

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

**Indikationen zur Operation beim  
papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Claudiu Sirbu

geboren in Arad, Rumänien

Ulm, 2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Hillenbrand

2. Berichterstatterin: PD Dr. B. Grüner

Tag der Promotion: 11.11.2021

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	III
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Die Schilddrüse	1
1.2 Tumorarten	4
1.3 Inzidenz von Tumoren der Schilddrüse	10
1.4 Operationen an der Schilddrüse und Komplikationen	11
1.5 Fragestellung	14
<b>2. Material und Methoden</b>	16
2.1 Patientenauswahl	16
2.2 Datenerhebung	16
2.3 Statistische Auswertung	17
2.4 Ethikvotum	20
<b>3. Ergebnisse</b>	21
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	21
3.2 Indikationen	24
3.3 Therapie des PMC	27
3.4 Komplikationen	29
3.5 Postoperative Hypokalzämie	30
3.6 Rezidivoperationen	30
3.7 Tumorboardempfehlung	31

3.8 Tumornachsorge	32
<b>4. Diskussion</b>	33
4.1 Hintergrund	33
4.2 Patientenkollektiv	34
4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung	34
4.4 Chronische Entzündung	35
4.5 Indikation	36
4.6 Therapie des PMC	39
4.7 Lymphknotenmetastasierung	40
4.8 Komplikationen	41
4.9 Postoperative Hypokalzämie	42
4.10 Rezidivoperationen	42
4.11 Tumorboardempfehlung	43
4.12 Tumornachsorge	43
4.13 Vergleich zwischen Operation und Active Surveillance beim PMC	44
4.14 Schlussfolgerung	48
<b>5. Zusammenfassung</b>	50
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	52
<b>Danksagung</b>	63
<b>Lebenslauf</b>	64

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
CASTLE	Carcinoma showing thymus-like differentiation
CCCU	Comprehensive Cancer Care Unit
cm	Zentimeter
CT	Computer Tomographie
d. h.	das heißt
FOXO3a	Forkhead box Protein O3a
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
hCG	humanes Choriongonadotropin
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus oder Morbus
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mm	Millimeter
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
N.	Nervus
NTKR1	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1
OP	Operation

PAX8	Paired-Box-Protein 8
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PMC	papilläres Mikrokarzinom
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTH	Parathormon
RET	Rearranged during transfection
RNA	Ribonukleinsäure
SETTLE	Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
V.	Vena
Vv.	Venae
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

# **1. Einleitung**

## **1.1 Die Schilddrüse**

### 1.1.1 Anatomie

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ, das aus 2 Lappen besteht und im Normalfall 2 cm kaudal der Cartilago cricoidea liegt. Die Lappen (Lobus dexter et sinister) sind symmetrisch gelegen und in 95% der Fälle durch einen Isthmus verbunden. Die Schilddrüse ist von einer fibrösen Kapsel umgeben, die an der Vorderseite der Trachea durch das Lig. thyreoideum medianum und an den Seitenwänden der Trachea durch die Ligg. thyreoidea laterales (Berry-Band) verankert ist. Das Organ hat ventral Kontakt zum M. sternothyreoideus und es wird laterodorsal durch die Gefäß-Nerven-Scheide begrenzt [21].

### 1.1.2 Gefäßversorgung

Für jeden Schilddrüsenlappen gibt es meist 2 arterielle Zuflüsse. Die A. thyreoidea inferior, die aus der ipsilateralen A. subclavia als Truncus thyrocervicalis mit der A. cervicalis ascendens entspringt, erreicht die Schilddrüse dorsal und kaudal des Lig. Berry. Die A. thyreoidea superior, die aus der A. carotis externa entspringt, erreicht den oberen Schilddrüsenpol. Zwischen den 4 zuführenden Gefäßen befinden sich reichlich Anastomosen, so dass die Ligatur von einem Gefäß kein Problem für die Durchblutung des Organs darstellt. Eine sogenannte A. thyreoidea ima, die bei 5% der Bevölkerung vorhanden ist, zieht zum Schilddrüsenisthmus oder zum Unterpole.

Das wichtigste venöse Gefäß stellt die V. thyreoidea media, auch Kochervene genannt, dar. Sie zieht zur V. jugularis interna und sammelt das Blut aus den Lappen über einen Plexus thyreoideus [56].

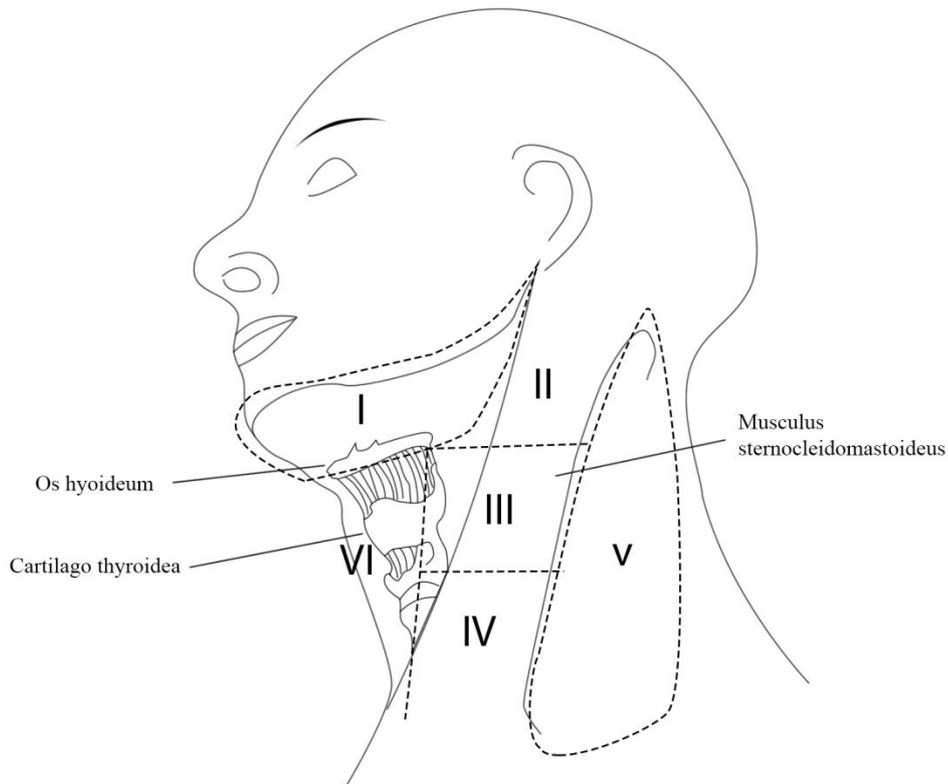
### 1.1.3 Innervation

Sympathisch wird die Schilddrüse über Nerven versorgt, die aus dem Ganglion cervicale superior, medium oder inferior entspringen. Äste des N. vagus versorgen die Schilddrüse parasympathisch. Dorsal jedes Schilddrüsenlappens findet sich jeweils ein Nerv, der für die Phonation zuständig ist, der N. laryngeus recurrens. Er entspringt aus dem thorakalen N. vagus und umschlingt auf der linken Seite die Aorta und auf der rechten Seite die A. subclavia dextra; er zieht weiter kranialwärts in Richtung Schilddrüse zum Larynx. Er versorgt die Musculi cricoarytenoideus posterior, cricoarytenoideus lateralis, arytenoideus transversus, arytenoideus obliquus und thyoarytenoideus [3]. Der Nerv kann bereits beschädigt werden, falls Zug an der Schilddrüse und auf das Gewebeband, das den Nerv enthält, ausgeübt wird.

Der N. laryngeus superior innerviert den M. cricothyroideus. Damit ist er zuständig für die Bildung hoher Töne und zieht von kranial in die Schilddrüse. [59]

#### 1.1.4 Lymphknoten

Unter der Capsula fibrosa befindet sich ein Lymphabflussnetz, das in die perijugulären Lymphknoten mündet und die Lymphe der Schilddrüse nicht seitengetreunt drainiert. Die Lymphknoten werden nach der Robbins-Klassifikation in verschiedene Gruppen von I bis VI klassifiziert [55, 58, 86]. Die Lage der Lymphknoten-Gruppen wird in der folgenden Abbildung dargestellt.



*Abbildung 1. Lymphknotengruppen des Halses (eigene Zeichnung).*

Bei der radikalen Neck-Dissection werden die gesamten Lymphknoten mit Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus, Musculus sternohyoideus, Musculus sternothyroideus, Musculus omohyoideus, Glandula submandibularis und Nervus accessorius entfernt. Wegen einer großen Gewebeentfernung bestehen für den Patienten funktionelle Einschränkungen.

Zusätzlich zu der radikalen Neck-Dissection können noch andere Verfahren unterschieden werden.

Die modifiziert-radikale Neck-Dissection wird in 3 Typen unterteilt, die alle eine Ausräumung der Lymphknoten von Level I bis V beinhalten. Die erhaltenen Strukturen

sind bei Typ I der N. accessorius, bei Typ II N. accessorius und V. jugularis interna und bei Typ III N. accessorius, V. jugularis interna und M. Sternocleidomastoideus [28, 87].

Die funktionelle Neck-Dissection stellt ein verbessertes funktionelles und kosmetisches Ergebnis dar und zeigt keine Verschlechterung des Outcomes beim Schilddrüsenkarzinom. Der Unterschied zur radikalen Form ist, dass die Muskeln, die V. jugularis interna und die Glandula submandibularis erhalten bleiben.

Abschließend sei noch die selektive Neck-Dissection erwähnt. Hier werden verschiedene Level der Lymphknoten entfernt. Es können in dieser Gruppe folgende Typen unterschieden werden: Level I-III (supraomohyoid), Level I-IV (extended supraomohyoid), Level II-IV (lateral), Level II-V (posterolateral), Level VI (zentral) [21,86].

### 1.1.5 Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen produzieren Parathormon, das den Calcium- und Phosphathaushalt reguliert. Es gibt in der Regel 4 Nebenschilddrüsen: 2 obere und 2 untere Nebenschilddrüsen. Die obere Nebenschilddrüse hat eine meist konstante Lage dorsolateral und kaudal des oberen Gefäßpols der Schilddrüse und dorsal des N. laryngeus recurrens. Die untere Nebenschilddrüse liegt bei hoher Lagevariabilität am unteren Schilddrüsenpol dorsolateral und ventral des N. laryngeus recurrens. Alle Nebenschilddrüsen befinden sich zumeist außerhalb der Schilddrüsenkapsel [21].

## 1.2 Tumorarten

### 1.2.1 Karzinome

Die differenzierten Schilddrüsenmalignome umfassen Karzinome, die aus den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel hervorgehen. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom zählt zu den neuroendokrinen Tumoren und geht aus den C-Zellen hervor. Bei den differenzierten Karzinomarten kann man anhand der Histologie 2 verschiedene Typen unterscheiden: das papilläre und das follikuläre Karzinom. Neben der genannten Karzinomformen kann man noch zwischen gering differenziertem und anaplastischem (undifferenziertem) Karzinom unterscheiden [90, 94].

Die Schilddrüsenkarzinome weisen einige Besonderheiten im Vergleich zu Karzinomen in anderen Organen auf. Man kann einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Karzinomhäufigkeit und geographische Unterschiede der Karzinominzidenz beobachten. Das kann einen Hinweis für eine genetische und umweltbedingte Komponente bei der Karzinogenese darstellen. Die differenzierten Malignome der Schilddrüse sind mit einer sehr guten Prognose verknüpft. Das undifferenzierte oder anaplastische Karzinom ist bei aggressiver Biologie mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet.

Eine Erklärung der TNM-Klassifikation (Primärtumor, regionale Lymphknoten und Fernmetastasen) der Schilddrüsenkarzinome befindet sich in dem Kapitel Material und Methoden.

Die verschiedenen Karzinomarten kann man anhand von histologischen Eigenschaften und ggf. dem Alter des Patienten in verschiedene Stadien einteilen.

*Tabelle 1. Klassifikation der Stadien bei verschiedenen Arten von Karzinomen der Schilddrüse, anhand des Patientenalters beim papillären oder follikulären Karzinom [2, 101].*

<b>Papilläres oder follikuläres Karzinom</b>			
Patientenalter unter 45 Jahre			
Stadium I	Jedes T	Jedes N	M0
Stadium II	Jedes T	Jedes N	M1
Patientenalter 45 Jahre und älter			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stadium IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0

	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
<b>Medulläres Karzinom (alle Altersgruppen)</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stadium IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
<b>Anaplastisches Karzinom</b>			
Alle anaplastische Karzinome zählen als Stadium IV			
Stadium IVA	T4a	Jedes N	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Die genetischen Veränderungen beim Schilddrüsenkarzinom sind sehr heterogen. Nur bei 5% der Karzinome kann ein genetischer Hintergrund nachgewiesen werden. Ein Grund für die Entstehung eines geringen Teils der Schilddrüsenkarzinome sind nachgewiesene Keimbahnmutationen bei bestimmten autosomalen Vererbungen, wie beispielsweise beim MEN-2-Syndrom, familiärer Polyposis coli oder Cowden-Syndrom [39, 60, 67]. Es

konnten noch andere Faktoren festgestellt werden, die einen Zusammenhang mit der häufigeren Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen aufweisen. Dabei handelt es sich um epigenetische Faktoren, hier mit dem Jodmangel als wichtigster Faktor neben Bestrahlung und Nikotinabusus, und genetische Faktoren, wie das weibliche Geschlecht und familiäre Prädisposition.

Das folliculäre Schilddrüsenkarzinom kommt meistens als singulärer Tumor vor und weist eine primär hämatogene Metastasierung auf. Das papilläre Karzinom tritt in 20 bis 50% der Fälle multifokal auf und metastasiert gehäuft lymphogen [33, 41, 104].

### 1.2.2 Papilläres Karzinom

Das papilläre Karzinom der Schilddrüse (PTC) weist in 50% der Fälle eine typische histologische Konfiguration auf, nämlich papillöse und/oder folliculäre Strukturen und Wachstumsmuster mit Psammomkörpern. Typisch sind auch sogenannte Milchglaskerne, die relativ groß und hell erscheinen [11]. Das PTC kann in den restlichen Fällen eine Reihe von anderen Varianten zeigen, wie zum Beispiel eine folliculäre Variante, und andere Kerncharakteristika können vorkommen. Die Diagnosesicherung kann auch anhand molekularpathologischer Veränderungen erfolgen, die 70-80% dieser Karzinome nachweisen. Die häufigste Mutation betrifft das BRAF-Gen, die in ungefähr der Hälfte der Fälle bei diesem Karzinomtyp zu finden ist [111]. Dazu gehören RET/PTC-Rearrangement und NTKR1- Rearrangement, die jedoch nicht kombiniert auftreten [73, 108]. Die Rearrangement Varianten sind häufiger nach Bestrahlung nachzuweisen. Eine fast ubiquitäre Charakteristik der PTC ist eine Deregulation bestimmter Mikro-RNA Abschnitte [67]. Das papilläre Karzinom kann sehr schnell in die regionären Lymphknoten metastasieren [61]. Die Patienten haben aber trotzdem bei adäquater Therapie zumeist eine normale Lebenserwartung. Fernmetastasen treten insgesamt seltener auf, mit dem größten Anteil in der Lunge. Die zunehmende Tumorgröße und das steigende Alter des Patienten sind prognostisch ungünstig [7, 68, 72, 73].

#### 1.2.2.1 Papilläres Mikrokarzinom

Als papilläres Mikrokarzinom wird ein papilläres Karzinom der Schilddrüse definiert, das nicht größer als 10 mm ist. In den letzten Jahren wurde ein starker Anstieg der Inzidenz der

papillären Schilddrüsenkarzinome weltweit beobachtet, der häufig mit einer verbesserten Detektionsrate von papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse assoziiert ist. 50% der papillären Karzinome der Schilddrüse wurden als papilläres Mikrokarzinom beschrieben [98].

Zahlreiche Publikationen in verschiedenen Weltregionen zeigten, dass ein PMC häufig ein Zufallsbefund ist. Die Erkrankung ist in den meisten Fällen indolent. Ein Fortschreiten des Tumorwachstums wird meist nicht gesehen. Bei fehlenden Hochrisiko-Charakteristika ist daher eine Active Surveillance statt einer sofortigen Operation möglich. Hochrisiko-Charakteristika, die eine operative Therapie erfordern, sind Lymphknoten- oder Fernmetastasen, Verdacht auf high grade Histologie und Infiltration der Trachea oder des N. laryngeus recurrens. Wegen der häufig fehlenden Progression des Tumors wurde von Pathologen vorgeschlagen, dass der Begriff Karzinom beim papillären Mikrokarzinom durch den Terminus papillärer Mikrotumor mit niedrigmalignem Potential ersetzt werden sollte [71, 98].

### 1.2.3 Follikuläres Karzinom

Das follikuläre Karzinom der Schilddrüse (FTC) wird morphologisch in eine non invasive (gekapselt) und eine breit invasive Form unterteilt. Für das minimal invasive FTC ist ein Gefäßeinbruch das typische Merkmal. Bei mehr als 3 histologisch darstellbaren Gefäßeinbrüchen, d. h. eine breit invasive Form des FTC, kann man eine signifikant höhere Metastasierungsrate beobachten als bei minimal invasiven FTC, die maximal 3 Gefäßeinbrüche aufweisen [16]. Eine Vorläuferläsion in Form eines Adenoms ist wahrscheinlich notwendig für die Entstehung eines FTC, indem zusätzliche Adenom-Karzinom-Sequenz-Alterationen erworben werden [95]. Molekularpathologisch können Ras-Mutationen, PAX8-PPAR-Rearrangement [10, 14, 73] und FOXO3a Veränderungen nachgewiesen werden [53]. Fernmetastasen treten in 10 bis 50% der Fälle auf. Minimal-invasive FTC weisen eine exzellente Prognose auf, wenn sie nicht mehr als 3 Gefäßeinbrüche zeigen [42]. Eine deutlich schlechtere Prognose haben die breit invasiven FTC, bei denen die 10-Jahres-Überlebensrate etwa 40 bis 60% beträgt [15, 29].

#### 1.2.4 Gering differenziertes Karzinom

Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom wurde erstmals 2004 der WHO-Klassifikation hinzugefügt. Diese Karzinome befinden sich zwischen differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen [20].

#### 1.2.5 Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

Das anaplastische Karzinom (ATC) hat als molekularpathologisches Merkmal eine Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens [95]. Histologisch werden ein sarkomatöses Wachstumsmuster, überwiegend Spindelzellen und ein Anteil an epitheloiden Tumorzellen beobachtet. Das ATC hat unter den Schilddrüsenmalignomen eine schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von unter 6 Monaten [92, 108].

#### 1.2.6 Medulläres Karzinom

Das medulläre Karzinom (MTC) gehört zur Gruppe der neuroendokrinen Tumoren. Es zeichnet sich als ein Karzinom aus, das von den C-Zellen der Schilddrüse hervorgeht. Es wird in eine sporadische und in eine autosomal-dominant vererbte familiäre Form unterteilt [38]. Der Unterschied zwischen den 2 Formen besteht in dem früheren und/oder multifokalen und/oder bilateralen Auftreten bei der familiären Form. Ungefähr 25% der MTC treten im Rahmen eines MEN-2-Syndroms auf. Eine Metastasierung ist ein prognostisch ungünstiger Faktor [10, 13].

#### 1.2.7 Besondere Karzinome

Neben den aufgelisteten Karzinomarten gibt es auch andere sehr rare Karzinomarten wie beispielsweise das Plattenepithelkarzinom, das muzinöse Karzinom, das mukoepidermoide Karzinom (mit oder ohne Eosinophilie), den Spindelzelltumor mit Thymus-ähnlicher Differenzierung (SETTLE) und das Karzinom mit Thymus-ähnlicher Differenzierung (CASTLE) [12, 88].

### 1.2.8 Andere Tumorarten

Ein erhöhtes Risiko für primäre maligne Lymphome der Schilddrüse haben Patienten mit Autoimmunthyreoiditis von Typ Hashimoto. In den meisten Fällen handelt es sich um ein mukosaassoziiertes T-Zell Lymphom (MALT).

Eine Rarität in der Schilddrüse ist auch das primäre Sarkom, das von einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom nicht einfach unterschieden werden kann.

Beim Auffinden von Metastasen in der Schilddrüse handelt es sich hauptsächlich um primäre Karzinome der Lunge, Mamma, Niere und des Gastrointestinaltraktes.

## 1.3 Inzidenz von Tumoren der Schilddrüse

In Deutschland wurde beobachtet, dass im Jahr 2016 rund 5280 Frauen und 2500 Männer an Schilddrüsenkrebs erkrankten [34]. Die Inzidenz hat zwischen 1999 (10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr) und 2016 (16 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr) stark zugenommen. Ursächlich für diese starke Zunahme ist vermutlich eine verbesserte und genauere Diagnostik und histologische Aufarbeitung. Die Mortalität ist jedoch in diesem Zeitraum gesunken. Die standardisierte Erkrankungsrate lag 2016 bei 11,1 für Frauen und bei 5,1 für Männern (pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Das mittlere Erkrankungsalter betrug 52 Jahre bei Frauen und 55 Jahre bei Männern.

Karzinome der Schilddrüse haben in den meisten Fällen eine günstige relative 5-Jahres-Überlebensrate. Diese beträgt 94% bei Frauen und 88% bei Männern, auch weil die meisten Fälle (75% bei Frauen und 58% bei Männern) in einem frühen Stadium (UICC I) entdeckt werden und die frühen Stadien beim papillären Mikrokarzinom häufig auch keine Progression zeigen. Eine Ausnahme stellt jedoch das anaplastische Karzinom dar, bei dem die relative 5-Jahres-Überlebensrate etwa 10% beträgt. Etwa 9% der Frauen und 19% der Männer, die an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken, werden in einem späten Stadium (UICC IV) diagnostiziert. Diese Gruppe hat eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 57% für Frauen und 59% für Männer.

Nach histologischem Typ und Geschlecht konnte man im Jahr 2014 die folgenden Häufigkeiten der Schilddrüsenmalignome in Deutschland beobachten. Mit 68% bei

Männern und 78% bei Frauen war die häufigste bösartige Neubildung der Schilddrüse das papilläre Karzinom. Der Altersgipfel liegt in diesem Fall bei 40 Jahren. Die papillären Karzinome haben auch die letzten Jahre stark an absoluter Häufigkeit zugenommen. Das follikuläre Karzinom kam am zweithäufigsten mit einem Anteil von 14% bei Männern und 10% bei Frauen vor. Der Altersgipfel liegt um das 50. Lebensjahr und die Inzidenz ist in Jodmangelgebieten besonders hoch. Mit 8% bei Männern und 5% bei Frauen trat das medulläre Karzinom auf. Die anaplastischen Karzinome sind unter den bösartigen Neubildungen der Schilddrüse relativ selten, mit einer Häufigkeit von 4% bei Männern und 2% bei Frauen. Über 75% der anaplastischen Karzinome traten nach dem 60. Lebensjahr auf und entwickelten sich aus einer Struma nodosa. Die restlichen Arten der malignen Schilddrüsenerkrankungen wurden als andere Morphologien oder unspezifisch/ohne nähere Angaben beschrieben [34].

Abgesehen vom papillären Schilddrüsenkarzinom wurde keine Zunahme der Inzidenz bei den anderen Tumortypen gesehen.

## **1.4 Operationen an der Schilddrüse und Komplikationen**

### **1.4.1 Indikation**

Indikationen zu einer Operation an der Schilddrüse stellen meist ein suspekter Knoten oder eine symptomatische große Struma (WHO Grad III, Schilddrüsenvolumen >60 ml) dar. Weitere Indikationen können eine medikamentös austherapierte Hyperthyreose oder eine floride Autoimmunerkrankung sein [17].

### **1.4.2 Operationsmöglichkeiten**

Das Resektionsausmaß richtet sich nach dem präoperativen Befund und nach dem intraoperativen Schnellschnitt. Ziel ist zumeist die Entfernung aller Knoten.

Standardverfahren bei Malignomen, abgesehen von Mikrokarzinomen, ist die totale Thyreoidektomie ggf. mit Entfernung der angrenzenden zentralen Lymphknoten bei Verdacht auf Tumorbefall. In der Regel bekommt der Patient anschließend auch eine

Radiojodtherapie [17, 35]. Bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen, die meist hämatogen metastasieren, kann häufig auf die Lymphknotenresektion verzichtet werden [63].

Bei einem papillären Karzinom bis 10 mm und bei einem gekapselten follikulären Karzinom kann statt einer radikalen Thyreoidektomie eine Hemithyreoidektomie durchgeführt werden [42, 61]. Bei dem letzteren Malignom kann jedoch die hämatogene Metastasierung ohne totale Thyreoidektomie und Radiojod-Ganzkörper-Scan nicht ausgeschlossen werden [107].

### 1.4.3 Operationsdurchführung

Bei der Durchführung einer Schilddrüsenoperation wird der Patient in Rückenlage mit leicht rekliniertem Kopf gelagert. Der Hautschnitt erfolgt quer und mittig im Halsbereich als Kragenschnitt nach Kocher. Nach der Präparation von Haut und Platysma werden die geraden Halsmuskeln lateralisiert von kaudal nach kranial, entlang der Linea alba colli. Danach wird in dem Spatium chirurgicum de Quervain, der Raum zwischen Schilddrüsenkapsel und zervikaler Faszie, präpariert. Der laterale Zugang wird bei Rezidivoperationen bevorzugt und erfolgt entlang des M. sternocleidomastoideus.

Nach der Präparation der Schilddrüse werden in der Regel der Isthmus, die Gefäße des oberen Pols, die V. Thyroidea media (Kocher) und die Gefäße des unteren Pols dargestellt und durchtrennt. Die Schilddrüse wird luxiert und der Nervus laryngeus recurrens kann dargestellt werden. Er kann am besten in der Nähe der Kreuzung mit der A. thyroidea inferior gefunden werden. Er ist besonders empfindlich im Bereich des Berry-Ligaments. In weniger als 1% der Fälle treten nonrekurrente Nervenverläufe auf, diese sind nur auf der rechten Seite [97].

Die A. thyroidea inferior muss bei einer Hemithyreoidektomie auf Kapselniveau durchtrennt werden, damit eine Blutversorgung der Nebenschilddrüsen erhalten bleibt. Das intraoperative Neuromonitoring ergänzt die visuelle Nervendarstellung und kann Hinweise zum Verlauf und zur Funktion des N. laryngeus recurrens geben.

Postoperativ sollen eine klinische Kontrolle des Atmungsapparates, des Serumkalziums und eine HNO-ärztliche Stimmbandfunktionskontrolle erfolgen [27].

#### 1.4.4 Komplikationen

Intra- und postoperative Komplikationen treten in der Regel bei etwa 5% der Fälle auf. Typische Komplikationen sind Nachblutung, Parese des N. recurrens und der postoperative Hypoparathyreoidismus.

Postoperative Blutungen treten selten auf, meist innerhalb der ersten 24 Stunden. Die postoperativen Blutungen erfordern abhängig von der Schwellung und der Dyspnoe meist eine rasche Entlastung des Hämatoms, da es zur Erstickung kommen kann.

Eine Rekurrensparese tritt überwiegend einseitig auf und ist möglicherweise mit Heiserkeit assoziiert. Im Einzelfall kann die Sprache aber trotz Parese unverändert sein, so dass immer eine postoperative Stimmlippenkontrolle erfolgen sollte. Eine doppelseitige Schädigung äußert sich klinisch durch einen inspiratorischen Stridor und erfordert postoperativ häufig eine Überwachung mit intravenöser Gabe von Glukokortikoiden und eine erneute Intubation bei Atemnot. Im Anschluss kann eine Laterofixation eines Stimmbandes oder eine Tracheotomie durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der Rekurrensläsion ist abhängig vom durchgeführten Eingriff. Die permanente Parese kann bei einer Strumaresektion etwa 0,2-2% betragen [52]. Die Verletzung des N. laryngeus recurrens kann auch ohne eine sichtbare Durchtrennung durch Mobilisation der Schilddrüse, Elektrokoagulation und Druck durch ein postoperatives Hämatom erfolgen. Die Rate an Nervenläsionen ist bei makroskopischer intraoperativer Identifikation des N. laryngeus recurrens niedriger. Daher ist die makroskopische Identifizierung des Nerven notwendig [25, 35, 52].

Wird die Funktion aller Nebenschilddrüsen gestört, kommt es zu einem Hypoparathyreoidismus. Ein temporärer Hypoparathyreoidismus tritt zumeist bei beidseitiger Operation in bis zu 50% der Fälle auf, besonders bei chronischer Entzündung wie beim M. Basedow. Die klinischen Zeichen für diese Komplikation sind beispielsweise Kribbelparästhesien an den Fingerspitzen oder perioral und eventuell muskuläre Krämpfe bis zur Pfötchenstellung. Bei einer milden Hypokalzämie wird eine orale Substitution mit Kalzium empfohlen. Bei schweren Symptomen kann eine intravenöse Gabe von Kalzium erforderlich sein. Zudem kann, je nach Ausmaß des Hypoparathyreoidismus, eine Substitution mit Vitamin D erfolgen. In den meisten Fällen ist ein Hypoparathyreoidismus

temporär und die Therapie mit Calciumsubstitution kann im Verlauf ausgeschlichen werden.

Weiter gibt es eine Reihe seltener Komplikationen wie die thyreotoxische Krise oder Atemprobleme bei Tracheomalazie.

## **1.5 Fragestellung**

In vielen Ländern wurde ein rascher Anstieg der Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs gemeldet [19]. Diese Erhöhungen sind hauptsächlich auf eine Zunahme der Inzidenz kleiner papillärer Schilddrüsenkarzinome (PTC) zurückzuführen, wohingegen die Inzidenz großer papillärer Schilddrüsenkarzinome und maligner Erkrankungen anderer histologischer Typen stabil geblieben ist [1]. Ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit einer Größe von bis zu 10 mm wird als kleines papilläres Mikrokarzinom (PMC) bezeichnet, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Hochrisiko-Charakteristika wie Stimmbandlähmung, klinisch erkennbarer Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit papillärem Mikrokarzinom aus einem Gesamtkollektiv von 2392 Patienten untersucht, die im Zeitraum von August 2008 bis Juni 2019 in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm an der Schilddrüse operiert wurden.

Diese papillären Mikrokarzinome machten in jüngster Zeit bis zu 50% der Schilddrüsenmalignome aus. Es ist mit der häufigen Diagnostik der Mikrokarzinome und der häufig fehlenden Progression der Mikrokarzinome ein klinisches Problem aufgetreten: Wie lassen sich Patienten mit papillärem Mikrokarzinom am besten behandeln? Besteht die Indikation zur Operation oder besteht die Indikation zur Operation nicht? Um die in der Literatur aufgebrachte Diskussion einer chirurgischen Übertherapie zu diskutieren, sollen die Patienten, bei denen ein papilläres Mikrokarzinom diagnostiziert wurde, analysiert werden [65]. Wichtig ist hier zunächst die Indikation zur Operation. War die Indikation zur Operation der spezielle suspekte Knoten, der sich schließlich histologisch als papilläres Mikrokarzinom herausstellte? Oder war die Indikation zur Schilddrüsenoperation eine andere und das papilläre Mikrokarzinom war nur ein Begleit-Zufallsbefund? Wenn es sich

bei den überwiegenden als papilläres Mikrokarzinom diagnostizierten Fällen um Begleit-Zufallsbefunde handelt, so fehlt dem Argument der Übertherapie die rationale Grundlage.

Zusätzlich sollte diese Studie bei den Patienten mit einem PMC auch weitere Faktoren betrachten, wie z.B. die Art der durchgeführten Operation am Universitätsklinikum Ulm, postoperative Komplikationen, Nachsorgeempfehlungen und der weitere Krankheitsverlauf nach der Operation. Es wurden die Rezidivoperationen genauer analysiert. Zudem wurden die Patienten, die histologisch eine chronische Entzündung aufwiesen, mit den Patienten ohne Zeichen einer Entzündung verglichen. Hierfür wurden die Häufigkeit der Indikation eines suspekten Knotens, Medianalter mit Extremwerten des Alters und Metastasierungshäufigkeit betrachtet. Anschließend wurde diskutiert, ob die Ergebnisse auf eine Übertherapie der papillären Mikrokarzinome hinweisen oder ob die Indikationen zur Operation gerechtfertigt waren.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenauswahl**

In dieser Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von August 2008 bis Juni 2019 in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm an der Schilddrüse operiert wurden und bei denen ein papilläres Mikrokarzinom histologisch festgestellt wurde. Das papilläre Mikrokarzinom wird definiert als ein papilläres Schilddrüsenkarzinom von einer Größe bis zu 1 cm. Weiterhin darf die Schilddrüsenkapsel vom Malignom nicht überschritten sein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem multifokalen Tumor, bei denen der Durchmesser des größten Herdes über 1 cm betrug und somit kein Mikrokarzinom mehr vorlag.

Im Zeitraum von August 2008 bis Juni 2019 wurden in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm 2392 Patienten an der Schilddrüse operiert. In dieser Studie wurden insgesamt 79 Patienten eingeschlossen, bei denen im histopathologischen Befund ein papilläres Mikrokarzinom diagnostiziert wurde. Das Alter der 79 Patienten lag zwischen 22 und 81 Jahren und es waren 56 Frauen und 23 Männer.

### **2.2 Datenerhebung**

Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm entnommen. Es wurden retrospektiv die Sonographie- und Pathologiebefunde, Laborergebnisse, OP-Berichte und verschiedene externe Befunde analysiert. Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2013) erfasst. Zu den erhobenen Daten zählten:

- Datum der Operation, bei der das Malignom festgestellt wurde
- Initialen, Alter und Geschlecht der Patienten
- Geburtsdatum der Patienten
- Die Operationsindikation
- Die chirurgische Therapie

- Perioperative Komplikationen
- Postoperative Hypokalzämie
- Schilddrüsenoperationen in der Vergangenheit
- Tumorformel
- Empfehlungen im Rahmen des Tumorboards im Comprehensive Cancer Center des Universitätsklinikums Ulm
- Tumornachsorge, im Sinne von Halssonographie und Laboruntersuchung
- Besonderheiten, wie beispielweise ein bestehender Morbus Basedow oder eine histologisch oder immunologisch gesicherte chronische Entzündung der Schilddrüse.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Zur Auswertung wurde Microsoft Office Excel 2013 verwendet. Mithilfe der Programmfunktionen wurden die absoluten Häufigkeiten von Operationsindikationen, chirurgischen Therapieverfahren, perioperativen Komplikationen und Hypokalzämie berechnet.

### **2.3.1 Indikationen**

Die Indikationen zur Operation wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Struma uni- oder multinodosa, bei der das letztlich histologisch nachgewiesene papilläre Mikrokarzinom vor der Operation nicht der suspekte Befund war
- Morbus Basedow
- Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom, bei präoperativ erhöhtem Calcitonin-Spiegel
- Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Suspekter Knoten, der sich in der histologischen Aufarbeitung als papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse zeigte
- Verdacht auf Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms
- Gesicherter Karzinomnachweis der Schilddrüse.

Für die Indikation suspekter Knoten wurden die Größe des Knotens im sonographischen Befund und die Größe im histologischen Befund verglichen. Dabei wurde auch miterfasst, ob histologisch eine Entzündung der Schilddrüse beschrieben wurde oder nicht.

### 2.3.2 Operationen

Die Operationen wurden in folgenden Kategorien unterteilt:

- Thyreoidektomie
- Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion der kontralateralen Seite
- Hemithyreoidektomie oder subtotale Thyreoidektomie
- Thyreoidektomie mit Neck-Dissection
- Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion der kontralateralen Seite mit Neck-Dissection.

### 2.3.3 Komplikationen

Die intra- und postoperativen Komplikationen, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, sind:

- Wundinfektion an der Operationsstelle
- Temporärer Hypoparathyreoidismus, definiert als Erniedrigung des Parathormons (PTH) unter der Nachweisgrenze von 5,5 µg/l (Biointaktes Parathormon, bestimmt mit ElectroChemiLuminiszenz ImmunoAssay (ECLIA) mittels Gerät Cobas 6000 der Firma Roche) und Normalisierung spätestens 6 Monate nach der Operation [24]
- Permanenter Hypoparathyreoidismus, definiert als die dauerhafte Erniedrigung des PTH
- Persistierender Hyperparathyreoidismus nach Operation bei V.a. Nebenschilddrüsenadenom
- Passagere Rekurrensparese, definiert als ein innerhalb von 6 Monaten reversibler Stillstand eines Stimmbands
- Permanente Rekurrensparese, definiert als ein irreversibler Stillstand eines Stimmbands.

### 2.3.4 Postoperative Hypokalzämie

Die postoperative Hypokalzämie wurde in dieser Arbeit analog den Normwerten der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm als ein Kalziumwert unter 2,1 mmol/l bei Frauen und unter 2,2 mmol/l bei Männern definiert [102].

### 2.3.5 TMN Klassifikation

*Tabelle 2. Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach American Joint Committee for Cancer Cancer Staging Handbook 7<sup>th</sup> Edition [2, 101].*

<b>Primärtumor (T)</b>	<b>Ein einziger Herd oder multifokal (der größte Herd bestimmt die Klassifikation)</b>
TX	Keine Aussage über den Primärtumor möglich
T0	Kein Tumornachweis
T1	Tumordurchmesser $\leq 2$ cm in der größten Ausdehnung, auf die Schilddrüse begrenzt
T1a	Tumordurchmesser $\leq 1$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T1b	Tumordurchmesser $> 1$ cm bis $\leq 2$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T2	Tumordurchmesser $> 2$ cm bis $\leq 4$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T3	Tumordurchmesser $> 4$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt oder Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung
T4a	Tumoren jeder Größe mit Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens oder intrathyroidales anaplastisches Karzinom
T4b	Tumor infiltrierte die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. Carotis oder anaplastisches Karzinom mit extrathyroidaler Ausdehnung
<b>Regionale Lymphknoten (N)</b>	
NX	Keine Aussage über regionale Lymphknoten möglich
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasierung
N1	Metastasierung in regionäre Lymphknoten
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, einschließlich prälaryngeale und Delphi'scher Lymphknoten)
N1b	Metastasen in uni-, bi- oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV

	oder V), retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen histologisch nachweisbar

### 2.3.6 Tumorboard

Falls der Patient postoperativ im Tumorboard des CCCU am Universitätsklinikum Ulm vorgestellt wurde, wurden die Empfehlungen in den Daten erfasst. Die möglichen Empfehlungen waren:

- Adjuvante Radiojodtherapie
- Tumornachsorge
- Hormonsubstitution mit einem Thyroxinpräparat
- Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH)
- Genetische Beratung.

## 2.4 Ethikvotum

Für diese Dissertation liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm mit der Antragsnummer 369/19 vor.

### **3. Ergebnisse**

In dieser Arbeit wurden insgesamt 2392 Patienten analysiert, die im Zeitraum von August 2008 bis Juni 2019 in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm an der Schilddrüse operiert wurden. Bei 408 Patienten wurde ein Karzinom nachgewiesen; davon hatten 302 ein papilläres Karzinom, 49 ein follikuläres Karzinom, 36 ein medulläres Karzinom, 10 ein anaplastisches Karzinom und 11 sonstige Karzinome. Von den 302 Patienten mit einem papillären Karzinom hatten 79 ein PMC. Somit liegt die Rate an PMC bei 19,4 % aller Schilddrüsenkarzinome und bei 26,2% aller papillären Karzinome.

#### **3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

In dieser Studie wurden insgesamt 79 Patienten erfasst, bei denen ein papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse festgestellt wurde. Die Geschlechtsverteilung ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

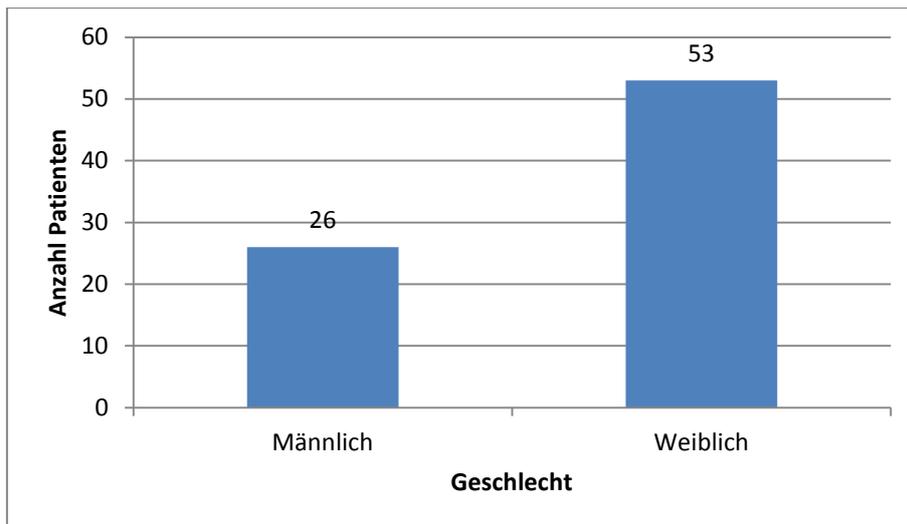


Abbildung 2. Geschlechtsverteilung der 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom hatten.

Die Auswertung ergab, dass 67% der Patienten mit papillärem Mikrokarzinom weiblich (53/79) und 33% männlich (26/79) waren.

Tabelle 3. Altersverteilung der 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom (PMC) hatten. Es sind dargestellt: Altersmedianwerte (in Lebensjahren) mit jeweils Minimal- und Maximalwert für die 79 Patienten (erste Spalte), für die Patienten, bei denen histologisch eine chronische Entzündung festgestellt wurde (zweite Spalte), und für die Patienten, die histologisch keine Entzündung hatten (dritte Spalte).

	<b>Alle Patienten mit PMC</b>	<b>Patienten mit chronischer Entzündung</b>	<b>Patienten ohne chronische Entzündung</b>
Median	49	44	50
Minimum	22	22	25
Maximum	81	80	81

In Tabelle 3 wurden die Altersmediane und –extremwerte von den 3 Gruppen (alle Patienten mit PMC, Patienten mit chronischer Entzündung, Patienten ohne chronische Entzündung) erfasst. Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich ein medianes Alter von 49 Jahren und eine Altersspanne zwischen 22 und 81 Jahren.

Die Patienten, bei denen histologisch oder serologisch eine chronische Entzündung der Schilddrüse nachgewiesen wurde, wie beispielsweise Hashimoto Thyreoiditis oder Morbus Basedow, hatten ein medianes Alter von 44 Jahren mit einer Altersspanne zwischen 22 und 80 Jahren. Die Patientengruppe ohne chronische Entzündung der Schilddrüse hatte einen Medianwert von 50 Jahren mit Werten zwischen 25 und 81 Jahren. Das Ergebnis dieser Tabelle zeigt keinen offensichtlichen Unterschied zwischen den 2 Untergruppen.

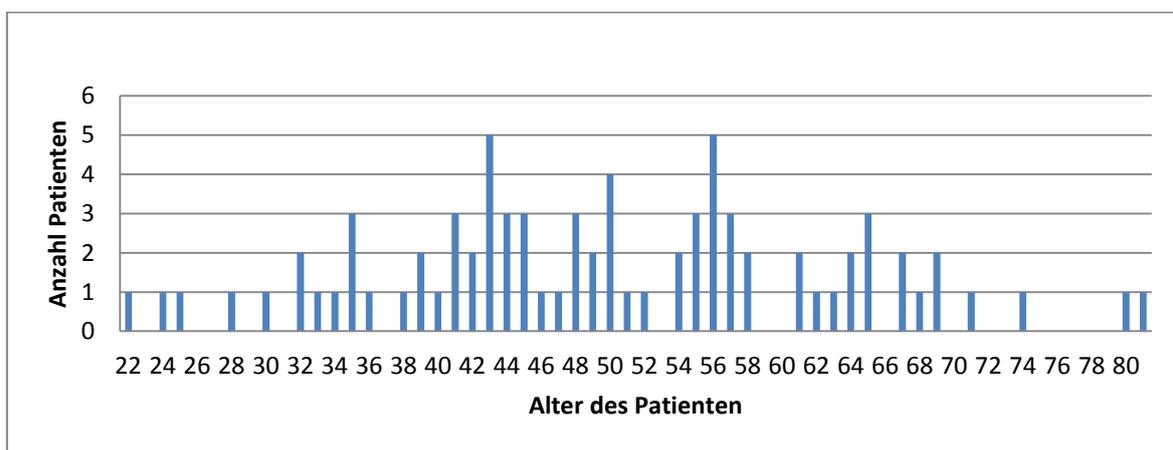


Abbildung 3. Altersverteilung bei den 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom hatten. Legende: Auf der x-Achse ist die Anzahl der Patienten abgebildet und auf der y-Achse das Alter der Patienten in Jahren.

Die Altersverteilung der Patienten in Abbildung 3 zeigt einen Anstieg der Inzidenz zwischen dem 22. und dem 42. Lebensjahr. Im Anschluss kann man eine stabile Anzahl der erkrankten Patienten zwischen dem 42. und dem 56. Lebensjahr mit einer sinkenden Tendenz zwischen dem 56. und dem 81. Lebensjahr beobachten.

### 3.2 Indikationen

Abbildung 4 zeigt die absolute Häufigkeit der Indikationen zur Operation bei den 79 Patienten mit PMC, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.

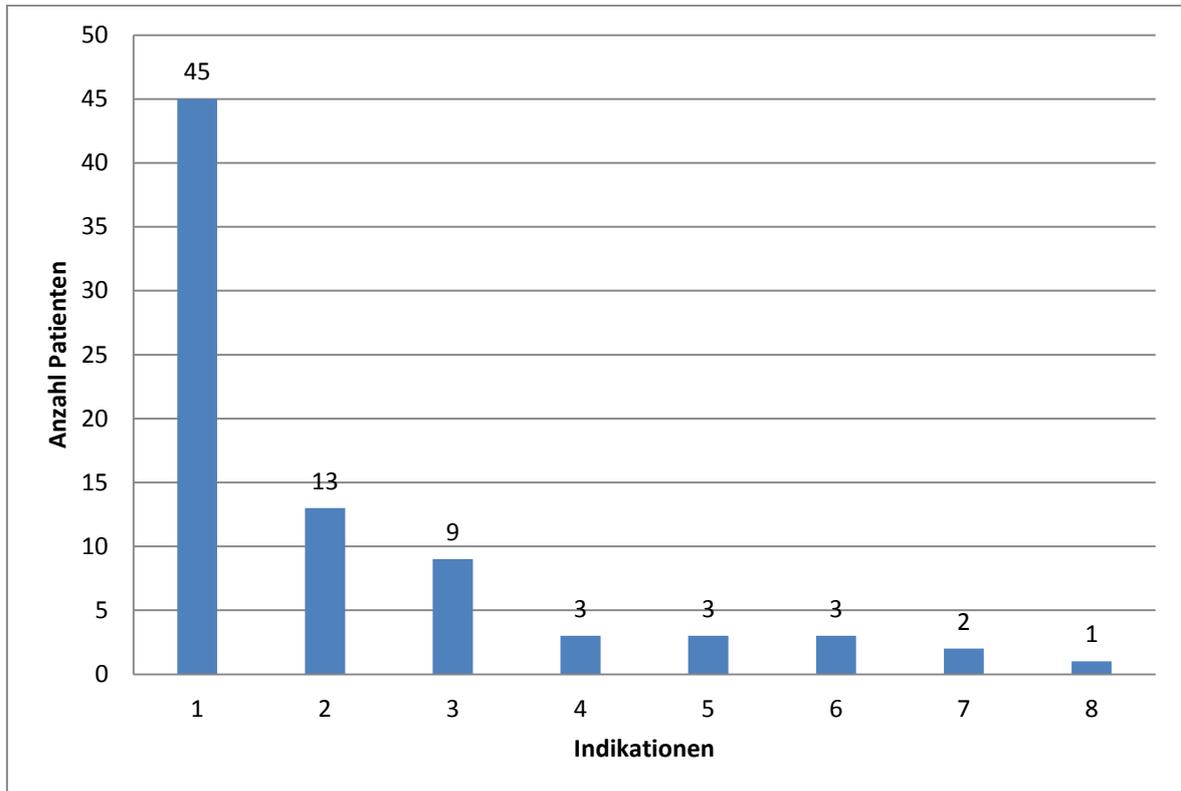


Abbildung 4. Indikationen zur Operation bei den 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom hatten. Legende: 1. Struma uni- oder multinodosa, 2. Suspekter Knoten, 3. Primärer Hyperparathyreoidismus, 4. Sekundärer Hyperparathyreoidismus, 5. Morbus Basedow, 6. Lymphknotenmetastase und Verdacht auf Karzinom, 7. Zytologisch gesichertes Karzinom, 8. Verdacht auf medulläres Karzinom.

Die häufigste Indikation zur Operation war im untersuchten Patientenkollektiv mit 57% (45/79) eine Struma uni- oder multinodosa. Der histologische Befund eines PMC war somit ein Zufallsbefund und die Indikation zur Operation letztlich nicht suspekter Knoten. Die zweithäufigste Indikation war mit 16% (13/79) ein suspekter Knoten, der sich

histologisch als PMC herausgestellt hat. Eine weitere Indikation, bei der sich das PMC als Zufallsbefund herausstellte, war ein primärer Hyperparathyreoidismus mit 11% (9/79). In diesen Fällen zeigte sich bei der im Rahmen der Nebenschilddrüsenoperationen mitentfernten Schilddrüse ein papilläres Mikrokarzinom. Die restlichen Indikationen zur Operation, bei denen sich histologisch ein PMC nachweisen ließ, lagen jeweils unter 5% und waren Lymphknotenmetastase und Verdacht auf Karzinom mit 4% (3/79), sekundärer Hyperparathyreoidismus mit 4% (3/79), Morbus Basedow mit 4% (3/79), zytologisch gesichertes Karzinom mit 3% (2/79) und Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom mit 1% (1/79).

Bei den 3 Patienten mit Indikation Lymphknotenmetastase und Verdacht auf Karzinom wurde die Indikation genauer analysiert. Bei einem Patienten wurde sonographisch der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase gestellt, nachdem bei ihm 6 Jahre zuvor ein PMC in Rahmen einer Hemithyreoidektomie festgestellt wurde. Der zweite Patient hatte im Ausland eine bereits zytologisch gesicherte Lymphknotenmetastase, jedoch konnte der Originalbefund nicht mehr aufgefunden werden. Beim dritten Patienten wurde eine Biopsie einer zervikalen Lymphknotenschwellung bei Morbus Basedow entnommen, die sich als Metastase eines papillären Karzinoms erwies.

Die Operationsindikation bei 2 Patienten war ein zytologisch gesichertes papilläres Karzinom. Im ersten Fall hatte der Patient 6 Monate vor der Operation am Uniklinikum Ulm bereits eine Hemithyreoidektomie an einem externen Krankenhaus, bei der sich ein metastasiertes Karzinom herausstellte. Die Komplettierungsoperation erfolgte in Ulm und es zeigte sich ein erneutes multifokales PMC. Der zweite Patient hatte ein gesichertes Schilddrüsenkarzinom im Rahmen der Nachsorge bei Zustand nach Bronchialkarzinom.

Die Ergebnisse der weiteren Analyse der Indikation suspekter Knoten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

*Tabelle 4. Vergleich der Größe des suspekten Knotens in der sonographischen Voruntersuchung und im pathologischen Befund bei den 13 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom bei der Operationsindikation suspekter Knoten hatten. Mitefasst auch die histologisch bestätigten Entzündungen der Schilddrüse.*

<b>Patientennummer</b>	<b>Knotengröße im sonographischen Befund</b>	<b>Größe des papillären Mikrokarzinoms</b>	<b>Chronische Entzündung</b>
1	2 x 1,4 x 1,5 cm	0,9 cm papilläres Mikrokarzinom in einem 1,6 cm großen Adenom	Nein
2	2 x 1,1 x 0,9 cm	0,9 cm	Nein
3	1,2 cm	1 cm	Ja
4	1,8 x 1,6 cm	1 cm	Ja
5	1,4 x 1,2 x 0,9 cm	1 cm	Ja
6	Mehrere Läsionen: max. 1,9 cm links; max. 0,8 cm rechts	Max. 0,5 cm links; max. 0,9 cm rechts (multifokales Karzinom)	Ja
7	0,8 cm	Max. 0,7 cm (multifokales Karzinom)	Ja
8	1,3 x 0,8 x 0,6 cm	0,9 cm	Ja
9	Unbekannt	0,9 cm	Nein
10	0,7 x 0,6 x 0,5 cm rechts; 0,6 x 0,6 x 0,5 cm links	Max. 0,2 cm rechts; 0,5 cm links (multifokales Karzinom)	Ja
11	0,9 x 0,6 cm	Max. 0,8 cm (multifokales Karzinom)	Nein
12	1 x 0,8 x 0,7 cm	0,5 cm	Nein
13	0,6 x 0,6 cm	0,7 cm	Nein

Von den 13 Patienten mit der Indikation suspekter Knoten konnte insgesamt bei 4 Patienten (Nr. 6, 7, 10, 11) ein multifokales Karzinom festgestellt werden. 2 von den 13 Patienten (Nr. 2, 12) mit der oben genannten Indikation wiesen Lymphknotenmetastasen

auf. Ein weiterer Patient (Nr. 13) hatte einen suspekten Knoten bei Zustand nach Bestrahlung.

Für die Indikation suspekter Knoten war der Anteil an Patienten, bei denen histologisch eine chronische Entzündung beschrieben wurde, 54% (7/13). Im Vergleich dazu war die Häufigkeit einer chronischen Entzündung bei den restlichen Indikationen 29% (19/66). Insgesamt wurde eine chronische Entzündung bei 33% (26/79) des kompletten Patientenkollektivs festgestellt, wovon 5 Patienten die Diagnose Morbus Basedow hatten.

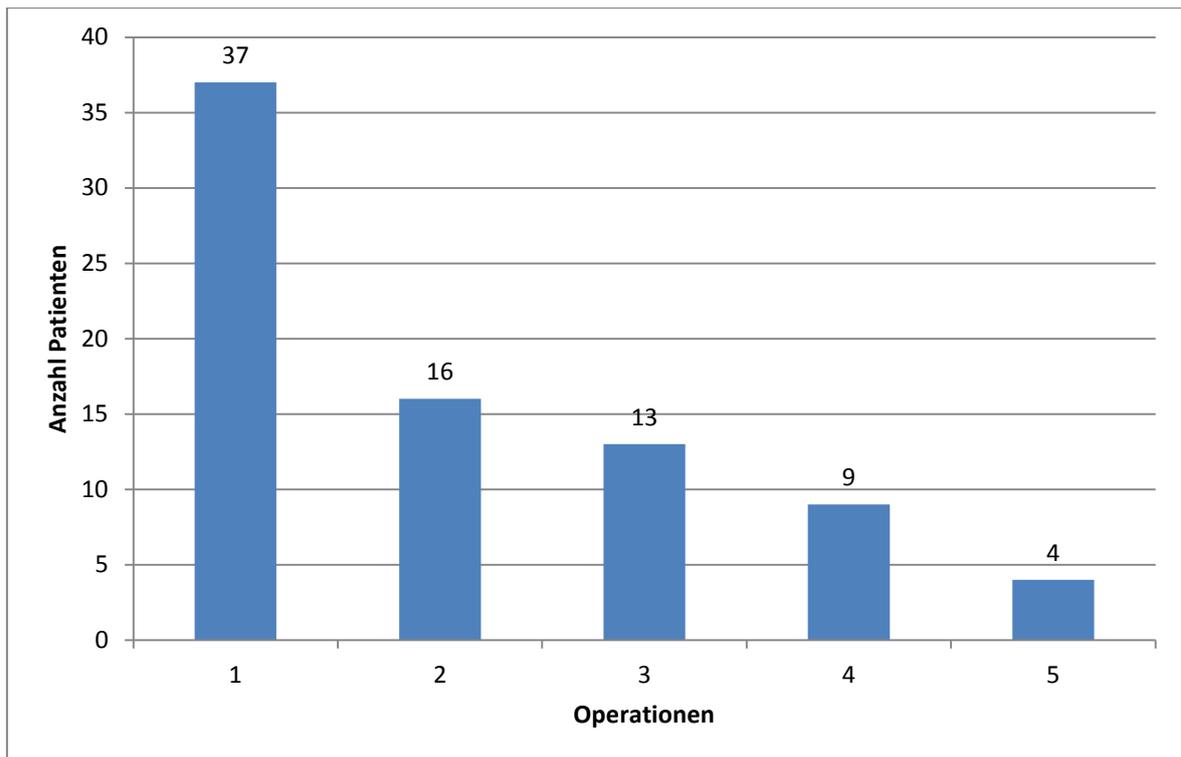
### **3.3 Therapie des PMC**

Abbildung 5 zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Operationen, die bei Patienten mit PMC im untersuchten Kollektiv durchgeführt wurden.

Mit einem Anteil von 47% (37/79) erhielten die meisten der untersuchten 79 Patienten eine totale Thyreoidektomie ohne Neck-Dissection. Die zweithäufigste Operation war eine Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion einer Seite bei 20% der Patienten (16/79). Nur bei 16% der Patienten (13/79) wurde neben einer totalen Thyreoidektomie eine Neck-Dissection durchgeführt. Bei 11% der Patienten (9/79) erfolgte eine Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion der anderen Seite und bei 5% der Patienten (4/79) eine Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion einer Seite mit Neck-Dissection.

Insgesamt wurden bei 49% der Patienten (39/79) Lymphknoten reseziert und histologisch untersucht. Von diesen 39 untersuchten Patienten hatten 8 tumorbefallene Lymphknoten (21%). Bei den 8 Patienten mit Lymphknotenmetastasierung wurde insgesamt 115 Lymphknoten untersucht und 27 Lymphknoten als tumorbefallen ausgewertet (23%). Es konnte festgestellt werden, dass 12% der Patienten mit einer chronischen Entzündung (3/26) Lymphknotenmetastasen hatten. Bei den Patienten ohne Schilddrüsenentzündung wiesen 9% (5/53) Lymphknotenmetastasen auf.

Bei den Patienten, bei denen zusätzlich ein Hyperparathyreoidismus bestand, wurden neben den oben genannten OP-Methoden auch Nebenschilddrüsenexstirpationen durchgeführt. Diese sind jedoch aufgrund der Übersichtlichkeit nicht separat in der obigen Abbildung aufgeführt.



*Abbildung 5. Operationsverfahren bei den 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom hatten. Legende: 1. Totale Thyreoidektomie, 2. Hemithyreoidektomie oder subtotale Thyreoidektomie einer Seite, 3. Totale Thyreoidektomie mit Neck-Dissection, 4. Hemithyreoidektomie einer Seite und subtotale Thyreoidektomie der anderen Seite, 5. Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion einer Seite mit Neck-Dissection.*

### 3.4 Komplikationen

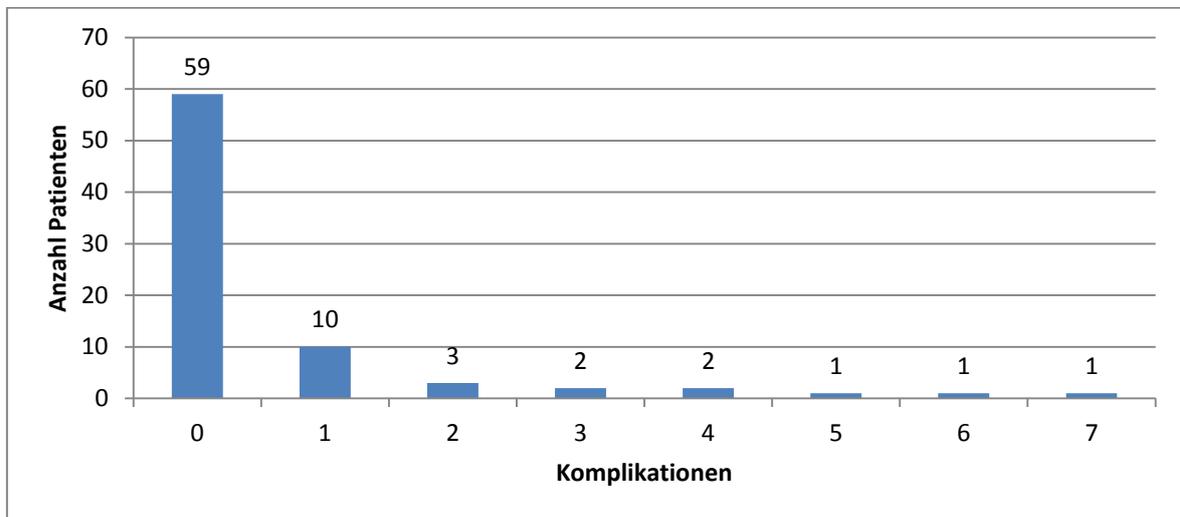


Abbildung 6. Komplikationen bei den 79 Patienten, die im Zeitraum 2008-2019 am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden und ein papilläres Mikrokarzinom hatten. Legende: 0. Keine Komplikation, 1. Temporärer Hypoparathyreoidismus, 2. Passagere Rekurrensparese, 3. Permanenter Hypoparathyreoidismus, 4. Passagere Rekurrensparese und erholter Hypoparathyreoidismus, 5. Permanente Rekurrensparese, 6. Persistierender Hyperparathyreoidismus, 7. Wundinfektion.

In Abbildung 6 sind die postoperativen Komplikationen dargestellt. Die häufigste Komplikation war der temporäre Hypoparathyreoidismus, der bei 13% des Patientenkollektivs (10/79) auftrat.

Die zweithäufigste Komplikation war eine passagere Rekurrensparese. Diese Komplikation wurde definiert als ein reversibler Stillstand eines Stimmbands. Der Stillstand wurde postoperativ in einer Stroboskopie bestätigt und hat sich innerhalb von maximal 6 Monaten erholt. Diese Komplikation ist bei 3 von 79 Patienten (4%) aufgetreten.

Bei 2 der 79 Patienten (3%) wurde nach der Operation ein permanenter Hypoparathyreoidismus nachgewiesen, der auch 6 Monate nach dem Eingriff nicht

rückgängig war. Ebenfalls 2 von 79 Patienten (3%) hatten postoperativ sowohl eine Rekurrensparese als auch einen Hypoparathyreoidismus, die sich beide im Verlauf erholen haben. Mit jeweils 1 von 79 Patienten (1%) konnten noch die 3 folgenden Komplikationen festgestellt werden: Ein Patient hatte eine permanente Rekurrensparese, d. h. die Parese hat sich nicht erholt. Bei einem anderen Patienten konnte nach der Operation ein persistierend erhöhtes Parathormon gemessen werden, trotz Exstirpation von 2 suspekten Nebenschilddrüsen. In einem weiteren Fall trat eine Wundinfektion mit einem Serom auf.

### **3.5 Postoperative Hypokalzämie**

In dieser Studie wurde bei 52% der Patienten (41/79) postoperativ ein niedriger Kalziumwert gemessen. In den Aufzeichnungen wurde bei einem Patienten eine Hypokalzämie mit ausgeprägter klinischer Symptomatik beschrieben. Im weiteren Verlauf hat sich die postoperative Hypokalzämie bei allen Patienten erholt, teilweise unter Substitution.

### **3.6 Rezidivoperationen**

Von den 79 untersuchten Patienten wurden 5 Patienten ein zweites Mal an der Schilddrüse operiert, als die Diagnose eines PMC am Universitätsklinikum Ulm gestellt wurde.

Einer der voroperierten Patienten hatte 19 Jahre zuvor eine Hemithyreoidektomie links und subtotale Schilddrüsenresektion rechts im Rahmen einer Operation bei Morbus Basedow. Einen Monat vor der Operation am Universitätsklinikum Ulm erfolgte eine Lymphknotenbiopsie bei einem sonographisch suspekten Lymphknoten. Histologisch konnte im suspekten Lymphknoten eine Metastase eines papillären Karzinoms nachgewiesen werden und deswegen bestand die Indikation zur Operation der Schilddrüse.

Bei einem Patienten erfolgte in einem externen Krankenhaus aufgrund einer Struma nodosa eine Hemithyreoidektomie und aufgrund des Malignitätsnachweises wurde eine zweite Operation zur Komplettierung durchgeführt.

Ein weiterer Patient erhielt 6 Jahre vor der Rezidivoperation eine Hemithyreoidektomie bei einem papillären Mikrokarzinom und hatte in der Nachsorgeuntersuchung einen Verdacht auf ein Rezidiv des Malignoms. Dies hat sich postoperativ histologisch bestätigt.

Bei einem weiteren Patienten erfolgte 23 Jahre vor dem Eingriff am Universitätsklinikum Ulm eine Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite bei Struma und Nebenschilddrüsenhyperplasie. Ein histopathologischer Befund von der primären Operation lag nicht vor. Die Indikation derzeit war erneut ein pHPT und Knotenstruma.

Der letzte Patient mit einer Rezidivoperation wurde vor 24 Jahren bei Struma voroperiert. Die aktuelle Indikation war ein primärer Hyperparathyreoidismus mit Rezidivstruma und suspektem Knoten.

### **3.7 Tumorboardempfehlung**

Bei 38 der 79 Patienten (48%) mit PMC erfolgte eine postoperative Vorstellung im interdisziplinären endokrinologischen Tumorboard der Comprehensive Cancer Care Unit (CCCU) des Universitätsklinikums Ulm. In den Konferenzen wurden Empfehlungen für das weitere Procedere nach der Operation ausgesprochen. Die Empfehlungen konnten in 4 Gruppen unterteilt werden.

29% der Patienten (23/79 Patienten) erhielten die Empfehlung zur Tumornachsorge. Das bedeutet in der Regel, dass der Patient in den ersten Jahren postoperativ alle 6 Monate eine Ultraschall- und Laboruntersuchung erhält.

14% der Patienten mit PMC (11/79) haben die Empfehlung zur adjuvanten Radiojodtherapie bekommen, gefolgt von einer regelmäßigen Tumornachsorge. Von diesen 11 Patienten hatten 3 Lymphknotenmetastasen und multifokale Karzinome, 3 Patienten nur Lymphknotenmetastasen, 3 Patienten nur ein multifokales Karzinom und 2 Patienten keine Besonderheiten. Insgesamt hatten 6 von diesen 11 Patienten (55%) eine Lymphknotenmetastase.

Bei 3 der 79 Patienten mit PMC (4%) wurde im Tumorboard empfohlen, eine Suppression des TSH-Wertes durch entsprechende Substitution der Schilddrüsenhormone zu erreichen.

In einem Fall hat der Patient die Empfehlung bekommen, eine adjuvante Radiojodtherapie mit entsprechender Tumornachsorge, Erhebung der Familienanamnese und gegebenenfalls eine genetische Beratung durchführen zu lassen.

Bei den restlichen 41 Patienten (52%) erfolgte keine postoperative Vorstellung im Tumorboard des Universitätsklinikums Ulm.

### **3.8 Tumornachsorge**

In den Patientenunterlagen der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie konnten Tumornachsorgedaten von 54% der Patienten (43/79) nachverfolgt werden. Der Nachsorgezeitraum variiert im Patientenkollektiv von einem Jahr bis 7 Jahre. Eine komplette Nachsorgeuntersuchung mit Ultraschall der Schilddrüse und Laborwerten wurde bei 24 Patienten durchgeführt. Von diesen 24 Patienten waren 22 (92%) unauffällig, bei einem wurden 5 kleine squamöse Raumforderungen gefunden, die als nicht suspekt bewertet wurden, und bei einem Patienten bestand ein Strumarezidiv, das nach der entsprechenden Operation als histologisch nicht maligne befundet wurde.

Der Thyreoglobulinwert war bei 14 Patienten unter der Nachweisgrenze, bei 19 Patienten oberhalb der Nachweisgrenze. Die Patienten mit einem nicht nachweisbaren Thyreoglobulin erhielten als Operation entweder eine komplette Thyreoidektomie oder eine Restthyreoidektomie im Rahmen einer Nachresektion oder Rezidivoperation.

Der TSH-Wert hat sich in den aktuellsten Laborergebnissen im Rahmen der Tumornachsorge bei 17 Patienten als supprimiert und bei 22 Patienten als nicht supprimiert erwiesen. Von den 17 Patienten mit einem supprimierten TSH-Wert hatten 6 Patienten initial Lymphknotenmetastasen, 4 Patienten multifokale Karzinome und 7 Patienten keine Risikofaktoren.

Von den 12 Empfehlungen des Tumorboards zur adjuvanten Radiojodtherapie sind in den Patientenakten 7 durchgeführte Radiojodtherapien bekannt. Zudem konnte festgestellt werden, dass noch ein weiterer Patient eine adjuvante Radiojodtherapie erhielt, ohne dass der Fall dieses Patienten im Tumorboard besprochen wurde.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Hintergrund**

In der Literatur wurden in den letzten Jahren häufig Ergebnisse publiziert, die zeigen, dass die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms rasant ansteigt, während die Mortalität konstant bleibt [80, 89]. Das wurde teilweise der Tatsache attribuiert, dass die Detektionsraten von kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen stark zugenommen haben. Da diese PMC häufig keinen Progress zeigen, wurde diskutiert, ob die Resektion von papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse überflüssig wäre und ob die Patienten von einer Active Surveillance genau so viel oder sogar mehr profitieren würden als von einer Operation [65]. Dieses Thema wurde besonders in den Arbeiten von Akira Miyauchi et al. (2018), Y. Ito et al. (2018) und Kim Ty et al. (2017) untersucht. Diese Publikationen konnten zeigen, dass es sich bei einem PMC häufig um einen Zufallsbefund handelt. In Autopsien konnten je nach Studie bei 0,5-5,2% von vorher nicht erkrankten Personen papilläre Mikrokarzinome nachgewiesen werden [48]. In mehreren Studien konnte festgestellt werden, dass die alleinige Überwachung von Knoten der Schilddrüse ohne Hochrisiko-Charakteristika auch ohne Operation das Outcome in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht ändert und kosteneffektiver ist. Hochrisiko-Charakteristika, bei denen eine Operation empfohlen wurde, sind z. B. eine N1- oder M1-Metastasierung, Zeichen oder Symptome einer Invasion des N. laryngeus recurrens oder der Trachea, festgestellte high grade Histologie oder Größenprogredienz.

Auch die Pathologen haben Hinweise darauf, dass ein PMC ohne Lymphknotenbefall ein indolenter Tumor sein könnte, der selten Progression zeigt. In einer Studie konnten in einem Untersuchungszeitraum zwischen 1975 und 2004 insgesamt 759 Patienten mit histologisch papillärem Mikrokarzinom detektiert werden. Davon hatten 5 Patienten Lymphknotenmetastasen und bei den restlichen 754 Patienten war das PMC ein Zufallsbefund. Die Knoten wurden alle reseziert. In der Nachsorge zeigte sich bei 3 zunächst nodal unauffälligen Patienten eine neu diagnostizierte nodale Streuung. Es gab keine Patienten, die an einem PMC gestorben sind [71].

## **4.2 Patientenkollektiv**

In dieser Arbeit wurden 2392 Patienten analysiert, die zwischen August 2008 und Juni 2019 am Universitätsklinikum Ulm an der Schilddrüse operiert wurden. Davon wurde ein Kollektiv von 79 Patienten weiter untersucht, bei denen im pathologischen Bericht ein PMC beschrieben wurde. Besonders interessant für diese Arbeit war die Fragestellung, ob die Indikation für die Operation tatsächlich der malignomverdächtige Knoten mit einem Durchmesser von unter ein Zentimeter war, oder ob das PMC ein postoperativer Zufallsbefund war.

## **4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung**

In dieser Arbeit lag die Altersverteilung der Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom zwischen 22 und 81 Jahren mit einem Medianwert von 49 Jahren. In der Literatur wurde ein Anstieg der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms zwischen dem 20. Lebensjahr und dem 40. Lebensjahr beobachtet. In den Altersgruppen älter als 40 Jahre schien die Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms relativ konstant zu bleiben [6, 30, 31, 99]. In den Daten dieser Studie konnte ebenfalls eine Häufung bei den Patienten zwischen dem 22. und dem 42. Lebensjahr festgestellt werden. Zwischen dem 42. und dem 56. Lebensjahr konnte eine stabile Tendenz von PMC und zwischen dem 56. und dem 81. Lebensjahr eine sinkende Tendenz beobachtet werden. Damit decken sich die Daten dieser Studie mit den Daten in der Literatur.

In den Ergebnissen der Geschlechtsverteilung konnte eine vermehrte Häufigkeit des Auftretens eines PMC beim weiblichen Geschlecht festgestellt werden. Die männlichen Patienten hingegen machten nur ein Drittel der Patientengruppe aus. Das ist mit der Literatur vergleichbar, denn unter allen papillären Karzinomen kann ein Auftreten von 80% bei Frauen und 20% bei Männern festgestellt werden [94]. In den Autopsiestudien zu papillären Mikrokarzinomen konnte jedoch nicht so eindeutig ein Unterschied in der Geschlechtsverteilung gefunden werden, oder es konnte nur eine leicht erhöhte Rate bei Frauen nachgewiesen werden [62]. Auch in der Papillon-Studie zeigte sich kein prinzipieller Unterschied der Knotenhäufigkeit zwischen Männern und Frauen [96]. Der in dieser Studie gezeigte Inzidenzunterschied könnte mehrere Ursachen haben. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass es eine Überdiagnose bei Frauen gibt, weil Frauen

häufiger präventive Maßnahmen durchführen lassen und deswegen eine gehäufte Indikation zur Operation beim weiblichen Geschlecht gestellt wird [74]. Das würde auch erklären, warum es nicht einen wesentlichen Mortalitätsunterschied zwischen den 2 Geschlechtern gibt. Jedoch kann das aufgrund der Einheitlichkeit der Ergebnisse in verschiedenen Regionen der Welt und in verschiedenen ethnischen Populationen nicht die einzige Erklärung sein. Einige Studien konnten jedoch auch zeigen, dass Frauen häufiger Knoten in der Schilddrüse aufweisen und somit häufiger operiert werden [84]. Eine weitere Theorie beruht darauf, dass bestimmte weibliche Hormone wie Östrogen [44, 57, 114] und hCG [54, 112] eine Proliferation der normalen Thyreozyten und der Schilddrüsenkrebszellen begünstigen und dadurch bei Frauen häufiger Knoten in der Schilddrüse nachgewiesen werden.

#### **4.4 Chronische Entzündung**

In der Gruppe der 79 Patienten mit PMC wurde untersucht, wie viele Patienten eine chronische Entzündung der Schilddrüse hatten. Eine Schilddrüse wurde dann als chronisch entzündet gewertet, wenn im histologischen Schilddrüsenpräparat des Patienten Zeichen einer chronischen Entzündung nachgewiesen wurden. Dazu zählen auch die Patienten mit nachgewiesener oder Verdacht auf Hashimoto Thyreoiditis und Patienten mit M. Basedow. Insgesamt gab es 26 Patienten mit PMC (33% der 79 Patienten), die eine chronische Entzündung der Schilddrüse hatten. Das wurde in den weiteren Datenanalysen berücksichtigt.

Zunächst wurde die Patientengruppe, bei der ein PMC histologisch nachgewiesen wurde, in 2 weitere Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltete 26 von den 79 Patienten, bei denen histologisch eine chronische Entzündung gesichert werden konnte. Die zweite Gruppe stellte sich aus den restlichen 53 Patienten zusammen, die keine nachgewiesene signifikante Entzündung in den Schilddrüsenpräparaten zeigten. Diese Unterteilung erfolgte aufgrund dessen, dass eine chronische Entzündung ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenmalignoms ist. Es gab Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung der Schilddrüse und Karzinomentstehung aufwiesen [37]. Es existieren aber auch andere Studien, die dem widersprochen haben [70]. Zwischen der Gruppe mit einer chronischen Entzündung und

der Gruppe ohne Zeichen einer Entzündung konnte kein relevanter Altersunterschied festgestellt werden, denn das mediane Alter betrug in den 2 Gruppen 44 Jahre bzw. 50 Jahre und die Altersspanne zwischen Minimal- und Maximalwert war 22 bis 80 Jahre bzw. 25 bis 81 Jahre. Somit scheint eine chronische Entzündung in dieser Auswertung nicht mit einem jüngeren Erkrankungsalter assoziiert zu sein. Ob eine chronische Entzündung eine nodale Streuung begünstigt, wird im Folgenden unter 4.7 diskutiert.

## **4.5 Indikation**

Die Indikationen zur Operation für Patienten mit einem bestätigten PMC in dieser Arbeit waren Struma uni- oder multinodosa, Morbus Basedow, Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom, primärer Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, suspekter Knoten, Lymphknotenmetastase und Verdacht auf Karzinom und zytologisch gesichertes Karzinom. Die Indikation suspekter Knoten weist darauf hin, dass das eigentliche PMC die Indikation zur Operation war und das Malignom kein Zufallsbefund ist. Die Indikationen Struma uni- oder multinodosa, Morbus Basedow, Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom, primärer Hyperparathyreoidismus und sekundärer Hyperparathyreoidismus können zusammen betrachtet werden, denn das Malignom war in diesen Fällen nicht die Operationsindikation und stellt einen Zufallsbefund dar. Bei den Indikationen Lymphknotenmetastase mit Verdacht auf Karzinom und zytologisch gesichertes Karzinom wurde das PMC nicht als Zufallsbefund gesehen.

Die Auswertung der Operationsindikationen zeigte, dass die häufigste Indikation zur Operation mit 57% eine Struma uni- oder multinodosa der Schilddrüse war (45/79 Patienten). Weitere Indikationen, die das PMC als Zufallsbefund darstellten, waren Schilddrüsenresektionen im Rahmen einer operativen Therapie eines primären Hyperparathyreoidismus mit 11% oder sekundären Hyperparathyreoidismus mit 4%, ein Morbus Basedow mit 4% und Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom mit 1%. Die Indikationen, bei denen es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt, waren suspekter Knoten mit 16%, Lymphknotenmetastase und Verdacht auf Karzinom mit 4% und zytologisch gesichertes Karzinom mit 3%. Damit war unter allen Indikationen zur Operation das PMC mit einem Anteil von 77% der Fälle ein Zufallsbefund. Somit kann

anhand dieser Daten der Vorwurf einer operativen Übertherapie der papillären Mikrokarzinome entkräftet werden. In der Literatur wurde bei low-risk papillären Mikrokarzinomen eine Hemithyreoidektomie empfohlen. Falls das Tumor nicht auf eine Seite begrenzt ist und Raumforderungen auch auf der kontralateralen Seite beobachtet werden können, wird eine komplette Schilddrüsenresektion empfohlen [78].

Im Folgenden werden die Konstellationen diskutiert, bei denen die Diagnose PMC nicht als Zufallsbefund gewertet werden kann.

#### 4.5.1 Zytologisch gesichertes Karzinom

Es gab 2 Patienten, bei denen die Indikation zur Operation ein zytologisch gesichertes Karzinom war. In einem Fall hatte der Patient bereits in der Anamnese ein metastasiertes Karzinom und hat eine Hemithyreoidektomie in einem externen Krankenhaus bekommen. Am Universitätsklinikum Ulm wurde eine Komplettierungsoperation durchgeführt. Dabei wurde ein Zweitkarzinom entdeckt, das sich als multifokales PMC herausgestellt hat. Im anderen Fall fand eine Nachsorgeuntersuchung bei Z. n. Bronchialkarzinom und Radiatio statt, was als ein Risikofaktor für die Entstehung von Entartungen gesehen wird und eine Indikation zur Thyreoidektomie bei jeder Malignomgröße darstellt [22]. Hierbei wurde eine Zytologie bei einem suspekten Schilddrüsenknoten entnommen, was den Verdacht auf ein Malignom bestätigt hat. Unter diesen besonderen Bedingungen konnte nicht eine Empfehlung zur Beobachtung ausgesprochen werden, besonders ohne die Größe und Ausdehnung des Karzinoms zu kennen und nach einer vorausgegangenen Strahlenexposition.

#### 4.5.2 Suspekter Knoten

Bei 13 der 79 Patienten (16%) mit einem PMC war die Indikation zur Operation ein suspekter Knoten, der sich in der histologischen Aufarbeitung als Malignom herausgestellt hat. D. h., dass die Diagnose PMC in diesen Fällen kein Zufallsbefund war. Die präoperativen sonographischen Befunde wurden analysiert, um die Größe der suspekten Knoten in der Bildgebung zu erfassen und anschließend mit der tatsächlichen Größe im histologischen Bericht zu vergleichen. Zusätzlich wurde analysiert, ob das Präparat auch Zeichen einer chronischen Entzündung aufwies.

Bei 7 der 13 Patienten mit der Indikation suspekter Knoten wurde die Größe des Knotens präoperativ sonographisch mit mehr als einen Zentimeter beschrieben. In der postoperativen histologischen Aufarbeitung wurde bei diesen Patienten die Größe des Knotens mit 0,9 bis 1 cm angegeben. Somit bestand bei diesen 7 Patienten präoperativ aufgrund der Größe nicht der Verdacht auf ein PMC, sondern bereits auf ein T1b Karzinom. Einer von diesen 7 Patienten wies mehrere suspekte Läsionen in der sonographischen Voruntersuchung auf. Auch in der histologischen Aufarbeitung zeigte sich bei diesem Patienten ein multifokales Karzinom. Bei einem weiteren Patienten, bei dem der verdächtige Knoten in der präoperativen Diagnostik einen Durchmesser von 2 cm hatte, wurde histologisch ein PMC festgestellt, das in einem größeren Adenom enthalten war.

Bei 6 der 13 Patienten, die mit der Indikation suspekter Knoten operiert wurden, wurde die Knotengröße in der präoperativen Sonographie mit bis zu 1 cm Durchmesser angegeben und die tatsächliche Malignomgröße im histologischen Bericht auf bis 0,9 cm beobachtet. Bei 3 von diesen 6 Patienten konnte auch ein multifokales Karzinom festgestellt werden.

Von den 13 Patienten mit der Indikation suspekter Knoten konnte somit bei insgesamt 4 Patienten ein multifokales Karzinom festgestellt werden. Das entspricht einer high-risk Situation und eine Operation ist auch deswegen klar indiziert gewesen.

Lymphknotenmetastasen konnten postoperativ bei 2 der 13 Patienten mit der Indikation suspekter Knoten nachgewiesen werden. Die präoperative sonographische Größe des Knotens war beim ersten Patienten über 1 cm. Beim zweiten Patienten bestand präoperativ sonographisch ein Knoten mit einer Größe von 1 cm und mit einer unscharfen Begrenzung zur Trachea. Zudem hatte dieser zweite Patient weitere Malignome anderer Organe in der Vorgeschichte, was eine Relevanz für die Veranlagung zu einer nicht indolenten Form des Schilddrüsenkarzinoms haben könnte. In diesen Fällen wäre eine Active Surveillance auch nicht durchführbar und somit war eine harte Indikation zur Operation gegeben.

Ein weiterer Patient hatte einen suspekten Knoten bei Zustand nach Bestrahlung. Dies ist ein Faktor, der die Entstehung von einem Schilddrüsenmalignom erklären könnte. Es ist aber nicht klar, ob das bedeuten würde, dass das PMC in dieser Situation ein high-risk Karzinom wäre. Der Knoten wies präoperativ sonographisch eine Größe unter 1 cm auf.

Bei einem der 13 Patienten, die mit der Indikation suspekter Knoten operiert wurden, wurde die Größe des Knotens in der histologischen Untersuchung mit 0,9 cm gemessen. In den ausgewerteten Unterlagen konnte keine sonographische Größenangabe herausgefunden werden.

Bei 54% der Patienten (7/13) mit der Indikation suspekter Knoten war die Größenangabe des Knotens in der Voruntersuchung über 1 cm, was mindestens einen T1b Tumor bedeuten würde. Deswegen kann gesagt werden, dass die Indikation zur Operation in diesen Fällen nicht wegen eines möglichen Mikrokarzinoms gestellt wurde, sondern wegen Verdacht auf ein größeres Malignom. Diese Fälle könnten auch von der Perspektive betrachtet werden, dass die geringer als erwartete Größe der üblichen Schrumpfung von Gewebe nach Entnahme und der weiteren histologischen Aufarbeitung geschuldet war.

Insgesamt hatten 7 der 13 Patienten präoperativ sonographisch einen Knoten mit einer Größe über 1 cm, weitere 3 Patienten ein multifokales Karzinom und ein weiterer Patient eine Lymphknotenmetastasierung. Somit wurden letztlich nur 2 der 13 Patienten operiert, die alternativ auch einer Active Surveillance hätten zugeführt werden können.

In der Gruppe der Patienten mit Indikation suspekter Knoten konnte beobachtet werden, dass bei 54% (7/13) eine histologisch nachweisbare chronische Entzündung bestand. Im Vergleich dazu war die Häufigkeit von chronischer Entzündung bei den restlichen Indikationen 29% (19/66). Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine chronische Entzündung ein Risikofaktor für die Entstehung eines Karzinoms sein könnte. Diese Feststellung deckt sich mit den Hinweisen in der Literatur, dass eine chronische Entzündung der Schilddrüse ein begünstigender Faktor für die Entstehung eines Schilddrüsenmalignoms ist [36, 77].

#### **4.6 Therapie des PMC**

Das häufigste Operationsverfahren bei den 79 Patienten mit PMC war mit 47% eine totale Thyreoidektomie (37/79). Eine Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion einer Schilddrüsenhälfte fand bei 16 der 79 Patienten statt (20%). Die restlichen operativen Therapien hatten einen geringeren Anteil und waren Hemithyreoidektomie einer Seite mit subtotaler Resektion der Gegenseite, totale Thyreoidektomie mit Neck-Dissection und Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion einer Seite mit Neck-Dissection. Die PMC

weisen in den Studien sehr gute Prognosen auf, wenn sie keine Hochrisiko-Charakteristika zeigten [5, 79, 83], wie beispielsweise Metastasierung, Zeichen oder Symptome einer Invasion des N. Laryngeus recurrens oder der Trachea, festgestellte high grade Histologie oder Größenprogredienz. Deswegen wird eine totale Thyreoidektomie nicht bei jedem PMC zwingend empfohlen, jedoch kann das in Einzelfällen sinnvoll sein [9, 17, 22, 26, 76]. Eine prophylaktische zentrale Kompartimentresektion der Lymphknoten wird ebenfalls bei geringem Risiko als nicht erforderlich angesehen [4, 9, 17, 26, 76, 81, 100].

#### **4.7 Lymphknotenmetastasierung**

Bei 39 der 79 Patienten mit PMC (50%) wurden Lymphknoten exzidiert und untersucht. Unter diesen 39 Fällen gab es 8 Patienten, die tumorbefallene Lymphknoten hatten (21%). Bei den 8 Patienten mit Lymphknotenmetastasierung wurden insgesamt 115 Lymphknoten untersucht und 27 Lymphknoten als befallen ausgewertet (24%). In einer Studie von Sampson et al. konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten mit PMC und einem Lymphknotenbefall bei 16% lag und damit vergleichbar mit den Ergebnissen in dieser Arbeit ist [93].

Es wurde weiter analysiert, wie viel Prozent der Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Entzündung der Schilddrüse tumorbefallene Lymphknoten hatten und wie viele Patienten mit chronischer Entzündung keine befallenen Lymphknoten hatten. Die Fragestellung bei diesem Punkt war, ob eine chronische Entzündung ein begünstigender Faktor für die Metastasenentstehung beim PMC ist. In diesem Fall konnte kein offensichtlicher Unterschied festgestellt werden. Bei 12% (3/26) der Patienten mit einer chronischen Entzündung wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen und 9% (5/53) der Patienten ohne Zeichen einer Entzündung hatten Lymphknotenmetastasen.

## 4.8 Komplikationen

Die Mehrheit der Patienten (75%) hatte keine perioperativen Komplikationen (59 von 79 Patienten). Das zeigt, dass am Universitätsklinikum Ulm Operationen an der Schilddrüse und Nebenschilddrüse routinemäßig mit niedriger Morbidität durchgeführt werden.

Die häufigste dokumentierte Komplikation bei 10 der 79 (13%) Patienten mit einem PMC war ein temporärer Hypoparathyreoidismus. Das bedeutet, dass postoperativ ein PTH-Wert unter der Nachweisgrenze von 5,5 µg/l gemessen wurde und eine Normalisierung spätestens 6 Monate nach der Operation erreicht wurde [24]. Das Ergebnis entspricht ungefähr dem Anteil, der in der Literatur mit etwa 10% angegeben wird [22]. Bei 2 der 79 Patienten konnte auch nach 6 Monaten kein PTH messbares nachgewiesen werden, so dass von einem dauerhaften Hypoparathyreoidismus ausgegangen werden muss. Bei diesen 2 Patienten wurde jeweils eine totale Thyreoidektomie mit Neck-Dissection durchgeführt.

Unter einer passageren Rekurrensparese litten 4% (3 von 79) und unter einer permanenten Rekurrensparese lediglich 1% (1 von 79) der gesamten operierten Patienten mit PMC. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen durchschnittlichen Ergebnissen, die eine passagere Rekurrensparese von 6,6% und eine permanente Rekurrensparese von 1,6% zeigten [52]. Der Patient, der unter einer permanenten Rekurrensläsion litt, hatte als Operationsverfahren eine totale Thyreoidektomie mit Neck-Dissection. Bei den 3 Patienten mit passageren Rekurrensparesen wurden eine totale Thyreoidektomie, eine Hemithyreoidektomie und eine Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der anderen Schilddrüsenhälfte durchgeführt.

Bei 2 Patienten wurde sowohl eine passagere Rekurrensparese als auch ein temporärer Hypoparathyreoidismus nachgewiesen. In diesen Fällen wurden eine Hemithyreoidektomie mit Neck-Dissection und eine totale Thyreoidektomie durchgeführt.

Es gab einen Fall mit postoperativer Wundinfektion und Serombildung, dies entspricht 1% (1 von 79 Patienten). Bei diesem Patienten erfolgte eine operative Revision und der Patient konnte im weiteren Verlauf beschwerdefrei entlassen werden.

## **4.9 Postoperative Hypokalzämie**

Die postoperative Hypokalzämie wurde separat vom postoperativen Hypoparathyreoidismus ausgewertet. Eine leichte Hypokalzämie mit Werten unterhalb des Normbereiches (unter 2,1 mmol/l bei Frauen und unter 2,2 mmol/l bei Männern [102]) ist häufig, aber normalerweise mit wenigen oder keinen Beschwerden assoziiert. Bei 41 der 79 untersuchten Patienten (52%) mit einem PMC trat postoperativ eine passagere laborchemische Hypokalzämie auf, aber davon hatte nur ein Patient verstärkte Symptome. Die postoperative Hypokalzämie hat sich im Verlauf bei allen Patienten erholt, teilweise unter Substitution. In der Literatur werden die Hypokalzämieraten abhängig von den gestellten Kalziumgrenzen und von der Unterscheidung zwischen laborchemischer und symptomatischer Hypokalzämie unterschiedlich angegeben. In einer Studie wurde eine postoperative laborchemische Hypokalzämierate von 32% nachgewiesen, bei der die Hypokalzämie als ein Kalziumwert unter 2,1 mmol/l ab dem ersten postoperativen Tag definiert wurde [103].

## **4.10 Rezidivoperationen**

Die 5 Patienten der 79 untersuchten Patienten mit PMC, die am Universitätsklinikum Ulm eine Rezidivoperation hatten, wurden näher betrachtet, denn eine Schilddrüsenerkrankung in der Anamnese könnte ein erhöhtes Risiko für Malignome darstellen.

Die Indikation für die erneute Schilddrüsenoperation war bei 2 Patienten ein Hyperparathyreoidismus. Bei beiden Patienten war das Malignom ein Zufallsbefund, nachdem präoperativ keine karzinomverdächtige Knoten in der Voruntersuchung gefunden wurden und intraoperativ ein Teil der Schilddrüse entfernt wurde. Bei einem anderen Patienten gab es ein papilläres Mikrokarzinom in der Vorgeschichte mit V.a. Rezidiv. In einem weiteren Fall bestand die Indikation zur Operation bei einem verdächtigen Lymphknoten, der sich als Metastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms herausgestellt hat. Dieser Patient hatte in der Vorgeschichte eine Hemithyreoidektomie links und eine subtotale Schilddrüsenresektion der Gegenseite im Rahmen eines M. Basedow. Bei dem letzten Patienten erfolgte 6 Monate zuvor eine Hemithyreoidektomie bei Struma. Wegen eines Malignitätsnachweises fand eine Komplettierungsoperation am Universitätsklinikum Ulm mit einem erneuten Karzinombefund statt. Bei allen 5 Patienten

bestand eine harte Indikation zur Reoperation, weil die Patienten einen erhöhten Malignomverdacht oder eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen hatten.

#### **4.11 Tumorboardempfehlung**

In 48% der Fälle (37 der 79 Patienten) erfolgte postoperativ eine Vorstellung im interdisziplinären endokrinologischen Tumorboard der Comprehensive Cancer Care Unit (CCCU) des Universitätsklinikums Ulm. Bei den restlichen Patienten war die häufigste Empfehlung im Arztbrief eine Tumornachsorge mit leitliniengerechten laborchemischen und sonographischen Kontrollen der Schilddrüse [40]. Im Labor sollten das TSH, TG und die Schilddrüsenhormone kontrolliert werden.

11 Patienten haben im Tumorboard die Empfehlung zu einer adjuvanten Radiojodtherapie erhalten. Von diesen 11 Patienten hatten 3 Lymphknotenmetastasen und multifokale Karzinome, 3 Patienten nur Lymphknotenmetastasen, 3 Patienten nur ein multifokales Karzinom und 2 Patienten keine Besonderheiten. In den Leitlinien wird empfohlen, dass eine Radiojodablationstherapie bei vorliegenden Risikofaktoren bei einem PMC durchgeführt werden kann [23].

#### **4.12 Tumornachsorge**

Bei der Analyse der Tumornachsorge der Patienten mit einem PMC konnten Daten bei 43 der 79 Patienten gefunden werden. Von diesen 43 Patienten hatten 24 eine komplette Nachsorgeuntersuchung am Universitätsklinikum Ulm. Bei 2 der 24 Patienten wurden im Rahmen der Tumornachsorge sonographisch auffällige Befunde gefunden. Einer davon hatte sonographisch squamöse, nicht suspekte Raumforderungen, die weiter kontrolliert wurden. Bei dem anderen Patienten wurde eine Rezidivstruma operiert, wobei sich histologisch kein Anhalt auf Malignität ergab. Insgesamt hat ein unifokales papilläres Mikrokarzinom ohne Risikofaktoren eine relativ niedrige Rezidivrate und deswegen entsprechen diese Ergebnisse denen der Literatur [4, 8, 33, 47, 63, 66, 69, 71, 81, 82, 85, 91, 109, 110, 113].

Bei den Laborkontrollen im Rahmen der Tumornachsorge hatten 17 Patienten einen supprimierten TSH-Wert und 22 Patienten ein normales TSH. Eine TSH Suppression wird typischerweise nach einer totalen Thyreoidektomie bei einem Schilddrüsenmalignom mit Risikofaktoren angestrebt. 6 der 17 Patienten mit supprimiertem TSH hatten initial Lymphknotenmetastasen, 4 der 17 Patienten hatten multifokale Karzinome und 7 der 17 Patienten hatten keine Risikofaktoren. Im Stadium T1a ohne Risikofaktoren ist postoperativ ein supprimierter TSH-Wert nicht notwendig, da diese Karzinome insgesamt eine gute Prognose nach operativer Therapie aufweisen [40].

#### **4.13 Vergleich zwischen Operation und Active Surveillance beim PMC**

In der Literatur wird diskutiert, ob ein Problem der Überdiagnose und Übertherapie des PMC besteht. Es wurden Studien durchgeführt mit dem Ziel, eine Active Surveillance mit einer sofortigen Operation zu vergleichen [51].

Das PMC zeigt im Vergleich zu den größeren Malignomen ein langsames Wachstum und ist generell eine meist indolente Krankheit. Takebe et al. [106] haben eine Studie bei japanischen Frauen durchgeführt, die an einem Screening für Brustkrebs teilnahmen. Mittels Ultraschall und Feinnadelbiopsie wurde dabei festgestellt, dass 3,5% der sonst gesunden japanischen Frauen älter als 29 Jahre ein Schilddrüsenkarzinom aufwiesen. Es wurde auch beschrieben, dass 85% von diesen Raumforderungen nicht größer als 15 mm waren. Es scheint also, dass kleine Schilddrüsenkarzinome häufig bei gesunden Erwachsenen gefunden werden und dass die meisten in den folgenden Jahren nicht relevant werden.

##### **4.13.1 Geschichte der Active Surveillance des PMC**

Aufgrund der hohen Inzidenz des PMC in der Studie von Takebe et al. [106] und in vergleichbaren Autopsiestudien wurde postuliert, dass die meisten low-risk PMC mit einem sehr langsamen Wachstum verbunden sind.

Im Jahr 1993 wurde an der Kuma Klinik in Japan eine Studie von Dr. Akira Miyauchi zur Beobachtung von low-risk PMC begonnen [64]. Dr. Miyauchi hat die Hypothese aufgestellt, dass ohne Operation nur eine Minderzahl der PMC weiterwachsen und

eventuell in Lymphknoten metastasieren würde. Eine Active Surveillance allein könnte diese wenigen Fälle identifizieren, die einen Progress des PMC zeigen. Eine Rescue Operation wäre in diesen Fällen angemessen und die Prognose würde sich im Vergleich zur frühzeitigen Operation nicht ändern. Bereits in dieser Studie wurde diskutiert, ob eine Operation beim PMC ohne Risikofaktoren mehr Risiken als Nutzen bringt.

Es gibt aber auch mehrere Kontraindikationen für die Active Surveillance. Dazu zählen Hochrisiko-Charakteristika wie Lymphknoten- oder Fernmetastasen und Verdacht auf high grade Situation. In diesen Fällen ist eine rasche Operation anzustreben. Weitere verdächtige Merkmale sind ein Tumor entlang des N. laryngeus recurrens oder ein Kontakt in einem stumpfen Winkel zu der Trachea. In diesen Fällen ist ebenfalls eine kurzfristige Operation indiziert. In der genannten Studie wurden auch Patienten in die Active Surveillance eingeschlossen, die multiple PMC zeigten und Patienten mit einer positiven Familienanamnese.

Eine Operation an der Schilddrüse ist normalerweise mit geringer Morbidität assoziiert. Trotzdem wurde in einer Studie von Oda et al. an der Kuma Klinik gezeigt, dass permanente Rekurrensläsionen in 0,2 % der Fälle und ein permanenter Hypoparathyreoidismus in 1,6 % der Fälle aufgetreten sind [75]. Ohne diese Operation hätten diese Komplikationen bei den Patienten vermieden werden können. Die Morbidität muss in die Diskussion zwischen Active Surveillance und Operation einbezogen werden.

Die Strategie der Active Surveillance bei PMC basiert nach Literatur zuerst in der Bestimmung des Risikos eines Patienten. Mithilfe von Sonographie und wenn nötig CT wird entschieden, ob die Lage der Raumforderung einen Verzicht auf eine Operation erlaubt. Außerdem muss geprüft werden, ob suspekter Lymphknoten vorhanden sind. In der Studie an der Kuma Klinik wurde auch die Zytologie des suspekten Knotens analysiert. Die Ergebnisse der Studie an der Kuma Klinik zeigten, dass es unter den eingeschlossenen 874 Patienten insgesamt 51 Patienten mit high-risk (6%), 78 Patienten mit intermediate-risk (9%) und 745 Patienten mit low- oder no-risk (85%) Tumoren gab. Eine signifikante Invasion der Trachea zeigten nur 24% (12/51) der Patienten mit high-risk Zytologie und keine Patienten mit intermediate-, low- oder no-risk Zytologie [40]. Nach der schrittweisen Diagnose eines low-risk PMC wurde den Patienten die Active Surveillance empfohlen, wenn ein high-risk PMC ausgeschlossen wurde. Wenn der Patient einverstanden war, wurde eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse nach 6 Monaten und danach

einmal pro Jahr durchgeführt. Falls es Zeichen für eine Größenzunahme oder Lymphknotenmetastasen gab, wurde eine Operation empfohlen. Sonst wurde die regelmäßige Kontrolle weiter durchgeführt.

#### 4.13.2 Ergebnisse der Active Surveillance bei low-risk PMC

2003 wurden die ersten Ergebnisse der Studie publiziert, bei der 162 Patienten mit PMC im Rahmen einer Active Surveillance an der Kuma Klinik beobachtet wurden [45]. Hier konnte festgestellt werden, dass in einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren über 70% der PMC nicht größer geworden sind. 2014 wurde ein 10 Jahre Follow Up von 1235 Patienten mit PMC publiziert, die an der Kuma Klinik in einer Active Surveillance Studie beobachtet wurden. Die Ergebnisse zu dem Zeitpunkt zeigten, dass 8,0 % der Tumoren ein Wachstum aufwiesen und 3,8 % der PMC neue Lymphknotenmetastasen zeigten. Es wurde auch festgestellt, dass das PMC bei Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, am häufigsten eine Tumorvergrößerung oder Lymphknotenmetastasen aufwies [49]. Das bedeutet, dass die Ergebnisse darauf hinweisen, dass ältere Patienten die besseren Kandidaten für eine Active Surveillance sind. Ein wichtiges Ergebnis war auch, dass bei einer geringen Progression der Tumorgröße eine Rescue Operation das Outcome des Patienten nicht verschlechtert hat [46, 49].

Bei einem kleinen Anteil der Patienten mit low-risk PMC haben sich im Laufe der Studie Lymphknotenmetastasen entwickelt. Hierbei war die Inzidenz der neu aufgetretenen Lymphknotenmetastasen bei jüngeren Patienten erhöht. Das mögliche Auftreten von Metastasen wäre ein Argument dafür, dass eine Operation früher durchgeführt werden sollte. Zum Diagnosezeitpunkt wäre die wahrscheinlichste Therapie eine Hemithyreoidektomie ohne Lymphknotenexstirpation gewesen. Damit hätte sich jedoch vermutlich eine Metastasierung in das laterale Kompartiment nicht verhindern lassen und eine zweite Operation wäre in diesem Fall auch notwendig gewesen. Deswegen wird in der Literatur diskutiert, ob eine spätere Operation anstatt zweier zeitlich versetzten Operationen eine bessere Alternative ist, die das Outcome nicht wesentlich ändert [18].

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2010 an der Cancer Institute Klinik in Tokio, Japan wurde berichtet, dass von 300 PMC Läsionen während der Active Surveillance 90% unverändert geblieben sind, 7% größer geworden sind und 9% kleiner geworden sind [104]. Eine weitere Publikation aus der Cancer Institute Klinik konnte 2014 auch zeigen,

dass TSH-Werte der Patienten keine Korrelation zum Wachstum des Tumors beim PMC aufwiesen [105]. Ein weiteres Ergebnis einer anderen Studie aus Tokio hat 2016 gezeigt, dass eine starke Kalzifizierung und schlechte Durchblutung der PMC-Knoten in der Ultraschalluntersuchung signifikant mit einer nicht fortschreitenden Erkrankung korrelierten [32].

Diese Ergebnisse aus japanischen Studien wurden auch in den aktuellen Empfehlungen der American Thyroid Association (ATA) berücksichtigt. Eine Feinnadelbiopsie bei Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 1 cm wird aktuell in der Empfehlung der American Thyroid Association nicht empfohlen. Dazu wurde in der Empfehlung eine Active Surveillance als eine mögliche Alternative zur Operation bei Patienten mit low-risk Tumoren aufgenommen [17].

#### 4.13.3 Mögliche klinische Herausforderungen in der Beobachtung von PMC

Es gibt einige Probleme, die in der Active Surveillance eine Herausforderung für das medizinische Personal darstellen können.

Häufig kann eine genaue Beurteilung, ob eine Invasion der Trachea oder des N. laryngeus recurrens vorliegt, erst mit einer CT Untersuchung erfolgen [51]. Das ist eins der wichtigsten Kriterien für die Entscheidung zwischen einer Operation und Beobachtung. Ultraschalluntersuchungen sind in diesem Fall nach Literatur nicht geeignet, um Tumoren an der Rückseite der Schilddrüse zu beurteilen. Die sonographische Untersuchung ist trotzdem das wichtigste diagnostische Mittel für die Überwachung von suspekten Knoten. Die sonographische Kontrolle soll, laut der Studie an der Kuma Klinik, 6 Monate nach der Diagnose und danach jährlich erfolgen.

Der Winkel zwischen Tumor und Tracheaoberfläche stellt ein wichtiges Merkmal in der Unterscheidung zwischen gefährlichen und weniger gefährlichen Verläufen dar. Ein stumpfer Winkel weist laut der Studie ein erhöhtes Risiko auf und sollte zu einer Indikation zur Operation führen. Außerdem wurde in der Studie festgestellt, dass kein Tumor mit einem Durchmesser von unter 7 mm eine Tracheainfiltration zeigte [105].

Tumoren, die entlang des N. laryngeus recurrens oder in Richtung des Nerven wachsen, sollen möglichst früh entfernt werden, um eine permanente Läsion des Nerven zu verhindern [43].

Eine Dissemination innerhalb der Schilddrüse, das Vorhandensein von Psammomkörpern und ein hoher Ki-67 Index sind Faktoren, die mit einer Lymphknotenmetastasierung oder mit einem erhöhten Tumorwachstum assoziiert sind. Diese Kriterien können im Rahmen der Diagnostik bei der Sonographie und Tumorbiopsie berücksichtigt werden, um die Dringlichkeit einer Operation zu überprüfen.

Im Gegensatz zu größeren papillären Karzinomen ist bei einem PMC ein höheres Alter (>60 Jahre) ein prognostisch günstiger Faktor. PMC bei Patienten unter 40 Jahren haben am häufigsten die Tendenz, eine Progression zu zeigen [49].

Die postoperative TSH Suppression ist eine häufige Strategie, um das Risiko für ein Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zu verringern. Jedoch wurden in Japan keine Studien mit einer großen Patientenzahl zur Beurteilung der TSH Suppression nach einer Operation publiziert. In der neuesten ATA Veröffentlichung wird eine postoperative TSH Suppression bei low-risk differenzierten Karzinomen nicht empfohlen, besonders wegen der osteoporotischen Nebenwirkungen bei älteren Frauen [40]. Trotzdem konnte in einer retrospektiven Studie in Japan beobachtet werden, dass bei der Surveillance von low-risk PMC der TSH-Wert im Serum keine Korrelation mit einer Tumorprogression aufwies. Weitere Studien werden aber benötigt, um dies zu beweisen [50].

Die steigenden Kosten für die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms stellen auch ein Problem dar, da die Zahl der diagnostizierten Fälle zunehmend steigt. Abhängig vom Land kann der Kostenunterschied zwischen Active Surveillance und Operation variieren. In einer Studie aus Japan konnte beobachtet werden, dass eine sofortige Operation mit einer zehnjährigen postoperativen Nachbetreuung insgesamt 4,1-mal teurer als eine zehnjährige Active Surveillance mit einer möglichen Salvage Operation war [75].

#### **4.14 Schlussfolgerung**

Das Ziel dieser Arbeit war die kritische Betrachtung der chirurgischen Therapie bei papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse, nachdem Publikationen in jüngster Zeit mögliche Vorteile einer Active Surveillance gegenüber einer operativen Therapie gezeigt haben [48, 65].

Man kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit feststellen, dass der Befund PMC bei insgesamt 77% der Patienten (61 von 79), die in dieser Untersuchung eingeschlossen wurden, ein Zufallsbefund war. Eine chirurgische Übertherapie spielt nach den Daten dieser Untersuchung im klinischen Alltag keine bedeutende Rolle. Letztlich war nur bei 18 der 79 Patienten (23%) das Mikrokarzinom selbst die Indikation zur Operation. Bei 7 dieser 18 Patienten war der Knoten im sonographischen Befund größer als 1 cm und damit bestand präoperativ ein Verdacht auf ein größeres Karzinom, das sich erst histologisch postoperativ als PMC herausgestellt hat. Weitere 8 Patienten hatten Risikofaktoren wie Multifokalität oder Lymphknotenmetastasierung, so dass letztlich nur 4% (3 der 79 Patienten) operiert wurden, die alternativ auch einer Active Surveillance hätten zugeführt werden können.

Zusammenfassend konnte mit den Ergebnissen dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei der Mehrzahl der operierten papillären Mikrokarzinome der Schilddrüse das PMC ein postoperativer Zufallsbefund war und nicht die eigentliche OP Indikation. Somit kann die Behauptung einer chirurgischen Übertherapie des PMC klar entkräftet werden.

## **5. Zusammenfassung**

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren häufig Hinweise, dass eine chirurgische Übertherapie bei der Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse bestehen könnte. Beim papillären Mikrokarzinom handelt es sich um ein Karzinom der Schilddrüse mit histologisch entsprechendem Wachstumsmuster, das einen Durchmesser bis zu 1 cm aufweist. Diese papillären Mikrokarzinome zeigen häufig keine Progression. Alternativ zur frühzeitigen Operation bei Verdacht auf papilläres Mikrokarzinom ohne Risikofaktoren besteht laut Literatur wegen des häufig benignen Charakters die Möglichkeit, eine Active Surveillance mit regelmäßigen Kontrollen durchzuführen.

Um der Frage der chirurgischen Übertherapie des papillären Mikrokarzinoms nachzugehen, wurden im Rahmen dieser Arbeit alle Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom aus einem Gesamtkollektiv von 2392 Patienten retrospektiv untersucht, die im Zeitraum zwischen August 2008 und Juni 2019 in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm an der Schilddrüse operiert wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei 79 Patienten aus dem Gesamtkollektiv die Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms gestellt wurde.

Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war die Auswertung der Indikationen zur Operation. Dabei wurde insbesondere untersucht, ob der spezielle suspekte Knoten, der sich histologisch als papilläres Mikrokarzinom herausgestellt hat, die eigentliche Indikation zur Operation war. Wenn es sich aber bei den als papilläres Mikrokarzinom diagnostizierten Fällen überwiegend um Begleit-Zufallsbefunde handelt, so kann das Argument der Übertherapie entkräftet werden.

Die Auswertung der Indikationen zur Operation ergab, dass die häufigste Indikation mit 57% (45 Patienten) eine Struma uni- oder multinodosa der Schilddrüse war, wobei sich das papilläre Mikrokarzinom erst in der postoperativen Histologie als Zufallsbefund nachweisen ließ. Weitere Indikationen zur Operation, bei denen sich das papilläre Mikrokarzinom als histologischer Zufallsbefund herausstellte, waren Schilddrüsenresektionen im Rahmen einer operativen Therapie eines primären Hyperparathyreoidismus mit 11% (9 Patienten) oder eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit 4% (3 Patienten), ein Morbus Basedow mit 4% (3 Patienten)

und Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom mit 1% (1 Patient). Die Operationsindikationen, bei denen das papilläre Mikrokarzinom nicht als Zufallsbefund gewertet wurde, waren suspekter Knoten mit 16% (13 Patienten), Lymphknotenmetastase mit Verdacht auf Karzinom mit 4% (3 Patienten) und zytologisch gesichertes Karzinom mit 3% (2 Patienten). Damit war das papilläre Mikrokarzinom bei insgesamt 77% der Fälle (61 der 79 Patienten) ein Zufallsbefund, da die Indikationen zur Operation nicht der Knoten war, der sich als papilläres Mikrokarzinom zeigte.

Betrachtet man die präoperativ sonographisch festgestellte Größe der Knoten bei den 13 Patienten, die mit der Indikation suspekter Knoten, der sich postoperativ als papilläres Mikrokarzinom herausgestellt hat, operiert wurden, ergibt sich bei 7 Patienten ein Knoten präoperativ über 1 cm Durchmesser. Das heißt, dass bei diesen 7 Patienten die Indikation zur Operation aufgrund des Verdachts auf ein T1b Karzinom und damit kein papilläres Mikrokarzinom bestand. Die Diskrepanz zwischen der präoperativen und postoperativen Knotengröße kann durch die übliche Schrumpfung von Gewebe nach Entnahme und die weitere histologische Aufarbeitung erklärt werden. Bei diesen 13 Patienten mit der Indikation suspekter Knoten konnte bei einem großen Anteil (54%) eine histologisch bestätigte chronische Entzündung festgestellt werden. Im Vergleich dazu liegt der Anteil der Patienten mit nachgewiesener chronischer Entzündung bei allen anderen Indikationen bei 29%. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine chronische Entzündung der Schilddrüse das Malignomrisiko erhöht.

Die Analyse der Alters- und Geschlechtsverteilung, der Komplikationen, sowie der Rezidivraten der untersuchten 79 Patienten mit papillärem Mikrokarzinom deckt sich mit den Daten aus der Literatur.

Zusammengefasst stellte sich das papilläre Mikrokarzinom bei 61 der 79 untersuchten Patienten (77%) als Zufallsbefund dar. Bei den verbliebenen 18 Patienten entsprach der suspekter Knoten präoperativ bei 7 Patienten nicht den Kriterien eines papillären Mikrokarzinoms. Weitere 8 Patienten hatten Risikofaktoren wie Multifokalität oder Lymphknotenmetastasierung, so dass letztlich nur 4% (3 der 79 Patienten) operiert wurden, die alternativ auch einer Active Surveillance hätten zugeführt werden können. Somit kann als zentrales Ergebnis dieser Studie festgestellt werden, dass eine chirurgische Übertherapie bei der Mehrheit der Patienten nicht beobachtet werden kann.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG: Korea's thyroid-cancer „epidemic“ – screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 371: 1765-1767 (2014)
2. American Joint Committee on Cancer: Head and Neck. In: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A (Eds.) *Cancer staging manual seventh edition*. Springer, New York Dordrecht Heidelberg, S. 89 (2010)
3. Benninghoff A, Drenckhahn D: Endokrines System. In: Drenckhahn D, Waschke J (Hrsg) *Taschenbuch Anatomie, 1. Auflage*. Urban & Fischer, München, S. 363-371 (2008)
4. Bernet V: Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 8: 3586-3592 (2010)
5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246: 375-384 (2007)
6. Bondeson L, Ljungberg O: Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. *Cancer* 53: 1790-1792 (1984)
7. Bongarzone I, Butti MG, Fuggazzola L, Pacini F, Pinchera A, Vorontsova TV, Demidchik EP, Pierotti MA: Comparison of the breakpoint regions of ELE1 and RET genes involved in the generation of RET/PTC3 oncogene in sporadic and in radiation-associated papillary thyroid carcinomas. *Genomics* 42: 252-259 (1997)
8. Bonnet S, Leboulleux S, Baudin E, Lombroso JD, Al Ghuzlan A, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP: Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1162-1167 (2009)
9. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: Guidelines for the management of thyroid cancer (Perros P, ed) 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians, S. 5-53 (2007).
10. Cavaco BM, Batista PF, Martins C, Banito A, do Rosário F, Limbert E, Sobrinho LG, Leite V: Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC): analysis of

- PTC/PRN, NMTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer* 15: 207-215 (2008)
11. Chan JK: Papillary carcinoma of thyroid, classical and variants. *Histology and Histopathology* 5: 241-257 (1990)
  12. Chan JK, Rosai J: Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol* 22: 349-367 (1991)
  13. Charkes ND: On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid* 16: 181-186 (2006)
  14. Cheung L, Messina M, Gill A, Clarkson A, Learoyd D, Delbridge L, Wentworth J, Philips J, Clifton-Bligh R, Robinson BG: Detection of PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 354-357 (2003)
  15. Clerici T, Kolb W, Beutner U, Bareck E, Dotzenrath C, Kull C, Niederle B: Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas. *Br J Surg* 97: 839-844 (2010)
  16. Collini P, Sampietro G, Pilotti S: Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 19 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up, *Histopathology* 44: 35-39 (2004)
  17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen, BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167-1214 (2009)
  18. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295: 2164-2167 (2006)
  19. Davies L, Welch HG: Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140: 317-322 (2014)
  20. DeLellis RA, Williams ED: WHO histological classification of thyroid and parathyroid tumours. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press, Lyon, S. 49-123 (2004)

21. Derwahl K-M, Dietlein M, Dotzenrath C, Dralle H, Farahati J, Feldkamp J, Gerharz CD, Gimm O, Goretzki P, Gotthardt M, Heufelder AE, Hofbauer LC, Hofmann M, Hübner M, Joseph K, Kalinowski M, Machens A, Mann K, Reiners C, Rothmund M, Rüschoff J, Saller B, Scherbaum WA, Schicha H, Schott M, Schulte K-M, Schumm-Draeger P-M, Spitzweg C, Zielke A: Schilddrüse. In: Siewert J.R., Rothmund M., Schumpelick V (Hrsg) Praxis der Viszeralchirurgie – Endokrine Chirurgie, 3. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, S. 37-40, 139-186, 199 (2013)
22. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV): Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen, Version vom 09. November 2012. AWMF-Registernummer: 088/002 (2012)
23. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, Version 4 vom Oktober 2015. AWMF-Registernummer: 031/002 (2015)
24. Dokumentation/Beipackzettel der Firma DPC-Biermann: [IMMULITE 2500 Intact PTH (PIL5KPP-4, 2005-04-05)] (2005)
25. Dralle H, Kruse E, Hamelmann WH, Grond S, Neumann HJ, Sekulla C, Richter C, Thomusch O, Mühlig HP, Voss J, Timmermann W: Nicht alle Stimmbandfehlfunktionen nach Schilddrüsenoperationen sind Recurrensparesen infolge intraoperativer Schädigung. Stellungnahme der „Interdisziplinären Studiengruppe Intraoperatives Neuromonitoring Schilddrüsenchirurgie“. Chirurg 75: 810-822 (2004)
26. Dralle H: Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.) Kurzgefaßte interdisziplinäre Leitlinien. W. Zuckschwerdt, München, S. 20 (2008).
27. Dralle H, Lorenz K, Machens A: Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. Chirurg 80: 1069-1083 (2009)
28. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, Fagan JJ, Paleri V, Takes RP, Bradford CR, Devaney KO, Stoeckli SJ, Weber RS, Bradley PJ, Suarez C, Leemans CR, Coskun HH, Pitman KT, Shaha AR, de Bree R, Hartl DM, Haigentz M Jr, Rodrigo JP, Hamoir M, Khafif A, Langendijk JA, Owen R, Sanabria A, Stojan P, Vander Poorten V, Werner JA, Bien S, Woolgar JA, Zbären P, Betka J, Folz BJ, Genden EM, Talmi YP, Strome M, Gonzalez Botas JH, Olofsson J, Kowalski LP, Holmes JD, Hisa Y, Rinaldo A: Proposal for a rational classification of neck dissections. Head Neck 33: 445-450 (2011)

29. Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vildé F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C: Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 34: 1092-1100 (2003)
30. Franssila KO, Harach HR: Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. *Cancer* 58: 715-719 (1986)
31. Fukunaga FH, Yatani R: Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 36: 1095-1099 (1975)
32. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K: Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. *World J Surg* 40: 529-537 (2016)
33. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A: Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World J Surg* 34: 3007-3014 (2010)
34. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V.: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin (2019)
35. Gemenjäger E: Anatomie, chirurgische Verfahrenswahl und funktionelle Resultate bei multinodöser Struma. In: Röher HD, Wahl RA (Hrsg) *Chirurgische Endokrinologie*. Thieme, Stuttgart New York, S 47-57 (1983)
36. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM: Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 321: 94-102 (2010)
37. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A „normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 56: 611-619 (1985)
38. Harach HR: Histogenesis of thyroid C-cell carcinoma. *Curr Top Pathol* 91: 15-20 (1997)
39. Harb WJ, Sturgis EM: Differentiated thyroid cancer associated with intestinal polyposis syndromes: a review. *Head Neck* 31: 1511-1519 (2009)
40. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and

- Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*: 10-19, 25-84 (2016)
41. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144: 980-988 (2008)
  42. Hermann M, Tonninger K, Kober F, Furtlehner EM, Schultheis A, Neuhold N: Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: Not always total thyroidectomy. *Chirurg* 81: 627-630 (2010)
  43. Iñiguez-Ariza NM, Brito JP: Management of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*: 185-194 (2018)
  44. Inoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Monden Y: Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 72: 1364-1368 (1993)
  45. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A: An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 13: 381-387 (2003)
  46. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A: Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated?. *World J Surg* 28: 1115-1121 (2004)
  47. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A: Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 30: 780-786 (2006)
  48. Ito Y, Miyauchi A: A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrin Metab* 3: 240-248 (2007)
  49. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A: Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 24: 27-34 (2014)
  50. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, Kobayashi K, Kihara M, Miya A: Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: was immediate surgery necessary?. *World J Surg* 40: 523-528 (2016)

51. Ito Y, Miyauchi A, Oda H: Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 44: 307-315 (2018)
52. Joosten U, Brune E, Kersting U, Hohlbach G: Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstoperationen benigner Schilddrüsenerkrankungen. Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von 1556 Patienten. *Zentralbl Chir* 122: 236-245 (1997)
53. Karger S, Weidinger C, Krause K, Sheu SY, Aigner T, Gimm O, Schmid KW, Dralle H, Fuhrer D: FOXO3a: a novel player in thyroid carcinogenesis? *Endocr Relat Cancer* 16: 189-199 (2009)
54. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T: Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 12: 879-888 (2002)
55. Kumar V; Abbas AK; Aster JC., Robbins Stanley L: Chapter 20 Endocrine System. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (Hrsg) *Robbins Basic Pathology - Tenth edition*. Elsevier, Philadelphia Pennsylvania, S. 749-771 (2018)
56. Lanz T von, Wachsmuth W: Die Schilddrüse. In: Lanz T von, Wachsmuth W (Hrsg) *Praktische Anatomie, 1. Band, 2. Teil „Hals“*. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S. 182-365 (1955)
57. Lee ML, Chen GG, Vlantis AC, Tse GM, Leung BC, van Hasselt CA: Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL. *Cancer J* 11: 113-121 (2005)
58. Lell M: Lymphknoten, Kopf und Hals. In: Krombach GA, Mahnken AH (Hrsg) *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. Georg Thieme, S. 105 (2015)
59. Lenquist S, Cahlin C, Smeds S: The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery* 102: 999 (1987)
60. Liwa D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16: 64-67 (1997)
61. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103: 2269-2273 (2005)
62. Martinez-Tello FJ, Martinez-Carbruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C: Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 714: 4022-4029 (1993)

63. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V: Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 19: 707-716 (2009)
64. Miyauchi A: Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 40: 516-522 (2016)
65. Miyauchi A, Ito Y, Oda H: Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid* 28: 23-31 (2018)
66. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY: Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol* 18: 1916-1923 (2011)
67. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert H: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2 A and FMTC. *Nat Genet* 6: 70-74 (1994)
68. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J: Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 24: 1409-1417 (2000)
69. Naing S, Collins BJ, Schneider AB: Clinical behaviour of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 19: 479-485 (2009)
70. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K: Latent carcinoma of the thyroid in Austria: A Systematic autopsy study. *Endocrine Pathology* 12: 23-31 (2001)
71. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, Krotla G, Koperek O, Birner P: Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid – further evidence of a very low malignant potential: A retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow up. *Ann Surg Oncol* 12: 3430-3436 (2011)
72. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE: RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors; evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2318-2326 (2003)
73. Nikiforova MN, Nikiforov YE: Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 8: 83-95 (2008)
74. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP: Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer* 137: 2664-2673 (2015)

75. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A: Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance vs. immediate surgery. *Thyroid*. 2016; 26: 150-155 (2016)
76. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of the patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803 (2006)
77. Pagano L, Mele C, Sama MT, Zavattaro M, Caputo M, De Marchi L, Paggi S, Prodam F, Aimaretti G, Marzullo P: Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity. *Front Biosci* 23: 2267-2282 (2018)
78. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M: The treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 112: 452-458 (2015)
79. Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B: Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *Br J Surg* 92: 184-189 (2005)
80. Pereira MM, Williams VL, Hallanger-Johnson JE, Valderrabano P: Thyroid Cancer Incidence Trends in the United States: Association with Changes in Professional Guidelines' recommendations. *Thyroid*, ahead of print (2020)
81. Perrino M, Vannucchi G, Vicentini L, Cantoni G, Dazzi D, Colombo C, Rodari M, Chiti A, Beck-Peccoz P, Fugazzola L: Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancer  $\leq 2$  cm. *Endocrine-Related Cancer* 16: 201-210 (2009)
82. Pitt SC, Sippel RS, Chen H: Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? *Am J Surg* 197: 342-347 (2009)
83. Rahbar K, Hutzenlaub V, Fischer RJ, Schober O, Riemann B: Risk-profile and outcome of small papillary and follicular thyroid carcinomas ( $<$  or 1 cm). *Nuklearmedizin* 47: 1881-1893 (2008)
84. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E: Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 6: 1771-1779 (2010)
85. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM, Ganly I, Shaha A, Knauf J, Fagin J, Ghossein R: Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension. *Thyroid* 20: 1085-1093 (2010)

86. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions RB, Shaha A, Som P, Wolf GT: Neck Dissection Classification Update. Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 751-758 (2002)
87. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf HT, Ferlito A, Som PM, Day TA: Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 536-538 (2008)
88. Roka S, Kornek G, Schüller J, Ortmann E, Feichtinger J, Armbruster C: Carcinoma showing thymic-like elements - a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg* 91: 142-145 (2004)
89. Roman BR, Morris LG, Davies L: The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24: 332-336 (2017)
90. Rosai J, Carcangiu M, DeLellis RA, Frable WJ, Tallini G: Tumors of the thyroid gland. In: Rosai J, Carcangiu M, DeLellis RA (Eds) *Atlas of Tumor Pathology*, Vol. 5. AFIP, Washington/DC, S. 165-198 (1992)
91. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE: Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study. *Eur J Endocrinol* 159: 659-673 (2008)
92. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 52: 1849-1855 (1983)
93. Sampson RJ, Oka H, Key CR, Buncher CR, Iijima S: Metastases from occult thyroid carcinoma. *Cancer* 25: 803-811 (1969)
94. Schmid KW, Sheu SY, Görges R, Ensinger C, Tötsch M: Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 24: 357-372 (2003)
95. Schmid KW: Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie* 16: 644-656 (2010)
96. Schumm-Dräger P, Feldkamp J: Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2: 153-158 (2007).
97. Seiler CA, Wagner HE: The non-recurrent inferior laryngeal nerve. An important rarity in thyroid gland surgery. *Chirurg* 65: 358 (1994)

98. Shiva Dideban, Alireza Abdollahi, Alipasha Meysamie, Shokouh Sedghi, Mona Shahriari: Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis. *Iran J Pathol* 11: 1-19 (2016)
99. Siegal A, Mimouni M, Kovalivker M, Griffer B: Latent childhood thyroid carcinoma in diffuse lymphocytic thyroiditis. *Journal of Surgical Oncology* 23: 155-157 (1983)
100. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, Chung MK: Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 551 resections. *Surgery* 148: 526-531 (2010)
101. Sobin LH, Brierley J, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B: General Rules, Thyroid. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell, S. 7-15, 60-62 (2010)
102. Stamm D, Büttner J: Beurteilung Klinisch-Chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S.489 (1995)
103. Stedman T, Chew P, Turan P, Lim CB, Balasubramanian SP: Modification, validation and implementation of a protocol for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Ann R Coll Surg Engl* 100: 135-139 (2018)
104. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y: Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 34: 1222-1231 (2010)
105. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K: Association between thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 38: 573-578 (2014)
106. Takebe K, Date M, Yamamoto Y: Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography [auf Japanisch]. *KARKINOS* 7: 309-317 (1994)
107. Thomusch O, Dralle H: Endokrine Chirurgie und evidenzbasierte Medizin. *Chirurg* 71: 635-645 (2000)
108. Volante M, Rapa I, Gandhi M, Bussolati G, Giachino D, Papotti M, Nikiforov YE: RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4735-4741 (2009)

109. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y: Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 237: 399-407 (2003)
110. Wang W, Wang H, Teng X, Wang H, Mao C, Teng R, Zhao W, Cao J, Fahey TJ 3rd, Teng L: Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 41: 1299-1309 (2010)
111. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA: High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res* 63: 4561-4567 (2003)
112. Yoshimura M, Hershman JM: Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 5: 425-434 (1995)
113. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H: Should all papillary thyroid microcarcinoma be aggressively treated? *Ann Surg* 254: 653-660 (2011)
114. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA: Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif* 40: 921-935 (2007)

## **Danksagung**

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.