

Universität Ulm

Universitätsklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

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

*Der intraoperative Gefrierschnitt bei Schilddrüsenoperationen
- Nutzen und Zuverlässigkeit -*

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Peter Andreas Flaig

aus Schramberg

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Theresia Weber

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Barth

Tag der Promotion: 15. Dezember 2016

Widmung

Für meine Familie, meine Frau und meine Freunde.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung und theoretischer Hintergrund.....	1
1.1 Benigne Strumen.....	3
1.2 Autoimmunthyreoiditiden.....	4
1.3 Schilddrüsenkarzinome.....	5
1.3.1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome.....	5
1.3.2 Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom.....	9
1.3.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom.....	10
1.4 Präoperative Diagnostik.....	11
1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	11
1.4.2 Zervikale Sonographie.....	12
1.4.3 Technetium-Szintigraphie.....	12
1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.4.5 Laryngoskopie.....	13
1.4.6 Laboruntersuchungen.....	13
1.4.7 Feinnadelaspirationszytologie.....	14
1.5 Operation.....	15
1.5.1 Neck dissection.....	17
1.5.2 Komplikationen.....	21
1.5.3 Intraoperativer Gefrierschnitt.....	22
1.6 Fragestellungen.....	23
2 Patienten und Methoden.....	24
2.1 Patientenkollektiv.....	24
2.2 Methoden.....	24
2.2.1 Die HE-Färbung.....	25
2.3 Datenanalyse.....	25
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Alter und Geschlecht.....	27
3.2 Präoperative Diagnostik.....	29

3.2.1	Laborwerte.....	29
3.2.2	Sonographie.....	30
3.2.3	Szintigraphie	31
3.2.4	Feinnadelaspirationszytologie.....	31
3.3	Enddiagnosen nach Paraffinhistologie	32
3.4	Makroskopische Untersuchung des Schilddrüsenresektats.....	34
3.4.1	Gewicht	34
3.4.2	Unifokales oder multifokales Karzinomwachstum.....	35
3.5	Die Karzinomgrößen	39
3.6	Die Sensitivität und die Spezifität der Schnellschnitte.....	40
3.6.1	Positiver und negativer prädiktiver Wert.....	41
3.6.2	Falsch-negative Schnellschnittergebnisse	42
3.6.3	Lymphknoten im IOG.....	43
4	Diskussion.....	44
4.1	Beantwortung der Fragestellungen.....	44
4.2	Der intraoperative Gefrierschnitt	46
4.3	Alter und Geschlechtsverteilung.....	47
4.4	Die histologischen Diagnosen.....	48
5	Zusammenfassung	55
6	Literatur	56
7	Danksagung.....	62
8	Lebenslauf.....	63

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µm	Mikrometer
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	B-Isoform des Raf-Proteins (rapidly accelerated fibrosarcoma)
BST	bilaterale subtotale Thyreoidektomie
CEA	carcinoembryonales Antigen
CUP	cancer of unknown primacy
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FNA	Feinnadelaspirationszytologie
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
HE	Hämatoxylin-Eosin
IOG	Intraoperativer Gefrierschnitt
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIFTC	minimal invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie

NPV	negativer prädiktiver Wert
PDTC	gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PPV	positiver prädiktiver Wert
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTMC	papilläres Mikrokarzinom
RAS	Protoonkogen (Rat sarcoma)
RET	Protoonkogen (rearranged during transfection)
SS	Schnellschnitt
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyreotropin releasing Hormon (syn. Thyreoliberin)
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon (syn. Thyreotropin)
UTC	undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
WHO	World Health Organization
WIFTC	breit invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom

1 EINLEITUNG UND THEORETISCHER HINTERGRUND

Gutartige Veränderungen der Schilddrüse zählen zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und betreffen rund 15 Millionen Menschen. Vor wenigen Jahren führten sie jährlich noch zu mehr als 100.000 Schilddrüsenoperationen [53]. Im Jahr 2012 erfolgten am Universitätsklinikum Ulm 342 Operationen aufgrund einer Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenenerkrankung. Durch den Rückgang des Jodmangels in Deutschland sind aktuell die Operationszahlen rückläufig. So erfolgen momentan deutschlandweit ca. 81.000 Schilddrüsenoperationen pro Jahr [72].

Knoten, die auch tatsächlich palpabel sind, zeigen nur eine Prävalenz von 4 bis 7 %, während Knoten, die zufälligerweise bei einer Ultraschalluntersuchung gefunden werden, eine Prävalenz von 19 bis 67 % aufweisen. Ungefähr 5% der Schilddrüsenknoten sind maligne. Eine Operation der Schilddrüse ist bei einzelnen Knoten (z.B. bei Zysten) und großen Strumen mit lokaler Kompressionssymptomatik oder Malignitätsverdacht in der Sonographie oder nach Feinnadelpunktion indiziert [53, 71].

In Deutschland erkrankten nach der Jahrtausendwende pro Jahr rund 3.500 Frauen und 1.500 Männer an Schilddrüsenkrebs, die meisten noch vor ihrem 60. Lebensjahr [61]. Die Hochrechnung der Inzidenz für das Jahr 2014 beträgt gar 5.100 Neuerkrankungen bei Frauen und 2.100 bei Männern [60]. Obwohl seit den 1980er-Jahren die Inzidenzen um 100 % bzw. 75 % gestiegen sind, nahm die Mortalität seither um ca. 50 % ab. Durch den Anstieg der Erkrankungszahlen bei gleichzeitiger Verbesserung der Überlebensraten verdoppelten sich in Deutschland seit 1990 die 10-Jahres-Prävalenzen auf 26.000 Frauen und 10.700 Männer. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 54 Jahren, das der Männer bei 57 Jahren [61].

Schilddrüsenkarzinome sind insgesamt dennoch selten und machen nur ungefähr 2 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Wenn man allerdings die

Gruppe der endokrinen Tumore betrachtet, handelt es sich in 93 % der Fälle um Schilddrüsenkrebs [3].

Die empfohlene Behandlung von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen wird in Deutschland wie auch in anderen Ländern (z.B. USA, Großbritannien) in Leitlinien abgebildet [20, 53]. In den aktuellen Leitlinien „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vom August 2010 wurde erstmals der Punkt 2.6 „Operationstechnik“ eingefügt, der besagt: „Ein intraoperativer Schnellschnitt wird bei prä- oder intraoperativem Malignomverdacht empfohlen. Steht bei der Operation eines Knotens mit Malignitätshinweisen keine intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Verfügung, muss der Patient über diesen Umstand und die sich daraus ggf. ergebenden Konsequenzen (z.B. zweizeitige Operation) aufgeklärt werden.“ Nachdem ein intraoperativer Schnellschnitt bei Schilddrüsenoperationen bereits schon länger empfohlen wurde, betont die Wortwahl der neuen Formulierung die Relevanz dieser Diagnostik. Es müssen dabei alle Konsequenzen dieser Vorgehensweise berücksichtigt werden. Besonders in der Schilddrüsenchirurgie haben die Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Operationsverlauf. Dies bedeutet beispielsweise, dass bei positivem Karzinomnachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms die Indikation zur Lymphadenektomie besteht und diese noch im gleichen Eingriff erfolgen kann. Die Konsequenz aus diesem Vorgehen ist für den Patienten und den Operateur ein einzeitiges Operationsverfahren mit einer geringeren Morbidität als bei der Notwendigkeit einer Nachoperation in den folgenden Tagen (sogenannte Komplettierungsoperation) [50]. Da an der chirurgischen Universitätsklinik Ulm bei nahezu allen Schilddrüsenoperationen ein intraoperativer Schnellschnitt erfolgt und bisher nur wenige Daten zur routinemäßigen Schnellschnittuntersuchung bei Schilddrüsenerkrankungen vorliegen, sollen in der vorliegenden Arbeit die Vor- und Nachteile dieser Methode sowie ihre Zuverlässigkeit evaluiert werden.

Obwohl der intraoperative Gefrierschnitt bei der Erkennung papillärer Schilddrüsenkarzinome und Lymphknotenmetastasen eine zuverlässige diagnostische

Maßnahme ist, wie anhand der Daten der vorliegenden Arbeit gezeigt werden kann, gilt er dennoch als anspruchsvoll und keineswegs trivial. Die Spezifität dieses Verfahrens ist allgemein sehr gut [33], die Sensitivität hängt jedoch von vielen verschiedenen Faktoren ab. Aufgrund der Schockgefrierung entstehen vermehrt Artefakte, wodurch bei der Qualität Abstriche gemacht werden müssen.

Als besonders schwierig dabei gilt, zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden [66]. Ein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms ist der Nachweis einer Kapselinfiltration.

Für die vorgelegte Dissertation wurden die Daten aller Patienten, die in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 erstmals an der Schilddrüse operiert wurden, ausgewertet. Dies waren in diesem Fünfjahreszeitraum insgesamt 720 Patienten. Bei jedem Patienten wurde dabei die Diagnose des Schnellschnitts mit der endgültigen Paraffin-Histologie verglichen und die Unterschiede und Abweichungen sowie mögliche Ursachen dafür herausgearbeitet.

1.1 BENIGNE STRUMEN

Als Struma bezeichnet man eine Vergrößerung der Schilddrüse (diffus oder knotig) mit normaler (euthyreoter) oder pathologischer Schilddrüsenfunktion (Hypothyreose, Hyperthyreose). Mögliche Ursachen sind Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenknoten und Jodmangel [34]. Deutschland galt in den vergangenen Jahren als Jodmangelgebiet. Durch die vermehrte Verwendung von Jodsalz hat sich die Jodversorgung jedoch deutlich verbessert. Dies führte auch zu einem Rückgang an benignen Jodmangelstrumen. Eine simple Prophylaxe für einen Erwachsenen bietet dennoch eine ausreichende Jodversorgung von 200 µg Jod pro Tag [10].

Strumen werden von der WHO in folgende Stadien eingeteilt:

Tabelle 1: Struma-Einteilung der World Health Organization (WHO)

Stadium 0	keine Struma
Stadium 1a	palpatorische, aber nicht sichtbare Vergrößerung
Stadium 1b	bei maximaler Halsreklination sichtbare Vergrößerung
Stadium 2	bei normaler Kopfhaltung sichtbare Schilddrüse
Stadium 3	stark vergrößerte Schilddrüse

Abhängig von der Größe, der klinischen Symptome und der Laborwerte kann eine Struma im weiteren Verlauf nur beobachtet, medikamentös behandelt oder operiert werden [53]. Eine Radiojodtherapie ist vor allem bei hyperfunktionellen unifokalen Schilddrüsenknoten, d.h. autonomen Adenomen indiziert [65].

Die Indikation zur Operation besteht bei Malignitätsverdacht, lokalen Beschwerden, einer dystopen Lokalisation der Schilddrüse oder einer medikamentös nicht beherrschbaren Hyperthyreose [53].

1.2 AUTOIMMUNTHYREOIDITIDEN

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine chronisch autoimmune Form der Schilddrüsenentzündung und kommt überwiegend bei Frauen zwischen 30 und 50 Jahren vor [69]. Sie ist der häufigste Grund für eine Schilddrüsenunterfunktion in den USA und auch in Deutschland [58].

Suspekte Knoten bei einer Hashimoto-Thyreoiditis gelten als OP-Indikation. In den amerikanischen Leitlinien wird davon ausgegangen, dass die Malignitätsrate in Schilddrüsenknoten bei einer Hashimoto-Thyreoiditis mindestens gleich hoch ist, wenn nicht gar höher [15]. Repplinger et. al. konnten zeigen, dass das Karzi-

nomrisiko bei weiblichen Patienten durch eine Hashimoto-Thyreoiditis um ca. 30 % erhöht ist [58].

Morbus Basedow ist eine autoimmune Funktionsstörung der Schilddrüse, bei der es durch aktivierende Autoantikörper zu einer von den Hypophysenhormonen unabhängigen Stimulierung der Schilddrüse kommt. Dies führt zu einer Hyperthyreose. Kommen hier Knoten in der Schilddrüse vor, was nicht ungewöhnlich ist, muss mit einem erhöhten Karzinomrisiko gerechnet werden [41]. Zur Entfernung des hyperfunktionellen Schilddrüsengewebes wird empfohlen, bei der Operationsindikation eines Morbus Basedow die totale Thyreoidektomie anzustreben [53].

1.3 SCHILDDRÜSENKARZINOME

Schilddrüsenkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung endokriner Organe. Grundsätzlich gibt es zwei Formen von Schilddrüsenkarzinomen. Zum einen die Karzinome, welche von den Thyreozyten ausgehen und zu denen die differenzierten Schilddrüsenkarzinome gehören. Zu ihnen zählen das papilläre (PTC) und das follikuläre (FTC), sowie das niedrig differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTC). Sie sind die häufigsten Formen von Schilddrüsenkrebs. Die Gruppe der undifferenzierten Karzinome beinhaltet das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. Zum anderen gibt es die Karzinome, welche aus den Calcitonin-produzierenden Zellen entstehen. Hierzu gehört das medulläre Schilddrüsenkarzinom, welches zu den neuroendokrinen Tumoren gerechnet wird [40, 67].

1.3.1 DIFFERENZIERTE SCHILDDRÜSENKARZINOME

Am häufigsten gehen Karzinome der Schilddrüse von den Schilddrüsenhormon-produzierenden Follikelepithelzellen, den Thyreozyten aus [22].

In ca. 2 bis 6 % aller Fälle sind differenzierte Schilddrüsenkarzinome auf ein familiäres Krankheitsgeschehen zurückzuführen. Sie werden familiäre nichtmedulläre Schilddrüsenkarzinome genannt und bergen ein erhöhtes Risiko für Multifokalität und Lymphknotenbeteiligung. In 95 % der Fälle handelt es sich dabei um papilläre Schilddrüsenkarzinome. Das für die erbliche Komponente verantwortliche Gen wurde noch nicht identifiziert. [32, 36]

1.3.1.1 PAPILLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit 60 bis 80 % die häufigste primäre Krebsform der Schilddrüse [12]. Es ist mit einer Zehnjahresüberlebensrate von 93 % und einer Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 85 bis 90 % die prognostisch günstigste Tumorentität der Schilddrüse [20, 35, 46, 68]. Im Kindes- und Jugendalter treten fast ausschließlich papilläre Schilddrüsenkarzinome auf. Es handelt sich dabei um maligne epitheliale Tumore follikulärer Zelldifferenzierung mit papillären Strukturen und charakteristischen Kernveränderungen, den sogenannten Milchglaskernen [20].

Eine Ursache für die Entstehung eines PTC besonders bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen, kann eine vorausgegangene Strahlenexposition sein. Das Risiko, einen Schilddrüsenknoten oder ein multifokales PTC zu entwickeln ist abhängig von Strahlendosis und Alter bei der Exposition oder bei der Aufnahme von offenem radioaktiven Material signifikant erhöht [20, 57].

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom weist eine überwiegend lymphogene Metastasierung auf und wird manchmal erst über die Abklärung von vergrößerten Halslymphknoten entdeckt [65].

Papilläre Schilddrüsenkarzinome enthalten Punktmutationen im BRAF- und RAS-Gen oder RET-/PTC-Rearrangements. Diese wirken sich auf den mitogenaktivierten Proteinkinase-Signalweg aus. Sie schließen sich gegenseitig aus. Die BRAF-Punktmutationen werden dabei in 45 % der papillären Karzinome

gefunden und sind hierfür sehr spezifisch [74]. Bei Nachweis einer BRAF-Mutation besteht ein erhöhtes Risiko für eine lymphogene Metastasierung, die Prognose der Patienten scheint dadurch jedoch nicht beeinträchtigt zu sein.

Das papilläre Mikrokarzinom (PTMC) hat dieselben histologischen Merkmale wie das papilläre Schilddrüsenkarzinom, jedoch ist das Mikrokarzinom auf einen Durchmesser von kleiner als einen Zentimeter definiert und wird deshalb meist zufällig bei einer Autopsie oder in Schilddrüsen, die aus anderen Gründen exstirpiert wurden, gefunden. Dieser Tumor ist zwar ebenfalls in der Lage, in regionale Lymphknoten zu metastasieren, dennoch beträgt das Risiko, an einem Mikrokarzinom zu versterben weniger als ein Prozent [30]. Somit unterscheidet sich die Überlebenskurve von Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom nicht von der Überlebenskurve der Normalbevölkerung [11]. Da papilläre Mikrokarzinome jedoch in der Schilddrüsenchirurgie ca. 30 % aller papillären malignen Tumorerkrankungen ausmachen, sind sie eine wichtige Gruppe [8].

Die häufigste Variante des PTC ist die follikuläre Variante. In der Literatur sind Anteile von 17,6 % [43] bis zu 41 % [75] an allen papillären Schilddrüsenkarzinomen angegeben. Der Grund, warum dieser Karzinomtyp morphologisch zum papillären Schilddrüsenkarzinom gezählt wird, beruht auf den charakteristischen Kernveränderungen, die für das papilläre Schilddrüsenkarzinom typisch sind. Definitionsgemäß zeigt dieser Tumor nämlich ein reines follikuläres Wachstumsmuster und nur eine sorgfältige Suche führt zum Nachweis papillärer Strukturen [11, 22].

1.3.1.2 GERING DIFFERENZIIERTES SCHILDDRÜSENKARZINOM

Diese Tumorentität wurde erst 2004 von der WHO als solche anerkannt und definiert. Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTC) muss morphologisch zwischen den differenzierten und dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) angesiedelt werden und geht ebenfalls von den Follikelzellen aus. Es ist charakterisiert durch solides, trabekuläres und insuläres Wachstum, sowie

durch Nekrosen und eine erhöhte Mitoserate. Von den Karzinomen mit Follikeldifferenzierung machen die PDTC 4 bis 7 % aus [64]. Die Prognose ist dabei deutlich schlechter als bei den gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [20]. Die 5-Jahres-Überlebensrate des PDTC beträgt 50 %, die Zehnjahresüberlebensrate 25 bis 35 % [64].

1.3.1.3 FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom macht 10 bis 15 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Es ist somit deutlich seltener als das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Der wichtigste Grund hierfür ist, dass die bessere Jodversorgung der Bevölkerung zu einer Abnahme der FTCs führt und somit prozentual der Anteil von PTCs zunimmt. Der Altersgipfel liegt bei ca. 50 Jahren. Es ist ein maligner epithelialer Tumor mit follikulärer Zelldifferenzierung, der sich von dem papillären Schilddrüsenkarzinom hauptsächlich anhand von histopathologischen Gesichtspunkten durch das Fehlen der für das PTC typischen Kerneigenschaften unterscheidet. [20]

Es werden eine minimal-invasive (MIFTC) und eine grob-invasive (WIFTC) Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms unterschieden. Das MIFTC unterscheidet sich von einem follikulären Adenom lediglich durch eine nachgewiesene Kapsel- oder Gefäßinvasion. Das WIFTC weist mindestens 4 Kapselinfiltrationen und ein deutlich aggressiveres Wachstum auf und hat damit verbunden eine höhere Metastasierungsrate (33 % versus 10% beim MIFTC) sowie eine schlechtere Prognose.

Die Metastasierung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms erfolgt im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom primär hämatogen, weshalb eine Lymphadenektomie nur beim grob-invasiven Karzinom empfohlen wird [54, 65].

Molekularbiologisch sind beim follikulären Schilddrüsenkarzinom RAS-Mutationen und PAX8/PPAR γ -Rearrangements nachweisbar. Auch diese Mutationen schließen sich gegenseitig aus und sind in 70 % der follikulären Schilddrü-

senkarzinome zu finden [74]. Minimalinvasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome haben mit ca. 95 % eine exzellente Heilungschance, während grob-invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome eine entsprechend schlechtere Prognose aufweisen [20, 65].

Einen Subtyp des follikulären Schilddrüsenkarzinoms stellt das Hürthle-Zellkarzinom oder onkozytäre follikuläre Karzinom dar. In der Literatur wird ein Anteil von 5 % an den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angegeben [7], jedoch wird es in Deutschland höchst selten beschrieben. Aufgrund des meist höheren Erkrankungsalters, der schlechten Radiojod-Aufnahme und der daraus resultierenden eingeschränkten Prognose unterscheidet es sich von den follikulären Karzinomen [42].

Hürthle-Zellen sind Varianten der Follikelzellen, die oxyphil sind und ein granuläres, mitochondrienreiches Zytoplasma haben. Man vermutet, dass sie aus Follikelepithelzellen der Schilddrüse entstehen. Sie können bei verschiedenen Erkrankungen der Schilddrüse, wie zum Beispiel Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Struma und Schilddrüsenkarzinomen auftreten [38]. Das Hürthle-Zellkarzinom besteht zu mindestens 75 % aus diesen onkozytär transformierten Zellen [65, 70].

1.3.2 UNDIFFERENZIIERTES (ANAPLASTISCHES) SCHILDDRÜSENKARZINOM

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist ein seltener aber sehr aggressiver Follikelzelltumor. Die Tumorzellen behalten von den biologischen Eigenschaften der ursprünglichen Follikelzellen nur wenige. So sind die Jodaufnahme und Thyroglobulinbildung stark eingeschränkt [13].

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom macht nur 1 bis 2 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Jedoch ist es für 14 bis 39 % der Todesfälle durch Schilddrüsenkrebs verantwortlich [39]. Es hat eine Inzidenzrate von 1 bis 2 Fällen pro eine Mil-

lion Menschen pro Jahr, wobei die Gesamtinzidenz in Europa - und damit in einem endemischen Strumagebiet - leicht höher ist als in den USA. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom hat einen wesentlich komplexeren Genotyp als differenzierte Schilddrüsenkarzinome und Chromosomenaberrationen kommen in über 85 % der Fälle vor. Die Überlebensdauer beträgt ab der Diagnose im Mittel 6 Monate und wird durch eine Behandlung bisher kaum beeinflusst. [67]

1.3.3 MEDULLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM

5 bis 10 % aller Schilddrüsenkarzinome sind medulläre Schilddrüsenkarzinome. Sie gehen von den C-Zellen der Schilddrüse aus. Eine familiär vererbte Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens liegt bei etwa 25 bis 30 % der MTC-Patienten vor. Für die Diagnose „familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom“ (FMTC) ist der Nachweis einer RET-Onkogen-Mutation bei mindestens einem Betroffenen der Familie notwendig. Wird durch eine humangenetische Untersuchung ein Kind als Genträger identifiziert, wird, je nach der vorliegenden Mutation, bereits im Kindesalter eine Thyreoidektomie empfohlen. [19, 20, 65]

Häufig zeigen sich medulläre Schilddrüsenkarzinome als Erstmanifestation des MEN-2a- oder MEN-2b-Syndroms. Als MEN-2a-Syndrom (auch Sippel-Syndrom) wird die Kombination von medullärem Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Beim MEN-2b-Syndrom treten medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Schleimhautneurinome (auch mit Morbus Hirschsprung) zusammen auf [65]. Generell ist der klinische Verlauf des MEN-2b-Syndroms wesentlich aggressiver. 95 % der Patienten mit dem MEN-2b-Syndrom weisen eine Mutation im Codon 918 des Exons 16 auf. Patienten mit dieser nachgewiesenen Mutation sollten bereits ab dem ersten Lebensjahr thyreoidektomiert werden [24].

Aufgrund der Tatsache, dass nur rund 1 % der sporadischen MTC kalzitonninnegativ sind, sind erhöhte Serumkalzitonninwerte hinweisend für ein MTC. Histologisch weist das medulläre Schilddrüsenkarzinom eine große Variabilität auf. Meist

besteht die Tumormasse aus Nestern granulöser eosinophiler Zellen, die durch fibröses amyloidhaltiges Stroma getrennt sind. Typische Zellen haben eine schlecht definierbare Zellmembran mit reichlich feinem eosinophilem Zytoplasma. Die Zellkerne liegen zentral und haben ein geflecktes Chromatinmuster. Die Nukleoli sind nicht prominent. [73]

Immunhistochemisch kann ein MTC durch einen Kalzitonnachweis identifiziert werden [20]. Neben Kalzitonin sezernieren Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms auch carcinoembryonales Antigen (CEA), adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Somatostatin sowie nicht-hormonelle Substanzen wie Mucin und Melanin [6, 48]. Den Karzinomzellen des MTC fehlt der Natrium-Jod-Symporter. Aus diesem Grund reichern sie Jod nicht an. Deshalb ist im Gegensatz zu differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Behandlung mit Radiojod nicht möglich [20].

1.4 PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

1.4.1 ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG

In der Anamnese werden Symptome wie zervikales Druckgefühl bzw. rasches Knotenwachstum am Hals, Dyspnoe, Dysphagie, Heiserkeit und vorausgegangene Tumorerkrankungen erfragt. Weiter erkundigt man sich gezielt nach vorausgegangenen Bestrahlungen im Kopf-/Halsbereich sowie eventuellem Kontakt mit radioaktivem Material. Außerdem wird in der Anamnese die familiäre Disposition zu Schilddrüsenkarzinomen erarbeitet [20, 25].

Die körperliche Untersuchung umfasst neben der Palpation der Schilddrüse die Beurteilung der Halslymphknoten. Derbe Konsistenz oder eingeschränkte Schluckverschieblichkeit eines Schilddrüsenknotens, palpable Halslymphknoten oder eine neu aufgetretene Heiserkeit mit Rekurrensparese können auf ein Schilddrüsenkarzinom hinweisen und sollen zu weiterer Diagnostik führen. [20]

1.4.2 ZERVIKALE SONOGRAPHIE

Der Ultraschall ist ein essentieller Bestandteil der Beurteilung von Schilddrüsenknoten [51]. Er gibt Auskunft über die Ausdehnung und Struktur knotiger und invasiver Schilddrüsenprozesse. Weiterhin können extrathyreoidale pathologische Veränderungen, z.B. vergrößerte Lymphknoten, detektiert werden [20, 23]. Häufig werden sonographische Befunde wie solide echoarme Knoten, Inhomogenität, eine unscharfe Randbegrenzung, Mikrokalkifikationen und eine vermehrte Perfusion im Randbereich des Knotens im Zusammenhang mit Schilddrüsenmalignomen erhoben. Dies sollte jedoch nicht dazu verleiten, eine ultraschallbasierte Diagnose zu stellen. Denn die Spezifität jedes einzelnen Ultraschallparameters ist für die Malignitätsprädiktion gering [25].

1.4.3 TECHNETIUM-SZINTIGRAPHIE

Mittels der Technetium (Tc)-Szintigraphie kann der Funktionsstatus von Schilddrüsenknoten bestimmt werden. Dies geschieht durch die im Vergleich zum Umgebungsgewebe veränderte Fähigkeit der Knoten, Jod aufzunehmen [53]. Sie werden in heiße (hoher Radionukliduptake; mehrspeichernd), kalte (verminderter Radionukliduptake, minderspeichernd) oder „indifferente“ Knoten (Radionukliduptake wie restliches Schilddrüsenengewebe) unterschieden [26]. Fokale Autonomen lassen sich szintigraphisch wesentlich früher als durch die TSH-Bestimmung erfassen [17, 25]. Die Hauptindikation für die Szintigrafie ist der Verdacht auf einen heißen Knoten, da dieser durch eine Radiojodtherapie behandelt werden kann.

Vermehrt speichernde, hyperfunktionelle Knoten sind nur selten maligne [20, 31]. Andererseits hat die verminderte oder fehlende Speicherung eines Knotens nur einen geringen positiven prädiktiven Wert hinsichtlich der Malignomwahrscheinlichkeit, da in Regionen mit endemischer Struma der Großteil aller Schilddrüsenknoten hypofunktionell ist. [20]

1.4.4 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)

Eine MRT als zusätzliche Bildgebung ist dann zu empfehlen, wenn der Verdacht auf organüberschreitendes Tumorwachstum oder retrosternale Ausdehnung besteht oder klinisch bzw. sonographisch der Hinweis auf eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung vorliegt. [20]

1.4.5 LARYNGOSKOPIE

Eine HNO-ärztliche Befundung der Stimmlippenbeweglichkeit wird obligat vor und nach einer Schilddrüsenoperation durchgeführt. Dies ist wichtig, da in unmittelbarer Nähe zum Nervus laryngeus recurrens operiert wird und vor allem Schilddrüsenkarzinome bereits vor der Operation zu einer Rekurrensparese und Stimmbandlähmung führen können. Außerdem ist diese Maßnahme in Bezug auf die postoperative Qualitätssicherung sehr wichtig und deshalb unerlässlich. [53]

1.4.6 LABORUNTERSUCHUNGEN

Zur Untersuchung der Stoffwechsellage werden die Blutspiegel des freien Trijodthyronins (fT3), des freien Thyroxins (fT4) und des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) bestimmt.

Trijodthyronin und Thyroxin sind die von der Schilddrüse gebildeten Hormone, die wichtige Stoffwechselvorgänge im Körper beeinflussen. Abweichungen von den Normwerten können von einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse verursacht sein. Im Blut sind sie hauptsächlich an Proteine gebunden. Ein kleiner Teil jedoch, als fT3 und fT4 bezeichnet, kommt frei im Blutserum vor und lässt sich einfach bestimmen.

Thyreotropin (TSH) wird in der Adenohypophyse gebildet und regt die Schilddrüse an, Schilddrüsenhormone zu bilden und auszuschütten. Bei Patienten mit einer Euthyreose liegt der TSH-Spiegel im Blut bei 0,3 bis 0,5 mU/l, bei Patienten

mit einer Hypothyreose ist der TSH-Spiegel im Blut erhöht [2]. Da Thyreotropin neben der Jodaufnahme und Hormonbildung in der Schilddrüse auch das Wachstum von Schilddrüsenzellen stimuliert, sollte es nach Entfernung eines Schilddrüsenkarzinoms auf einen Wert im mittleren Normbereich eingestellt werden [53].

Kalzitonin wird fast ausschließlich in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Der Normwert beim Erwachsenen liegt bei ca. 10 pg/ml. In den Leitlinien wird eine Kalzitoninbestimmung bei allen Schilddrüsenerkrankungen empfohlen, weil dadurch die Früherkennung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ermöglicht wird [53].

1.4.7 FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE

Die Feinnadelaspirationszytologie (FNA) bei der Diagnostik von solitären Schilddrüsenknoten weist zwar eine hohe Sensitivität auf, jedoch reicht auch sie für eine eindeutige Diagnosestellung nicht aus [16].

Entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Chirurgie dient die Feinnadelaspirationszytologie bei suspekten Schilddrüsenknoten der Eingrenzung des Malignitätsrisikos. „Sie ist insbesondere dann indiziert, wenn eine nicht-operative Therapie der Läsion erwogen wird. Die Aussagekraft der FNA beschränkt sich auf den punktierten Knoten. Die FNA ist zum Ausschluss von Mikrokarzinomen nicht geeignet. Bei gekapselten follikulären Tumoren ist eine Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und Karzinom mittels FNA nicht möglich.“ [53]

Der Grund für eine nicht verwertbare FNA ist häufig eine insuffiziente Aspiration von verwertbarem Material für die zytologische Untersuchung, also eine zu geringe Anzahl an gewonnenen Follikelzellen.

Eine Arbeit von Hamberger des Jahres 1982 zeigte, dass durch den Einsatz der FNA der Prozentsatz der Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten, von 67 % auf 43 % gesunken war, während die Karzinomausbeute bei resektierten Schilddrüsenknoten von 14 % auf 29 % gestiegen ist [29].

1.5 OPERATION

Bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen stellen ein Malignitätsverdacht, lokale Beschwerden, dystope Lage, eine konservativ nicht beherrschbare Überfunktion der Schilddrüse, Knoten >4 cm, multiple Knoten und Knoten bei einer Hashimoto-Thyreoiditis die Indikationen zur Operation dar. Alternative therapeutische Optionen wie die Radiojodtherapie sollten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Das Ausmaß der OP richtet sich nach dem präoperativen Befund. Als subtotale Operationstechniken stehen die bilaterale subtotale Schilddrüsenresektion (BST) und die Operation nach Hartley-Dunhill zur Verfügung. Während bei der BST von beiden Schilddrüsenlappen ein kleiner Rest Schilddrüsengewebe von 1 bis 4 ml belassen wird, wird bei der Operation nach Hartley-Dunhill auf einer Seite eine Hemithyreoidektomie durchgeführt, während kontralateral ein Parenchymrest am oberen Pol oder dorsal von 1 bis 4 ml belassen wird [53]. Dies hat gegenüber der BST den Vorteil, dass bei einer Reoperation lediglich eine Seite exploriert werden muss. Insgesamt liegen die Vorteile der subtotalen Resektionsverfahren gegenüber der totalen Thyreoidektomie hauptsächlich bei der geringeren Rate an postoperativem Hypoparathyreoidismus [56]. Bei der Operationsindikation Morbus Basedow und beim präoperativen Nachweis eines papillären Karzinoms mit einer Größe von mehr als 10 mm ist eine Thyreoidektomie indiziert [53].

Bei großen multinodulären Strumen wird ebenfalls eine Thyreoidektomie angestrebt. Agarwal et al. werteten 11 große Studien zur OP-Verfahrensweise aus und bezifferten die Rezidivrate nach subtotaler Schilddrüsenresektion mit 1,2 % bis 50 %. Da das Komplikationsrisiko bei einer Reoperation vor allem in Bezug auf das Auftreten einer Rekurrensparese deutlich höher ist, sollte bei ausgeprägten Knotenstrumen eine Thyreoidektomie erfolgen. [1] Auch Moalem et al. kamen im Jahr 2008 bei einer Vergleichsstudie, bei der eine Vielzahl von Arbeiten zwischen 1987 und 2007 ausgewertet wurden, zu dem Ergebnis, dass bei einer multinodalen Struma die totale Thyreoidektomie das Verfahren der Wahl sein sollte. [49]

Therapieentscheidende Prognosefaktoren bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sind die Primärtumorgroße, Multifokalität, Angioinvasion, extrathyreoidales Wachstum, Lymphknoten- und Fernmetastasen. Hinsichtlich der Rezidivrate besteht nämlich ein signifikanter Unterschied zwischen den klinisch okkulten und den makroskopisch erkennbaren Karzinomen. Deshalb macht es Sinn, beim PTC erst ab einer Größe von 1 cm die Indikation zur Thyreoidektomie zu stellen. Was die Multifokalität und extrathyreoidales Wachstum beim PTC sowie die Angioinvasion beim FTC angeht, wird im Zweifel eher die Thyreoidektomie einer Hemithyreoidektomie oder subtotalen Schilddrüsenresektion vorgezogen. [19]

Beim gering differenzierten sowie beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom ist immer eine Thyreoidektomie indiziert. In einer palliativen Situation kann davon abgewichen werden und es können individuelle interdisziplinäre Therapieentscheidungen getroffen werden. Dabei stehen symptomlindernde Maßnahmen wie zum Beispiel die Analgesie im Vordergrund.

Auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom besteht grundsätzlich die Indikation zur Thyreoidektomie und meist auch zur zervikalen Lymphadenektomie. Sowohl der hereditäre als auch der sporadische Typ wachsen häufig multifokal (hereditär: 65 %, sporadisch: 8 %). [19, 47]

Komplettierungsoperationen sind nicht immer vermeidbar. Der häufigste Grund hierfür ist entweder ein nicht erfolgter intraoperativer Schnellschnitt oder ein falsch-negativer Schnellschnitt. Die Befundkonstellationen, bei denen eine Komplettierungsoperation indiziert ist, werden im Folgenden beschrieben:

- Verbleiben Primärtumorreste nach einer initialen Schilddrüsenresektion, wurde das Karzinom also lediglich R1 oder R2 reseziert, muss eine Komplettierungsoperation erfolgen.
- Auch beim postoperativen Zufallsbefund eines in sano resezierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach primär nicht totaler Thyreoidektomie ist dies der Fall. Es wird allerdings unterschieden, ob ein papilläres oder ein follikuläres Karzinom vorliegt. Eine Komplettierungsoperation ist beim papillären Schilddrüsenkarzinom dann indiziert, wenn es eine Größe von

1 cm übersteigt oder multifokal bzw. mit Organkapselinvasion oder Fernmetastasen vorliegt. In der Regel wird sehr zügig und zum frühest möglichen Zeitpunkt nachoperiert, möglichst innerhalb der ersten vier postoperativen Tage. Wird diese Frist z.B. bei einer erst späteren Übermittlung des histopathologischen Befundes verpasst, muss die Komplettierungsoperation erst nach 3 Monaten durchgeführt werden. [19, 20] Der Zeitraum zwischen dem 4. postoperativen Tag und 3 Monaten hat sich als besonders risikoreich erwiesen [28]. Auf eine Komplettierungsoperation wird dann verzichtet, wenn das papilläre Schilddrüsenkarzinom kleiner als 1 cm, unifokal und nicht organkapselinvasiv ist. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom entscheidet die Invasivität darüber, ob zweizeitig operiert werden muss. Beim minimalinvasiven FTC mit Angioinvasion und beim breit-invasiven FTC bzw. beim Auftreten von Metastasen muss eine Komplettierungsoperation erfolgen. Liegt keine Angioinvasion vor, kann darauf verzichtet werden.

- Beim postoperativen Befund eines gering differenzierten und eines undifferenzierten Karzinoms nach nichttotaler Thyreoidektomie muss bei jeder Tumorgroße nachreseziert werden.
- Bei einem nach nichttotaler Thyreoidektomie genetisch gesicherten hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom ist ebenfalls eine Komplettierungsoperation erforderlich. In situ verbliebene C-Zellen haben nämlich das Potential, sich zu medullären Karzinomen zu entwickeln. Lediglich bei einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom, das postoperativ kein basal oder stimuliert erhöhtes Calcitonin aufweist, ist keine Komplettierungsoperation notwendig. [19, 20]

1.5.1 NECK DISSECTION

Als Neck dissection wird die Entfernung der zervikalen Lymphknoten bezeichnet. Einzig in Deutschland wird sie auch als kompartmentorientierte Mikrodissektion (KOM) bezeichnet. Dabei werden im Gegensatz zur selektiven Lymphknotendis-

sektion oder „berry picking“ nicht einzelne makroskopisch befallene Lymphknoten oder Lymphknotengruppen, sondern das gesamte lymphknotenenthaltende Fettbindegewebe eines Kompartiments entfernt. Es werden, wie in Abbildung 1 [19] dargestellt, nach Dralle vier Kompartimente unterschieden.

	Kompartiment-Definition	Terminologie der Kompartimentresektion, durchschnittliche Anzahl resezierter Lymphknoten	Terminologie der selektiven LKD
 K1: zervikales zentrales Kompartiment, K1 a rechts, K1b links	K1: vom Hyoid bis zur V. brachiocephalica sinistra zwischen der A. carotis communis rechts, K1a, bzw. links, K1b, und der Trachea	zervikozentrale Kompartimentresektion rechts (K1a) bzw. links (K1b); 10 Lymphknoten, 5 auf jeder Seite der Trachea	selektive LKD K1a, K1b
 K2: zervikolaterales Kompartiment rechts	K2: lateral der A. carotis communis rechts vom N. hypoglossus bzw. zur V. subclavia dextra	zervikolaterale Kompartimentresektion rechts; 20 Lymphknoten	selektive LKD K2
 K3: zervikolaterales Kompartiment links	K3: lateral der A. carotis communis links vom N. hypoglossus bis zur V. subclavia sinistra	zervikolaterale Kompartimentresektion links; 20 Lymphknoten	selektive LKD K3
 K4: mediastinales Kompartiment, K4a rechts, K4b links	K4: caudal der V. brachiocephalica sinistra unter Einschluß des Thymus bis zum Pericard (ventral) und zur Trachealbifurkation (dorsal), K4a rechts, K4b links der Trachea	mediastinale Kompartimentresektion rechts (K4a) bzw. links (K4b); 10 Lymphknoten, 5 auf jeder Seite der Trachea	selektive LKD K4a, K4b

Abbildung 1: Kompartimentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom [19]

Vor allem beim PTC und teilweise auch beim MTC sind Lymphknotenmetastasen nicht mit Fernmetastasen verbunden, was eine chirurgische Kuration durch eine kompartmentorientierte Lymphknotendisektion möglich macht. Bei unzureichender Lymphknotenchirurgie kann zu einer nicht unerheblichen lokoregionären Langzeitrezidivrate und vermehrten krankheitsbedingten Morbidität kommen. Die Schilddrüsenkarzinome mit primär hämatogener Metastasierung (FTC, UTC) weisen sehr selten Lymphknotenmetastasen auf und profitieren deshalb kaum von einer Lymphadenektomie. Für die Prognose spielt sie hier keine Rolle. [19] In den Leitlinien ist geregelt, ob und wann eine Neck dissection empfohlen wird.

Um das Risiko eines Rezidivs bei einem PTC, das klinisch nodal in das zentrale Kompartiment metastasiert ist, zu minimieren, wird neben der Thyreoidektomie eine zentrale Kompartimentresektion empfohlen. Dies soll unabhängig von der Größe des Primärtumors geschehen. Gibt es keinen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, wird derzeit beim PTC > 10 mm ebenfalls die prophylaktische zentrale Kompartimentresektion bevorzugt. Dafür sprechen der Vorteil eines exakten histopathologischen Stagings, das häufige Vorkommen von Mikrolymphknotenmetastasen und eine größere Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Normalisierung des Tumormarkers Thyreoglobulin. [20] Gegen die Durchführung spricht, dass der Nutzen in Bezug auf das Langzeitüberleben nicht ausreichend bewiesen ist sowie das höhere Komplikationsrisiko in Form eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Bei bis zu 60% der Patienten mit einem PTC finden sich zentrale, bei ca. 25% laterale Lymphknotenmetastasen. Bei präoperativ palpatorischem, sonographischem, bioptischem oder intraoperativ makroskopischem bzw. schnellschnitthistologischem Metastasenverdacht/-nachweis wird die Durchführung einer primären lateralen Kompartimentresektion des befallenen Kompartiments empfohlen. [20] Eine bilaterale laterale Kompartimentresektion ist bei ausgedehntem Lymphknotenbefall des zentralen Kompartiments angezeigt. Ohne Hinweis auf laterale Lymphknotenmetastasen und bei nur geringem zentralem Befall gibt es keine ausreichende Evidenz für eine laterale Kompartimentresektion.

Mediastinale Lymphknotenmetastasen beim PTC sind selten (< 5 %) [20]. Eine Indikation zur mediastinalen Lymphknotendisektion besteht nur bei präoperati-

vem bildgebendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in diesem Kompartiment und erfolgt durch eine Sternotomie.

Beim klinisch nicht metastasierten PTMC wird davon abgeraten, einen Zweiteingriff nur zum Ziele der prophylaktischen zentralen Kompartimentresektion durchzuführen. Es werden zwar postoperativ histologisch bei etwa einem Drittel der Patienten subklinische Lymphknotenmetastasen entdeckt, dennoch muss auch hier hinsichtlich des Komplikationsrisikos wie zum Beispiel einer Rekurrensparese oder Hypoparathyreoidismus individuell entschieden werden. [20]

Das PDTC metastasiert meist hämatogen oder infiltriert die umgebenden Organe wie die Trachea. Lymphknoten-Metastasen können aber auch auftreten. Obwohl es keine Studien zur prophylaktischen Kompartimentresektion gibt, wird empfohlen, bei prä- oder intraoperativer Diagnosestellung wegen des gegebenen Risikos für Lymphknotenmetastasen eine zentrale Kompartimentresektion durchzuführen.

Da beim FTC keine Lymphknotenmetastasen beobachtet werden, besteht auch keine Indikation zur prophylaktischen Lymphknotendisektion. Lediglich beim WIFTC kommen in ca. 20 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vor, weshalb bei entsprechendem Befall die Indikation zur Kompartimentresektion gegeben sein kann.

Eine frühzeitige Metastasierung in das zentrale und ipsilateral-laterale Kompartiment geschieht beim sporadischen MTC. Hier wird nun abhängig vom basalen Kalzitininwert vorgegangen. Bei Werten „zwischen 20 und 200 pg/ml wird bereits bei klinisch negativem Lymphknotenstatus unter kurativer Intention eine primär zentrale und ipsilateral-laterale Kompartimentresektion empfohlen“ [20]. Da bei basalen Kalzitininwerten über 200 pg/ml das Risiko von kontralateral-lateralen Lymphknotenmetastasen und auch Fernmetastasen in Abhängigkeit der Primärtumorgröße steigt, sollte dem Patienten zusätzlich auch die Möglichkeit einer gegebenenfalls zweizeitigen Kompartimentresektion inklusive des kontralateral-lateralen Kompartiments angeboten werden. Dies gilt auch für den hereditären Typ. Bei ihm kann lediglich bei basal normwertigem Kalzitinin auf eine prophylaktische Kompartimentresektion verzichtet werden. [20]

1.5.2 KOMPLIKATIONEN

Die häufigsten Komplikationen nach Thyreoidektomien und anderen operativen Eingriffen an der Schilddrüse sind uni- oder bilaterale Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens oder Hypoparathyreoidismus durch eine Schädigung der Durchblutung der Nebenschilddrüsen. Weitere seltene Komplikationen sind Nachblutungen, Hämatome, Serome und wundassoziierte Probleme. [53]

Eine einseitige Parese des Nervus laryngeus recurrens resultiert in Heiserkeit des betroffenen Patienten. Wird dieser Nerv beidseitig verletzt, kann der Patient an schwerer Atemnot leiden, da die Stimmritze nicht mehr ausreichend geöffnet werden kann.

Agarwal et al. untersuchten anhand von 27 meist Level IV-Studien zwischen 1987 und 2007 die Häufigkeiten des Auftretens von Operationskomplikationen. Eine persistierende Lähmung des Nervus laryngeus recurrens nach einer Thyreoidektomie wird hier mit unter 2 % angegeben. Eine vorübergehende Parese kommt häufiger vor und variiert zwischen 0 % und 10 %. Die permanente Hypoparathyreoidismusrate beziffert Agarwal ebenfalls auf <2 %, wobei in 8 der von ihm betrachteten Studien diese Komplikation gar nicht auftrat. Eine transiente Hypokaliämie wurde in 1,8 % bis 42 % der Fälle registriert. Nach Expertenmeinung ist die Thyreoidektomie eine sichere Vorgehensweise und die Komplikationsrate ist auf einem akzeptabel niedrigen Niveau. [1]

Nach einer subtotalen Resektion der Schilddrüse liegen die Raten für das temporäre Auftreten einer Parese des Nervus laryngeus recurrens bei 0 % bis 6,3 %. Dauerhafte Nervenschädigungen kommen mit 0 % bis 2 % ähnlich häufig vor wie nach einer totalen Thyreoidektomie. Die Häufigkeit für das Vorkommen eines vorübergehenden iatrogenen Hypoparathyreoidismus ist mit 0,9 % bis 25 % geringer als nach einer vollständigen Resektion. Eine permanente Unterfunktion der Nebenschilddrüse wird in 0 % bis 7 % der Fälle beschrieben. [1, 52]

Einen besonderen Stellenwert nehmen Reoperationen, also Zweiteingriffe an der Schilddrüse ein. Zwar berichten publizierte Studien, welche die Komplikationsra-

ten von Primär- mit Sekundäreingriffen vergleichen, von einer äquivalenten Häufigkeit einer vorübergehende Hypokalziämie verglichen mit Primäreingriffen, jedoch sind die Raten für das Auftreten einer temporären Lähmung des Nervus laryngeus recurrens sowie dauerhafte Komplikationen und Morbidität beim Sekundäreingriff signifikant erhöht. So kommt es bei 0 % bis 22 % bzw. 0 % bis 13 % Prozent zu einer vorübergehenden bzw. dauerhaften Parese des Nervus laryngeus recurrens. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus nach einem Rezidiveingriff wird in 0 % bis 22 % der Fälle beschrieben. [45, 52]

1.5.3 INTRAOPERATIVER GEFRIERSCHNITT

Bereits seit den 1880ern, gab es zahlreiche Beschreibungen von Techniken, mit denen ein Gefrierschnitt erstellt werden konnte. Der bedeutende Pathologe William H. Welch vom Johns Hopkins Hospital in Baltimore, Maryland, führte beispielsweise 1891 eine Gefrierschnittuntersuchung einer operativ entfernten Brustläsion durch. Im Jahr 1905 wurde dann mit einer Publikation über den Gefrierschnitt von Louis B. Wilson eine neue Ära der intraoperativen Diagnostik eingeläutet. Somit war Louis B. Wilson zwar nicht der erste Pathologe, der einen Gefrierschnitt angefertigt hatte, jedoch entwickelte und standardisierte er die Technik so weiter, dass sie intraoperativ schnell und verlässlich eingesetzt werden konnte. Mittlerweile ist die Schnellschnittdiagnostik für Chirurgen ein Hilfsmittel von großem Wert [27, 44].

Der intraoperative Gefrierschnitt wird bei Schilddrüsenoperationen verwendet, um noch während einer Operation eine Dignitätsbeurteilung eines Schilddrüsenknotens zu bekommen. Dabei wird das vom Chirurgen entfernte Gewebe schnellstmöglich dem Pathologen zugesandt. Dieser entnimmt nach makroskopischer Beurteilung des Präparates Gewebe aus den makroskopisch suspekten Arealen. Nach Schockfrieren in flüssigem Stickstoff bei minus 180 °C werden mit einem Gefriermikrotom 3 bis 5 µm dünne Schnitte angefertigt und anschließend auf ei-

nem Objektträger mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung versehen. Nun kann das Präparat unter dem Mikroskop begutachtet werden.

Ziel der Durchführung eines Schnellschnitts ist es, eine zweizeitige Karzinomoperation mit den bereits erwähnten möglichen Nachteilen und Komplikationen für den Patienten zu vermeiden und eine radikale einzeitige Tumorresektion zu ermöglichen.

Die größten Herausforderungen bei der Befundung liegen in der Unterscheidung zwischen dominanten Knoten einer nodulären Hyperplasie, follikulären Adenomen, minimalinvasiven follikulären Karzinomen und der follikulären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms [62].

1.6 FRAGESTELLUNGEN

An der Universitätsklinik Ulm wird bei der Mehrzahl der Schilddrüsenoperationen ein intraoperativer Gefrierschnitt angefertigt. In der vorliegenden Arbeit werden die folgenden Fragen untersucht:

1. Wie häufig wird ein Schilddrüsenkarzinom im Schnellschnitt nachgewiesen?
2. Wie sind die Sensitivität und die Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert des Schnellschnitts zu bewerten?
3. Sind Unterschiede zwischen den verschiedenen Karzinomarten bezüglich der Erkennung im intraoperativen Gefrierschnitt feststellbar?
4. Wie häufig werden aus den Ergebnissen des Schnellschnitts operative Konsequenzen abgeleitet?
5. Wie sind die Schnellschnittergebnisse bei untersuchten Lymphknoten?

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

In dieser prospektiv dokumentierten Arbeit wurden alle Patientenunterlagen und insbesondere die OP-Berichte und histopathologischen Befunde der Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung chirurgisch behandelt wurden. Es wurden dabei nur die Patienten berücksichtigt, bei denen anhand der endgültigen histopathologischen Befunde die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms gestellt wurde. Dies waren insgesamt 83 Patienten (11,5 %).

Insgesamt wurden im beschriebenen Zeitraum 720 Patienten aufgrund einer Schilddrüsenpathologie primär operativ behandelt. Bei all diesen Operationen wurde ein intraoperativer Gefrierschnitt angefertigt. Weitere 72 Patienten mussten sich einer Rezidiv-Operation unterziehen. Somit kommt man auf insgesamt 155 Karzinom-Operationen bei 792 Schilddrüsenoperation (19,6 %)

2.2 METHODEN

Neben den persönlichen Daten der Patienten, also Alter bei der Operation und Geschlecht, wurden die präoperativen Blutwerte des Serumkalzitons, TSH und T4 erfasst und der Funktionsstatus des Knotens definiert. Weiter wurde dokumentiert, ob präoperativ eine FNA durchgeführt wurde und ob zum Zeitpunkt der Operation eine Thyreoiditis vorlag. Die Malignitätskriterien im Ultraschall (echoarm, inhomogen, unscharf begrenzt, Kalzifikation und vermehrte Perfusion im Randbereich der Raumforderung) wurden ebenfalls herausgearbeitet.

Mit Hilfe der histopathologischen Befunde des Institutes für Pathologie der Universitätsklinik Ulm wurde anschließend ausgewertet, wie groß die exziierten Resektate waren, wie viele Karzinomherde darin enthalten waren, ob also ein uni-

oder multifokales Wachstum des Malignoms stattfand, und welche Größen diese hatten. Außerdem wurde festgehalten, ob Schnellschnitte von entfernten Lymphknoten ein Karzinom nachweisen konnten.

Abschließend wurde der Befund des intraoperativen Gefrierschnitts mit dem der endgültigen Paraffinhistologie verglichen und somit die chirurgischen Konsequenzen herausgearbeitet. Dadurch konnte erörtert werden, inwiefern der Schnellschnitt die Vorgehensweise bei der (chirurgischen) Behandlung beeinflusste und wie groß der Anteil der Patienten war, die davon profitierten.

2.2.1 DIE HE-FÄRBUNG

Bei der HE-Färbung wird wie folgt vorgegangen: Zuerst wird der Objektträger, auf dem der Gewebeschnitt liegt, eine Minute lang in ein Hämalun-(Hämatoxylin-) Bad getaucht. Anschließend wird er kurz unter fließendes Wasser gehalten, bevor er dann dreißig Sekunden in Eosin gebadet wird. Auch nach diesem Schritt wird das Präparat kurz mit Leitungswasser abgespült. Nun wird der Objektträger zehnmal in achtzigprozentigen Alkohol getaucht. Dieser Vorgang wird wiederholt. Dasselbe wird mit hundertprozentigem Alkohol ebenfalls durchgeführt. Zum Ende des Vorgangs der HE-Färbung muss der Objektträger nun noch zweimal kurz in Xylol getaucht werden, bevor darauf abschließend ein Deckglas mit Eukitt® fixiert wird, damit die Haltbarkeit gewährleistet ist. Nun ist das Präparat fertig, um mit dem Mikroskop betrachtet und befundet werden zu können.

2.3 DATENANALYSE

Die Datenanalyse und statistische Auswertung der dokumentierten Daten wurden mit Hilfe von Excel aus Microsoft Office 2007 durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte weitgehend deskriptiv anhand von Häufigkeitstabellen. Die Diagramme und Tabellen wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Nicht verfügbare bzw. fehlende Daten werden bei der Ergebnispräsentation im Ergebnisteil dieser Arbeit erwähnt.

3 ERGEBNISSE

3.1 ALTER UND GESCHLECHT

Von 792 Schilddrüsenoperationen, die im Untersuchungszeitraum durchgeführt wurden, handelte es sich in 83 Fällen um die Operation eines neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinoms (10,5 %). Bei 72 Schilddrüsenoperationen drehte es sich um Rezidiv-Operationen (9,1 %). Von den Patienten mit neu diagnostiziertem Karzinom waren 54 weiblichen und 29 männlichen Geschlechts (w : m = 1 : 0,55). Somit hatten 14,2 % der Männer und 12,5 % der Frauen mit primärer Schilddrüsenoperation ein Karzinom.

Der Altersdurchschnitt dieser Patienten betrug zum OP-Zeitpunkt 53,3 Jahre, der Median 52 Jahre. Der jüngste operierte Patient war 12 Jahre alt und der älteste 90 Jahre. Die höchste Anzahl an Erkrankungen trat im Alter zwischen 40 und 49 Jahren bzw. zwischen 60 und 69 Jahren auf (Abbildung 2).

Tabelle 2: Allgemeine Charakteristik der Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012

Parameter	Ergebnis	
Alter	12-90, Median 52 Jahre	
Geschlecht	54 Frauen / 29 Männer	
Diagnose	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)	53
	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)	12
	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)	3
	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)	2
	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	9
	Sonstige	4
	Summe	83

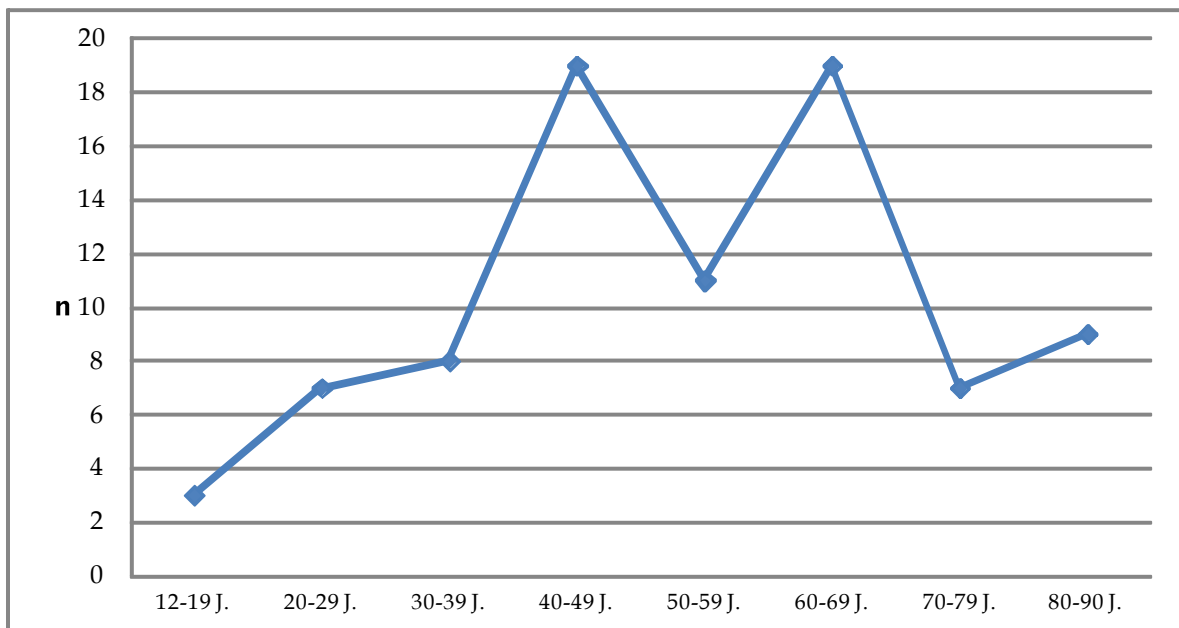


Abbildung 2: Altersverteilung des Kollektivs an Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 (n = 83)

Wenn man die Altersverteilung bezogen auf die verschiedenen Tumorentitäten betrachtet, sieht man, dass sie abhängig von der Diagnose im Vergleich zum Kollektiv geringfügig variiert. Während das PTC in allen Altersgruppen vorkam und seine Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 49 Jahren bzw. 60 und 69 Jahren hatte, kam das MTC erst ab 40 Jahren vor und hat seinen Altersgipfel zwischen 60 und 69 Jahren. Auch das PDTC und das ATC/UTC kamen bei unseren jüngeren Patienten gar nicht vor. Das FTC war in allen Altersgruppen außer den Kindern und Jugendlichen und 70 bis 79-Jährigen vertreten (Abbildung 3).

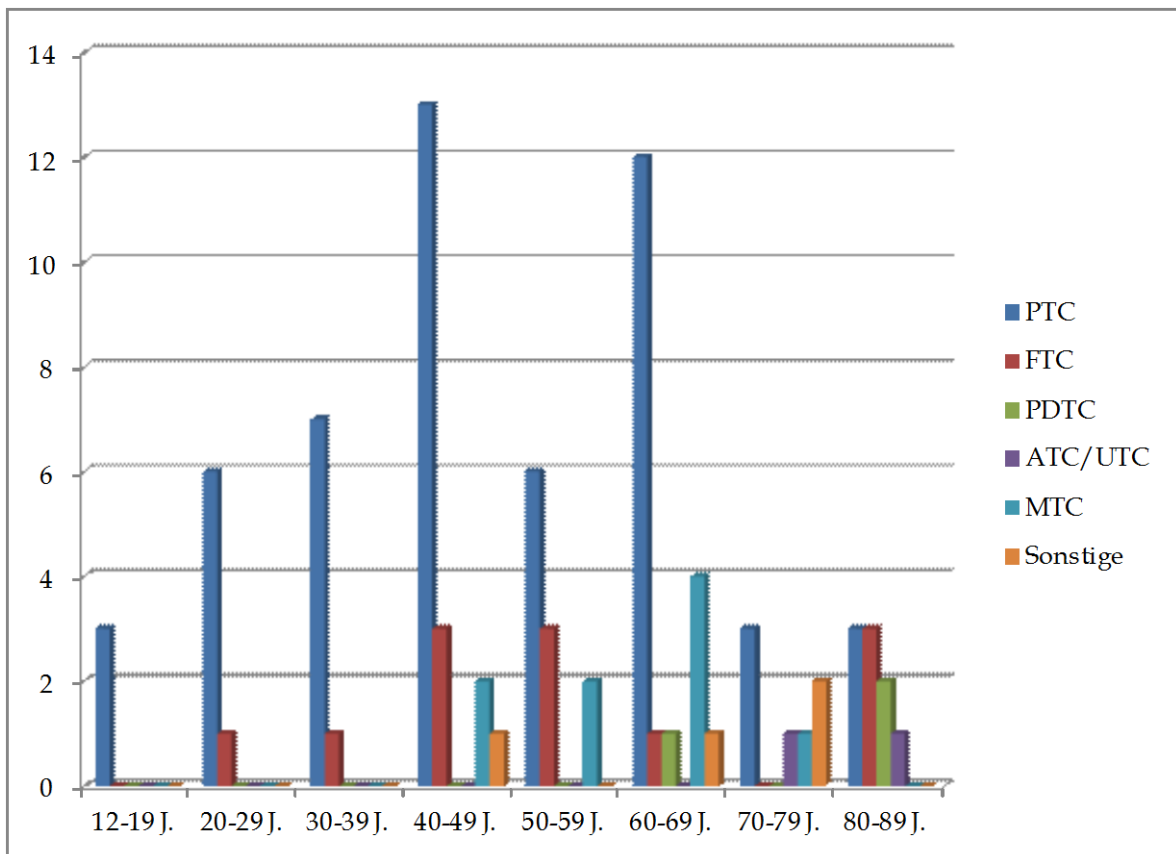


Abbildung 3: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 bezogen auf die verschiedenen Tumorentitäten papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), anaplastisches/undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (ATC/UTC) und medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

3.2 PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

3.2.1 LABORWERTE

3.2.1.1 KALZITONIN

Von unseren 83 Patienten hatten 13 (16 %) einen erhöhten basalen Kalzitonspiegel. Darunter befanden sich alle 9 Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (Durchschnittswert 2403 pg/ml). 3 Patienten mit einem PTC und ein Patient mit einem FTC wiesen ebenfalls erhöhte basale Kalzitonspiegel auf (Durchschnitt 13 pg/ml). 7 der 13 Patienten mit erhöhtem basalen Kalzitonspiegel

gel waren Männer, 6 Frauen. Bei 68 Patienten (82 %) war das basale Kalzitinin im Normbereich. In 2 Fällen (2 %) war der Wert nicht in der Akte zu finden.

3.2.1.2 FREIES THYROXIN

Als Normwert für das freie Thyroxin gilt der Bereich zwischen 10 und 23 pmol/l.

Bei fünf unserer Patienten war das freie Thyroxin mit 23,9, 23,1, 24,2, 23,3 und 27,8 pmol/l leicht erhöht, während es bei 75 Patienten im Normbereich lag. Nur bei einem Patienten war das freie Thyroxin mit 7,4 pmol/l erniedrigt.

Bei zwei Patienten konnten weder der Wert für das gebundene, noch für das freie Thyroxin ermittelt werden.

Somit ergibt sich für einen unserer 83 Karzinompatienten (1 %) ein leicht hypothyreoter Funktionsstatus der Schilddrüse. 75 Patienten (90 %) waren präoperativ euthyreotisch und 5 (6 %) hyperthyreot.

3.2.2 SONOGRAPHIE

Eine zervikale Sonographie wurde bei allen Patienten präoperativ durchgeführt. Die Ergebnisse quantitativ auszuwerten gestaltete sich schwierig, da jeder Befund individuell erfasst wird und nicht immer alle Malignitätskriterien erwähnt werden. Wir gingen davon aus, dass das Nichterwähnen eines Kriteriums bedeutet, dass dieses nicht vorhanden ist.

Die im Ultraschall beschriebene Läsion oder Raumforderung war bei 38 Patienten direkt dem im Pathologiebericht beschriebenen Karzinom zuzuordnen. Bei weiteren 12 Patienten waren einige, jedoch nicht alle Karzinomherde im Ultraschall beschrieben worden. Bei 32 Patienten stimmte der im Ultraschall beschriebene Knoten mit dem Karzinom nicht überein. 6 davon wurden im Pathologiebericht als Adenom diagnostiziert.

Die erfassten Malignitätskriterien der 38 Patienten, bei denen das Karzinom im Ultraschall beschrieben wurde, werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Sonographiebefunde der Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 bezüglich der Malignitätskriterien (n = 38)

Kriterium	ja	nein
echoarm	28 (74 %)	10 (26 %)
inhomogen	21 (55 %)	17 (45 %)
unscharfe Randbegrenzung	9 (24 %)	29 (76 %)
Mikrokalzifikation	11 (29 %)	27 (71 %)
vermehrte Randperfusion	10 (26 %)	28 (74 %)

3.2.3 SZINTIGRAPHIE

Bei 56 unserer 83 Patienten (67 %) wurde präoperativ eine Szintigraphie durchgeführt, um den Funktionsstatus des Knotens bzw. der Knoten beurteilen zu können. 47 davon (84 %) waren kalte Knoten, 6 (11 %) warm und 3 (6 %) indifferent.

3.2.4 FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE

Lediglich bei 16 unserer 83 Karzinompatienten (19 %) wurde eine Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt. Dabei wurden bei 13 Patienten die karzinomverdächtigen Knoten in der Schilddrüse und bei 3 Patienten Lymphknoten punktiert. Ein positives Ergebnis gab es bei 7 FNAs (44 %), bei 5 (31 %) stellte sich der Verdacht auf einen malignen Tumor. Bei allen 3 punktierten Lymphknoten (19 %) wurden Karzinomanteile identifiziert, bei 1 Patienten (6 %) war die FNA negativ (Abbildung 4).

Bei einem Patienten wurde bereits präoperativ eine 1,6 cm große Metastase eines PTC gefunden. Bei einem anderen Patienten wurde bereits vorher eine Trachealinfiltration durch ein PTC nachgewiesen. Bei weiteren 2 Patienten im Alter von 20 und 24 Jahren mit einem PTC wurden im Vorfeld Lymphknoten vollständig exstirpiert und als tumorinfiltriert befundet.

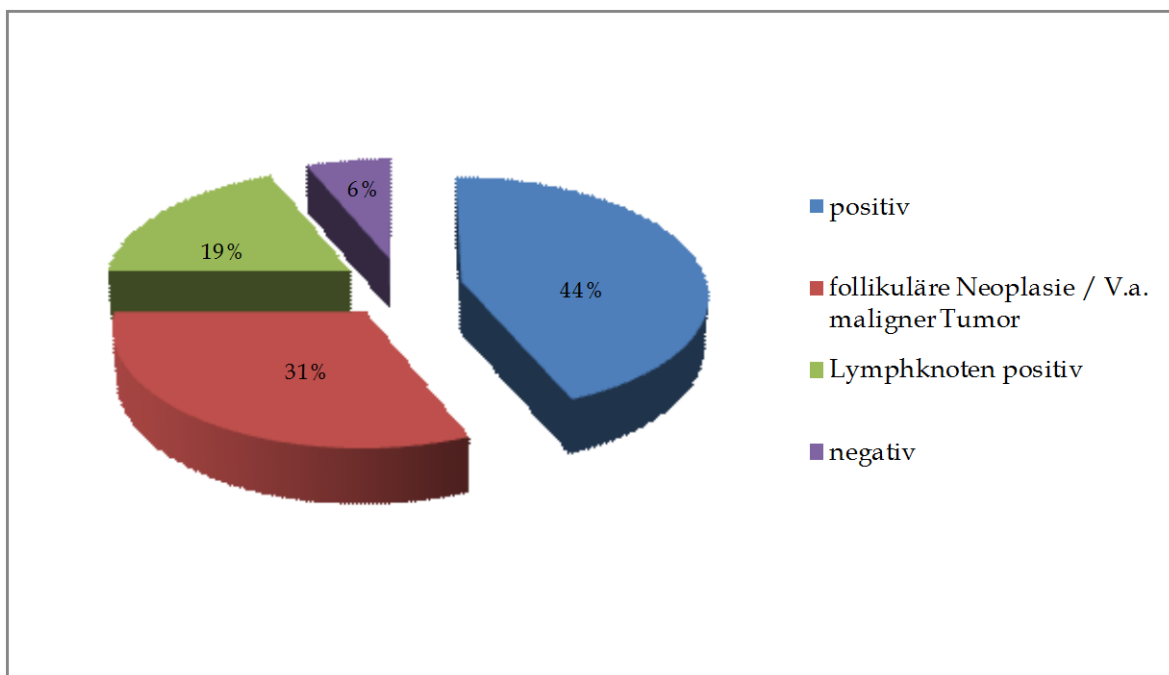


Abbildung 4: Ergebnisverteilung der präoperativen Feinnadelaspirationszytologie der Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 (n = 16)

3.3 ENDDIAGNOSEN NACH PARAFFINHISTOLOGIE

Die am häufigsten gestellte Diagnose war die des papillären Schilddrüsenkarzinoms, das mit 53 Fällen 64 % des Patientenkollektivs ausmachte. 12 Karzinome davon zeigten sich in der so genannten follikulären Variante, was 23 % der papillären Schilddrüsenkarzinome entspricht. An zweiter Stelle steht das follikuläre Schilddrüsenkarzinom, das ebenfalls in 12 Fällen, also bei 14 % der Patienten, diagnostiziert wurde. Ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom wurde bei 3 Patienten, 4 %, entdeckt. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kam bei 9 Patienten, also 11 %, vor. Lediglich bei 2 Patienten (2 %) wurde ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom festgestellt (Abbildung 5).

Bei einem Patienten wurde ein mukoepidermoides Karzinom erkannt, bei einem ein CASTLE-Tumor und bei je einem Patienten handelte es sich bei der operierten Schilddrüsenpathologie um die Metastase eines Nierenzellkarzinoms bzw. eines nicht bekannten Primärtumors (CUP).

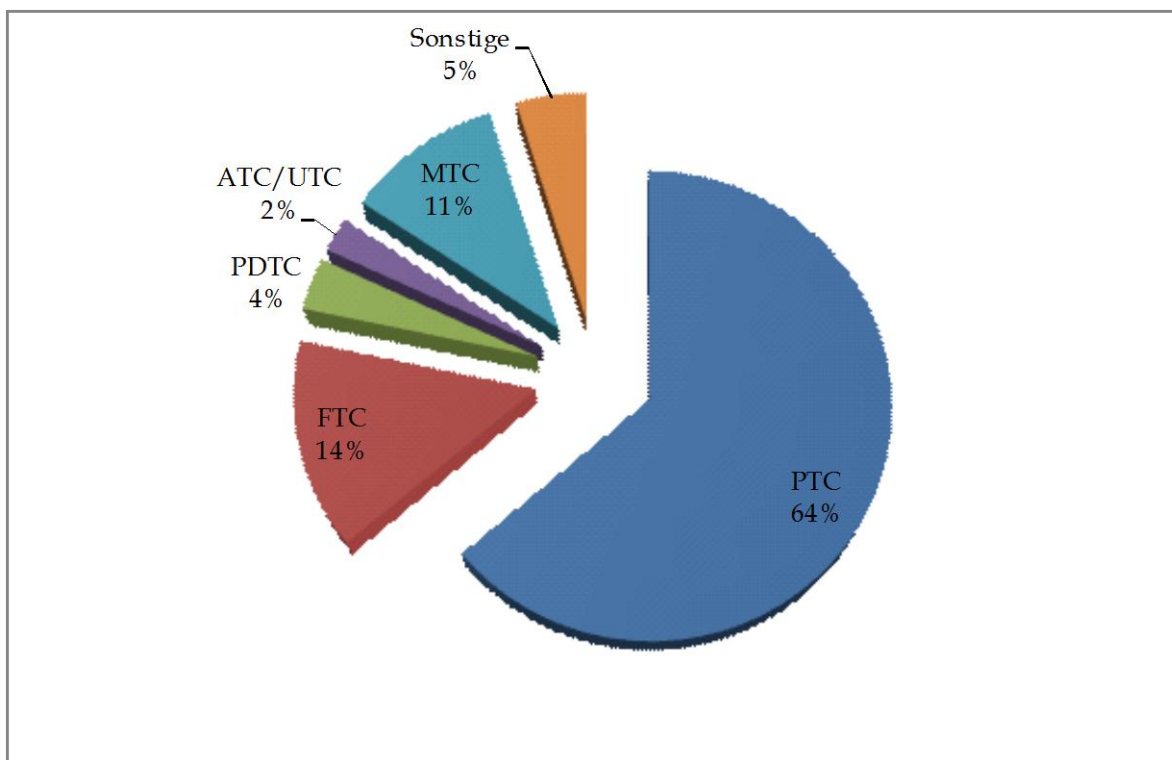


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), anaplastisches/undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (ATC/UTC), medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) und sonstige nach Paraffinhistologie (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012; n = 83)

Wenn man die Diagnosen unter Berücksichtigung des Patientengeschlechts betrachtet, kommt man weitgehend zu ähnlichen Verteilungsmustern (Abbildung 6). Getrennt nach Patientengeschlecht kommt man bei männlichen und weiblichen Patienten für das PTC auf 65 % aller Schilddrüsenkarzinome, für das FTC auf 7 % bzw. 17 %, für das PDTC auf 7 % bzw. 2 %, für das ATC auf 3 % bzw. 2 % und für das MTC auf 10 % bzw. 11 %.

Auch hier lässt sich deutlich erkennen, dass Frauen häufiger als Männer von der Diagnose Schilddrüsenkrebs betroffen waren, egal um welches Karzinom es sich im Detail handelte. Lediglich beim PDTC waren es mehr männliche als weibliche Patienten.

Bei 25 Patienten (30 %) trat das Schilddrüsenkarzinom zusammen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis auf.

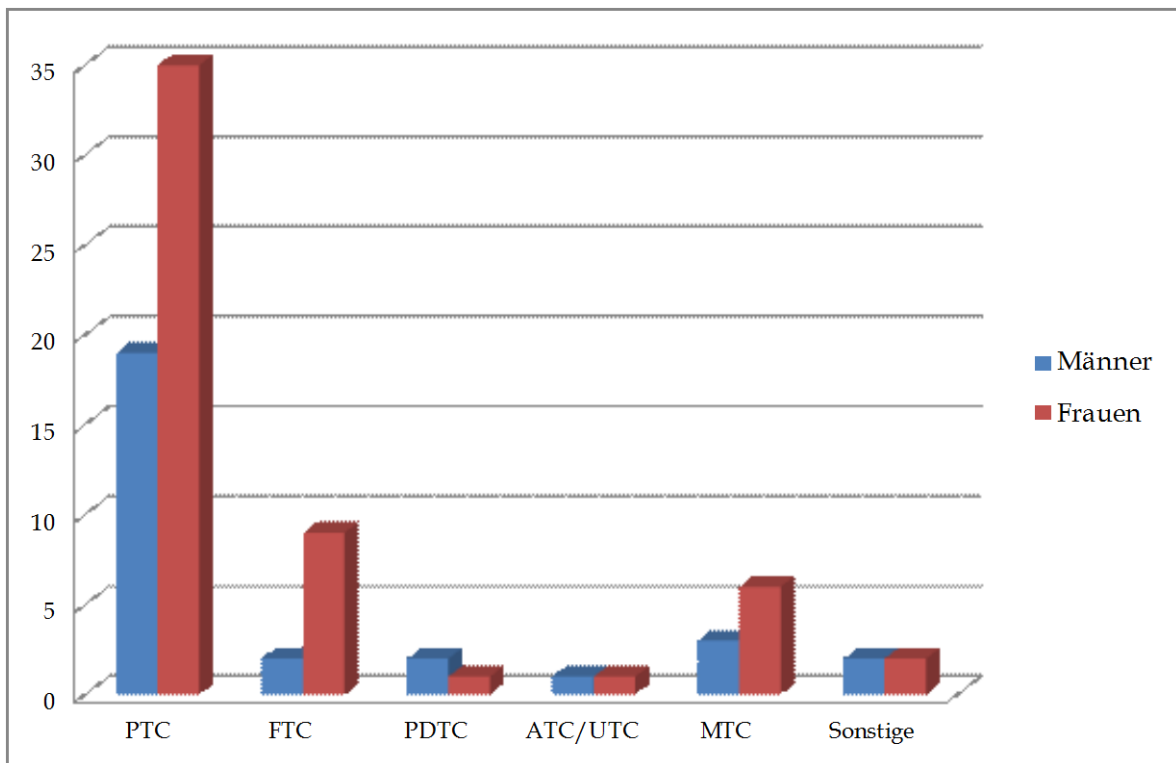


Abbildung 6: Vergleich Männer und Frauen (absolut) bezüglich der Diagnosen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), anaplastisches/undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (ATC/UTC), medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) und sonstige nach Paraffinhistologie (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012)

3.4 MAKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG DES SCHILDDRÜSEN-RESEKTATS

3.4.1 GEWICHT

Aus den epikritischen Berichten des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Ulm konnten die Gewichte der exziierten Schilddrüsen ermittelt werden. Im Folgenden werden diese dargestellt.

Das Gewicht der Resektate bei Hemithyreoidektomien des linken Schilddrüsenlappens ($n = 7$) reichte von 10 bis 49,8 g. Das mittlere Gewicht betrug 20,6 g. Bei Hemithyreoidektomien rechts ($n = 14$) konnte ein Gewicht von 7 bis 90 g gemessen werden, so dass man auf ein mittleres Gewicht von 26,7 g kommt.

Zur Vereinfachung wurden bei totaler Thyreoidektomie ($n = 56$) die Gewichte beider Schilddrüsenlappen addiert. Diese Gesamtgewichte reichten hier von 8,3 g bis 360,0 g. Es ergibt sich ein mittleres Gewicht von 62,2 g. Die Gewichtsverteilung kann in Abbildung 7 betrachtet werden.

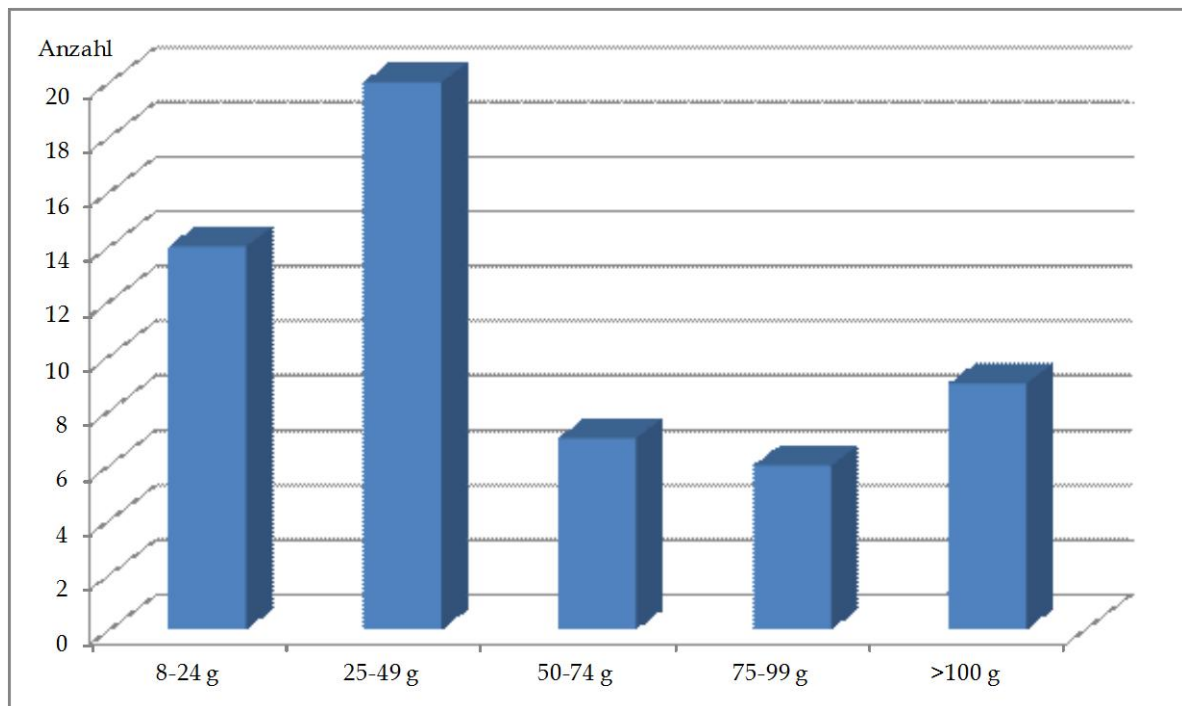


Abbildung 7: Die Häufigkeitsverteilung der Resektatgewichte bei einer Thyreoidektomie (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012; $n = 56$)

Bei 6 Patienten konnte in den Pathologieberichten kein Resektatgewicht ermittelt werden.

3.4.2 UNIFOKALES ODER MULTIFOKALES KARZINOMWACHSTUM

Anhand der abschließenden Untersuchungsberichte des pathologischen Instituts der Universitätsklinik Ulm wurde ausgearbeitet, ob bei den Karzinomen unserer Patienten ein unifokales oder multifokales Wachstum vorlag.

Bei 62 von 83 Schilddrüsenkarzinomen (75 %) lag ein solitäres Karzinom vor. In 20 Fällen (24 %) lag ein multifokales Wachstum vor. 10 Patienten davon (50 %) hatten

zwei, 10 (50 %) mehr als zwei Karzinomherde (Tabelle 4). Bei einem Patienten war die Anzahl der Karzinomherde anhand des Pathologiebefundes nicht exakt zu ermitteln.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des Karzinomwachstums bei den Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012

Karzinomherde	Häufigkeit	Anteil in %
1	62	75
2	10	12
3	2	2
4	2	2
5	0	0
6 bis 10	4	5
>10	2	2
nicht ermittelbar	1	1
n =	83	

Die Auswertung unserer Daten hat gezeigt, dass das Karzinom bei 33 von 62 Patienten mit unifokalem Karzinomwachstum im intraoperativen Gefrierschnitt erkannt wurde. Das entspricht einem Anteil von 53 %. Wichtig ist an dieser Stelle, dass dennoch nur bei 7 Patienten eine zweite Operation für eine Restthyreoidektomie und Neck dissection notwendig war. Bei den anderen Patienten handelte es sich in der histologischen Enddiagnose nur um Mikrokarzinome mit einer Größe von 1 bis 10 mm. Hier war keine chirurgische Konsequenz erforderlich. So ergibt sich für alle Patienten mit unifokalem Karzinomwachstum eine Reoperationsquote von ca. 11 % (Abbildung 8). Die Reoperationsquote bei Patienten mit einem unifokalen Schilddrüsenkarzinom konnte durch den intraoperativen Gefrierschnellchnitt um 42 % gesenkt werden.

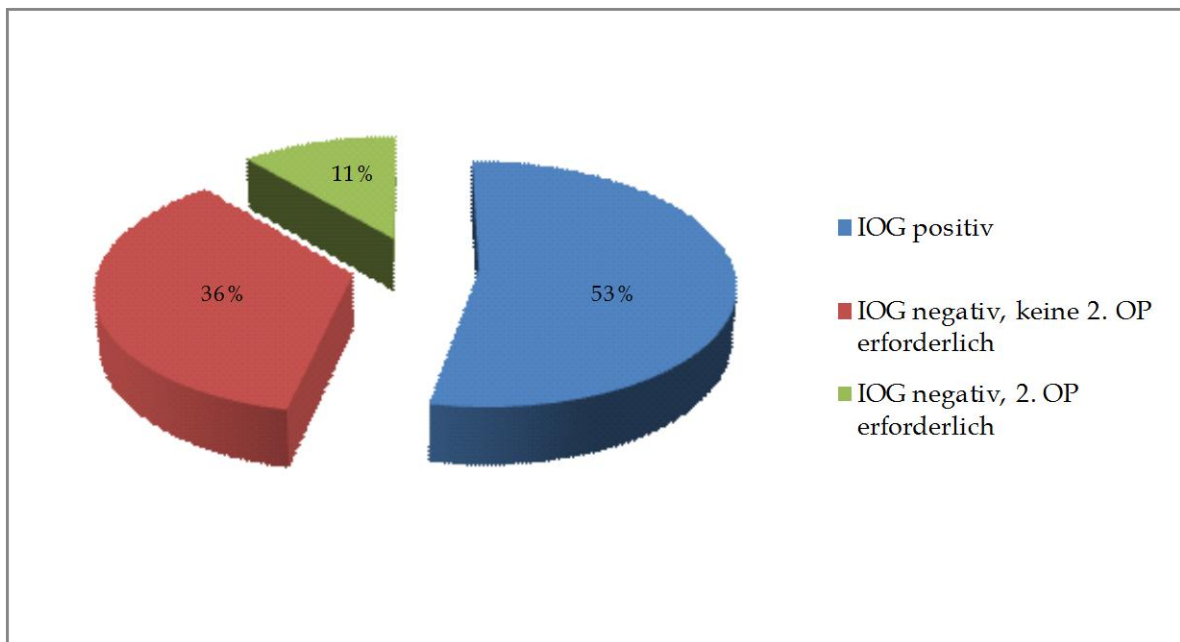


Abbildung 8: Ergebnis des intraoperativen Gefrierschnitts (IOG) bei unifokalem Wachstum des Schilddrüsenkarzinoms und die daraus resultierende Konsequenz (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012; n = 62)

Bei 15 von 20 Patienten mit einem multifokalen Wachstum des Schilddrüsenkarzinoms konnte dieses im intraoperativen Gefrierschnellschnitt erkannt werden. Dies entspricht einem Anteil von 75 %. Bei 3 Patienten konnte dennoch auf eine Reoperation nicht verzichtet werden. Bei zwei von diesen Patienten wurde nämlich im Schnellschnitt lediglich ein unifokales Mikrokarzinom entdeckt, in der Paraffinhistologie stieß man jedoch auf weitere Karzinomherde. Beim dritten Patienten konnte in der Paraffinhistologie nicht sicher von einem R0-Status ausgegangen werden, weshalb nachreseziert werden musste. Somit kommen wir auf eine Reoperationsquote von 40 % (Abbildung 9). Ohne IOG wäre diese bei 100,0 % gewesen. Durch den IOG konnte man eine Reduktion der Reoperationsquote um 60 % erzielen.

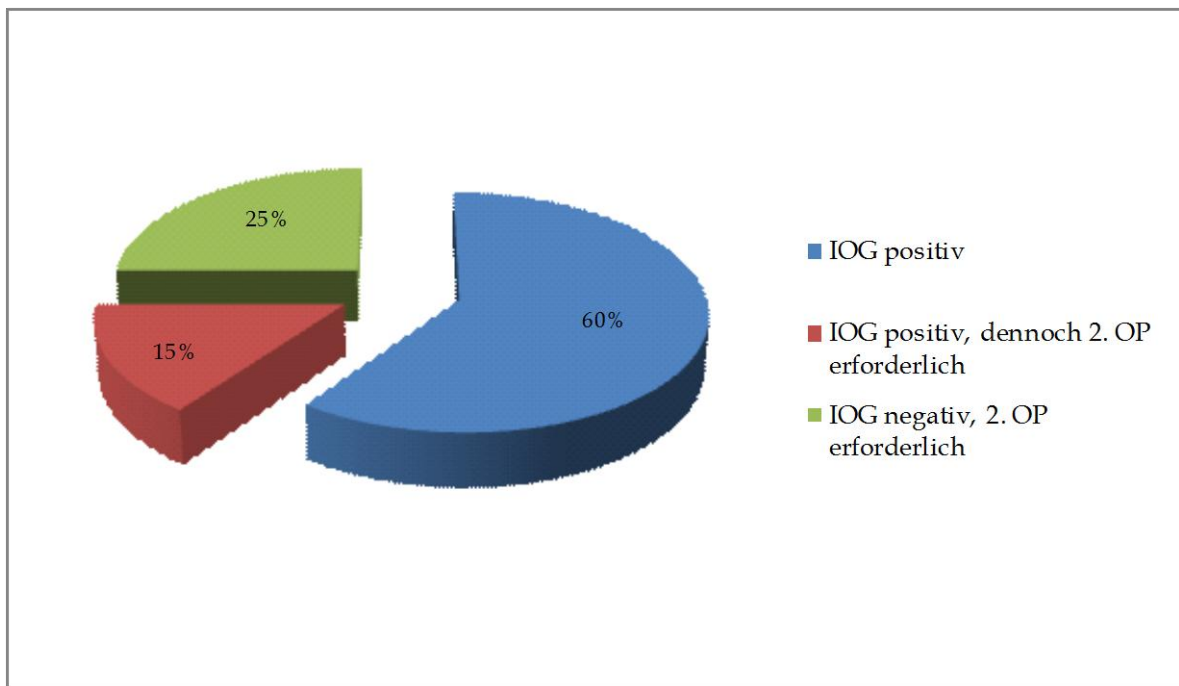


Abbildung 9: Ergebnis des intraoperativen Gefrierschnitts bei multifokalen Schilddrüsenkarzinomen und die daraus resultierende Konsequenz (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012; n = 20)

Betrachtet man jeden einzelnen Karzinomherd bei den multifokalen Schilddrüsenkarzinomen für sich und vergleicht das Schnellschnittergebnis mit dem der endgültigen Paraffinhistologie, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Bei 3 Patienten bei denen 2 Karzinomherde vorhanden waren, konnten diese bereits im Schnellschnitt erkannt werden. Dabei handelte es sich in allen 3 Fällen um ein PTC. Bei allen anderen 17 Patienten mit einem multifokalen Wachstum des Karzinoms konnten nicht alle Karzinomherde bereits im intraoperativen Gefrierschnitt identifiziert werden. 10 davon wurden deshalb fälschlicherweise als unifokales Karzinom diagnostiziert, bei 5 Patienten wurde gar kein Karzinom nachgewiesen und bei 2 Patienten wurde zwar mehr als ein Karzinomherd gefunden, jedoch nicht alle Herde erkannt. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 5 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 5: Erkennungsrate der Karzinomherde bei multifokalen Schilddrüsenkarzinomen (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012; n = 20)

Nr.	Karzinomherde	davon im SS erkannt
1	2	2
2	2	1
3	3	2
4	2	2
5	4	1
6	multiple	1
7	multiple	3
8	2	0
9	multiple	1
10	2	1
11	multiple	1
12	4	1
13	2	2
14	3	1
15	2	1
16	2	0
17	6	0
18	multiple	1
19	multiple	0
20	2	0

3.5 DIE KARZINOMGRÖßEN

Die Größe des Schilddrüsenkarzinoms spielt natürlich eine große Rolle in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Erkennens im intraoperativen Gefrierschnitt. Die Karzinome bei 26 unserer Patienten mit einem unifokalen Schilddrüsenkarzinom (44 %) hatten einen Maximaldurchmesser von 10 mm, fielen also in die Kategorie des Mikrokarzinoms. Bei 9 Patienten (15 %) maß das Karzinom 11-20 mm im Durchmesser. 21-30 mm groß war das Karzinom bei 11 Patienten (19 %) und bei 13 Patienten (22 %) überschritt das Karzinom einen Maximaldurchmesser von 30 mm.

3.6 DIE SENSITIVITÄT UND DIE SPEZIFITÄT DER SCHNELL-SCHNITTE

Die Sensitivität dieses diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein tatsächlich vorliegendes Schilddrüsenkarzinom mit dem intraoperativen Gefrierschnitt auch erkannt wird. Es handelt sich also um die richtig-positiven Testergebnisse. Hier beträgt die Sensitivität:

$$SEN = \frac{SS \text{ positiv}}{\text{alle Patienten mit Karzinom}} = \frac{49}{83} = \mathbf{59,0 \, \%}$$

Da sich die verschiedenen Karzinomtypen nicht nur histologisch unterschiedlich präsentieren, sondern auch in der Auswertung klar wurde, dass bei der Erkennung der unterschiedlichen Karzinomtypen im Schnellschnitt große Differenzen auftraten, macht es Sinn, die Sensitivität nun für jeden Karzinomtyp anzugeben.

Beim PTC kommt man auf eine Sensitivität von 58,5 %. Wenn hier alle unifokalen Mikrokarzinome heraus gerechnet werden, kommt man sogar auf einen Wert von 90,9 %. Bei der Diagnose eines unifokalen Mikrokarzinoms ist eine Reoperation nicht indiziert. Für das PTC in der follikulären Variante kommt man auf eine Sensitivität von 16,7 %, für das FTC auf 58,3 %, für das PDTC auf 100 %, für das ATC auf 100 % und für das MTC auf 77,8 %. Diese Zahlen sind in Tabelle 6 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 6: Sensitivitäten des Schnellschnitts bezogen auf die unterschiedlichen Karzinomtypen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC) und medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) (Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012)

Karzinomtyp	Anzahl	SS positiv	SS negativ	Sensitivität
PTC	41	24	17	58,5%
PTC, foll. Typ	12	2	10	16,7%
FTC	12	7	5	58,3%
PDTC	3	3	0	100,0%
ATC	2	2	0	100,0%
MTC	9	7	2	77,8%

Die Spezifität gibt an, bei welchem Prozentsatz der Patienten ohne Karzinom durch den intraoperativen Gefrierschnitt auch wirklich kein Karzinom diagnostiziert wurde. Da bei uns nur ein einziger Fall auftrat, bei dem fälschlicherweise ein Karzinom diagnostiziert wurde, beträgt diese Spezifität:

$$SPE = \frac{SS\ negativ}{Patienten\ ohne\ Karzinom} = \frac{636}{637} = 99,8\%$$

3.6.1 POSITIVER UND NEGATIVER PRÄDIKTIVER WERT

Der positive prädiktive Wert erlaubt die Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren. In unserem Fall gibt er an, wie viele Personen, bei denen ein Karzinom mittels intraoperativem Gefrierschnitt erkannt wurde, auch tatsächlich krank sind.

$$PPV = \frac{richtig\ Positive}{richtig\ Positive + falsch\ Positive} = \frac{49}{49 + 1} = 98,0\%$$

Der negative prädiktive Wert hingegen gibt an, wie viele Personen, bei denen kein Karzinom mittels intraoperativem Gefrierschnitt festgestellt wurde, auch tatsächlich keines aufweisen. Er sagt also aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit einem negativen Schnellschnitt tatsächlich auch kein Schilddrüsenkarzinom hat.

$$NPV = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{richtig Negative} + \text{falsch Negative}} = \frac{636}{636 + 34} = \mathbf{94,9\%}$$

3.6.2 FALSCH-NEGATIVE SCHNELLSCHNITTERGEBNISSE

In der Einleitung wurde schon auf die Schwierigkeit hingewiesen, im IOG unter anderem zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden. Auch bei der Auswertung unserer Patientendaten hat sich diese Problematik gezeigt. Meistens wird in so einem Fall im intraoperativen Gefrierschnitt die Diagnose „follikuläre Neoplasie“ gestellt. Hiermit ist die Indikation zur vollständigen Thyreoidektomie nicht gegeben, da die definitive Diagnose „Schilddrüsenkarzinom“ fehlt. Bei uns war dies bei 20 von 34 nicht erkannten Karzinomen (59 %) der Fall. 5 Patienten davon hatten die spätere Enddiagnose eines follikulären Karzinoms, 1 Patient ein medulläres (das präoperative Calcitonin betrug lediglich 14,7 pg/ml), 7 Patienten ein papilläres und weitere 8 Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vom follikulären Typ.

Weitere Diagnosen der falsch-negativen Schnellschnitte waren Struma nodosa mit 11 Patienten (32 %) sowie Thyreoiditis und follikuläres Adenom mit zusammen 3 Patienten (9 %) (Abbildung 10).

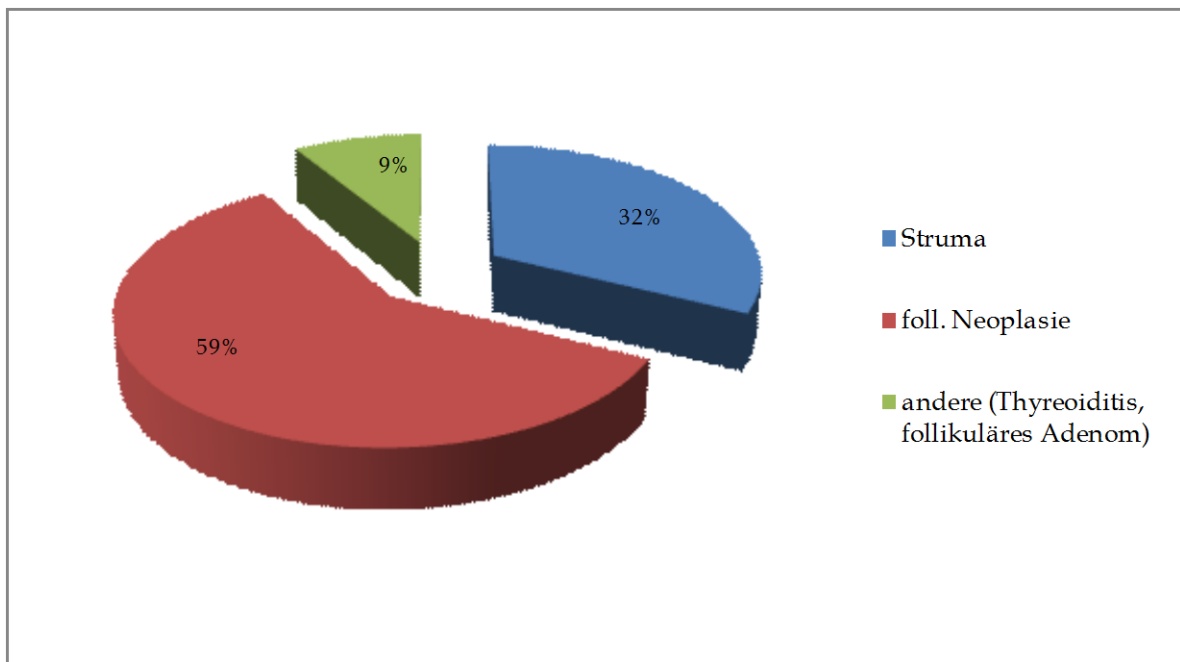


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Schnellschnitt-Diagnosen der Schilddrüsenkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm von Juli 2007 bis einschließlich Juni 2012 bei falsch-negativen Ergebnissen (n = 34)

3.6.3 LYMPHKNOTEN IM IOG

Bei 23 unserer Patienten (28 %) wurden zusätzlich per intraoperativem Gefrierschnitt Lymphknotenmetastasen erkannt. Bei all diesen Patienten bis auf einen wurde auch der Schnellschnitt der resezierten Schilddrüse richtig befundet. Dies waren 15 PTCs (65 %), 1 FTC (4 %), 1 PDTC (4 %), 1 ATC (4 %), 2 MTCs (9 %), 1 CASTLE-Tumor (4 %) und 1 mukoepidermoides Karzinom (4 %).

Bei 58 unserer Patienten (70 %) konnten in den exziierten Lymphknoten keine Metastasen nachgewiesen werden und bei 2 Patienten konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, inwiefern Lymphknoten per IOG untersucht wurden.

Bei keinem falsch positiven Lymphknotenbefund im IOG liegt somit die Spezifität bei 100 %.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation umfasst ein Patientenkollektiv von 83 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, die sich im Zeitraum von Juli 2007 bis Juni 2012 einer Schilddrüsenoperation unterzogen. Es sollte im Rahmen dieser Dissertation herausgearbeitet werden, wie häufig ein Schilddrüsenkarzinom vom Pathologen im intraoperativen Gefrierschnitt nachgewiesen wurde, wie die Sensitivität und Spezifität dieses Diagnosemittels zu bewerten sind, ob Unterschiede bezüglich der Erkennungsrate bei den verschiedenen Karzinomtypen vorhanden sind, wie häufig sich aus den Ergebnissen des intraoperativen Gefrierschnitts operative Konsequenzen ableiten lassen und wie die Schnellschnittergebnisse bei untersuchten Lymphknoten ausfielen.

Im Folgenden werden zuerst die vorangegangenen Fragestellungen beantwortet. Anschließend erfolgt die Vorstellung und Bewertung von Ergebnissen der Literatur und der Vergleich mit unseren Ergebnissen.

4.1 BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNGEN

1. Wie häufig wird ein Schilddrüsenkarzinom im Schnellschnitt nachgewiesen?

Die Auswertung unserer Patientendaten hat gezeigt, dass 49 von 83 Schilddrüsenkarzinomen im intraoperativen Gefrierschnitt erkannt und diagnostiziert wurden. Dies entspricht 59,0 %.

2. Wie sind die Sensitivität und die Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert des Schnellschnitts zu bewerten?

Die Sensitivität dieses Diagnostikverfahrens beträgt gemittelt über alle Karzinomtypen 59,0 %. Aufgrund nur eines falsch positiven Befundes im Schnellschnitt bei

den 637 Operationen benigner Schilddrüsenerkrankungen kommt man auf eine sehr gute Spezifität von 99,8 %.

Der positive prädiktive Wert ist 98,0 % und der negative prädiktive Wert 94,9 %.

3. Sind Unterschiede zwischen den verschiedenen Karzinomarten bezüglich der Erkennung im intraoperativen Gefrierschnitt feststellbar?

Ja, es sind definitiv Unterschiede feststellbar. Die Erkennungsrate der unterschiedlichen Karzinome im Schnellschnitt reicht von 16,7 % beim follikulären Typ des papillären Schilddrüsenkarzinoms bis 100 % beim gering differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Jedoch muss beachtet werden, dass die Fallzahlen zwischen den verschiedenen Karzinomtypen entsprechend der Prävalenz stark variieren.

4. Wie häufig werden aus den Ergebnissen des Schnellschnitts operative Konsequenzen abgeleitet?

Ob sich aus dem Ergebnis des intraoperativen Gefrierschnitts eine chirurgische Konsequenz ergibt, hängt von verschiedenen Faktoren und ihren entsprechenden Indikationen ab. Wird im Schnellschnitt lediglich ein papilläres Mikrokarzinom (Durchmesser bis max. 10 mm) erkannt, ergibt sich keine chirurgische Konsequenz, da hier keine Komplettiertungsthyreoidektomie und Neck dissection indiziert sind. Bei uns war dies lediglich bei 3 Patienten der Fall. Bei einem Sonderfall gab es ebenfalls keine chirurgische Konsequenz, da es sich bei der im IOG erkannten Pathologie um die Metastase eines CUP handelte. Häufiger kommt es vor, dass im Schnellschnitt ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit einem größeren Durchmesser als 10 mm oder ein Karzinom einer anderen Entität erkannt wird bzw. das Karzinom multifokal auftritt. In diesen Fällen muss chirurgisch gehandelt werden. Bei 45 unserer 83 Karzinompatienten (54 %) bzw. der 49 Patienten mit im IOG erkanntem Karzinom (92 %) gab es direkte chirurgische Konsequenzen.

5. Wie sind die Schnellschnittergebnisse bei untersuchten Lymphknoten?

Bei 23 Patienten (28 %) waren per Schnellschnitt untersuchte Lymphknoten positiv befundet worden, bei 58 Patienten (70 %) war es nicht möglich, Lymphknotenmetastasen zu erkennen und zu diagnostizieren. Eine lymphogene Metastasierung trat hauptsächlich beim papillären Schilddrüsenkarzinom (65 %) auf.

4.2 DER INTRAOPERATIVE GEFRIERSCHNITT

Die Tatsache, dass dem intraoperativen Gefrierschnitt in den Leitlinien ein zunehmend höherer Stellenwert zugeschrieben wird, war für uns Veranlassung, die vorliegende Arbeit zu erstellen. Ziel war es, diese Diagnostikmethode genauer unter die Lupe zu nehmen und herauszuarbeiten, wie zuverlässig sie am Standort Ulm zu bewerten ist. Inwiefern profitieren Patient, Operateur und nicht zuletzt die gesamte Klinik von einer intraoperativen Entscheidungshilfe? Auf den ersten Blick fällt die Sensitivität für alle Schilddrüsenkarzinome mit 59,0 % nicht besonders gut aus. Wenn man genauer hinschaut, sieht man jedoch, dass die Sensitivität je Karzinomentität bei uns stark variiert. So kommen wir beim medullären Schilddrüsenkarzinom mit 7 von 9 erkannten Karzinomen sogar auf eine Sensitivität von 77,8 %, beim gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei 3 von 3 erkannten Karzinomen und beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom bei 2 von 2 erkannten Karzinomen gar auf 100 %. Hier sind die Fallzahlen entsprechend der Prävalenz sehr klein, was bei der Bewertung dieser Zahlen beachtet werden muss. Die Sensitivität des am meisten auftretenden Karzinoms, dem papillären Schilddrüsenkarzinom, beträgt mit 24 von 41 erkannten Karzinomen 58,5 %. In Bezug auf andere Schilddrüsen-Studien, die im Folgenden vorgestellt werden, sind diese Werte verhältnismäßig sehr gut, was wiederum die gute Arbeit der Pathologen am Universitätsklinikum Ulm beweist und zeigt, dass die Erwartung an das Ergebnis eines intraoperativen Gefrierschnitts immer entsprechend des erkrankten Organes und an die Situation angepasst sein sollte. Es gibt diesbezüglich, wie oben beschrieben, nämlich immense Unterschiede.

Hinzu kommt der Fakt, dass längst nicht in allen Fällen, in denen das Karzinom im IOG nicht erkannt wurde, eine chirurgische Konsequenz in Form einer zweiten Operation die Folge war. So war bei 36 % der Patienten mit unifokalem Karzinom, das im IOG nicht erkannt wurde, gar keine Reoperation notwendig. Meist war dies aus dem einen Grund der Fall, dass das nicht erkannte Karzinom nicht größer als 10 mm war, somit zur Kategorie der Mikrokarzinome zählt und hier laut den Leitlinien kein zweiter Eingriff notwendig ist.

Sensitivität und Spezifität hängen immer zusammen. Wenn die Sensitivität verbessert werden soll, verschlechtert sich in der Regel die Spezifität und umgekehrt. Da die Spezifität des intraoperativen Schnellschnitts bei den hier vorliegenden Daten gut ist, müssen im Gegenzug bei der Sensitivität Abstriche gemacht werden.

4.3 ALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Das Durchschnittsalter lag bei unseren Patienten bei 53,6 Jahren, der Median bei 52 Jahren. Im Vergleich zu anderen Studien ist das durchschnittliche Alter der Patienten geringfügig höher. In der Literatur wird das Erkrankungsalter im Durchschnitt mit 49,4 Jahren und mit einem Median von 51,9 Jahren angegeben. Die Geschlechterverteilung ist in Gegenüberstellung zu den Angaben in anderen Arbeiten ein wenig in Richtung der männlichen Patienten verschoben. Während wir ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von 1,8 : 1 haben, wird dieses in der Literatur mit 3,4 : 1 bis 5,2 : 1 angegeben [4, 5, 37, 55]. Für die abweichende Geschlechterverteilung des Patientenguts eine Erklärung zu finden, ist schwierig. Eventuell kommt es durch die relativ niedrigen Fallzahlen zu einer nicht ganz repräsentativen Verteilung. Um diese Vermutung zu verifizieren, könnte die Studie fortgeführt und in einigen Jahren erneut ausgewertet werden. Für die Ergebnisse hinsichtlich des intraoperativen Gefrierschnitts wird das Geschlecht der Patienten keine herausragende Rolle spielen. Somit kann diese Abweichung vernachlässigt werden.

4.4 DIE HISTOLOGISCHEN DIAGNOSEN

Die Häufigkeitsverteilungen der histologischen Diagnosen unserer Patienten entsprachen weitestgehend den in der Literatur angegebenen [20]. 65 % unserer Patienten hatten ein PTC (vgl. 60 - 80 %), 13 % ein FTC (vgl. 10 - 15 %), 4 % ein PDTC (vgl. 5 %), 2 % ein ATC (vgl. 1 - 2 %) und 11 % ein MTC (vgl. 5 - 10 %).

Antic et al. [4] werteten in ihrer Arbeit „Thyroid Frozen Section - supplementary or unnecessary?“ 2013 die Daten des pathologischen Instituts der Universitätskliniken von Chicago aus. Dabei verglichen sie die Daten von 703 Schilddrüsenkarzinompatienten im Zeitraum von 2005 bis 2011 in Bezug auf die Ergebnisse des intraoperativen Gefrierschnitts und die der Feinnadelaspirationszytologie. Bei einem um 1 Jahr längeren Beobachtungszeitraum als bei der vorliegenden Arbeit, kommen sie auf eine mehr als 8-fache Menge an Karzinomen. Diese große Fallzahl erlaubt eine gute Beurteilung der Ergebnisse. Von 214 PTCs, bei denen ein Schnellschnitt angefertigt wurde und die größer als 1 cm waren und somit nicht in die Kategorie der Mikrokarzinome fielen, wurden 147 (68,7 %, in der vorliegenden Arbeit 90,9 %) als Karzinome befundet. Von 46 papillären Schilddrüsenkarzinomen der follikulären Variante wurden 10 im Schnellschnitt erkannt (21,7 %, in der vorliegenden Arbeit 16,7 %). Bei den 30 FTCs, die per intraoperativem Gefrierschnitt untersucht wurden, wurde keine einzige positive Karzinomdiagnose gestellt (0 %, in der vorliegenden Arbeit 58,3 %). 3 von 6 PDTCs (60 %, in der vorliegenden Arbeit 100 %), 8 von 15 ATCs (53,3 %, in der vorliegenden Arbeit 100 %) und 1 von 1 MTC (100 %, in der vorliegenden Arbeit 77,8 %) wurden im Schnellschnitt erkannt. Die Daten der Universität Ulm bezüglich der Karzinomerkennung sind also bei nahezu allen Karzinomentitäten besser als bei dieser Studie. Lediglich beim PTC der follikulären Variante und beim MTC kommen Antic et al. auf eine bessere Sensitivität als wir. Allerdings ist die Sensitivität von 100 % beim MTC mit einer Fallzahl von 1 nicht repräsentativ. Antic et al. [4] kritisieren, dass in keinem ihrer Fälle der Schnellschnitt die Vorgehensweise bei der Behandlung geändert habe. Deshalb kommen sie zu dem Ergebnis, dass der intraoperative Gefrierschnitt weniger Bedeutung und einen geringeren Stellenwert beim Management von Schilddrüsenerkrankungen haben sollte, insbesondere im Zusammen-

hang mit Thyreoidektomien bei benignen Schilddrüsenvergrößerungen. Unsere Ergebnisse haben dagegen gezeigt, dass der intraoperative Gefrierschnitt sehr häufig die Vorgehensweise des operierenden Chirurgen beeinflusst. [4] Dies ist neben der Tatsache, dass Chirurgen in den USA häufig keine prophylaktische Neck dissection durchführen, unter anderem darauf zurückzuführen, dass es zwischen den USA und Deutschland einen gravierenden Unterschied in der Schilddrüsendiagnostik gibt. Wie die Zahlen der vorliegenden Arbeit zeigen, werden in Deutschland im Gegensatz zu Kliniken in den USA sehr wenige FNAs durchgeführt. [5] Konkret war dies nur bei 19 % (n=16) aller Karzinome der Fall. Dies hat zwei Gründe. Zum einen sind FNAs für follikuläre Schilddrüsenkarzinome fast nicht zu verwerten, zum anderen haben Patienten in Deutschland in vielen Fällen multinodöse Strumen. In den USA hingegen überwiegen durch die bessere Jod-Versorgung die Struma uninodosa und das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Diese Pathologien der Schilddrüse sind sehr gut durch die FNA zu beurteilen, wodurch auch deren Einsatz wesentlich sinnvoller ist. Die FNA wird in den amerikanischen Leitlinien als das Verfahren der Wahl, sowie als präziseste und kosteneffektivste Methode beschrieben. [15]

Eine weitere Arbeit aus den USA von J.C. Roach et al. [59] zeigt ebenfalls einen großen Anteil an FNAs. Der Befund der FNA war bei 178 von 480 Patienten unklar, bei 64 davon wurde später ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert. Im Schnellschnitt konnten von diesen 64 Karzinomen 30 im IOG erkannt werden, was in diesem Fall 47 % entspricht. Dies zeigt, dass durch die Kombination von FNA und IOG die Erkennungsrate deutlich verbessert werden kann. Von den Gewebeproben, bei denen in der FNA ein Karzinom nicht sicher diagnostiziert werden kann, werden 47 % schließlich im IOG als positiv befundet.

Dosen et al. [18] untersuchten im Zehnjahreszeitraum zwischen 1986 und 1996 die Schnellschnittergebnisse bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen in Zagreb, Kroatien. Es handelte sich insgesamt um 70 Karzinompatienten, von denen 39 im intraoperativen Gefrierschnitt erkannt wurden. Somit betrug hier die Sensitivität des Schnellschnittes 55,7 %, ähnlich der in Ulm ermittelten Sensitivität von 58,3 %. Auch Dosen et al. kamen auf eine sehr gute Spezifität von 100 %. Es gab kein ein-

ziges falsch positives Schnellschnittergebnis. Leider wurde in dieser Studie nur eine Karzinomentität untersucht. Hier wären die Daten zur Sensitivität des IOGs bei den anderen Schilddrüsenkarzinomen sehr interessant gewesen. [18]

Asari et al. [5] untersuchten vom Jahr 2000 bis 2006 die Daten von 156 in der Universitätsklinik Wien, Österreich, operierten Schilddrüsenpatienten, die alle in der FNA ein unklares Ergebnis hatten und von denen 55 letztendlich ein Karzinom aufwiesen. Bei 17 von diesen Patienten wurde das Karzinom im Schnellschnitt erkannt, was einer Sensitivität von 31 % (vgl. 59,0 %) entspricht. Die Sensitivität der Methode bei PTCs beträgt dabei 50 % (14 von 28, vgl. 58,5 %), die bei FTCs 11 % (3 von 27, vgl. 58,3 %). Sie kommen ebenfalls auf eine Spezifität von 100 %. Die Aussagen dieser Studie und die zum Teil deutlich schlechteren Werte für die Sensitivität des Schnellschnitts sind durch die noch kleinere Fallzahl als bei der vorliegenden Arbeit nur bedingt auf ein großes Kollektiv zu übertragen. Hinzu kommt, dass das Patientenkollektiv durch die FNA mit unklarem Ergebnis bereits vorselektiert war. [5]

Auch Rosen et al. [63] kamen in einer Studie auf eine Spezifität der Schnellschnittmethode von 100 %. Sie untersuchten die Daten der Patienten, die im Zeitraum zwischen 1980 und 1990 aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung im Brookdale Medical Centre in New York operiert wurden. Dies waren insgesamt 457 Patienten, von denen im Endeffekt 45 ein primäres Schilddrüsenkarzinom aufwiesen. Sie kamen auf eine Sensitivität des IOG für die Diagnose eines Malignoms von 53 %. Bei uns betrug diese 59,0 %. Auch hier ist das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl und aufgrund der Tatsache, dass nicht die einzelnen Karzinomentitäten aufgelistet sind, nicht unbedingt als repräsentativ anzusehen. [63]

Brooks et al. [9] betrachteten 564 Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 1999 im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York an der Schilddrüse operiert wurden. Von ihnen hatte eine große Zahl von 293 Patienten ein Schilddrüsenkarzinom. Jedoch wurde nur bei 176 davon eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Dabei wurde für PTCs eine Sensitivität von 65 % (in der vorliegenden Arbeit 58,5 %), für FTCs von 12 % (in der vorliegenden Arbeit 58,3 %), für ATCs von

100 % (bei uns ebenfalls 100 %) und für MTCs von 50 % (in der vorliegenden Arbeit 77,8 %) erreicht. Aufgrund von 5 falsch-positiven Schnellschnittergebnissen kamen sie auf eine Spezifität von 98 %. Hier wäre interessant gewesen, inwiefern sich diese Zahlen verändert hätten, wenn bei allen Karzinompatienten ein Schnellschnitt durchgeführt worden wäre. [9]

Zu eher schlechten Ergebnissen für den Schnellschnitt kamen Huber et al. [33]. Sie analysierten die Daten von 215 Patienten, die sich zwischen 1. April 2002 und 31. Januar 2005 im Universitätsklinikum von Calgary, Kanada, einer Schilddrüsenoperation unterzogen. Ihr Ziel war es, die Feinnadelaspirationszytologie und den intraoperativen Gefrierschnitt einander gegenüberzustellen und mit der Paraffinhistologie zu vergleichen. Sie unterschieden dabei lediglich zwischen benigne, nichtdiagnostisch, also nicht verwertbar, und maligne. Im Folgenden wird nun lediglich auf die Schnellschnittergebnisse eingegangen. 150 der Patienten erhielten einen solchen intraoperativen Gefrierschnitt. In 13 Fällen wurde die Diagnose einer Malignität gestellt, was sich jedoch nur in 11 Fällen bestätigte. Somit ergeben sich 2 falsch positive Testergebnisse bei 115 Patienten ohne Karzinom und eine Spezifität von 98,3 % (in der vorliegenden Arbeit 99,8 %). Bei 24 von 35 Karzinompatienten wurde das später in der endgültigen Paraffinhistologie diagnostizierte Schilddrüsenkarzinom im Schnellschnitt nicht erkannt. Somit ergibt sich eine Sensitivität von 31,4 % (in der vorliegenden Arbeit 59,0 %). Huber et al. geben einen positiven prädiktiven Wert von 75,0 % (vgl. 98,0 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 81,3 % (vgl. 94,9 %) an. [33]

Emerick et al. [21] untersuchten in Ihrer Studie 1993 nur Patienten mit einem FTC. Bei 39 durchgeführten intraoperativen Schnellschnitten und Karzinomen konnte dieses nur bei 3 Patienten erkannt werden. Dies entspricht einer Erkennungsrate bzw. Sensitivität von 8 % und somit einem deutlich schlechteren Ergebnis als in der vorliegenden Arbeit (vgl. 58,3 %). Auch hier wären die Ergebnisse für die anderen Karzinomentitäten interessant. [14]

Diese Vergleiche mit anderen Arbeiten, in denen ebenfalls das Ziel verfolgt wurde, den Nutzen und die Zuverlässigkeit des intraoperativen Gefrierschnitts zu

evaluieren, zeigen, dass unsere Ergebnisse durchaus positiv zu bewerten sind. Meistens kamen wir auf bessere Werte für die Sensitivität als in der Literatur, in einigen Fällen hatten wir sogar eine bessere Spezifität aufzuweisen. Nur selten waren die Ergebnisse bei anderen Studien bezüglich dieser Zahlen besser als bei uns.

In unserem Fünfjahreszeitraum kam ein einziger Fall vor, bei dem fälschlicherweise ein Karzinom im IOG diagnostiziert wurde. Rein statistisch gesehen ist die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert, sehr gering, wenn man sich vor Augen führt, dass bei 637 Patienten mit einer benignen Schilddrüsenneubildung nur diese eine falsch-positive Diagnose auftrat.

Auffallend ist, dass die Werte für die Spezifität grundsätzlich deutlich besser als die der Sensitivität sind und beim IOG nahe bei hundert Prozent liegen. Dies lässt sich hauptsächlich dadurch erklären, dass die Diagnosestellung aufgrund der weitreichenden Konsequenzen sehr vorsichtig gehandhabt wird. Bei fraglichem und für den Pathologen nicht eindeutigen Befund wird die Diagnose eines Karzinoms nicht gestellt. Außerdem ist es aus den bereits angeführten Gründen schwieriger, ein Karzinom zu erkennen, als benignes Schilddrüsen Gewebe. Weiter sind die Fallzahlen bei den benignen Schilddrüsenerkrankungen deutlich höher als die der Schilddrüsenkarzinome. In Ulm waren es im untersuchten Zeitraum nur 83 Karzinome bei 720 primären Schilddrüsenoperation (11,5 %).

Bei allen Patienten mit einem positiven Schnellschnitt eines Lymphknotens wurde auch das Karzinom selbst erkannt. Diese Tatsache ist nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass für den Pathologen jeder noch so kleine Hinweis auf ein Karzinom von großer Bedeutung und eine gute Hilfe ist. Mit dem Vorhandensein einer Lymphknotenmetastase ist die Existenz eines Schilddrüsenkarzinoms sehr wahrscheinlich. Somit kann der Pathologe das Schilddrüsenpräparat aus einer komplett neuen Sichtweise heraus beurteilen und leichter eine definitive Diagnose stellen.

Vorteil der vorliegenden Arbeit ist die gute Korrelation der prä- und intraoperativen Ergebnisse mit den Befunden der Histopathologie sowohl im Schnellschnitt als auch im Paraffinschnitt. Des Weiteren, ist die Berücksichtigung aller Entitäten

der Schilddrüsenkarzinome und ein repräsentativer Untersuchungszeitraum von 5 Jahren mit einer großen Zahl an untersuchten Proben positiv hervorzuheben. Als Nachteile dieser Arbeit sind die zum Teil der Prävalenz entsprechend geringe Fallzahl der einzelnen Tumorentitäten und die im IOG nicht erkannten Karzinome und somit nötigen Reoperation zu sehen.

Es stellt sich die Frage, wie die Ergebnisse verbessert werden können, um eine positive Entwicklung der Zahlen für die Erkennungsrate zu erreichen. Bereits seit vielen Jahren zeichnet sich der Trend ab, dass seltene Krankheitsbilder in Zentren behandelt werden. Dies hat sowohl wirtschaftliche als auch medizinische Gründe. Wenn die Vorgehensweise im klinischen Prozedere und in der Diagnostik weiter zentralisiert und leitliniengerecht standardisiert wird, wird sich dies mit großer Wahrscheinlichkeit in einer Verbesserung der Sensitivität widerspiegeln. Auf die Komplexität gerade der Untersuchungsmethode des intraoperativen Gefrierschnitts bei Schilddrüsenoperationen wurde in dieser Arbeit mehrfach hingewiesen. Ein Erfolg im Hinblick auf bessere Erkennungsraten ist nur bei großen Fallzahlen möglich. Auch die technischen Möglichkeiten und die Infrastruktur unterliegen einer ständigen Weiterentwicklung. Dies wird sich ebenfalls darauf auswirken.

Dennoch gibt es Gegebenheiten, die auch bei optimalen Bedingungen die Diagnosestellung erschweren und entsprechend zu falsch-negativen Testergebnissen führen werden. Als Beispiel sei an dieser Stelle nochmals auf die Schwierigkeit hingewiesen, ein follikuläres Adenom von einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden. Zur Diagnosestellung im intraoperativen Gefrierschnitt ist die Beurteilung der Morphologie des Präparats ausschlaggebend. So sollten beispielsweise beim papillären Schilddrüsenkarzinom mikroskopisch Papillen, dachziegelartige Kerne mit „grooving“ (einer Faltung) der Kerne, sowie Milchglaskerne darstellbar sein. Dies ist auch bei der Paraffinaufarbeitung meistens kein Problem, jedoch fehlt aufgrund der Aufbereitungstechnik beim IOG die am charakteristischsten kennzeichnende Kategorie der Milchglaskerne meist schon von vornherein. Und so schreibt Juan Rosai in seinem Buch „Rosai and Ackerman's Surgical Pathology“, dass Chirurgen aus diesem Grund die Tatsache akzeptieren

sollten, dass eine bestimmte Prozentzahl der gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome im intraoperativen Gefrierschnitt nicht identifizierbar sein wird, ungeachtet der Erfahrung und des Scharfsinns des Pathologen. [62]

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Durchführung und Bewertung des intraoperativen Gefrierschnitts bei Schilddrüsenoperationen gilt allgemein als anspruchsvoll. Nur erfahrene Pathologen sind in der Lage, im intraoperativen Gefrierschnitt, der sehr anfällig für Artefakte ist, ein Karzinom beispielsweise von einer follikulären Neoplasie zu unterscheiden. Da er dennoch für die Diagnosestellung und Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms einen hohen Stellenwert hat, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Nutzen und die Zuverlässigkeit des intraoperativen Schnellschnitts herauszuarbeiten. Hierzu wurden sämtliche Akten der 83 Patienten, die von Juli 2007 bis Juni 2012 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung operativ behandelt wurden und im Endeffekt ein primäres Schilddrüsenkarzinom aufwiesen, gesichtet und im Rahmen einer prospektiv dokumentierten Studie ausgewertet.

Bei 49 von den 83 Karzinompatienten wurde das Karzinom im intraoperativen Gefrierschnitt erkannt. Somit kann eine Sensitivität von 59,0 % angegeben werden. Die Spezifität liegt mit nur einem falsch-positiven Ergebnis bei 637 Patienten bei 99,8 %. Der positive prädiktive Wert beträgt 98,0 %, der negative prädiktive Wert 94,9 %. Eine direkte chirurgische Konsequenz gab es bei 45 dieser 49 Patienten (91,8 %) in Form von einer Restthyreoidektomie und/oder einer Neckdissection.

Bei der Erkennungsrate gibt es in Bezug auf die Größe und Entität der Karzinomsubtypen deutliche Unterschiede. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit herausgearbeitet und dargestellt. So konnten beim follikulären Typ des papillären Schilddrüsenkarzinoms lediglich 16,7 %, beim gering differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom 100 % der Karzinome im intraoperativen Gefrierschnitt erkannt werden.

Viele unserer Patienten haben von der Diagnostikmethode intraoperativer Gefrierschnitt profitiert und wir kommen zu dem Ergebnis, dass der Schnellschnitt bei Schilddrüsenoperationen, gerade auch aufgrund der im Vergleich zu anderen Kliniken und Studien ausgezeichneten Daten zur Sensitivität, von großer Relevanz und unerlässlich ist.

6 LITERATUR

- [1] Agarwal G and Aggarwal V: Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World Journal of Surgery*. 32, 1313–1324 (2008).
- [2] Ahn D, Sohn JH, Kim JH, Shin CM, Jeon JH and Park JY: Preoperative subclinical hypothyroidism in patients with papillary thyroid carcinoma. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 34, 312–319 (2013).
- [3] American Cancer Society: Cancer Facts & Figures (2012). <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf> (08.12.2012)
- [4] Antic T and Taxy JB: Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary? *The American journal of surgical pathology*. 37, 282–286 (2013).
- [5] Asari R, Niederle BE, Scheuba C, Riss P, Koperek O, Kaserer K and Niederle B: Indeterminate thyroid nodules: A challenge for the surgical strategy. *Surgery*. 148, 516–525 (2010).
- [6] Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ and Logroño R: Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: Report of six cases and review of the literature. *Diagnostic Cytopathology*. 35, 285–292 (2007).
- [7] Bhattacharyya N: Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 129, 207–210 (2003).
- [8] Bramley MD and Harrison BJ: Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *The British Journal of Surgery*. 83, 1674–1683 (1996).
- [9] Brooks A, Shaha A and DuMornay W: Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Annals of surgical oncology*. 8, 92–100 (2001).
- [10] Bundesamt für Risikobewertung: Stellungnahme über die “Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland.” http://www.bfr.bund.de/cm/343/nutzen_und_risiken_der_jodprophylaxe_in_deutschland.pdf (04.04.2013)
- [11] Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A and Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 55, 805–828 (1985).
- [12] Chan JKC: Papillary carcinoma of thyroid: Classical and variants. *Histology and Histopathology*. 5, 241–257 (1990).
- [13] Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R and Mariani G: Anaplastic thyroid cancer: Prevalence, diagnosis and treatment (Abstract). *Minerva Endocrinologica*. 33, 341–357 (2008).

- [14] Collin J V: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 74, 985–986 (1994).
- [15] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL and Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 19, 1167–1214 (2009).
- [16] Davoudi MM, Yeh KA and Wei JP: Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in the operative management of thyroid nodules. *The American surgeon*. 63, 1084–1090 (1997).
- [17] Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C and Schicha H: Procedure guideline for thyroid scintigraphy (version 3). *Nuklearmedizin*. 46, 203–205 (2007).
- [18] Došen D, Turić M, Šmalcelj J, Janušić R, Pastorčić Grgić M and Šeparović V: The value of frozen section in intraoperative surgical management of thyroid follicular carcinoma. *Head and Neck*. 25, 521–528 (2003).
- [19] Dralle H, Lorenz K and Machens A: Surgery of thyroid carcinoma. *Der Chirurg*. 80, 1069–1083 (2009).
- [20] Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H and MacHens A: German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 398, 347–375 (2013).
- [21] Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN and Clark OH: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 72, 3287–3295 (1993).
- [22] Feldkamp J, Schulte KM, Schmid K, Heverhagen JT, Höffken H, Pfestroff A, Rüschhoff J, Hofmann M, Derwahl K-M, Zielke A, Gotthardt M, Luster M, Schumm-Draeger P-M, Dietlein M, Musholt TJ, Hübner M, Simon D, Goretzki PE, Machens A, Gimm O, Dralle H and Hoffmann S: Schilddrüse. in: J.R. Siewert, M. Rothmund und V. Schumpelick (Hrsg.) *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 29–227 (2013).
- [23] Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI and Tessler FN: Management of Thyroid Nodules Detected at US. *Ultrasound Quarterly*. 22, 231–238 (2006).
- [24] Frilling A, Weber F, Tecklenborg C and Broelsch CE: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-oncogene. *Langenbeck's archives of surgery*. 388, 17–26 (2003).

- [25] Führer D, Bockisch A and Schmid KW: Euthyroid goiter with and without nodules--diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international*. 109, 29-30, 506-516 (2012).
- [26] Führer D and Schmid KW: Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom? *Der Internist*. 51, 611-619 (2010).
- [27] Gal AA: The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 129, 1532-1535 (2005).
- [28] Glockzin G, Hornung M, Kienle K, Thelen K, Boin M, Schreyer AG, Lighvani HR, Schlitt HJ and Agha A: Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World journal of surgery*. 36, 1168-1173 (2012).
- [29] Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR and Zinsmeister AR: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *The American journal of medicine*. 73, 381-384 (1982).
- [30] Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ and Goellner JR: Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 144, 980-988 (2008).
- [31] Hegedüs L, Bonnema SJ and Bennedbæk FN: Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews*. 24, 102-132 (2003).
- [32] Hillenbrand A, Varhaug J-E, Brauckhoff M, Pandev R, Haufe S, Dotzenrath C, Köberle R, Hoffmann R, Klein G, Kadmon M, Negele T, Hagieva T, Henne-Bruns D, Luster M and Weber T: Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. ESES Vienna presentation. *Langenbeck's archives of surgery*. 395, 851-858 (2010).
- [33] Huber GF, Dziegielewski P, Matthews TW, Warshawski SJ, Kmet LM, Faris P, Khalil M and Dort JC: Intraoperative frozen-section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion? *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 133, 874-881 (2007).
- [34] Hughes K and Eastman C: Goitre - Causes, investigation and management. *Australian family physician*. 41, 572-576 (2012).
- [35] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM and Menck HR: A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 83, 2638-2648 (1998).
- [36] Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, Inoue H, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F and Miyauchi A: Prevalence and prognosis of familial follicular thyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 55, 847-852 (2008).

- [37] Kahmke R, Lee WT, Puscas L, Scher RL, Shealy MJ, Burch WM and Esclamado RM: Utility of Intraoperative Frozen Sections during Thyroid Surgery. *International journal of otolaryngology*. 2013, 496138 (2013).
- [38] Khafif A, Khafif RA and Attie JN: Hürthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. *Head & Neck*. 21, 506–511 (1999).
- [39] Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K and Tanaka S: Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 84, 4043–4049 (1999).
- [40] Kosary CL: Seer survival monograph: Cancer of the Thyroid. http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer_survival_mono_lowres.pdf (08.12.2012). 217–226 (2001).
- [41] Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, Marechaud R and Barbier J: Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *The British journal of surgery*. 87, 1111–1113 (2000).
- [42] Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E and Clark OH: Prognostic indications for Hürthle cell cancer. *World journal of surgery*. 28, 1266–1270 (2004).
- [43] Lam AK-Y, Lo C-Y and Lam KS-L: Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocrine pathology*. 16, 323–330 (2005).
- [44] Lechago J: The frozen section: pathology in the trenches. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 129, 1529–1531 (2005).
- [45] Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot J-P and Menegaux F: Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbeck's archives of surgery*. 392, 685–691 (2007).
- [46] Lerch H, Schober O, Kuwert T and Saur HB: Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 15, 2067–2075 (1997).
- [47] Machens A, Hauptmann S and Dralle H: Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World journal of surgery*. 31, 1960–1965 (2007).
- [48] Machens A, Ukkat J, Hauptmann S and Dralle H: Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Archives of surgery*. 142, 3, 289–294 (2007).
- [49] Moalem J, Suh I and Duh Q-Y: Treatment and Prevention of Recurrence of Multinodular Goiter: An Evidence-based Review of the Literature. *World Journal of Surgery*. 32, 1301–1312 (2008).
- [50] More Y, Shnayder Y, Girod DA, Sykes KJ, Carlisle MP, Chalmers B, Kraemer C and Tsue TT: Factors influencing morbidity after surgical management of malignant thyroid disease. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 122, 398–403 (2013).

- [51] Morris LF, Ragavendra N and Yeh MW: Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World Journal of Surgery*. 32, 1253–1263 (2008).
- [52] Musholt TJ: Totale Thyreoidektomie bei Knotenstruma. *Der Chirurg*. 81, 603–611 (2010).
- [53] Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kußmann J, Lorenz K, Nies C and Schabram J: German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 396, 639–649 (2011).
- [54] O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW and Sywak MS: Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *European journal of surgical oncology*. 37, 181–185 (2011).
- [55] Prades JM, Querat C, Dumollard JM, Richard C, Gavid M, Timoshenko AA, Peoc'h M and Martin C: Thyroid nodule surgery: Predictive diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and frozen section. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 130, 195–199 (2013).
- [56] Rayes N, Steinmüller T, Schröder S, Klötzler A, Bertram H, Denecke T, Neuhaus P and Seehofer D: Bilateral subtotal thyroidectomy versus hemithyroidectomy plus subtotal resection (Dunhill procedure) for benign goiter: long-term results of a prospective, randomized study. *World journal of surgery*. 37, 84–90 (2013).
- [57] Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, Marlowe RJ, Demidchik E, Drozd V and Demidchik Y: Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 98, 3039–3048 (2013).
- [58] Repplinger D, Bargren A, Zhang Y-W, Adler J, Haymart M and Chen H: Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *The Journal of surgical research*. 150, 49–52 (2008).
- [59] Roach JC, Heller KS, Dubner S and Sznyster LA: The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 128, 3, 263–267 (2002).
- [60] Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile (18.08.2015). 108–111 (2013).
- [61] Robert-Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28lr8Y/PDF/23GSS31yB0GKUUhU.pdf (08.12.2015). 124–131 (2010).

- [62] Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed., Mosby, Elsevier. S. 562 (2004).
- [63] Rosen Y, Rosenblatt P and Saltzman E: Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. Report on experience with 504 specimens. *Cancer*. 66, 2001–2006 (1990).
- [64] Schmid KW: Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*. 16, 644–656 (2010).
- [65] Schumpelick V: Praxis der Viszeralchirurgie, Band 3. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 29–199 (2006).
- [66] Shaha AR, DiMaio T, Webber C and Jaffe BM: Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery*. 108, 964–971 (1990).
- [67] Taccaliti A, Silvetti F, Palmonella G and Boscaro M: Anaplastic thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*. 3, 84 (2012).
- [68] Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK and Sutcliffe SB: The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 82, 375–388 (1998).
- [69] Tunbridge WM and Vanderpump MP: Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 29, 239–253 (2000).
- [70] Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM and Taylor WF: Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clinic proceedings*. 59, 851–855 (1984).
- [71] Welker MJ and Orlov D: Thyroid nodules. *American family physician*. 67, 559–566 (2003).
- [72] Wienhold R, Scholz M, Adler JR-B, G Nster C and Paschke R: The management of thyroid nodules. *Deutsches Ärzteblatt international*. 110, 827–34 (2013).
- [73] Williams ED, Brown CL and Doniach I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of clinical pathology*. 19, 103–113 (1966).
- [74] Witt RL, Ferris RL, Pribitkin EA, Sherman SI, Steward DL and Nikiforov YE: Diagnosis and management of differentiated thyroid cancer using molecular biology. *The Laryngoscope*. 123, 1059–64 (2013).
- [75] Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W and Kuten A: Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*. 97, 1181–1185 (2003).

7 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, all denjenigen danke zu sagen, die mich auf dem Weg der Erstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt in erster Linie Frau Prof. Dr. Theresia Weber für die Überlassung des Themas, die wunderbare und gewissenhafte Betreuung sowie die Erstbetrachtung meiner Dissertation. Weiter möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Barth für die Bereitschaft, die Zweitbegutachtung zu übernehmen, und seine zahlreichen Literaturtipps bedanken. Clemens Zeyher danke ich für die Hilfe in organisatorischen und technischen Fragen. Ebenso hat mich Florian Balling immer wieder weitergebracht.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich meiner Mutter und meinem Vater, der im Sommer 2013 seinem Krebsleiden erlag, aussprechen. Zusammen haben sie mich immer unterstützt, mir den Rücken freigehalten und mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht. Auch meinen Geschwistern sowie meiner Frau möchte ich für den Ansporn, die Motivation und die Hilfe beim Korrekturlesen danke sagen.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Peter Andreas Flaig
Geburtsdatum/-ort: 28. Mai 1987 in Schramberg

Schulbildung:

1993-1997: Grundschule: Graf-von-Bissingen-Schule Schramberg
1997-2006: Gymnasium Schramberg
Jun. 2006: allgemeine Hochschulreife (Abitur) mit Preis

Zivildienst:

Sep. 2006 - Mai 2007: Rettungssanitäter im Rettungsdienst des DRK-Kreisverbandes Rottweil

Studium:

WS 2007/2008 - SS 2008: Bachelor-Studium „Banken und Bausparkassen“ an der Berufsakademie Villingen-Schwenningen,
Ausbildungsbetrieb: Landesbank Baden-Württemberg
WS 2008/2009 - SS 2014: Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
Okt. 2010: 1. Ärztliche Prüfung
Nov. 2014: 2. Ärztliche Prüfung und Approbation

Famulaturen

Sep. 2011: Chirurgie: Kreiskrankenhaus Schramberg
Okt. 2011: Neurologie: Universitätsklinikum Ulm
Mär. 2012: Anästhesiologie: Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau

Aug./Sep. 2012: Unfallchirurgische Notaufnahme: Städtisches Klinikum
Karlsruhe

Jan./Feb. 2013: Allgemeinmedizin: Dr. Pfaff, Hardt

Praktisches Jahr (August 2013 bis Juli 2014)

1. Tertial: Chirurgie: Spital Lachen (Kanton Schwyz), Schweiz

2. Tertial: Innere Medizin: St. Josefskrankenhaus, Freiburg im
Breisgau

3. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe: Ostalbklinikum, Aalen

weitere Tätigkeiten:

WS 2010/2011: Tutor im Präparierkurs

WS 2011/2012 - SS 2013: Tutor im Wahlfach Anamnese

SS 2011 und SS 2012: Tutor im biochemischen Praktikum

WS 2011/2012 - SS 2013: Tutor im Vorklinikfach „Einführung klinische Medizin“

WS 2012/2013: Hilfskraft im Skillslab Chirurgie

Arbeitsstellen:

Feb. 2015 - Aug. 2016: Assistenzarzt für Chirurgie: Ortenau Klinikum Wolfach

seit Sep. 2016: Assistenzarzt für Unfallchirurgie und Orthopädie:
Schwarzwald Baar Klinikum Villingen-Schwenningen