierten Reinterventionen in vernarbtem Gebiet kann dies zu konsekutivem Hypoparathyreoidismus führen. Insgesamt war dies als temporärer Hypoparathyreoidismus bei 13 % aller postoperativen Verläufe bei primären Thyreoidektomien bzw. limitierten Resektionen und bei 11 % in der temporären Variante zu finden. Obwohl die Eingriffe Rezidiveingriffe waren, d.h. das Operationsgebiet teils vernarbt oder anatomisch verändert war, ist die Komplikationsrate bei den Komplettierungs-Thyreoidektomien, die an den Unikliniken CBF/HD durchgeführt wurden, niedriger als die angeführten Zahlen in der Literatur. Zu einem temporären Hypoparathyreoidismus kam es hier in 10,7 % der Fälle. Der prozentuale Anteil des permanenten Hypoparathyreoidismus lag bei 3,6 %. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Komplikationsraten bei steigender Qualifikation und Erfahrung des operierenden Teams sinkt. Bezogen auf zervikozentrale LADs ergibt sich (siehe Tabelle 18, Seite 55) kein Unterschied zwischen dem Risiko eines Primäreingriffes und Reeingriffen am CBF bzw. der Uni HD.

7. Zusammenfassung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom nimmt aufgrund seiner Pathogenese eine Sonderstellung im Bereich der Schilddrüsentumoren ein. Seinen Ursprung hat der Tumor in den C-Zellen der Schilddrüse. Daher ist ein therapeutisches Vorgehen wie bei einem follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinom nicht möglich. Diese Arbeit soll die Bedeutung von Rezidivoperationen, die Chance, nach mehreren Operationen eine Heilung zu erzielen, die Bedeutung eines den Empfehlungen entsprechenden Primäreingriffes und die Frage, ob die Komplikationsrate mit der Anzahl der Interventionen steigt, evaluieren. Durch das Auswahlkriterium „primär auswärts operierte Patienten“ erhielten wir ein Patientenkollektiv, welches schlechte Voraussetzungen für eine Heilung hatte. Es zeigte sich, dass eine kurative Intention vor allem innerhalb der ersten drei Eingriffe zu verfolgen ist, denn danach gelang es bei keinem Patienten mehr, eine totale Remission zu erzielen. Vor allem Patienten, die eine unzureichende Primäroperation in Form einer limitierten Resektion erhielten, hatten im Verlauf kaum noch Chancen auf Heilung. Das Überleben konnte durch eine hohe Anzahl an Interventionen nicht signifikant verbessert werden. Für die Prognose ist ebenfalls die genaue Ermittlung des LK-Status bei Erstoperation von hoher Bedeutung. Ein LK-positiver Status verschlechtert die Heilungsraten erheblich. Dies ist in vielen Fällen bereits bei der klinischen Erstuntersuchung durch Schwellungen im Halsbereich zu vermuten. Der spezifische Tumormarker Calcitonin ist hinlänglich als solcher identifiziert worden, und auch in unserer Studie fand sich kein Patient ohne eine Erhöhung des Calcitonin-Serumlevels. Die in Einzelfällen dokumentierten Calcitonin-negativen MTC-Patienten sind in unserem Kollektiv nicht vorhanden. Eine sichere prognostische Aussagekraft anhand der Höhe des gemessenen Calcitonin-Serumlevels konnte in unserer Studie nicht eindeutig ermittelt werden. Der bestimmte Wert sollte also immer mit dem klinischen Bild korreliert werden. Aus Patientensicht ist das Risiko, eine dauerhafte Schädigung durch Operationen zu erleiden, von hoher Bedeutung. Zusammengefasst lassen sich also folgende Aussagen treffen:

- Die höchste Bedeutung für die Heilung der Patienten hat ein Primäreingriff mit totaler Thyreoidektomie und stadienadaptierter LAD.

- Eine Heilung ist vor allem innerhalb der ersten drei Eingriffe möglich, Folgeeingriffe konnten keine Heilung mehr erzielen, ebenso war keine signifikante Verlängerung des Überlebens zu beobachten. Trotzdem können weitere Rezidiv-OPs sinnvoll sein, um lokale Komplikationen zu vermeiden.
- Der LK-Status bei ED hat eine hohe Bedeutung; eine Halsschwellung in der klinischen Untersuchung deutet auf das Bestehen von LK-Metastasen und somit auf eine schlechte Prognose hin.
- Nach Literatur steigt das Risiko einer Komplikation, wenn der Eingriff in Bezug auf das operierte Gebiet ein Rezidiveingriff ist.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums konnte häufig kein klar definiertes TNM-Stadium bei ED mehr ermittelt werden. Die Bedeutung des TNM-Stadiums lässt sich eher anhand von prospektiven Studien auswerten, dies ist jedoch aufgrund des langen Krankheitsverlaufes schwierig umzusetzen. Unsere Patienten wurden zu Beginn ihrer Erkrankung nicht nach einem einheitlichen Therapiekonzept behandelt. Der Erfolg und die Wertigkeit von Rezidivoperationen wäre im Vergleich mit einem Kollektiv, welches initial leitliniengerecht therapiert worden ist und trotzdem ein Rezidiv erfahren hat, besser zu beurteilen.

8. Literaturverzeichnis

1. Wu, L.S., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments*. *Curr Opin Oncol*, 2011. **23**(1): p. 22-7.
2. 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.
3. Marieb, E.N. and K. Hoehn, *Human anatomy & physiology*. 9th ed 2012, Boston: Pearson. p.
4. Marchisotta, S. and F. Pacini, *Diagnosis of medullary thyroid cancer*. *F1000 Med Rep*, 2009. **1**.
5. Moley, J.F. and E.A. Fialkowski, *Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 946-56.
6. Schellhaas, E., et al., *Long-term outcome of "prophylactic therapy" for familial medullary thyroid cancer*. *Surgery*, 2009. **146**(5): p. 906-12.
7. Marini, F., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 2*. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. **1**: p. 45.
8. 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.
9. Ball, D.W., *Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007. **36**(3): p. 823-37, viii.
10. Nose, V., *Familial thyroid cancer: a review*. *Mod Pathol*, 2011. **24 Suppl 2**: p. S19-33.
11. 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.
12. Rosenthal, M.S. and D.S. Diekema, *Pediatric ethics guidelines for hereditary medullary thyroid cancer*. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2011. **2011**: p. 847603.
13. Lundgren, C.I., et al., *Surgical approach to medullary thyroid cancer*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007. **51**(5): p. 818-24.

14. Frilling, A., et al., *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-oncogene*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(1): p. 17-26.
15. Sippel, R.S., M. Kunnimalaiyaan, and H. Chen, *Current management of medullary thyroid cancer*. Oncologist, 2008. **13**(5): p. 539-47.
16. American Thyroid Association Guidelines Task, F., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. **19**(6): p. 565-612.
17. Leboulleux, S., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(3): p. 299-310.
18. Brandao, L.G., B.G. Cavaleiro, and C.R. Junqueira, *Prognostic influence of clinical and pathological factors in medullary thyroid carcinoma: a study of 53 cases*. Clinics (Sao Paulo), 2009. **64**(9): p. 849-56.
19. Gawlik, T., et al., *The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report*. Thyroid Res, 2010. **3**(1): p. 10.
20. Beineke, M., *Calcitonin-Bestimmung bei der Knotenstruma - Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms*, in *Bioscientia*2008. p. 1-8.
21. 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.
22. Abraham, D.T., et al., *Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 219-25.
23. 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.
24. Ito, Y., et al., *Validity of 6(th) edition of UICC TNM classification system for medullary thyroid carcinoma: A proposal for intraoperative evaluation of T category*. Endocr J, 2012.
25. Frank-Raue, K., Heimbach C., Rondot S., Usadel KH., Meng W., Varma C., Fuchs-Hammoser R., Hoppner W., Schulze E., Raue F., *Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom - Genotyp - Phänotyp Charakterisierung*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**: p. 1998-2002.
26. Guerrero, M.A., et al., *Medullary Thyroid Cancer: It is a pain in the neck?* J Cancer, 2011. **2**: p. 200-5.

27. Moley, J.F. and M.K. DeBenedetti, *Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection*. Ann Surg, 1999. **229**(6): p. 880-7; discussion 887-8.
28. Szavcsur, P., et al., *Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(2): p. 183-90.
29. Schlumberger, M., et al., *New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(1): p. 22-32.
30. Schneider, R., et al., *Differentiation between thyroidal and ectopic calcitonin secretion in patients with coincidental thyroid nodules and pancreatic tumors - a report of two cases*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010. **118**(8): p. 520-3.
31. Fialkowski, E.A. and J.F. Moley, *Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial*. J Surg Oncol, 2006. **94**(8): p. 737-47.
32. Chambon, G., et al., *The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin in Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(1): p. 75-81.
33. Bockhorn, M., et al., *Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2004. **14**(6): p. 468-70.
34. Siemens, *Immulin 2000 Calcitonin*. 2006.
35. Cohen, M.S. and J.F. Moley, *Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma**. Journal of Internal Medicine, 2003. **253**(6): p. 616-626.
36. Buhr, H.J. and B. Mann, *Thyreoidektomie und Lymphadenektomie*. Der Chirurg, 1999. **70**(9): p. 987-998.
37. Gimm, O. and H. Dralle, *[Lymphadenectomy for thyroid and lymph node carcinomas]*. Chirurg, 2007. **78**(3): p. 182, 184-8, 190-3.
38. Caron, N.R. and O.H. Clark, *Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases*. Curr Treat Options Oncol, 2005. **6**(4): p. 311-22.
39. Panigrahi, B., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines?* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1490-8.
40. Pinchot, S.N., et al., *Medullary thyroid carcinoma: targeted therapies and future directions*. J Oncol, 2009. **2009**: p. 183031.

41. Brierley, J.D., *Update on external beam radiation therapy in thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(8): p. 2289-95.
42. König, M.C., *Die sequentielle chirurgische Strategie in der Behandlung des Medullären Schilddrüsenkarzinoms*. Dissertationen online der Freien Universität Berlin, 2013.
43. Costante, G. and S. Filetti, *Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease?* Oncologist, 2011. **16**(1): p. 49-52.
44. Noullet, S., et al., *Surgical management of sporadic medullary thyroid cancer*. J Visc Surg, 2011. **148**(4): p. e244-9.
45. 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.
46. Hartung-Knemeyer, V., et al., *[Influence of the calcitonin assay on the definition of biochemical cure in patients with medullary thyroid carcinoma.]*. Nuklearmedizin, 2012. **51**(4).
47. 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.
48. Romei, C., et al., *RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 241-7.
49. Pacini, F., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(6): p. 475-85.
50. Pelizzo, M.R., et al., *The extent of surgery for thyroid medullary cancer*. Tumori, 1994. **80**(6): p. 427-32.
51. Moley, J.F., *Medullary thyroid carcinoma*. Curr Treat Options Oncol, 2003. **4**(4): p. 339-47.
52. Wells, S.A., Jr. and C. Franz, *Medullary carcinoma of the thyroid gland*. World J Surg, 2000. **24**(8): p. 952-6.
53. Ukkat, J., et al., *Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. World J Surg, 2004. **28**(12): p. 1271-4.

54. Leggett, M.D., et al., *Prognostic value of lymph node yield and metastatic lymph node ratio in medullary thyroid carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(9): p. 2493-9.
55. Moley, J.F., W.G. Dilley, and M.K. DeBenedetti, *Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma*. *Ann Surg*, 1997. **225**(6): p. 734-40; discussion 740-3.
56. 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.
57. Redding, A.H., S.N. Levine, and M.R. Fowler, *Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses*. *Thyroid*, 2000. **10**(10): p. 919-22.
58. 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.
59. van Veelen, W., et al., *Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future*. *J Intern Med*, 2009. **266**(1): p. 126-40.
60. Brumsen, C., et al., *Should patients with medullary thyroid carcinoma undergo extensive lymph node (re)operation to improve long-term survival?* *Henry Ford Hosp Med J*, 1992. **40**(3-4): p. 271-5.
61. 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.
62. Misso, C., et al., *Surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: strategy and outcome*. *G Chir*, 2008. **29**(11-12): p. 475-8.

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. J. Buhr, ehemaliger Leiter dieser Abteilung für die freundliche Überlassung des Themas. Für die fachkompetente Betreuung und kompetente Hilfe danke ich meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Hubert Hotz, ehemaliger Oberarzt in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Für die gewissenhafte Überarbeitung dieser Arbeit und Ihre Geduld danke ich ganz besonders Frau Dr. med. Elisabeth Schellhaas, Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie.

Vielen Dank an alle Unterstützer aus Familie und Freundeskreis.

10. Lebenslauf

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

11. . Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Siepman, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Bedeutung der Ausdehnung des Ersteingriffes und die Wertigkeit von Rezidivoperationen beim medullären Schilddrüsenkarzinom**“ 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/der Betreuer/in, 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

Unterschrift

12. . Publikationsverzeichnis

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, 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

Medulläres Schilddrüsenkarzinom – Änderungen der Therapiestrategie.

130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 30.04. - 03.05.2013