

**Einfluss der aktuellen DGAV-Leitlinie "Operative  
Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" auf die  
klinische Routine. Retrospektive Analyse des  
Krankenguts einer Universitätsklinik**

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

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

**vorgelegt von**

**Kieninger, Christopher Georg**

**2016**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Kirschniak

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Fend

meinen Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>.....</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1.1    Empfohlenes chirurgisches Vorgehen nach alter S1-Leitlinie .....	4
1.1.2    Empfohlenes chirurgisches Vorgehen nach neuer S2k-Leitlinie .....	7
1.2    Fragestellung.....	11
<b>2 METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1    Patientenauswahl und Studiendesign .....	12
2.2    Ethikvotum, Datenschutz.....	12
2.3    Datenerhebung, Datenverarbeitung und erhobene Parameter .....	13
2.4    Statistische Auswertung .....	19
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>21</b>
3.1    Alters- und Geschlechtsverteilung.....	21
3.2    Histologie.....	24
3.3    Chirurgische Eingriffe .....	27
3.4    Komplikationen.....	30
3.4.1    Recurrensparese .....	31
3.4.2    Hypocalcämie .....	32
3.4.3    Blutung.....	34
3.4.4    Komplikationsraten mit und ohne Lymphknotendisektion .....	34
3.4.5    Komplikationsraten bei Primäroperationen und Komplettierungseingriffen .....	37
3.5    Overtreatment / Undertreatment .....	38

<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>44</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>57</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
<b>7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>69</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>70</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>72</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>73</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>79</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>80</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

A	Arteria
1a	zentrales Lymphknotenkompartiment rechts
1b	zentrales Lymphknotenkompartiment links
2	rechts-zervikolaterales Lymphknotenkompartiment
3	links-zervikolaterales Lymphknotenkompartiment
Aa.	Arteriae
ATA	American Thyroid Association = Amerikanische Schilddrüsen Gesellschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CEA	Carcinoembryonales Antigen
DELBI	Das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
FNP	Feinnadelpunktion
FT4	(freies) Tetrajodthyronin
FTC	Follicular thyroid carcinoma = Follikuläres Schilddrüsen Karzinom
H0	Nullhypothese
K	Kompartiment
LK	Lymphknoten

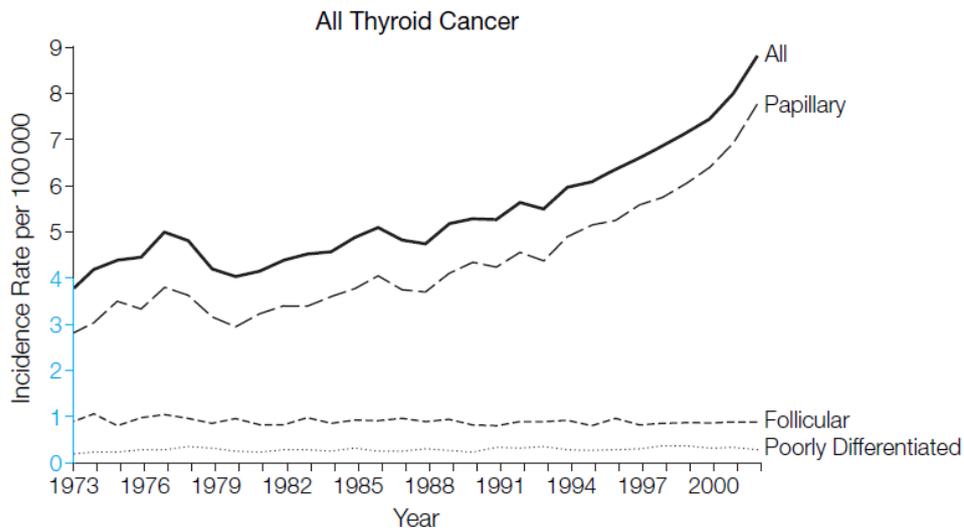
M.	Musculus
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue = Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
MEN2	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2
MIFTC	Minimally invasive follicular thyroid cancer = minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
mmol/L	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary thyroid cancer = medulläres Schilddrüsenkarzinom
N.	Nervus
Nn.	Nervi
OR	Odds Ratio
PDTC	Poorly differentiated thyroid cancer = gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
pg	Pikogramm
PTC	Papillary thyroid cancer = papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTMC	Papillary thyroid micro carcinoma = papilläres Schilddrüsen-mikrokarzinom
R0	chirurgischer Absetzungsrand frei von Tumorzellen
R1	Tumor makroskopisch entfernt, in Histopathologie jedoch kleinere Tumoranteile in Absetzungsrand nachweisbar.
R2	Größere, makroskopisch sichtbare Tumoranteile konnten nicht entfernt werden.
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

T3	Trijodthyronin
TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer = Internationale Vereinigung gegen Krebs
UTC	Undifferentiated thyroid cancer = undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom
V.	Vena
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
WIFTC	Widely invasive follicular thyroid cancer = grob-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom

# 1 EINLEITUNG

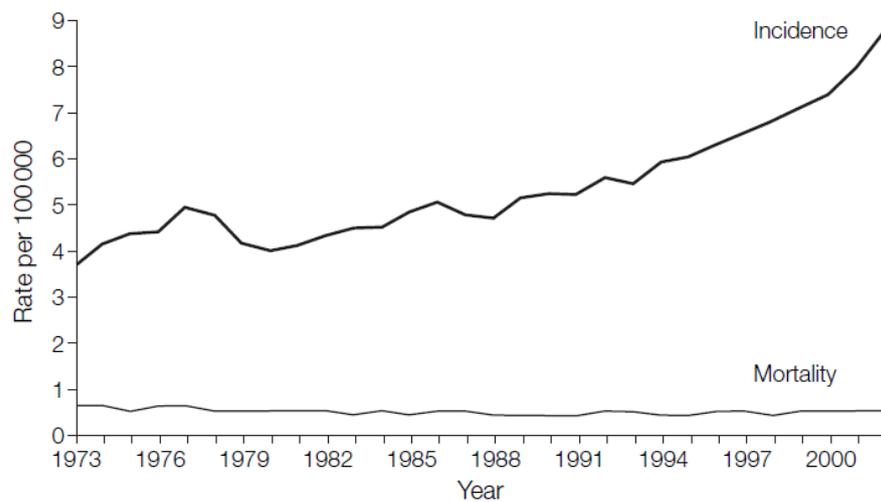
---

Verglichen mit Malignomen anderer Organsysteme ist eine Krebserkrankung der Schilddrüse zwar eher selten - der Anteil an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland pro Jahr beträgt unter 2% [1] - jedoch ist das Schilddrüsenkarzinom der häufigste maligne endokrine Tumor [2]. Papilläre Karzinome (PTC) sind mit 60% - 80% die häufigsten Vertreter der Schilddrüsenmalignome. Darauf folgen nach absteigender Häufigkeit follikuläre Karzinome (FTC) mit 10% - 15%, medulläre Karzinome (MTC) mit 5% - 10% und gering differenzierte Karzinome (PDTC) und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome (UTC) mit je ca. 5% [3-8]. Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome nimmt im Laufe der Jahrzehnte sowohl in Deutschland als auch in anderen westlichen Ländern stetig zu. Diese Zunahme betrifft vor allem die prognostisch günstigen, papillären Mikrokarzinome. So weisen Davies et al. eine Zunahme der Inzidenz aller Schilddrüsenkarzinome von 3,6 auf 8,7 pro 100000 Einwohner der USA im Verlauf der Jahre 1973 - 2002 nach - wobei praktisch der gesamte Anstieg auf papilläre Karzinome (insbesondere Mikrokarzinome) zurückzuführen ist [9, 5, 10, 1]. (Siehe dazu Abb.1 [9])



**Abb. 1:** Inzidenzraten der Schilddrüsenkarzinome in den USA von 1973 - 2002

Die Mortalität bleibt hiervon jedoch unbeeinflusst und über den genannten Zeitraum mit ca. 0,5 Todesfällen pro 100000 Einwohnern weitestgehend stabil [9]. (Siehe dazu Abb. 2 [9])



**Abb. 2:** Mortalität der Schilddrüsenkarzinome in den USA von 1973 - 2002

Die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms ist in der Regel die komplette chirurgische Resektion [11]. Neben dem chirurgischen

Eingriff als Primärmaßnahme bedient man sich im Anschluss weiterer Therapiesäulen. Hier sind die Radiojodbehandlung zur Ablation von Restgewebe, die TSH-suppressive Levothyroxintherapie zur Unterdrückung erneuten Tumorwachstums und (mit beschränkter Indikation) ggf. zusätzlich die perkutane Strahlentherapie oder Chemotherapie zu nennen [11, 12]. Über das Ausmaß der chirurgischen Therapie herrschte in den letzten Jahren, vor allem im Hinblick auf den onkologischen Nutzen gegenüber nicht selten erheblichen Komplikationen, eine rege Diskussion [13].

Während die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PTC, FTC) mit anschließender Radiojodtherapie kombiniert eine sehr gute Prognose mit 10-Jahres-Überlebensraten von 81% - 90% haben (PTMC annähernd 100%, MIFTC > 90%, WIFTC 30% - 50%), gehört das anaplastische Karzinom (UTC) zu den aggressivsten, bösartigen Tumoren mit 10-Jahres-Überlebensraten von < 5% [5, 14, 6, 15, 3, 8]. Medulläre Karzinome (MTC) weisen 10-Jahres-Überlebensraten um 85% und gering differenzierte Karzinome (PDTC) zwischen 25% und 35% auf [5, 16-19].

Als Risiko des operativen Eingriffs sind die "allgemeinen" Komplikationen wie Hämatom- und Serombildung (1,6% - 5%), Nachblutung (1-2%) und Wundheilungsstörung zu nennen [20-27]. Hinsichtlich der spezifischen Komplikationen findet sich in der Literatur über die Jahre eine große Varianz der Häufigkeitsangaben. Zu diesen zählen in bis zu 16% die reversible und bis zu 9% die irreversible Schädigung des N. laryngeus recurrens [21, 28, 22, 29-37, 23, 38-44, 27]. Beidseitige Schädigungen führen bei mangelhaft geöffneter Stimmritze zur Behinderung der Atmung und inspiratorischem Stridor. Im schlimmsten Fall bleibt hierbei nur die Tracheotomie als Therapiemaßnahme. Temporäre Stimmveränderungen oder Heiserkeit werden mit 1,3 - 9% beschrieben [21, 28, 23]. Diese sind jedoch meist nicht permanenten Nervenschädigungen, sondern intubationsbedingten Reizungen, intraoperativen Irritationen durch Quetschung und Dehnung, postoperativen Ödemen und narbigen Verziehungen zuzuschreiben [45-49]. Eine deutliche Zunahme erfährt

die postoperative Inzidenz von Recurrenslähmungen bei komplettierenden Eingriffen. Dabei reichen die Häufigkeitsangaben von 2% bis 30 % [50-52, 11, 53-55]. Zu einem permanenten, symptomatischen Hypoparathyreodismus kommt es in bis zu 30% der Fälle [28, 22, 56, 29, 32, 34, 37, 23, 41, 26, 43, 44]. Der daraus resultierende Kalziummangel zeigt sich in Tetanien, Parästhesien und Sensibilitätsstörungen. Zu zeitlich begrenzten Hypocalcämien werden Werte zwischen 5% und 27,5% angegeben [21, 45, 22, 34, 23, 57, 41, 43, 27], zu unmittelbar postoperativ laborchemisch nachweisbaren, geringfügigen Hypocalcämien gar Werte bis 75% [58]. Seltener und abhängig vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls und des Tumorstadiums, sind Verletzungen des N. phrenicus mit folgendem Zwerchfellhochstand, des N. accessorius, des Plexus cervicalis und des Ductus thoracicus mit folgender Chylusfistel [59, 41, 26].

Vor diesem Hintergrund wurde im November 2012 die bis dahin gültige S1-Leitlinie zur Behandlung von Schilddrüsenmalignomen [60] von der neu erarbeiteten S2k-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" der DGAV abgelöst [61]. In der aktuellen Leitlinie werden die Schilddrüsenresektionen und vor allem die prophylaktische Lymphadenektomie bei gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nur eingeschränkt empfohlen.

### **1.1.1 Empfohlenes chirurgisches Vorgehen nach alter S1-Leitlinie**

In inhaltlicher Deckung mit aktuellen Lehrbüchern [12, 62, 63] empfahl die 2008 in 6. Auflage erschienene und bis November 2012 gültige S1-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [60] folgendes chirurgisches Prozedere:

Das papilläre Karzinom (PTC) mit einer Ausdehnung von mehr als 1 cm bzw. multifokalem Auftreten sollte der Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil) zugeführt werden. Sollten sich bei der präoperativen Untersuchung (Palpation

oder Sonografie) Verdachtsmomente hinsichtlich lateralen Halslymphknotenbefalls ergeben haben, ist zusätzlich die ipsilateral-laterale und ggf. auch kontralateral-laterale Lymphknotendisektion durchzuführen (Kompartiment 2 bzw. 3, siehe Abb.3 Methodikteil) [64, 65]. Auch die mediastinale Kompartimentdisektion (Kompartiment 4a+4b, siehe Abb.3 Methodikteil) ist nur bei präoperativ suspekten Befunden zu erwägen. Eine Sonderstellung nimmt das papilläre Karzinom mit einem größten Durchmesser von weniger als 1 cm ein (PTMC), insofern es weder organüberschreitend wächst, noch fernmetastasiert oder verdächtig auf lymphogene Metastasierung ist. Hier gilt die Hemithyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion als probate Therapieform. Selbst bei postoperativem Zufallsbefund eines PTMC nach subtotaler Schilddrüsenresektion wird bei R0-Situation keine Zweitoperation erforderlich, da keine signifikanten Unterschiede im Langzeitoutcome nachgewiesen werden konnten [65-69].

Für das follikuläre Karzinom der grob invasiv wachsenden Variante (WIFTC) wird in jedem Fall die totale Thyreoidektomie gefordert. Hinsichtlich Lymphknotendisektion gilt die gleiche Empfehlung wie beim papillären Karzinom [60]. Im Falle der Feststellung eines gekapselten, minimal invasiv wachsenden, follikulären Karzinoms (MIFTC) von unter 1 cm Durchmesser nach erfolgter subtotaler Resektion oder Hemithyreoidektomie, herrscht in der Literatur Uneinigkeit über das Prozedere, da nicht abschließend geklärt ist, ob die zusätzliche Entfernung des restlichen Schilddrüsengewebes die Prognose verbessert [60, 70, 71].

Beim medullären Karzinom (MTC) ist, unabhängig des Vorliegens der sporadischen oder familiären Variante (Mutation des RET-Protoonkogens), die totale Thyreoidektomie mit beidseitig zentraler (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil), sowie beidseitig lateraler (Kompartiment 2+3) Lymphknotendisektion durchzuführen [60, 12, 63]. Erstens soll so den hohen Rezidivraten [29, 72] entgegengewirkt werden, zweitens findet sich häufig beidseitiger Schilddrüsenbefall, welcher so sicher mit erfasst wird und drittens

liegt zum Zeitpunkt der Operation in 50% - 80% der Fälle bereits ein Befall der Lymphknoten vor [63]. Einen Sonderfall stellen die Patienten dar, die auf Grund anamnestisch erhöhten Risikos durch ein Geenscreening positiv getestet wurden. Es gilt ebenfalls die Empfehlung zur totalen Thyreoidektomie, jedoch ist die Entscheidung für oder gegen eine Lymphknotendisektion abhängig vom Alter, Mutationsgrad und stimuliertem Kalzitonspiegel [60]. Sollte sich nach zuvor positivem Kalzitonscreening postoperativ ein kleines, sporadisches, medulläres Karzinom im T1-Stadium finden, die pathologische Begutachtung der zentralen Lymphknoten (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil) sowie die postoperative Kalzitonsstimulation jedoch unauffällig sein, kann individuell für oder gegen eine zusätzliche laterale Lymphknotendisektion entschieden werden [60, 63].

Für den seltenen Fall, dass ein undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom [68] mit noch nicht organüberschreitendem Wachstum vorliegt, sollte die totale Thyreoidektomie mit beidseitig zentraler und lateraler Lymphknotendisektion erfolgen [60, 65]. Meist sind diese prognostisch außerordentlich schlechten Karzinome jedoch schon zum Diagnosezeitpunkt dem Stadium T4 zuzuordnen [73, 74], fernmetastasiert (über 50% der Fälle) oder weisen Lymphknotenmetastasen auf (in ca. 40% der Fälle) [63]. Daher steht in der Mehrzahl der Fälle die lokale Kontrolle der Tumorausdehnung unter palliativen Gesichtspunkten im Vordergrund [63]. Hier ist von Fall zu Fall das Ausmaß der chirurgischen Intervention vom meist schon drastisch reduzierten Allgemeinzustand des Patienten abhängig zu machen. Oft verbietet sich daher radikales Vorgehen von vorne herein [29, 75]. Eine wirkliche Eindämmung der Tumormasse wird meist nur durch gemeinsamen Einsatz von prä- und postoperativer Chemotherapie, Radiatio und Tumordebulking erreicht [76]. Aus vorgenanntem Grund ist dies aber nur selten anwendbar und auch nur selten lebensverlängernd [77]. Insgesamt sind radikale Weichteilresektionen zu dem zu vermeiden, weil die dadurch bedingte Verzögerung der adjuvanten Therapie mit Prognoseverschlechterung korreliert [63].

## **1.1.2 Empfohlenes chirurgisches Vorgehen nach neuer S2k-Leitlinie**

Im November 2012 wurde die aktuell gültige S2k-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" [61] verabschiedet. Insbesondere hinsichtlich prognostisch günstiger, papillärer (low-risk) Mikrokarzinome ist nach aktuellem Wissensstand ein weniger radikales Vorgehen ohne Verlust des onkologischen Vorteils möglich [60, 78, 79].

Im Vergleich zur bislang gültigen S1-Leitlinie empfiehlt die neue S2k-Leitlinie der DGAV nach Karzinomtyp folgendes Vorgehens:

Beim PTC jeder Größe (auch kleiner als 10 mm) im Fall von Organkapselüberschreitung und Metastasierung, sowie beim PTC > 10 mm ist die totale Thyreoidektomie durchzuführen. Bei fehlendem klinischem Nachweis eines Lymphknotenbefalls bei PTC > 10 mm wird die prophylaktische Kompartimentresektion generell nicht mehr empfohlen [61]. Unabhängig von der PTC - Größe wird bei klinischem Lymphknotenbefall die zentrale Kompartimentdissektion gefordert (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil). Bei erst postoperativer Diagnose eines lymphogen nicht metastasierten PTC ohne Nachweis von Resttumor nach erfolgter totaler Thyreoidektomie ist keine zusätzliche zentrale Kompartimentresektion erforderlich [61]. Beim PTMC (PTC < 10 mm) ohne Organüberschreitung und ohne Metastasen ist die subtotale Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie prinzipiell ausreichend. Sollte sich jedoch postoperativ im Rahmen eines zufällig gefundenen PTMC eine minimale Kapselinvasion, Multifokalität oder besondere histologische Variante finden lassen, ist die Entscheidung hinsichtlich Komplettierungsoperation und / oder Radiojodtherapie interdisziplinär zu treffen [61]. Vor oder während einer Operation nachgewiesene PTMC ohne Organüberschreitung und ohne Metastasierung bedürfen individuell einer Risikoabwägung zwischen onkologischem Gewinn einer totalen Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion und potentiellen

Komplikationen. Bei erst postoperativem Nachweis eines solchen Karzinoms wird die komplettierende, prophylaktische, zentrale Kompartimentdissektion hingegen nicht mehr empfohlen [61]. Bei klinischem Anhalt für eine laterale Lymphknotenbeteiligung wird die ipsilaterale Kompartimentdissektion (Kompartiment 2 bzw. 3, siehe Abb.3 Methodikteil) nötig. Gegebenenfalls ist diese bei ausgeprägtem Befall der zentralen Lymphknoten um die kontralaterale Kompartimentdissektion (Kompartiment 2 bzw. 3, siehe Abb.3 Methodikteil) zu erweitern. Ohne präoperativen Anhalt ist keine prophylaktische, laterale Dissektion indiziert [61]. Auch die mediastinale Kompartimentdissektion (Kompartiment 4a+4b, siehe Abb.3 Methodikteil) ist ohne klinischen Anhalt prophylaktisch nicht indiziert - jedoch bei präoperativem Nachweis und gutem Allgemeinzustand des Patienten sinnvoll. Ebenso ist der Zustand des Patienten von ausschlaggebender Bedeutung bei der Frage nach operativer Therapie von zervikoviszeralen Tumorinfiltrationen, welche prinzipiell ebenfalls indiziert sind [61]. Die sehr seltenen onkozytären PTC bedürfen der primären oder sekundären totalen Thyreoidektomie. Bei präoperativem oder intraoperativem Nachweis erfolgt diese mit simultaner zentraler Kompartimentdissektion (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil). Bei erst postoperativem Nachweis ist diese nur bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder Thyreoglobulinerhöhung indiziert [61]. Generell ist bei postoperativem Zufallsnachweis eines PTC / PTMC ein Zweiteingriff immer dann angezeigt, wenn die ursprüngliche Operation nicht der eigentlichen Tumorausdehnung angemessen war oder der Tumor nicht vollständig entfernt wurde [61].

Im Falle solitärer MIFTC ohne histologischen Nachweis von Gefäßeinbrüchen ist sowohl primär als auch sekundär keine totale Thyreoidektomie erforderlich und somit die subtotale Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie ausreichend. Bei gesichertem Gefäßeinbruch hingegen ist die totale Thyreoidektomie gefordert. Da weder bei der gefäßinvasiven noch bei der nicht invasiven Variante des MIFTC Lymphknotenmetastasen beschrieben sind, ist die prophylaktische Lymphknotendissektion nicht nötig [61]. Das WIFTC erfordert in jedem Fall die primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie. Eine

prophylaktische Lymphknotendissektion ist nicht erforderlich, da Lymphknotenmetastasen so gut wie nie ohne gleichzeitige Fernmetastasierung verzeichnet werden [61]. Hinsichtlich Zervikoviszeralresektion bei organüberschreitenden FTC entspricht die Therapie den für PTC vorgeschriebenen Praktiken. Die seltenen onkozytären FTC bedürfen der primären oder sekundären totalen Thyreoidektomie. Bei präoperativem oder intraoperativem Nachweis erfolgt diese mit simultaner zentraler Kompartimentdissektion (Kompartiment 1a+1b, siehe Abb.3 Methodikteil). Bei erst postoperativem Nachweis ist diese nur bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder Thyreoglobulinrhöpfung indiziert [61].

Bei resektablem PDTC (gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom) soll, auch falls bereits Fernmetastasierung vorliegt, die totale Thyreoidektomie durchgeführt werden. Die Kompartimentdissektion hingegen sollte nur in kurativer Absicht und nur befallsorientiert erfolgen [61]. Auch bei zervikoviszeralem Befall sollten operative Schritte am Aerodigestivtrakt des Halses nur bei denkbarer Heilungschance ergriffen werden [61].

Die hochaggressiven UTC werden in Kontext des multidisziplinären Therapiekonzeptes je nach Ausbreitungsgrad chirurgisch unterschiedlich angegangen. Im leider seltenen Fall eines noch auf die Schilddrüse begrenzten, intrathyroidalen UTC wird je nach uni- oder bilateralem Befall die Hemithyreoidektomie bzw. die totale Thyreoidektomie nötig. Lymphknoten sind nach Befall zu reseziieren [61]. Bereits extrathyroidale UTC ohne Infiltration des Aerodigestivtrakts sollten entweder primär radikal reseziert und postoperativ zeitnah der Radiojodtherapie zugeführt oder neoadjuvant vorbehandelt und dann sekundär operiert werden. Von palliativen Debulking-Eingriffen wird abgeraten [61]. Extrathyroidale UTC mit Infiltration des Aerodigestivtrakts haben, sowohl mit als auch ohne riskante radikale Operation, eine extrem schlechte Prognose, so dass hier lediglich die palliative radioonkologische Behandlung empfohlen wird. Auch hier ist von Debulking-Operationen abzusehen [61].

Für das sporadische MTC mit stimulierten Calcitonin-Werten über 100 pg/ml und unter 200 pg/ml gilt die totale Thyreoidektomie als Mittel der Wahl [61]. Das Ausmaß der Lymphknotendisektion richtet sich ebenfalls nach den stimulierten Calcitoninwerten: Ab stimulierten Werten über 20 pg/ml und unter 200 pg/ml ist die Dissektion des zentralen und des ipsilateralen Lymphknotenkompartments (Kompartiment 1a+1b und 2 oder 3, siehe Abb.3 Methodikteil) durchzuführen [61]. Über 200 pg/ml ist die Dissektion zudem um das kontralaterale Kompartiment zu erweitern (Kompartiment 1a+1b und 2 + 3, siehe Abb.3 Methodikteil). Beim hereditären MTC kommt der bereits erwähnten Erkrankungsrisikoeinteilung sowie den Calcitoninwerten zentrale Bedeutung zu. Bei den Risikoklassen A bis C ist der Erkrankungszeitpunkt zwar zeitlich nicht vorherzusagen, jedoch ist bei basal normalen Calcitoninwerten (< 10pg/ml) noch von keiner Ausbreitung jenseits der Organgrenzen auszugehen [61]. Spätestens ab stimulierten Calcitoninwerten über 10 pg/ml wird hier jedoch die prophylaktische totale Thyreoidektomie empfohlen. Bei Vorliegen der aggressivsten Risikoklasse (MEN 2b-Syndrom) ist die prophylaktische totale Thyreoidektomie hingegen so früh wie irgend möglich durchzuführen [61]. Eine zusätzliche Lymphknotendisektion wird bei basal normalen Calcitoninwerten nicht empfohlen. Bei Genträgern und Patienten der Risikoklasse D sowie bei basal erhöhten Calcitoninwerten wird jedoch die zentrale und beidseitige laterale Lymphknotendisektion (Kompartiment 1a+1b und 2 + 3, siehe Abb.3 Methodikteil) angeraten [61]. Im Falle einer symptomatischen Fernmetastasierung kann zudem eine Resektion unter palliativer Intention sinnvoll sein.

Lymphome der Schilddrüse sind nur bei Vorliegen eines noch auf die Schilddrüse begrenzten MALT-Lymphoms (Stadium 1E) chirurgisch therapierbar. Hier wird entweder die totale Thyreoidektomie oder Strahlentherapie empfohlen [61].

## 1.2 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der im November 2012 neu erarbeiteten S2k-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" [61], soll der Einfluss auf die Entscheidungsfindung in der klinischen Routine überprüft werden. Dazu sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Punkte erörtert werden:

- 1.) Welche Daten ergaben sich bei retrospektiver Auswertung der am Universitätsklinikum Tübingen operativ versorgten Schilddrüsenkarzinome im Zeitraum von Januar 2005 bis April 2013 bezüglich Tumorentität, Epidemiologie, operativer Therapie und postoperativer Komplikationen?
- 2.) Welche Unterschiede bestanden im genannten Beobachtungszeitraum zwischen den Komplikationsraten bei Schilddrüseneingriffen auf Grund von Malignomen zum einen mit bzw. ohne Lymphknotendissektion und zum anderen bei Primäroperationen bzw. Komplettierungseingriffen?
- 3.) In wie weit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in einem Zeitraum in dem nach alten Leitlinien therapiert wurde, in Bezug auf die neue S2k-Leitlinie, bisher ein "Over-" bzw. "Undertreatment" (radikaleres bzw. weniger radikales chirurgisches Vorgehen im Vergleich zur S2k-Leitlinie) durchgeführt? Bestanden hierbei Auffälligkeiten hinsichtlich aufgetretener Komplikationen und der onkologischen Radikalität?

## **2 METHODEN**

---

### **2.1 Patientenauswahl und Studiendesign**

Zur Datenerhebung dieser Arbeit wurden alle Patienten herangezogen, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und April 2013 an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie in Tübingen wegen eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden. Die Daten der insgesamt 108 eingeschlossenen Patienten wurden aus den Krankenakten und im Rahmen von telefonischen Nachbefragungen gesammelt. Nicht eingeschlossen wurden die Fälle, bei denen sich in der postoperativen, histologischen Untersuchung kein Karzinom nachweisen ließ.

### **2.2 Ethikvotum, Datenschutz**

Vor Beginn der Datensammlung zu vorliegender Arbeit wurde unter der Projektnummer: 571/2013BO2 das positive Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen eingeholt. Alle fallbezogenen Daten wurden im Sinne des gebotenen Datenschutzes nach Erhebung numerisch pseudonymisiert und werden 10 Jahre nach Beendigung der Auswertung vernichtet.

## 2.3 Datenerhebung, Datenverarbeitung und erhobene Parameter

Im Sinne einer Vorauswahl wurden im Computersystem der Universitätsklinik Tübingen alle Patienten / Fälle gesichtet, die sich von Januar 2005 bis April 2013 eines Schilddrüseneingriffes unterzogen hatten. Aus diesen wurden diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen histologisch ein Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden konnte. Alle Schilddrüsenresektate wurden histologisch von einem Facharzt für Pathologie aufgearbeitet und untersucht, sämtliche laborchemischen Untersuchungen erfolgten im Zentrallabor der Klinik für Innere Medizin IV der Universität Tübingen. Folgende Daten wurden aus der digitalen Patientenakte erhoben:

- Geschlecht - männlich/weiblich
- Datum des Eingriffs - Tag/Monat/Jahr
- Geburtsdatum - Tag/Monat/Jahr
- Alter zum Operationszeitpunkt - in Jahren
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes - in Tagen
- Operationsdauer - in Minuten
- Voroperationen an der Schilddrüse - Art des Eingriffs
- Karzinomtyp - Pathologie:
  - Papilläre Karzinome (PTC) + Papilläre Mikrokarzinome (PTMC)
  - Follikuläre Karzinome (FTC) bzw. (MIFTC + WIFTC)
  - Gering differenzierte Karzinome (PDTC)
  - Anaplastische Karzinome (UTC)
  - Medulläre Karzinome (MTC)
- Präoperativ radiologisch oder sonografisch suspekter, cervicale Lymphknoten - ja/nein
- TNM-Stadium - gemäß Klassifikation der UICC (siehe Tab.1)

**Tab. 1:** TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (UICC 2010)

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
T1	Tumor < 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	Tumor ≥ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor > 2 cm - 4 cm, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor > 4 cm, begrenzt auf Schilddrüse oder mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung
T4a	Tumor mit Ausbreitung in subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder A. carotis
Undifferenziertes Karzinom (alle werden als T4 klassifiziert):	
T4a	Tumor begrenzt auf Schilddrüse
T4b	Tumor jenseits der Schilddrüse
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenbefall zentral (Level VI)
N1b	Lymphknotenbefall unilateral, bilateral oder kontralateral zervikal oder retropharyngeal oder mediastinal
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

- UICC-Risikostadium - Stadium I bis IVc (siehe Tab. 2)

**Tab. 2:** Einteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Risikostadien (UICC 2003)

<b>Papilläre oder follikuläre Karzinome</b>						
	unter 45 Jahre			über 45 Jahre - <b>und medullär</b>		
Stadium I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1	T2	N0	M0
Stadium III				T3	N0	M0
				T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IV a				T1, T2, T3	N1b	M0
				T4a	N0, N1	M0
Stadium IV b				T4b	jedes N	M0
Stadium IV c				jedes T	jedes N	M1
<b>Undifferenzierte Karzinome (alle sind Stadium IV)</b>						
Stadium IV a	T4a			jedes N		M0
Stadium IV b	T4b			jedes N		M0
Stadium IV c	jedes T			jedes N		M1

- Zweizeitiger Eingriff - in domo erfolgte Erst - und Zweitoperation ja/nein
- Resektionsausmaß - subtotal / Hemi- / totale Thyreoidektomie
- Ausmaß der Lymphknotendissektion - gemäß Kompartimentklassifikation  
 Zentrales Kompartiment (1a (rechts) und 1b (links))  
 Rechts-zervikolaterales Kompartiment (2)  
 Links-zervikolaterales Kompartiment (3)  
 Infrabrachiocephales Kompartiment (4a (rechts) und 4b (links))  
 (Siehe Abb.3, S.19)

- Histopathologischer Resektionsstatus - R0 / R1 / R2
- Serumcalciumwert prä- und postoperativ - in mmol/L
- transiente Heiserkeit postoperativ - ja/nein
- Symptome einer Hypocalcämie unmittelbar postoperativ (Tetanien / Sensibilitätsstörungen / Parästhesien Finger) - ja/nein
- Unmittelbar postoperativ substituionspflichtige Hypocalcämie - ja/nein
  - orale Calciumsubstitution (z.B. Calciumbrausetabl.)
  - i.v. - Calciumsubstitution (z.B. Calciumglukonat)
  - orale Calcitriol-/Vit.-D3 - Substitution (z.B. Rocaltrol)
- Laryngoskopisch gesicherte Stimmband- bzw. N. recurrens-Parese - ja (links / rechts / beidseits) /nein
- interventionsbedürftige postoperative Nachblutung - ja/nein
- bereits präoperativ bestandene Recurrensparese - ja (links/rechts) /nein

Nach zuvor schriftlich eingeholtem Einverständnis erfolgte im Anschluss die telefonische Befragung der Patienten zum weiteren postoperativen Verlauf. Folgende Daten wurden hierbei erhoben:

- Symptome einer Hypocalcämie > 6 Monate postoperativ - ja (Tetanien / Sensibilitätsstörungen / Parästhesien Finger) /nein
- substituionspflichtige Hypocalcämie > 6 Monate postoperativ - ja/nein
- permanente Heiserkeit > 6 Monate postoperativ - ja/nein
- erneute laryngoskopische Untersuchung
- logopädische Nachbehandlung postoperativ - ja/nein

Alle Parameter wurden konsekutiv und in nummerisch pseudonymisierter Form in einer extra hierfür erstellten Datenbank (Microsoft Excel 2008 ©) erfasst.

Die chirurgischen Prozeduren wurden verschiedenen Kategorien zugeordnet:  
- primär totale Thyreoidektomie (komplette Entfernung der Schilddrüse ohne

vorherigen Eingriff)

- Hemithyreoidektomie (vollständige Entfernung des rechten oder linken Schilddrüsenlappens)
- Komplettierungseingriff zur totalen Thyreoidektomie nach Hemithyreoidektomie
- Komplettierungseingriff zur totalen Thyreoidektomie nach anderen vorangegangenen Schilddrüseneingriffen

Bezüglich komplettierender Eingriffe zur totalen Thyreoidektomie wurde zwischen vorangegangener Hemithyreoidektomie und "anderen Voreingriffen" unterschieden (hier wurden Enukleationen, subtotale Resektionen und Hemithyreoidektomien mit gleichzeitiger subtotaler Resektion der Gegenseite - OP nach Dunhill - zusammengefasst). Des Weiteren wurden die durchgeführten Lymphknotendissektionen nach jeweiligem Kompartiment gesondert erfasst.

Definition der erfassten postoperativen Komplikationen:

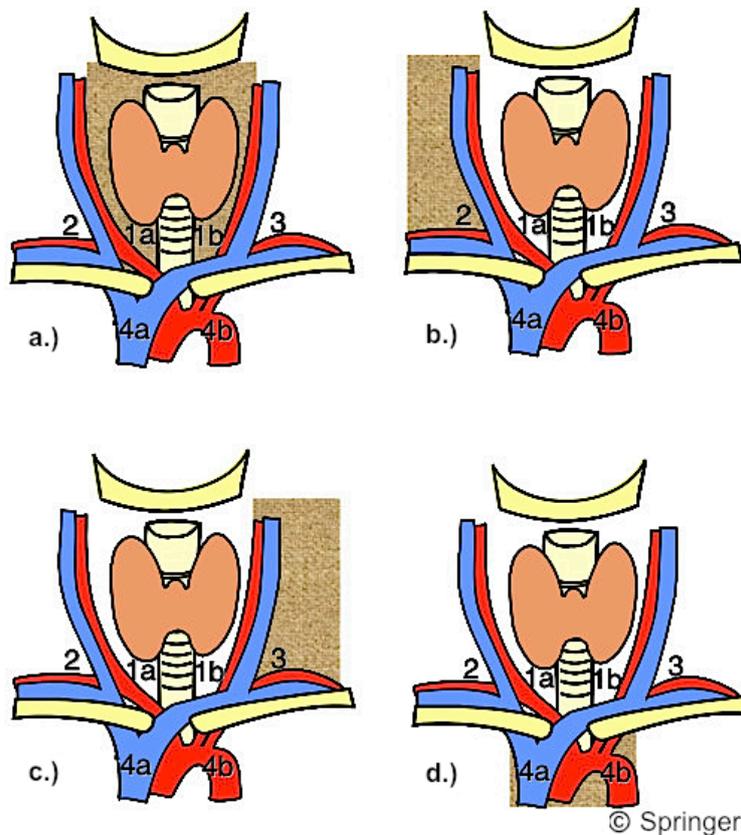
- 1.) Hypocalcämie: Serumcalciumspiegel  $< 2,0$  mmol/L bei gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen (Tetanien, Parästhesien, Sensibilitätsstörungen Finger). Transient: Verschwinden der Symptome zum Ende des sechsten Monats postoperativ. Laborchemisch erniedrigte, aber asymptomatische Fälle, wurden der Vollständigkeit halber mit angegeben. Permanent: Dauerhafte, medikamentöse Substitution bei andernfalls bestehenden Symptomen über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten.
- 2.) Recurrensparese: Alle unmittelbar postoperativ aufgetretenen Stimmveränderungen bzw. Heiserkeitszustände sowohl mit, als auch ohne nachgewiesene Minderbeweglichkeit der Stimmbänder, bis zu deren Verschwinden oder Vorliegen eines gegenteiligen laryngoskopischen Befundes. Transient: Verschwinden der Symptome bis zum Ende des sechsten Monats postoperativ. Permanent: Symptome über den sechsten Monat hinaus bestehend. In diesem Fall wurde die mutmaßliche Stimmbandlähmung laryngoskopisch gesichert. War bereits präoperativ

eine ein- oder beidseitige Recurrensparese bekannt, so wurde diese zwar erfasst, jedoch nicht in die Statistik miteinbezogen. Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Laryngoskopie zur Beurteilung der Stimmklappenbeweglichkeit durchgeführt.

- 3.) Therapiebedürftige, postoperative Blutung: Alle im direkten postoperativen Verlauf aufgetretene Blutungen, welche einer chirurgischen Revision zur Blutstillung bzw. Hämatomausräumung bedurften.

Besonderes Augenmerk wurde auf den Vergleich der durchgeführten Operationen mit den aktuellen S2k-Leitlinien der DGAV gelegt. Hierzu wurde jeder einzelne Fall mit der Frage gesichtet, ob das Eingriffsausmaß (Schilddrüsenresektion, Lymphknotendissektion) bezogen auf das Tumorstadium, den Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung einer Leitlinien-konformen Behandlung entsprach. Wenn gemessen an der neuen S2k-Leitlinie zu radikal operiert wurde (unnötige Lymphknotendissektionen, Resektionsausmaß der Schilddrüse zu groß), so wurde dies als "Overtreatment" definiert. Ein chirurgisch nicht ausreichendes Vorgehen wurde als "Undertreatment" definiert.

Sowohl alte als auch neue Leitlinie beziehen sich dabei auf die Lymphknotenkompartimentklassifikation nach Dralle [80, 81], mit der die eindeutige Seitenzuordnung der betroffenen Lymphknoten möglich ist (siehe dazu Abb. 3).



**Abb. 3:** Kompartimentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom  
 a.) Zentrales (Kompartiment-1a, rechts; Kompartiment-1b, links), b.) rechts-zervikolaterales (Kompartiment-2), c.) links-zervikolaterales (Kompartiment-3), d.) infrabrachiocephales Kompartiment des oberen Mediastinums (Kompartiment-4a, rechts; Kompartiment-4b, links)

## 2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden das Programm "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS ©) sowie "Graph Pad Prism ©" genutzt, für die Erstellung der in dieser Arbeit gezeigten Diagramme und Tabellen zudem Microsoft Excel 2008 ©, Microsoft Word 2008 ©.

Stetig intervallskalierte Variablen wurden nach Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum aufgeschlüsselt. Bei nominalskalierten, unabhängigen, unverbundenen Variablen kam als statistisches Testverfahren der exakte Test

nach Fisher (zweiseitig) zum Einsatz. Die hierzu notwendige, zu widerlegende Nullhypothese (H<sub>0</sub>) lautete: "Die Variable hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit der jeweiligen Komplikation." Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Zudem wurde die Odds-Ratio berechnet. Im Rahmen der Diskussion wurde nur bei Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes Bezug auf die Odds Ratio genommen. Die vollständigen Kontingenztabellen des exakten Tests nach Fisher, inklusive Odds Ratio, finden sich im Anhang der vorliegenden Arbeit. Um eine korrekte statistische Berechnung zu gewährleisten, wurden die jeweiligen Schnittmengen bei Komplikationen mit transientem sowie permanentem Auftreten in Gänze von den Kontrollgruppen abgezogen (so wurden beispielsweise "transiente Recurrensparesen" nicht ebenso als "keine permanente Recurrensparese" gewertet).

# 3 ERGEBNISSE

---

## 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

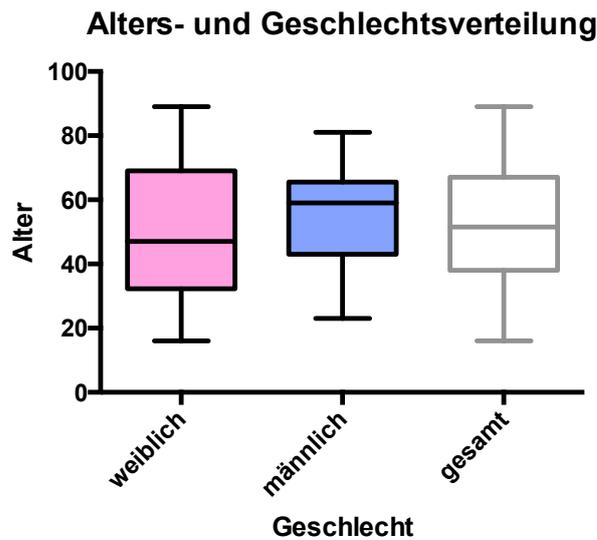
Im Beobachtungszeitraum zwischen Januar 2005 und April 2013 ergab sich am Universitätsklinikum Tübingen für die wegen eines Karzinoms an der Schilddrüse operierten 108 Patienten eine Geschlechtsverteilung von 64 Frauen (59,3%) und 44 Männern (40,7%). Bezüglich der Altersverteilung fand sich zum Operationszeitpunkt ein Durchschnitt von 51,75 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 17,89$  Jahren und einem Median von 51,5 bei Betrachtung des Gesamtkollektivs. Das minimale Patientenalter betrug 16 und das maximale Alter 89 Jahre. Siehe Tabelle 3.

**Tab. 3:** Alters- und Geschlechtsverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Alter: Durchschnitt ( $\emptyset$ ), Standardabweichung ( $\pm$ ), Min - Max in Jahren (Rng.),  $X_m$  Median;  
Geschlecht: Anzahl + Häufigkeiten in %

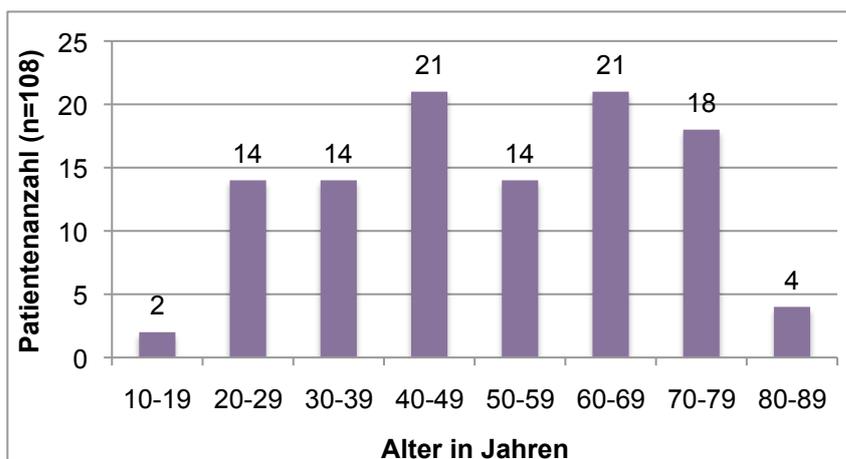
Alter	Geschlecht	
	weiblich	männlich
$\emptyset$ 51,75 $\pm 17,89$	64 (59,3%)	44 (40,7%)
Rng. 16 - 89 J. $X_m$ 51,5		

Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 50 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 19,41$  Jahren und einem Median von 47 Jahren. Die jüngste Patientin war 16 Jahre und die älteste Patientin 89 Jahre alt. Bei den Männern betrug das Durchschnittsalter 54,2 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 15,3$  und einem Median von 59 Jahren. Hier war der jüngste Patient 23 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Siehe Abb. 4.



**Abb. 4:** Box-Plot der Alters- und Geschlechtsverteilung

Im beobachteten Gesamtkollektiv zeigte sich bei Einteilung der Häufigkeiten nach Lebensdekaden eine Zunahme des Auftretens von Schilddrüsenkarzinomen ab der fünften Lebensdekade bis Ende der achten Lebensdekade. Dabei traten im Bereich vom 40.- 49. Lebensjahr und im Bereich vom 60.- 69. Lebensjahr Häufigkeitsspitzen auf. Während sich vom 70.- 79. Lebensjahr noch ein hoher Anteil an Karzinomen zeigte, kam es ab dem 80. Lebensjahr zu einer deutlichen Abnahme der Inzidenz. Siehe Abbildung 5.



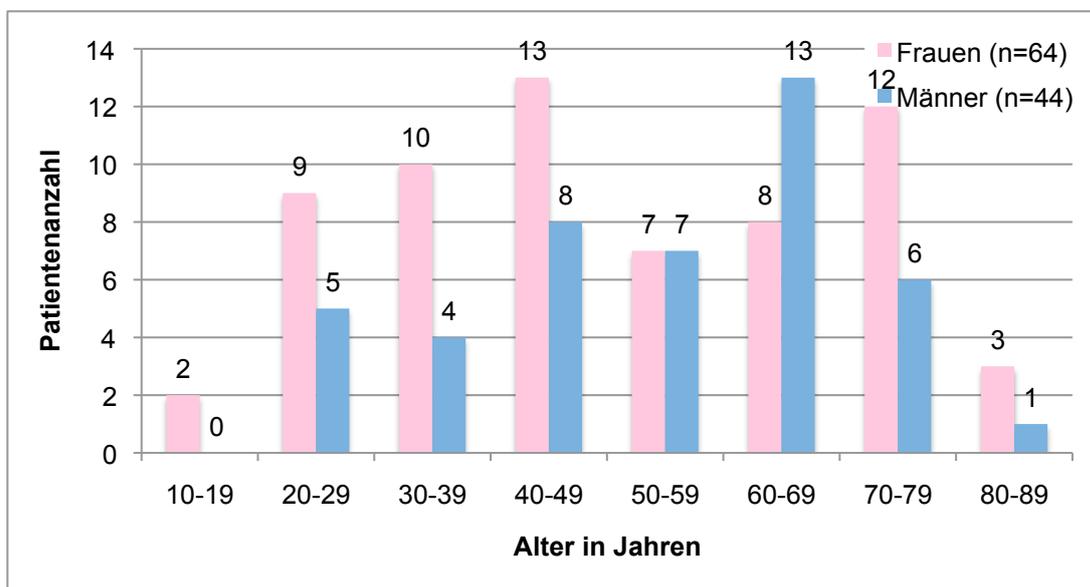
**Abb. 5:** Altersverteilung der erfassten Schilddrüsenkarzinome gesamt

Es bestanden Unterschiede in den Altersverteilungen bezogen auf die histologischen Subtypen. Papilläre Karzinome traten mit relativ gleichbleibender Häufigkeit zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr auf. Follikuläre Karzinome fanden sich zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr und gehäuft vom 60. bis 79. Lebensjahr. Siehe Tab. 4.

**Tab. 4:** Altersverteilung nach histologischem Subtyp

<b>n = 108</b>	<b>10-19</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>	<b>80-89</b>
<b>papillär (PTMC/PTC)</b>	1	13	12	16	11	13	11	1
<b>follikulär (MIFTC/WIFTC)</b>	0	0	1	2	0	4	5	2
<b>gering differenziert (PDC)</b>	0	0	0	0	1	2	0	1
<b>anaplastisch [68]</b>	0	0	0	1	0	2	2	0
<b>medullär (MTC)</b>	1	1	1	2	2	0	0	0

Bei den männlichen Patienten zeigte sich ein konsekutiver Anstieg der Häufigkeit von Karzinomen mit steigendem Lebensalter bis zum Erreichen eines Gipfels während der siebten Lebensdekade - gefolgt von einer Häufigkeitsabnahme. Bei den Patientinnen fand sich hingegen eine zweigipfelige Verteilung des Auftretens von Schilddrüsenkarzinomen mit einem Hoch in der fünften und einem Hoch in der achten Lebensdekade. Siehe Abbildung 6.

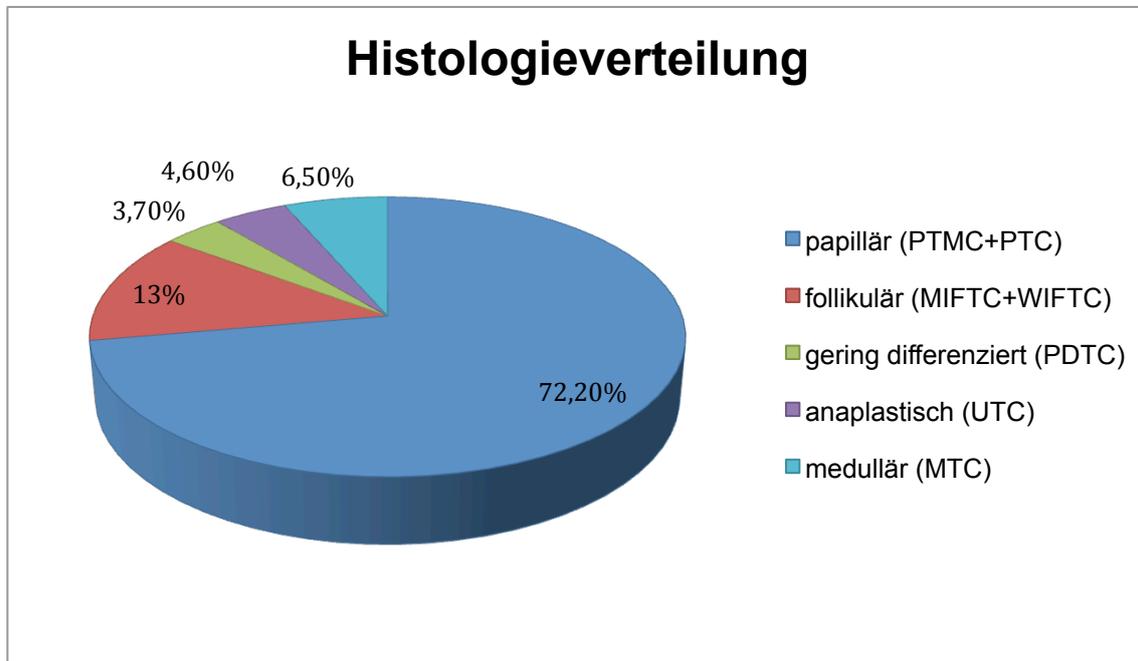


**Abb. 6:** Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Geschlecht

## 3.2 Histologie

Im beobachteten Patientenkollektiv stellten sich nach histologischer Aufarbeitung die papillären Schilddrüsenkarzinome mit  $n=78$  (72,2%) als häufigster Karzinomtyp heraus. Am zweithäufigsten vertreten waren die follikulären Karzinome mit  $n=14$  (13%). Darauf folgten in absteigender Häufigkeit das medulläre Karzinom mit  $n=7$  (6,5%), das anaplastische Karzinom

mit n=5 (4,6%) und zuletzt das gering differenzierte Karzinom mit n=4 (3,7%).  
Siehe Abb. 7.



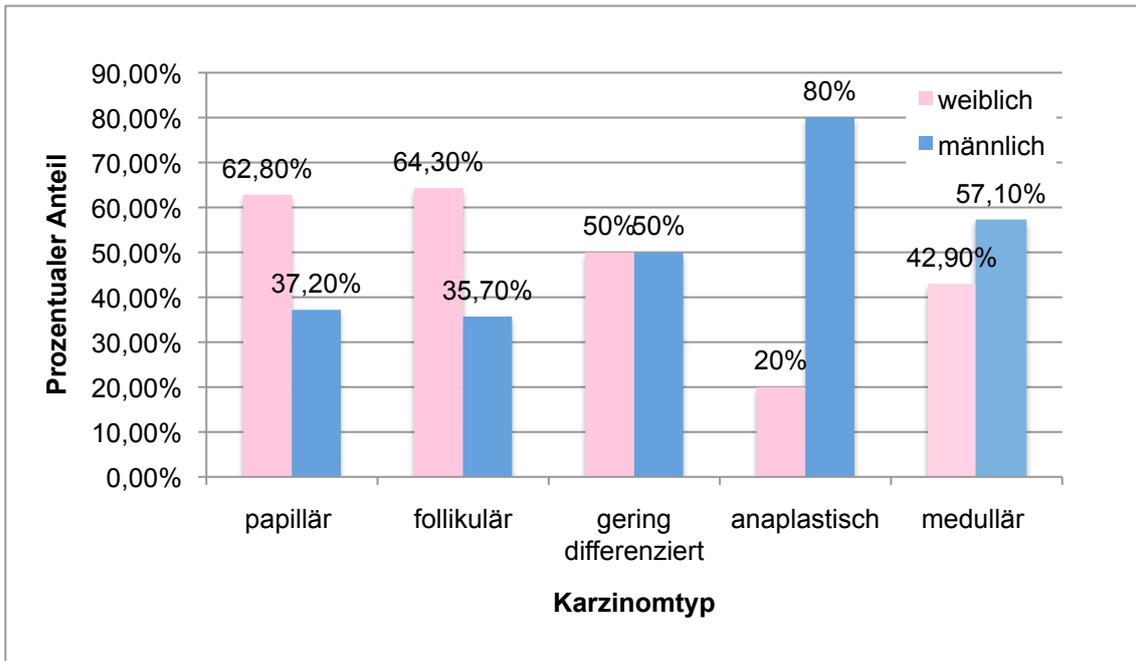
**Abb. 7:** Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Karzinomtypen

Die Gesamtzahl der papillären Karzinome belief sich hierbei auf 78 Fälle. Von diesen entfielen 30 (38,5%) auf papilläre Mikrokarzinome (PTMC). Von den insgesamt 14 diagnostizierten follikulären Karzinomen waren 2 (14,3%) der minimal-invasiven Variante (MIFTC) und 12 (85,7%) der grob-invasiven Variante (WIFTC) zuzurechnen. Siehe Tab. 5.

**Tab. 5:** Karzinomverteilung aufgeschlüsselt nach histologischen Subtypen

	papillär		follikulär		gering differenziert	anaplastisch	medullär
	PTMC	PTC	MIFTC	WIFTC	PDTC	UTC	MTC
<b>Fälle</b> (n = 108)	30	48	2	12	4	5	7
<b>Prozent</b>	38,5%	61,5%	14,3%	85,7%	3,7%	4,6%	6,5%
<b>Summe</b>	72,2% (n = 78)		13% (n = 14)		3,7% (n = 4)	4,6% (n = 5)	6,5% (n = 7)

Für papilläre und follikuläre Karzinome ergab sich eine prozentual weitgehend ähnliche Verteilung zwischen den Geschlechtern. Sie lag für papilläre Karzinome bei n=49 (62,8%) bzw. für follikuläre Karzinome bei n=9 (64,3%) für Frauen und n=29 (37,2%) bzw. n=5 (35,7%) für Männer. Zusammen betrachtet bedeutete dies eine Verteilung von n=58 Frauen (63%) zu n=34 Männern (37%) für differenzierte Schilddrüsenkarzinome (1,7 : 1). Bei den gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hielt sich das Geschlechterverhältnis mit n=2 (50%) Frauen und n=2 (50%) Männern die Waage (1 : 1). Anaplastische Karzinome betrafen dagegen mit n=4 (80%) zu n=1 (20%) hauptsächlich das männliche Geschlecht (4 : 1). Die medullären Karzinome schließlich wiesen eine Verteilung von n=4 (57,1%) bei den Männern zu n=3 (42,9%) bei den Frauen auf (1,3 : 1). Siehe Abb. 8.



**Abb. 8:** Verhältnis von Geschlecht zu histologischem Typ

### 3.3 Chirurgische Eingriffe

Im beobachteten Zeitraum wurde in 78 Fällen eine primär, totale Thyreoidektomie durchgeführt - entsprechend einem Anteil von 72,2% am Gesamtkollektiv. Zwei Patienten wurden durch primäre Hemithyreoidektomien behandelt (1,9%) und insgesamt 28 mal wurden komplettierende Re-Eingriffe zur totalen Thyreoidektomie nach bestehenden Voreingriffen durchgeführt (25,9%). Siehe Tab. 6.

**Tab. 6:** Verteilung der chirurgischen Eingriffe

(n=108)	primär totale Thyreoidektomie	Hemi-Thyreoidektomie	Komplettierung zu totaler Thyreoidektomie nach Hemithyreoidektomie	andere Komplettierungen zu totaler Thyreoidektomie	Summe
<b>Anzahl</b>	78	2	7	21	108
<b>Anteil %</b>	72,2%	1,9%	6,5%	19,4%	100%

Insgesamt wurde bei 68 Patienten zusätzlich eine Lymphknotendissektion durchgeführt. Die Lymphknoten des zentralen Kompartments rechts (1a) wurden dabei 61 mal und die des zentralen Kompartments links (1b) 63 mal ausgeräumt, was einem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv von 56,5% bzw. 58,3% entsprach. Die rechts-zervikolaterale Lymphknotendissektion (2) wurde 27 mal (25%) und die links-zervikolaterale Dissektion [82] wurde 11 mal (10,2%) durchgeführt. Siehe Tab. 7.

**Tab. 7:** Verteilung der Lymphknotendissektionen nach Kompartment

(n=108)	Kompartmentdissektion				
	1a	1b	2	3	4a + 4b
<b>Anzahl</b>	61	63	27	11	0
<b>Anteil %</b>	56,5%	58,3%	25%	10,2%	0%

Setzte man den histologischen Tumortyp zur operativen Prozedur ins Verhältnis, ergab sich im betrachteten Kollektiv folgendes Bild: die primär totale Thyreoidektomie wurde bei papillären Karzinomen 60 mal durchgeführt -

hiervon 25 mal im Falle papillärer Mikrokarzinome (PTMC). Die follikuläre Karzinomvariante wurde insgesamt 8 mal der primär totalen Thyreoidektomie zugeführt - 1 mal bei minimal-invasiv (MIFTC) und 8 mal bei grob-invasiv (WIFTC) wachsender Variante. Des Weiteren wurden gering differenzierte Karzinome (PDTC) 3 mal, anaplastische Karzinome [68] 3 mal und medulläre Karzinome (MTC) 4 mal auf diese Weise therapiert.

Die Hemithyreoidektomie als alleiniger Eingriff erfolgte in nur 2 Fällen - 1 mal bei Vorliegen eines papillären Mikrokarzinoms und 1 mal im Falle eines anaplastischen Karzinoms.

Komplettierungsoperationen zur totalen Thyreoidektomie nach vorheriger Hemithyreoidektomie wurden zusammen 7 mal vollzogen. 1 mal im Rahmen eines papillären Mikrokarzinoms, 3 mal bei einem papillären Karzinom mit einem Durchmesser von  $> 1\text{cm}$  (PTC), 1 mal bei einem grob invasiv wachsenden follikulären Karzinom und 2 mal bei einem medullären Karzinom. Komplettierungseingriffe nach anderen thyroidalen Voroperationen erfolgten insgesamt 21 mal. Dabei 3 mal beim PTMC, 10 mal beim PTC, 1 mal beim MIFTC, 4 mal beim WIFTC sowie jeweils 1 mal bei Vorliegen eines PDTC, UTC und MTC.

Im Falle eines papillären Mikrokarzinoms wurde das zentrale Kompartiment rechts (1a) 7 mal, das zentrale Kompartiment links (1b) ebenfalls 7 mal und das rechts-zervikolaterale Kompartiment (2) 2 mal disseziert.

Die meisten Lymphknotendissektionen wurden im Falle von papillären Karzinomen mit Durchmessern  $> 1\text{cm}$  (PTC) durchgeführt, Kompartiment 1a davon 39 mal, Kompartiment 1b 40 mal, Kompartiment 2 zusammen 14 mal und Kompartiment 3 insgesamt 7 mal.

Minimal-invasive follikuläre Karzinome wurden im beobachteten Zeitraum als einziger Tumortyp nie einer Kompartimentdissektion unterzogen.

Bei der grob-invasiven Variante des follikulären Karzinoms erfolgte die Ausräumung in Kompartiment 1a und 1b jeweils 7 mal. In 4 Fällen wurde zudem Kompartiment 2 und in 2 Fällen Kompartiment 3 disseziert. Siehe Tab. 8.

**Tab. 8:** Chirurgische Eingriffe in Relation zum histologischen Typ

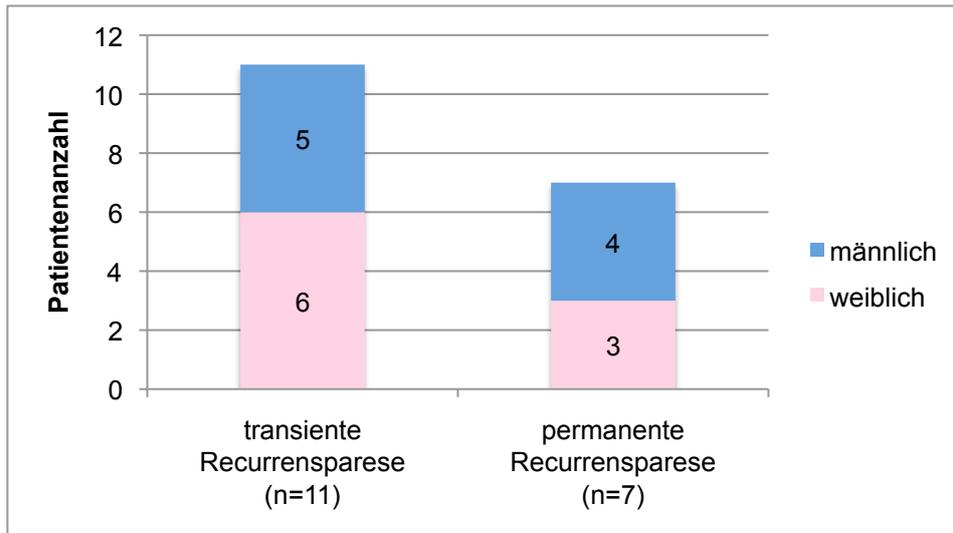
Tumorart (histologisch)		primär totale Thyreoidektomie	Hemi- Thyreoidektomie	Komplettierung zu totaler Thyreoidektomie nach Hemithyreoidektomie	andere Komplettierungen zu totaler Thyreoidektomie	Kompartimentdissektion				
						1a	1b	2	3	4a + 4b
papillär	PTMC	25	1	1	3	7	7	2	0	0
	PTC	35	0	3	10	39	40	14	7	0
follikulär	MIFTC	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	WIFTC	7	0	1	4	7	7	4	2	0
gering differenziert (PDTC)		3	0	0	1	1	1	0	0	0
anaplastisch [68]		3	1	0	1	3	3	2	2	0
medullär (MTC)		4	0	2	1	4	5	5	5	0

### 3.4 Komplikationen

Elf der 108 Patienten waren zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung bereits verstorben, wobei jedoch auch bei diesen Fällen eine volle Evaluation durch nächste Angehörige möglich war.

### 3.4.1 Recurrensparese

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 11 Patienten eine vorübergehende bzw. transiente Beeinträchtigung der Stimme beobachtet, was einem Anteil am Gesamtkollektiv von 10,2% entsprach. Davon waren sechs Patienten/-innen weiblich und fünf männlich (w:m = 6:5). Bei sechs dieser Patienten wurde primär die totale Thyreoidektomie durchgeführt, bei drei Patienten die Komplettierung zu totaler Thyreoidektomie nach Hemithyreoidektomie und bei zwei Patienten die Komplettierungsoperation nach anderen Voreingriffen. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Eingriffe sieben mal das zentrale Lymphknotenkompartiment sowohl links als auch rechts (1a + 1b), sowie zwei mal das rechts-zervikolaterale (2) und zwei mal das links-zervikolaterale [82] Kompartiment disseziert. Eine permanente Schädigung konnte in sieben Fälle nachgewiesen werden, was wiederum einem Anteil von 6,5% entsprach. In drei Fällen waren dies Frauen und in vier Fällen Männer (w:m = 3:4). Hierbei wurde in zwei Fällen die primär totale Thyreoidektomie, in einem Fall die Komplettierung nach Hemithyreoidektomie und in vier Fällen die Komplettierung nach anderen Voreingriffen durchgeführt. Vier mal wurden dabei beide zentralen Kompartimente (1a + 1b), drei mal das rechts-zervikolaterale (2) und zwei mal das links-zervikolaterale [82] Kompartiment ausgeräumt. Alle permanenten Paresen traten einseitig auf. Bei einem Patienten bestand bereits präoperativ eine einseitige Recurrensparese bei Tumordinfiltration. Diese wurde nicht in die Statistik mit einbezogen. Siehe Abb. 9.



**Abb. 9:** Verteilung der transienten und permanenten Recurrensparesen nach Geschlecht

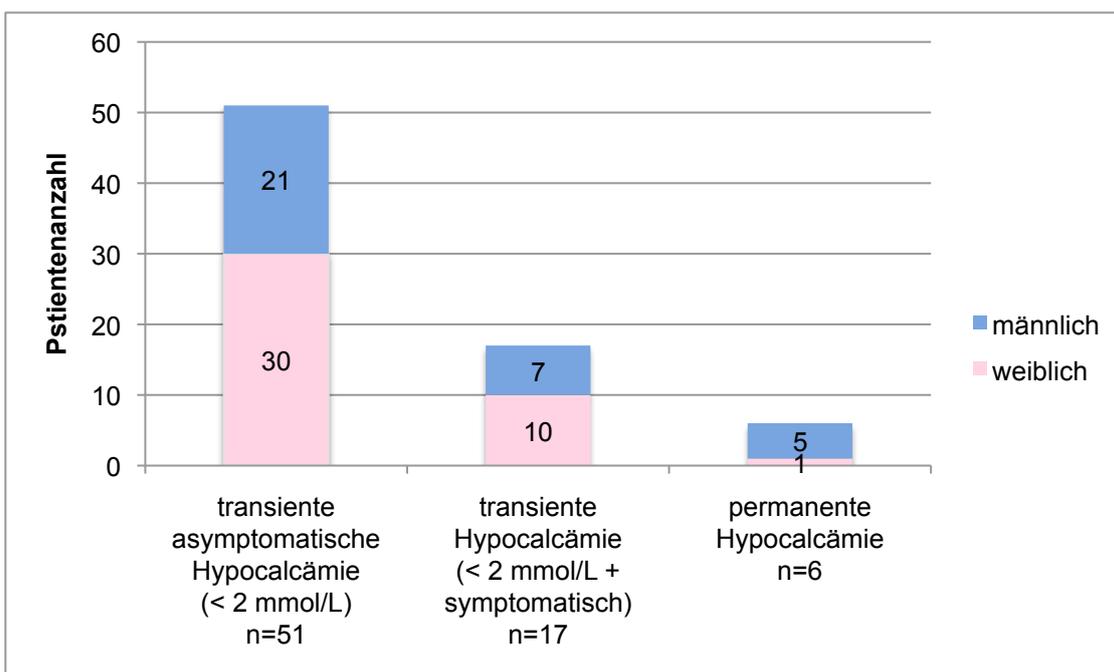
### 3.4.2 Hypocalcämie

Hinsichtlich transienter bzw. permanenter Hypocalcämien ergab sich im beobachteten Kollektiv folgende Verteilung: bei 17 Patienten ließen sich transient erniedrigte Serumcalciumwerte von unter 2 mmol/L, gepaart mit Symptomen einer Hypocalcämie, nachweisen. Damit betrug der prozentuale Anteil der transienten Hypocalcämien am Gesamtkollektiv 15,7%. Hiervon waren zehn weiblichen und sieben männlichen Geschlechts (w:m = 10:7). Dabei wurde bei 11 Patienten die primär totale Thyreoidektomie durchgeführt, bei drei Patienten der Komplettierungseingriff zur totalen Thyreoidektomie nach Hemithyreoidektomie und bei drei Patienten die Komplettierungsoperation nach anderen Voreingriffen. Darüber hinaus wurde hierbei 15 mal das zentrale Lymphknotenkompartiment sowohl links als auch rechts (1a + 1b), sowie acht mal das rechts-zervikolaterale (2) und vier mal das links-zervikolaterale [82] Kompartiment disseziert.

Bei 51 Patienten (47,2%) konnte eine transiente, asymptomatische Hypocalcämie verzeichnet werden. Das Geschlechterverhältnis belief sich hierbei auf 30 Frauen und 21 Männer (w:m = 3:2,1). Diese asymptomatischen

Fälle wurden in der vorliegenden Arbeit per Definition nicht den Hypocalcämien zugeordnet - die Angabe erfolgt der Vollständigkeit halber und fand in der weiteren statistischen Analyse keine Berücksichtigung.

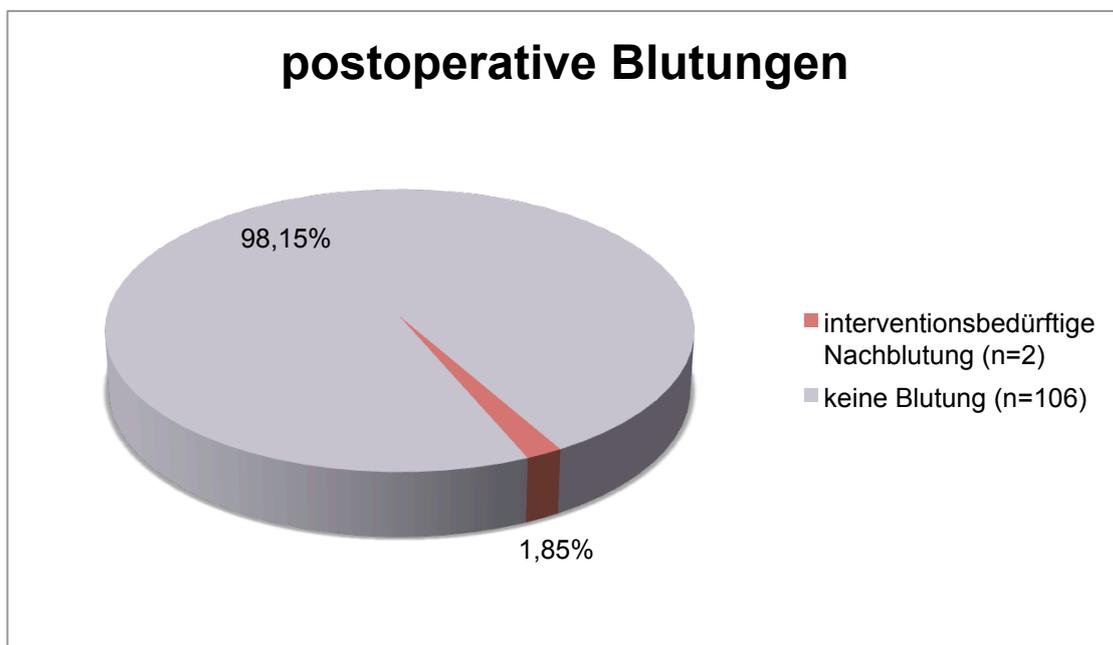
Bei insgesamt 6 Patienten kam es auch nach 6 Monaten postoperativ noch zu Symptomen und laborchemischen Hypocalcämien, wenn keine medikamentöse Substitution erfolgte. Somit ergab sich ein prozentualer Anteil von 5,6% hinsichtlich permanenter Hypocalcämien. Ein Fall war hierbei weiblichen und fünf Fälle männlichen Geschlechts (w:m = 1:5). Davon wurden vier Patienten durch primär totale Thyreoidektomie und zwei Patienten durch die Komplettierung nach anderen Schilddrüseneingriffen therapiert. Zudem wurde jeweils drei mal das zentrale Lymphknotenkompartiment links, das zentrale Kompartiment rechts (1a + 1b), das rechts-zervikolaterale (2) und das links-zervikolaterale [82] Kompartiment ausgeräumt. Siehe Abb. 10.



**Abb. 10:** Verteilung der transienten und permanenten Hypocalcämien nach Geschlecht

### 3.4.3 Blutung

Bei insgesamt 2 der 108 untersuchten Fälle kam es zu einer postoperativen Nachblutung, welche einer chirurgischen Revision bedurfte. Dies entsprach einem Anteil von 1,85%. Beide waren weiblichen Geschlechts (w:m = 2:0) und traten nach erfolgter primär totaler Thyreoidektomie auf. In einem der beiden Fälle wurde zeitgleich beidseits das zentrale Lymphknotenkompartiment (1a + 1b) ausgeräumt. Siehe Abb. 11.

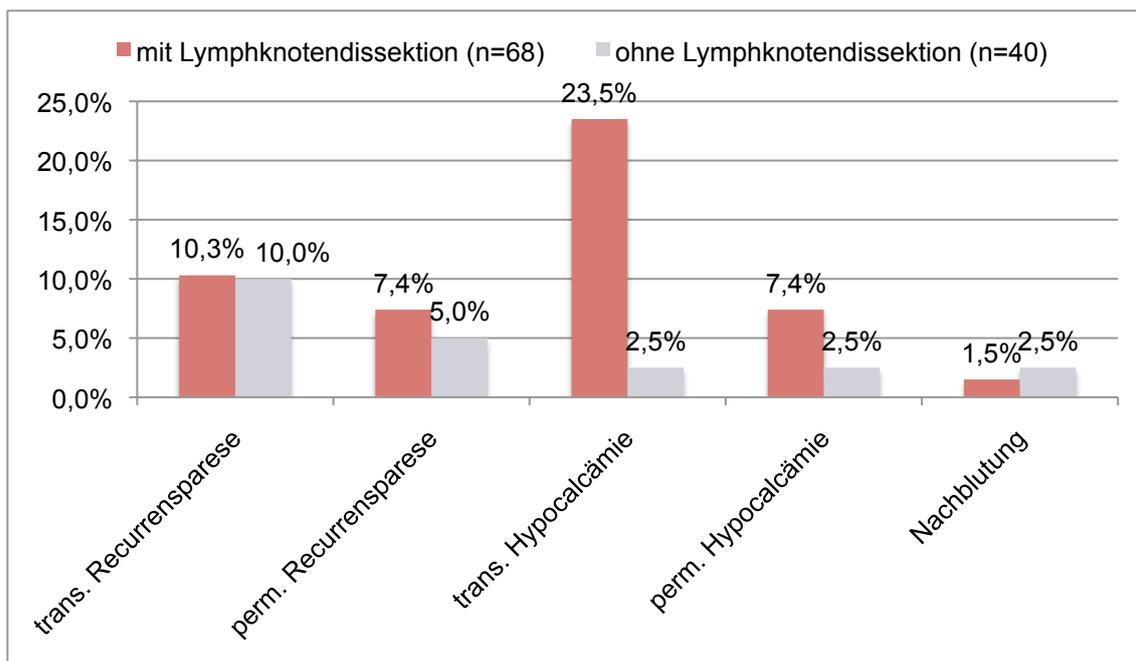


**Abb. 11:** Verteilung interventionsbedürftiger Nachblutungen

### 3.4.4 Komplikationsraten mit und ohne Lymphknotendisektion

Setzte man die Eingriffe mit Lymphknotendisektion und die Eingriffe ohne Disektion hinsichtlich der verschiedenen Komplikationen ins Verhältnis, ergab sich folgende Verteilung: von den 11 nachgewiesenen transienten Recurrensparesen entfielen sieben Fälle auf die Eingriffe mit Disektion und

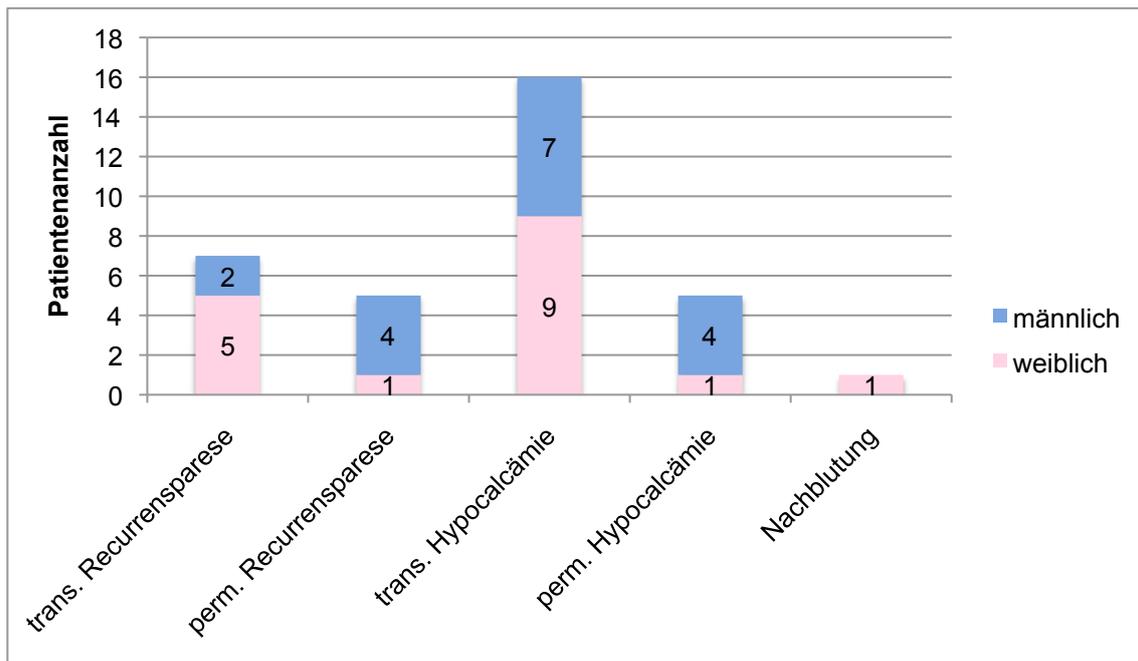
vier Fälle auf diejenigen ohne Dissektion - entsprechend einem jeweiligen prozentualen Anteil von 10,3% bzw. 10%, ( $p = 1,000$ ), OR 1,1. Die sieben beobachteten permanenten Recurrensparesen verteilten sich mit fünf Fällen auf die Eingriffe mit und zwei Fällen auf die ohne Dissektion. Dies ergab einen Anteil von 7,4% bzw. 5%, ( $p = 1,000$ ), OR 1,5. 16 der 17 transienten Hypocalcämien traten bei Patienten mit Lymphknotendissektion, respektive eine bei einem Patienten ohne Dissektion auf - prozentualer Anteil hierbei 23,5% bzw. 2,5%, ( $p < 0,01$ ), OR 12,9. Hinsichtlich der sechs Fälle permanenter Hypocalcämien ergab sich eine Verteilung von fünf Fällen mit und einem Fall ohne Lymphknotendissektion - prozentuale Häufigkeit 7,4% und 2,5%, ( $p = 0,232$ ), OR 4,0. Ausgeglichen verteilten sich die 2 revisionsbedürftigen Nachblutungen auf einen Fall mit (1,5%) und einen Fall ohne Dissektion (2,5%), ( $p = 1,000$ ), OR 0,6. Siehe Abb. 12.



**Abb. 12:** Vergleich der Komplikationsraten mit und ohne Lymphknotendissektion

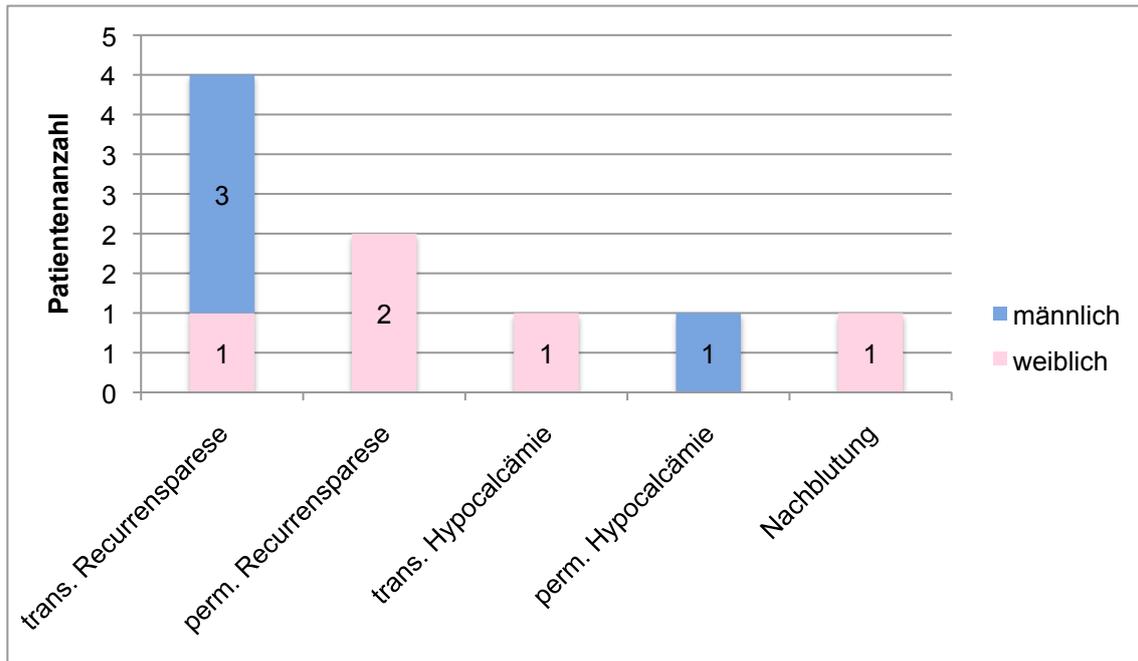
Setzte man die Komplikationen bei Eingriffen mit Lymphknotendissektion weiter ins Verhältnis zum Geschlecht, ergab sich folgendes Bild: hinsichtlich der sieben transienten Recurrensparesen ließ sich eine Verteilung von weiblich zu männlich von 5 : 2 bestimmen. Bei den fünf permanenten Recurrensparesen

traten eine bei einer Frau und vier bei Männern auf (w:m = 1:4). In neun Fällen waren Frauen und in sieben Fällen Männer von einer transienten Hypocalcämie betroffen (w:m = 9:7). Permanent stellte sich die Hypocalcämie bei einer Frau und bei vier Männern heraus (w:m = 1:4). Die einzige Nachblutung bei Eingriffen mit Lymphknotendissektion wurde im vorliegenden Kollektiv bei einer Frau beobachtet. Siehe Abb. 13.



**Abb. 13:** Aufschlüsselung der Komplikationsraten mit Lymphknotendissektion nach Geschlecht

Verfuhr man in gleicher Weise bei komplikationsträchtigen Eingriffen ohne Lymphknotendissektion, fanden sich unter den vier transienten Recurrensparesen eine Frau und drei Männer (w:m = 1:3). Permanente Recurrensparesen betrafen zwei Frauen, transiente Hypocalcämien eine Frau. Als permanent musste die Hypocalcämie bei einem Mann deklariert werden. Des Weiteren trat auch hier die einzige revisionsbedürftige Nachblutung bei einer Frau auf. Siehe Abb. 14.

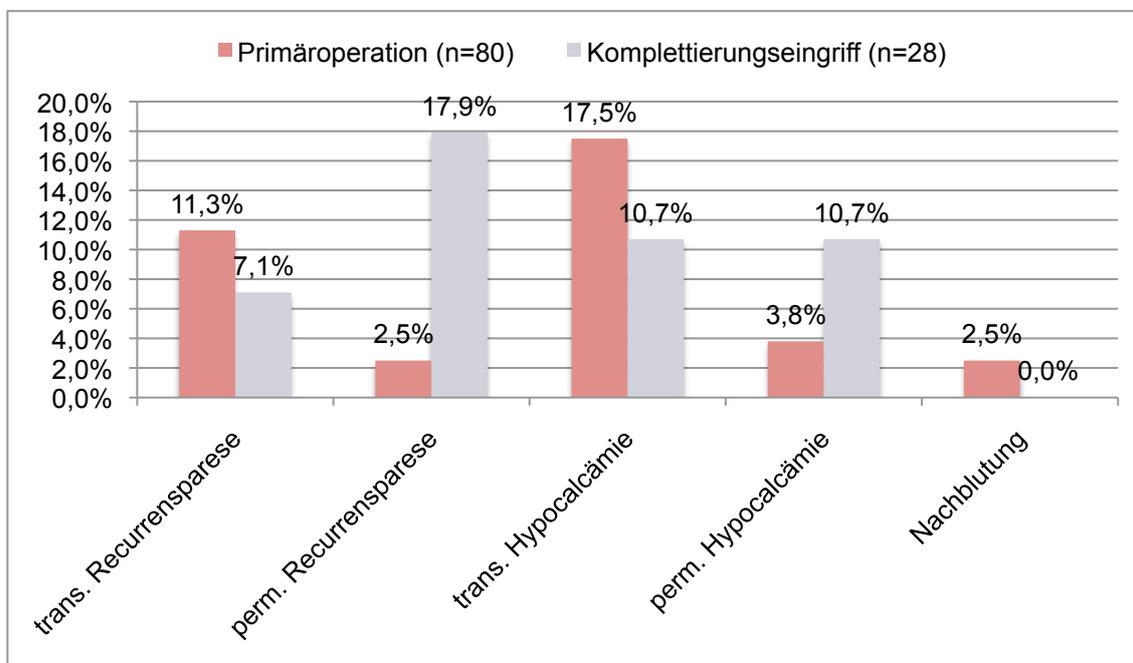


**Abb. 14:** Aufschlüsselung der Komplikationsraten ohne Lymphknotendisektion nach Geschlecht

### 3.4.5 Komplikationsraten bei Primäroperationen und Komplettierungseingriffen

Wie bereits erwähnt, wurden im beobachteten Kollektiv 80 Primäroperationen und 28 Komplettierungseingriffe durchgeführt. Setzte man diese in Relation zum Auftreten postoperativer Komplikationen, ergab sich folgende Verteilung: bei neun primär operierten und bei zwei komplettierend operierten Patienten trat eine transiente Recurrensparese auf - entsprechend einem prozentualen Anteil von 11,3% bzw. 7,1%, ( $p = 1,000$ ), OR 1,4. Bei zwei Patienten mit Primäroperation und bei fünf Patienten mit Komplettierungseingriff bestand die Recurrensparese permanent fort - respektive 2,5% bzw. 17,9%, ( $p < 0,05$ ), OR 0,14. In 14 Fällen bei Primäroperation und in drei Fällen bei Komplettierungseingriff kam es zu einer transienten Hypocalcämie - d.h. 17,5% bzw. 10,7%, ( $p = 0,554$ ), OR 1,6. Sowohl bei Primäroperation als auch bei Komplettierungseingriffen traten je drei Fälle einer permanenten Hypocalcämie auf - dies entsprach einem Verhältnis von 3,8% zur 10,7%, ( $p = 0,346$ ), OR 0,3.

Die beobachteten Nachblutungen traten beide im Rahmen der Primäroperationen auf - entsprechend 2,5% der 80 Fälle, ( $p = 1,000$ ), OR 1,8. Siehe Abb. 15.

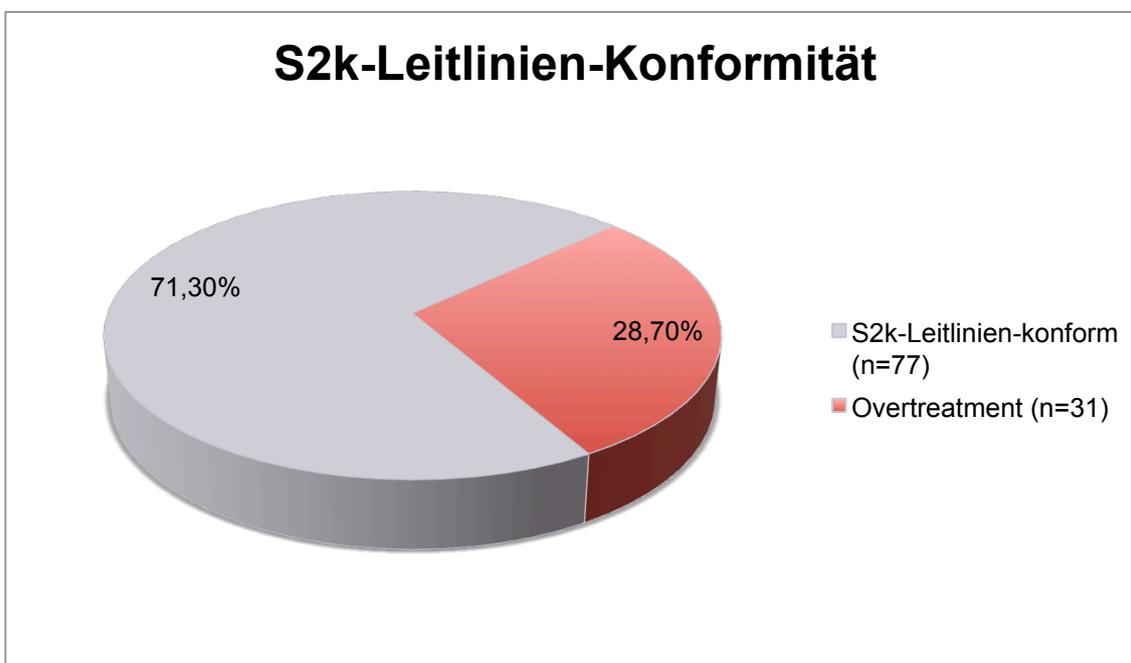


**Abb. 15:** Prozentualer Anteil der Komplikationsraten an den durchgeführten Primär- bzw. Komplettierungseingriffen

### 3.5 Overtreatment / Undertreatment

Betrachtete man die Empfehlungen der neuen S2k-Leitlinie zur Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen und verglich diese mit den im beobachteten Kollektiv durchgeführten Eingriffen, ergab sich folgendes Bild: bei 77 (71,3%) der 108 behandelten Patienten konnte hinsichtlich des Ausmaßes der Schilddrüsenresektion und Lymphknotenkompartimentdissektion eine Behandlung entsprechend der neuen Leitlinie festgestellt werden. Bei den restlichen 31 Fällen (28,7%) konnte entweder bezüglich des Resektionsausmaßes oder der Lymphknotenkompartimentdissektion ein

Overtreatment nachgewiesen werden. Ein undertreatment wurde in keinem Fall beobachtet. Siehe Abb. 16.



**Abb. 16:** Verteilung der gemäß der S2k-Leitlinie konform bzw. nicht konform therapierten Fälle

Es folgt die genauere Aufschlüsselung der 31 Patienten bei denen, gemessen an der neuen S2k-Leitlinie, eine Übertherapie stattfand.

In nur einem Fall wurde ein Overtreatment gesichert, das sich auf das eigentliche Ausmaß der Schilddrüsenresektion bezog. Hierbei wurde, auf Grund eines positiven Schnellschnitts, bei einem papillärem Mikrokarzinom (PTMC) statt einer Hemithyreoidektomie die totale Thyreoidektomie durchgeführt.

Insgesamt wurde bei 6 von 30 Patienten (20%) mit einem PTMC übertherapiert. Wie bereits erwähnt wurde einmal anstatt nur einseitig zu resezieren, die komplette Schilddrüse entfernt. Zudem wurden fünf mal unnötigerweise die beiden zentralen Lymphknotenkompartimente (1a + 1b) entfernt - einmal unter Mitnahme des rechts-zervikolateralen Kompartiments (2). Bei den papillären Karzinomen (PTC) wurde in 17 von 48 Fällen (35,4%) übertherapiert. Dabei 16 mal durch Dissektion der beiden zentralen Kompartimente, sowie einmal durch Dissektion des links-zervikolateralen Kompartiments [82].

Die beiden Fälle eines minimal invasiv wachsenden, follikulären Karzinoms (MIFTC) wurden konform der neuen Leitlinie behandelt. Die grob invasiv wachsende Variante der follikulären Karzinome (WIFTC) wurde in 5 von 12 Fällen (41,7%) übertherapiert. In 4 Fällen wurden dabei unnötigerweise die beiden zentralen Lymphknotenkompartimente (1a + 1b) entfernt. In einem Fall die beiden zentralen Lymphknotenkompartimente (1a + 1b) und zusätzlich das rechts-zervikolaterale (2) und das links-zervikolaterale Kompartiment [82].

Betrachtete man die gering differenzierten Karzinome (PDTC) fand in einem von 4 Fällen (25%) ein Overtreatment statt. Dieses bestand in der Dissektion der beiden zentralen Lymphknotenkompartimente (1a + 1b).

Alle 5 Fälle von anaplastischen Karzinomen [68] wurden gemessen an den Empfehlungen der neuen Leitlinie korrekt therapiert.

Bei den medullären Karzinomen (MTC) konnte in 2 von 7 Fällen (28,6%) ein Overtreatment festgestellt werden. Bei nicht erhöhten Kalzitininwerten wurde dabei in einem Fall eine prophylaktische, beidseitige zentrale (1a + 1b) und zervikolaterale (2 + 3) Kompartimentdissektion durchgeführt. Im anderen beobachteten Fall wurde bei einem moderat erhöhten Kalzitininwert von 41 pg/ml unnötigerweise das kontralaterale, links-zervikolaterale [82] Kompartiment mit disseziert. Siehe Tab. 9.

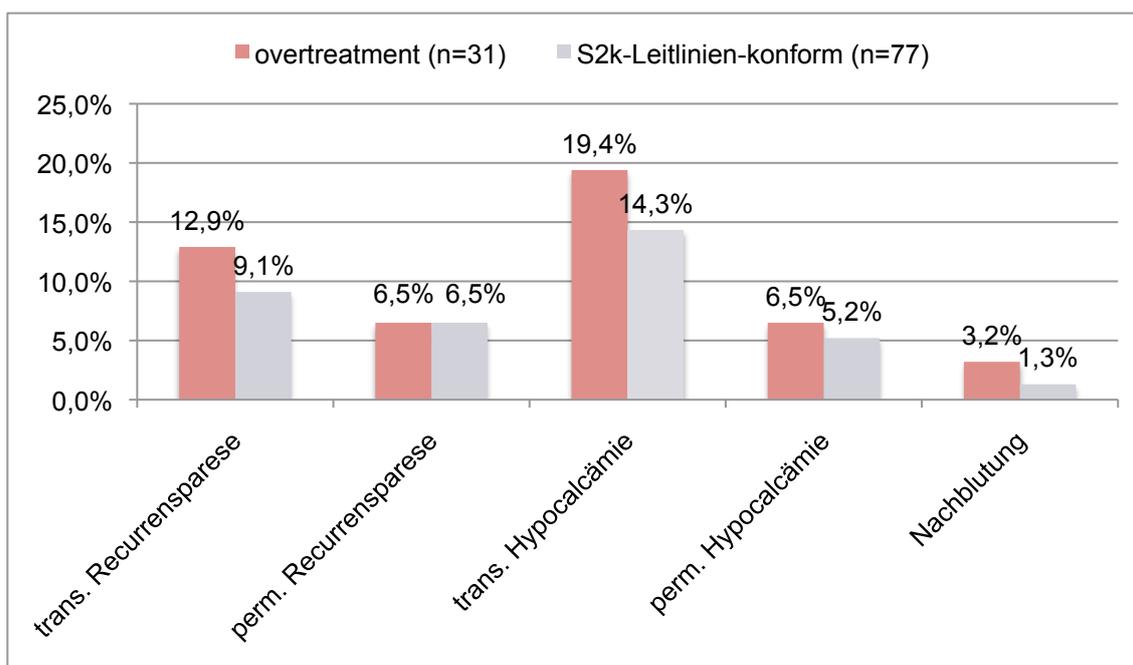
**Tab. 9:** Spezifizierung des Overtreatments und Aufschlüsselung nach Tumortyp

Tumortyp (histologisch)		Anzahl gesamt	overtreatment	Spezifizierung des overtreatments			
				totale Thyreoidektomie statt Hemithyreoidektomie	LK- Dissektion Kompartment 1a + 1b	LK- Dissektion Kompartment 2	LK- Dissektion Kompartment 3
papillär	PTMC	30	6 (20%)	1	5	1	0
	PTC	48	17 (35,4%)	0	16	0	1
follikulär	MIFTC	2	0	0	0	0	0
	WIFTC	12	5 (41,7%)	0	5	1	1
gering differenziert (PDTC)		4	1 (25%)	0	1	0	0
anaplastisch [68]		5	0	0	0	0	0
medullär (MTC)		7	2 (28,6%)	0	1	1	2

In 21 Fällen wurde auf Grund initialer Operationsindikation einer Struma nodosa / multinodosa die totale Thyreoidektomie durchgeführt und postoperativ das Karzinom gesichert - in diesen Fällen wäre vom onkologischen Standpunkt aus die Hemithyreoidektomie nach neuer S2k-Leitlinie ausreichend gewesen. Selbstverständlich wurden diese Eingriffe jedoch nicht als Overtreatment gewertet.

Setzte man die 31 übertherapierten bzw. 77 S2k-Leitlinien-konform therapierten Fälle ins Verhältnis zur Komplikationsinzidenz, ließen sich folgende Beobachtungen machen: vier der 31 übertherapierten Patienten (12,9%) wiesen eine transiente Recurrensparese auf, während auf Seiten der S2k-Leitlinien-konform behandelten Patienten sieben von 77 (9,1%) betroffen waren, ( $p = 0,725$ ), OR 1,5. Zwei der übertherapierten (6,5%) bzw. fünf (6,5%) der konform behandelten Patienten erlitten eine permanente Recurrensparese, ( $p = 1,000$ ), OR 1,0. Bei sechs übertherapierten (19,4%) und bei 11 konform behandelten (14,3%) Patienten wurde eine transiente Hypocalcämie

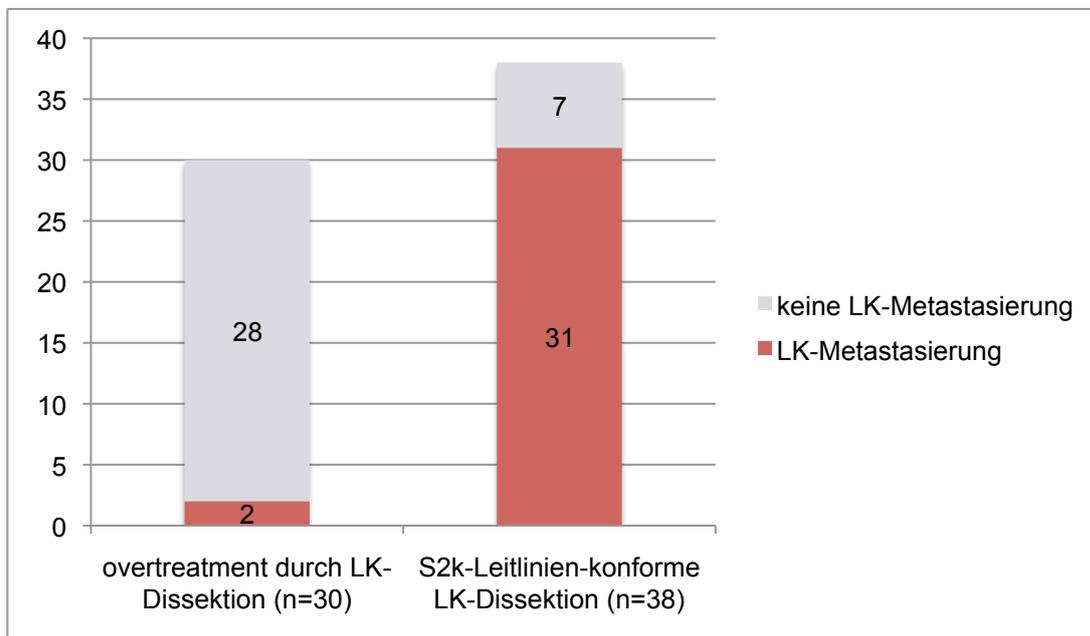
beobachtet, ( $p = 0,559$ ), OR 1,5. Zu permanenten Hypocalcämien kam es bei Overtreatment zwei mal (6,5%) und bei konformer Therapie vier mal (5,2%), ( $p = 0,665$ ), OR 1,3. Jeweils eine Nachblutung (3,2% bzw. 1,3%) trat bei Overtreatment und eine bei konformer Therapie auf, ( $p = 0,494$ ), OR 2,5. Siehe Abb. 17.



**Abb. 17:** Prozentualer Anteil der Komplikationsraten an den gemäß der S2k-Leitlinie übertherapierten Fällen (overtreatment) und den S2k-Leitlinie-konform behandelten Fällen

Untersuchte man die 30 Fälle, bei denen das Overtreatment in unnötigen Lymphknotendissektionen bestand auf Metastasierung, ergab sich folgendes Bild: in nur zwei Fällen wurde hier eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen, was einem Anteil von 6,7% entsprach - es handelte sich hierbei je um eine Metastase eines papillären bzw. eines medullären Karzinoms. Betrachtete man dagegen die 38 S2k-Leitlinien-konform behandelten Fälle, bei denen Lymphknotendissektionen erfolgten, konnte hier bei 31 (81,6%) eine Lymphknotenmetastasierung erhoben werden - davon waren 23 Metastasen eines papillären, drei eines follikulären, zwei eines gering differenzierten und je eine eines anaplastischen bzw. eines medullären Karzinoms. In einem Fall fand sich eine Mikrometastase eines papillären Karzinoms. Damit ergab sich

zwischen den beiden Gruppen ein extrem signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ), OR 0,02. Siehe Abb. 18.



**Abb. 18:** Lymphknotenmetastasierungsraten bei, bzgl. Lymphknotendissektion, übertherapierten Fällen (overtreatment) und Fällen mit S2k-Leitlinie-konformen Lymphknotendissektionen

## 4 DISKUSSION

---

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung des Einflusses der neuen S2k-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" der DGAV (veröffentlicht 11/2012) auf die bisherige Therapie der Schilddrüsenkarzinome. Diese empfiehlt unter anderem, gerade in Bezug auf prognostisch günstige, papilläre Mikrokarzinome, ein wesentlich zurückhaltenderes chirurgisches Vorgehen ohne Verlust des onkologischen Vorteils [78, 61, 60, 79]. Daher sollte des Weiteren überprüft werden, ob bislang, gemessen an der neuen S2k-Leitlinie, am Universitätsklinikum Tübingen chirurgisch zu zurückhaltend oder zu radikal therapiert wurde. Der Nutzen der neuen Leitlinie auf die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag sollte so evaluiert werden. Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome hat in Deutschland und den anderen westlichen Ländern auf Grund besserer diagnostischer Möglichkeiten in den letzten Jahren deutlich zugenommen - dies betrifft vor allem die prognostisch günstigen papillären Mikrokarzinome (PTMC) [83-86]. Auf Grund der vergleichsweise dennoch geringen Inzidenz und den damit verbundenen langen Rekrutierungsspannen mit einem zu hohen Anteil an "lost to follow up"-Patienten, muss aber auch in vergleichbarer Literatur fast immer auf die retrospektive Datenerhebung zurückgegriffen werden [87], obwohl diese der prospektiven Patientenzuordnung statistisch unterlegen ist. Prospektiv, randomisierte Studien scheinen auch nach Cunningham et al. [88] in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll durchführbar zu sein. Bei der weiteren Einordnung in den Gesamtkontext der Literatur fiel auf, dass vor allem die Definition und Diagnostik der postoperativen Komplikationen teils deutlich differieren - sowohl hinsichtlich deren messbarer Ausprägung [89-91], als auch bezüglich der Abgrenzung der transienten von den permanenten Formen. So finden sich beispielsweise Zeitangaben zur Wertung einer permanenten Hypocalcämie reichend von > 2 Monaten bis > 12 Monaten [45, 92-94, 89, 95,

96]. In gleicher Weise finden sich für Recurrensparesen unterschiedlichste Angaben [97-99, 47, 43]. Auch ist häufig keine ausreichend genaue Angabe über die präoperative Diagnostik, v.a. laryngoskopische Testung der Stimmlippenbeweglichkeit [100, 101], zu finden. Zudem ist zu vermerken, dass in den letzten Jahren die routinemäßige Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings der Nervi recurrentes deutlich zugenommen hat. Dies ist in der Tatsache begründet, daß sich so im Vergleich geringere Recurrenspareseraten erzielen lassen [102-107]. Insgesamt ergibt sich so eine allgemein große Varianz in der Angabe der Komplikationsraten [21, 34, 43].

Von den 108 in die vorliegende Studie eingeschlossenen Karzinompatienten waren 64 (59,3%) Frauen und 44 (40,7%) Männer, was einem Geschlechterverhältnis von 1,5 : 1 entspricht. Das Überwiegen von Schilddrüsenkarzinomen zugunsten des weiblichen Geschlechts wird auch in der Literatur allgemein beschrieben und akzeptiert. Mit dieser Verteilung ordnet sich das untersuchte Kollektiv weit im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Schwankungsbreite ein (1,4-7,4 : 1) [108-113, 2, 114]. Die Gründe für die allgemein ungleiche Geschlechterverteilung sind bislang unklar - genetische Faktoren werden diskutiert. Im beobachteten Gesamtkollektiv belief sich das Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt auf 51,75 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 17,89$  Jahren und einem Median von 51,5. Das minimale Alter für das Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms belief sich auf 16 und das maximale Alter auf 89 Jahre. Im Vergleich zu anderen Autoren liegt der beobachtete Altersdurchschnitt für das Gesamtkollektiv damit leicht über den in der Literatur angegebenen Werten von 40 - 50 Jahren, während sich das Altersminimum und -maximum weitestgehend mit den Literaturangaben decken (12 - 86 Jahre) [108, 115, 116, 112, 113, 117, 114]. Definitive Aussagen bezüglich der Gründe für die große Schwankungsbreite der Altersdurchschnitte lassen sich in der Literatur nicht finden. Denkbar sind Einflüsse durch unterschiedliche Jodaufnahme in den verschiedenen Regionen [118]. Des Weiteren fiel auf, dass sich das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt zwischen den Geschlechtern unterschied - so lag es bei Frauen bei 50 Jahren

und bei Männern bei 54,2 Jahren. Hinsichtlich der Gründe hierfür können ebenfalls nur Vermutungen angestellt werden. Eine Erklärung könnte sein, dass Männer im Vergleich zu Frauen seltener zum Arzt [119]. Die Altersverteilung der verschiedenen Karzinomtypen entspricht so weit den Angaben in der Literatur [65, 66, 120-124, 9, 125, 126]. Während bei den Männern im vorliegenden Kollektiv ein kontinuierlicher Anstieg der Karzinomhäufigkeit mit einem Gipfel vom 60. bis 69. Lebensjahr zu verzeichnen war, zeigte sich bei den Frauen neben einem Gipfel vom 70. bis 79. Lebensjahr zudem bereits eine deutliche Häufung vom 40. bis 49. Lebensjahr. Dies deckt sich mit den Zahlen der American Cancer Society, des National Cancer Intelligence Networks sowie weiteren Quellen [118, 127, 9, 125, 126]. Eine Begründung ist wohl auch hier in den Erbanlagen zu suchen, jedoch bislang nicht gesichert.

Im beobachteten Kollektiv lag eine Häufigkeit des papillären Histologietyps von 72,2% vor. Dies entspricht den Werten anderer Autoren von 50% - 85% [75, 120, 121, 128, 129, 114]. Der Anteil der papillären Mikrokarzinome an den papillären Karzinomen lag hierbei bei 38,5% bzw. bei 27,8% bezogen auf das Gesamtkollektiv. In der Literatur finden sich hierzu Inzidenzraten von bis zu 49,9% [130]. Ebenso lag der follikuläre Karzinomtyp mit einem Anteil von 13% (davon 14,3% MIFTC und 85,7% WIFTC) am Gesamtkollektiv im Bereich publizierter Werte (5% - 20%) [128, 4, 129, 114]. Auch die im Kollektiv erhobenen medullären Schilddrüsenkarzinome traten mit 6,5% im Rahmen vergleichbarer literarischer Angaben auf (2% - 10%) [128, 129, 114]. Anaplastische (undifferenzierte) Karzinome lagen mit einer Häufigkeit von 4,6% ebenfalls im Bereich der in der Literatur zu findenden Vergleichszahlen (<6%) [5, 128, 129, 114]. Die gering differenzierte Variante lag mit einem Anteil von 3,7% auch im Bereich vergleichbarer Werte anderer Autoren (5%) [5, 131]. Es zeigt sich also eine repräsentative Verteilung der histologischen Subtypen trotz relativ kleiner Kollektivgröße (n=108). Betrachtet man die Geschlechterverteilung auf die histologischen Typen, zeigt sich für differenzierte Karzinome (papillär + follikulär [132]) mit  $w : m = 1,7 : 1$  eine geringer ausgeprägte Häufung des weiblichen Geschlechts als dies in anderen Studien

beschrieben wird (3-4 : 1)[66, 120-122]. Für die Verteilung medullärer Karzinome auf die Geschlechter finden sich in der Literatur stark schwankende Angaben reichend von 2,7 : 1 zugunsten des männlichen Geschlechts [9, 126, 127] bis 3 : 1 zugunsten des weiblichen Geschlechts [65, 133]. In vorliegendem Kollektiv überwog hier leicht das männliche Geschlecht mit 1,3 : 1. Für gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC) ergab sich mit 1 : 1 ein Verhältnis ohne Geschlechterbevorzugung, entsprechend Angaben in der Literatur [131]. Die Geschlechterverteilung des anaplastischen Karzinomtypus variiert in der Literatur ebenfalls stark zwischen 1,5-4 : 1 seitens der Frauen [134-136] und 1,3 : 1 seitens der Männer [9, 126]. Im beobachteten Kollektiv liegt die Verteilung mit 4 : 1 und Bevorzugung der Männer jedoch deutlich außerhalb der dort beschriebenen Schwankungsgrenzen. Somit kann man zusammengefasst sagen, dass sich das untersuchte Kollektiv vom epidemiologischen und histopathologischen Standpunkt repräsentativ darstellt.

Von den 108 in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten, wurde in 72,2% (n=78) der Fälle die primär totale Thyreoidektomie, in 1,9% (n=2) die primäre Hemithyreoidektomie und in 25,9% (n=28) Fällen ein komplettierender Eingriff nach bestehender Voroperation durchgeführt. Auch bei anderen Autoren findet sich im onkologischen Kontext als Primärtherapieempfehlung fast ausnahmslos die totale Thyreoidektomie [137-139, 27, 94, 41, 140, 121, 141, 114]. Im beobachteten Kollektiv wurden in bis zu 58,3% zentrale, in 25% rechts-zervikolaterale und 10,2% links-zervikolaterale Lymphknotendissektionen durchgeführt. Über das sinnvolle Ausmaß der Lymphknotendissektion im onkologischen Kontext wird nach wie vor diskutiert und dementsprechend unterschiedlich in der Literatur verfahren [87, 80, 142, 140, 41]. Wie bereits erwähnt unterscheidet sich insbesondere die neue S2k-Leitlinie zur Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen in der Empfehlung hierüber von der ehemaligen S1-Leitlinie [60, 61, 78, 79].

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 11 der 108 Patienten eine transiente Recurrensparese beobachtet, was einem Anteil von 10,2% entsprach. Bei

sieben Patienten wurde eine permanente Recurrensparese beobachtet - entsprechend einem Anteil von 6,5%. Beim Vergleich mit aktuellen Angaben aus der Literatur sind diese Raten im oberen Drittel einzuordnen. So finden sich dort für transiente Paresen Werte reichend von 1,2% bis 12,8% [34, 43] und für permanente Paresen Werte von 0% bis 9% [22, 40, 41, 27]. Betrachtete man das Verhältnis zwischen Eingriffen mit bzw. ohne Lymphknotendisektion und transienten bzw. permanenten Recurrensparesen, ergaben sich zwar jeweils etwas höhere Anteile auf Seiten der Dissektionen (10,3% zu 10% bzw. 7,4% zu 5%), jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p$  jeweils =1,000) auszumachen. Palestini et al. sowie Sadowski et al. [143, 144] beschreiben für transiente Paresen bei Lymphknotendisektion ebenfalls ein erhöhtes Auftreten (bis 4-fach höher) gegenüber Eingriffen ohne Dissektion. Relevant erhöhte permanente Recurrenspareseraten bei Eingriffen mit Lymphknotendisektion werden bei anderen Autoren nicht nachgewiesen [143, 140, 144, 41, 145, 91]. Mit 11,3% zu 7,1% traten transiente Recurrensparesen etwas häufiger bei primären Schilddrüsenoperationen als bei komplettierenden Eingriffen auf, jedoch ohne signifikante Ausprägung ( $p = 1,000$ ). Ganz anders verhielt es sich diesbezüglich bei permanenten Recurrensparesen. Mit 17,9% zu 2,5% ließ sich ein signifikant höheres Auftreten von permanenten Recurrensparesen im Rahmen von Komplettierungseingriffen nachweisen ( $p \leq 0,05$ ). Die OR betrug hierbei 0,14 - oder anders ausgedrückt war die Chance eine permanente Recurrensparese zu erleiden in der Gruppe der Komplettierungseingriffe 7-fach höher als in der Gruppe der Primäroperationen. Dieses deutlich erhöhte Risiko wird auch in der Literatur entsprechend beschrieben und der erschwerten und damit unsichereren Präparation in bereits vernarbtem Gewebe zugeschrieben. Es finden sich dabei Angaben zum Auftreten permanenter Recurrensparesen von bis zu 30% [50-52, 146-148, 53, 114, 54, 55, 149, 150].

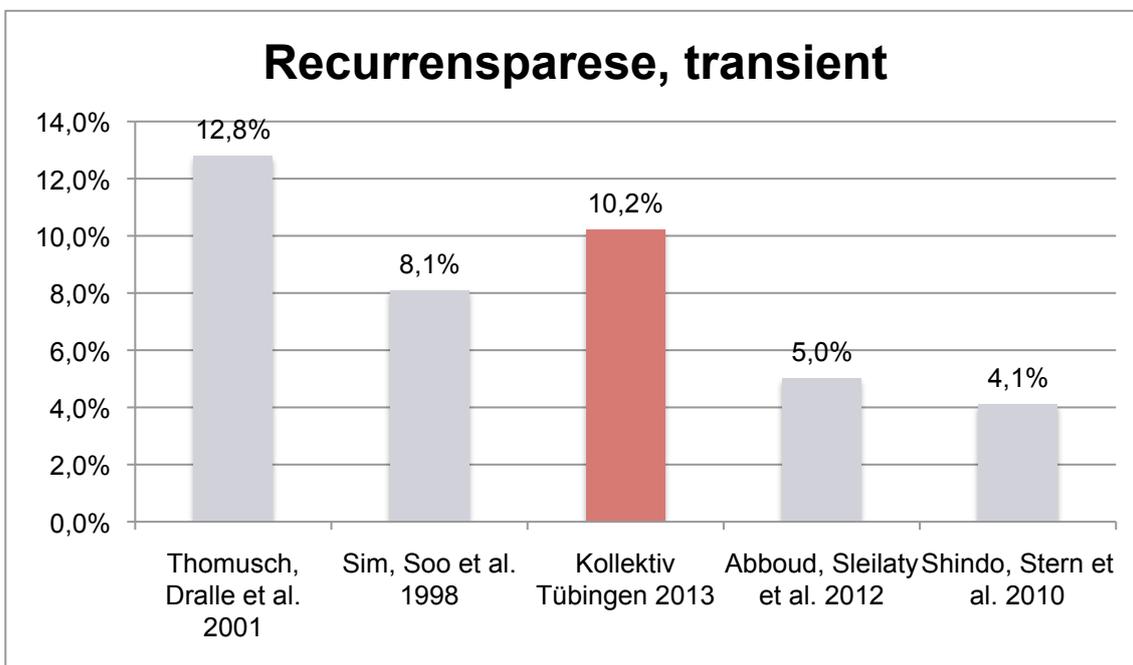
Bei 17 Patienten (15,7%) der vorliegenden Studienpopulation trat im postoperativen Verlauf eine transiente Hypocalcämie und bei sechs Patienten (5,6%) eine permanente Hypocalcämie auf. Für transiente Hypocalcämien finden sich in der aktuellen Literatur Vergleichswerte zwischen 9,9% und 27,5%

[22, 34, 43, 27], womit sich das untersuchte Kollektiv im Mittelfeld platziert. Für permanente Hypocalcämien werden bei anderen Autoren Werte zwischen 0% und 7,1% angegeben [21, 34, 41, 114, 43, 44, 27]. Diesbezüglich ordnet sich das beobachtete Kollektiv im oberen Drittel ein. Beim Vergleich zwischen Eingriffen mit bzw. ohne Lymphknotendissektionen und dem Auftreten von transienten Hypocalcämien ließ sich ein signifikanter Unterschied seitens der Eingriffe mit Dissektion nachweisen (23,5% zu 2,5%) ( $p < 0,01$ ). Die OR betrug dabei 12,9 - oder anders ausgedrückt war die Chance eine transiente Hypocalcämie zu entwickeln, bei Eingriffen mit Dissektion fast 13 mal höher als bei Eingriffen ohne Dissektion. Auch permanente Hypocalcämien ließen sich häufiger bei Eingriffen mit Lymphknotendissektion als bei denen ohne nachweisen (7,4% zu 2,5%) - hier jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,232$ ). Auch viele andere Autoren beschreiben ein höheres Risiko für transiente und permanente Hypocalcämien im Rahmen von zervikalen Lymphknotendissektionen. Am ehesten ist der Grund wohl in der versehentlichen Entfernung oder Verletzung, vor allem der unteren Nebenschilddrüsen, zu suchen [151-155]. Es finden sich jedoch auch Autoren, welche keinen Zusammenhang zwischen versehentlicher Parathyroidektomie und dem Auftreten von postoperativen Hypocalcämien feststellen konnten [156, 157]. Mit 17,5% zu 10,7% traten mehr transiente Hypocalcämien bei Primäroperationen als bei Komplettierungseingriffen auf ( $p = 0,554$ ). Umgekehrt verhielt es sich bei den permanenten Hypocalcämien - diese traten häufiger im Rahmen von Komplettierungseingriffen auf (10,7% zu 3,8%) ( $p = 0,340$ ). In beiden Fällen war der Unterschied aber nicht statistisch signifikant. Eine denkbare Erklärung für höhere Raten von permanenten Hypocalcämien bei Komplettierungseingriffen könnte auch hier die technisch schwierigere Präparation, mit versehentlicher Entfernung von Nebenschilddrüsen, in voroperiertem Situs sein. Die Angaben in der Literatur hierzu sind widersprüchlich. Es finden sich sowohl Beispiele, welche ein häufigeres Auftreten von Hypocalcämien (sowohl transient als auch permanent) bei komplettierenden Eingriffen bestätigen [158-160], als auch Beispiele die diesbezüglich keinen merklichen Unterschied zwischen Primäroperation und

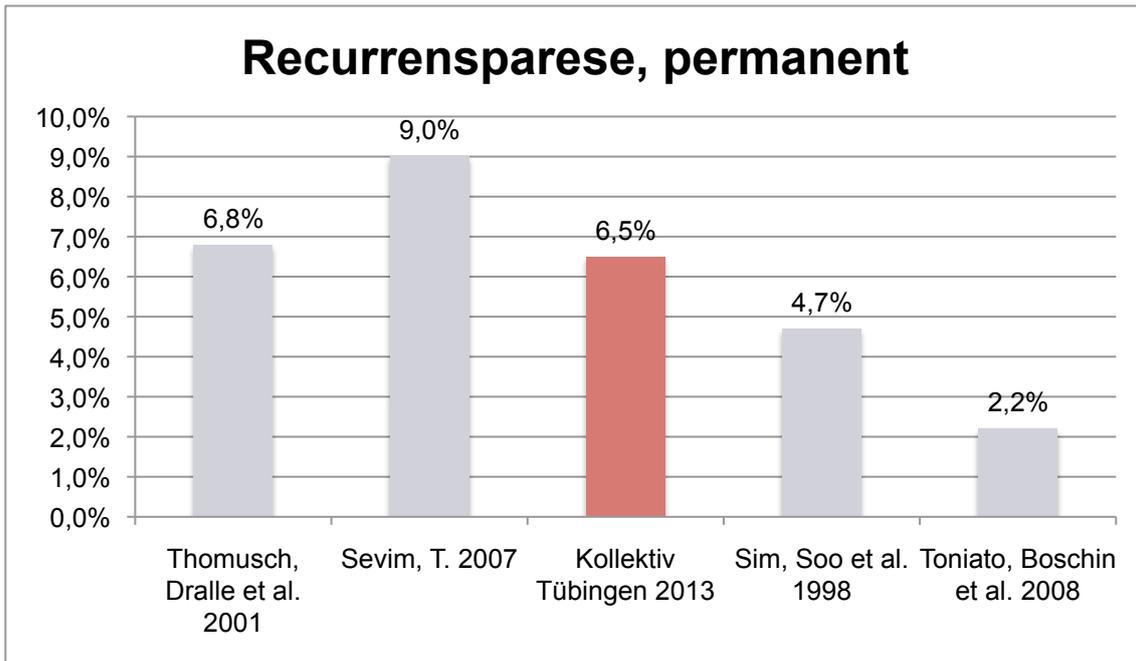
Komplettierungseingriff nachweisen konnten [161-165]. Im Gegensatz dazu beschreiben Merchavy et al. [166] sogar höhere Raten transienter Hypocalcämien bei Primäroperationen, was sich mit den Zahlen des vorliegenden Kollektivs deckt.

Interventionsbedürftige postoperative Blutungen traten in zwei Fällen auf. Dies entsprach 1,85% der 108 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Im aktuellen Literaturvergleich ordnet sich das untersuchte Kollektiv damit im oberen Bereich ein. Es finden sich dort Häufigkeitsangaben zwischen 0% und 2,1% [21, 22, 41, 114, 27]. Je eine Nachblutung trat bei Eingriffen mit Lymphknotendisektion (1,5%) und eine Nachblutung bei Eingriffen ohne Dissektion (2,5%) auf ( $p = 1,000$ ). Auch Abboud et al. und Shindo et al. [21, 41] konnten in Bezug auf Lymphknotendisektionen keinen relevanten Unterschied hinsichtlich interventionsbedürftiger Nachblutungen feststellen.

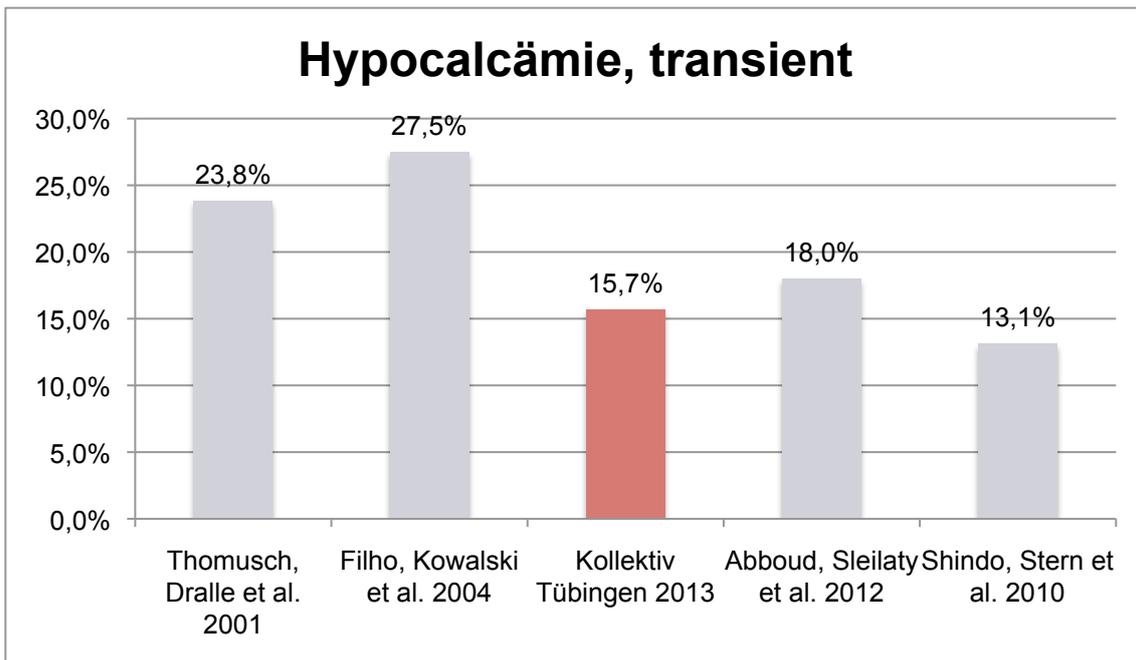
Es folgt die vergleichende, grafische Darstellung der Komplikationsraten im Kontext aktueller Literatur. Siehe Abb. 19-23:



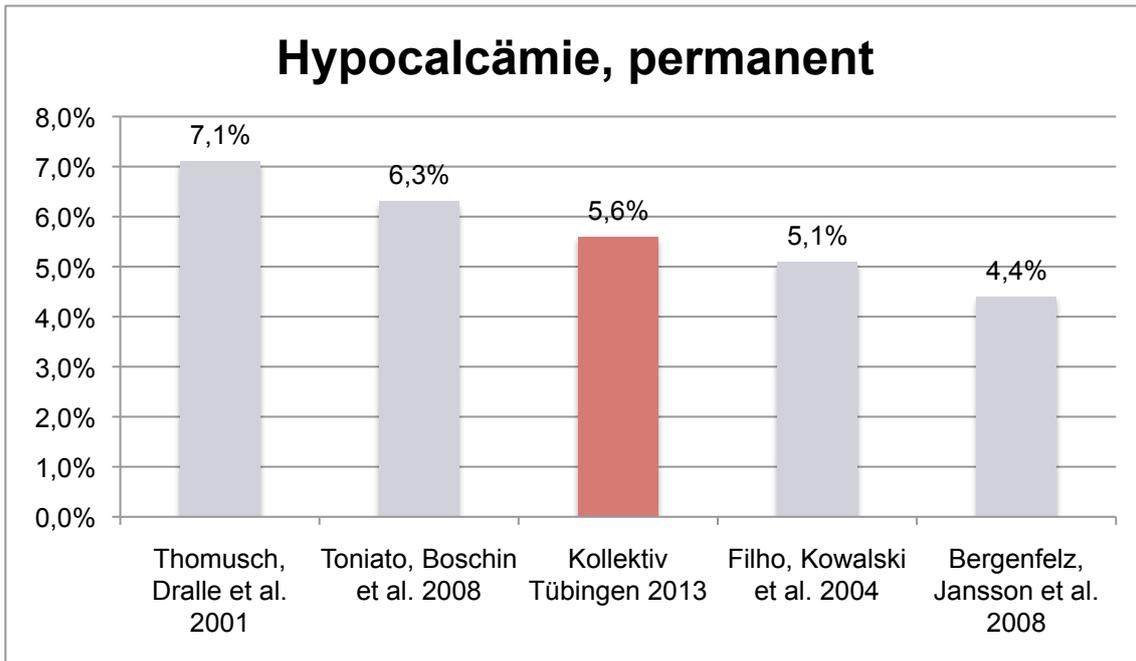
**Abb. 19:** Einordnung der Rate transienter Recurrensparesen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext



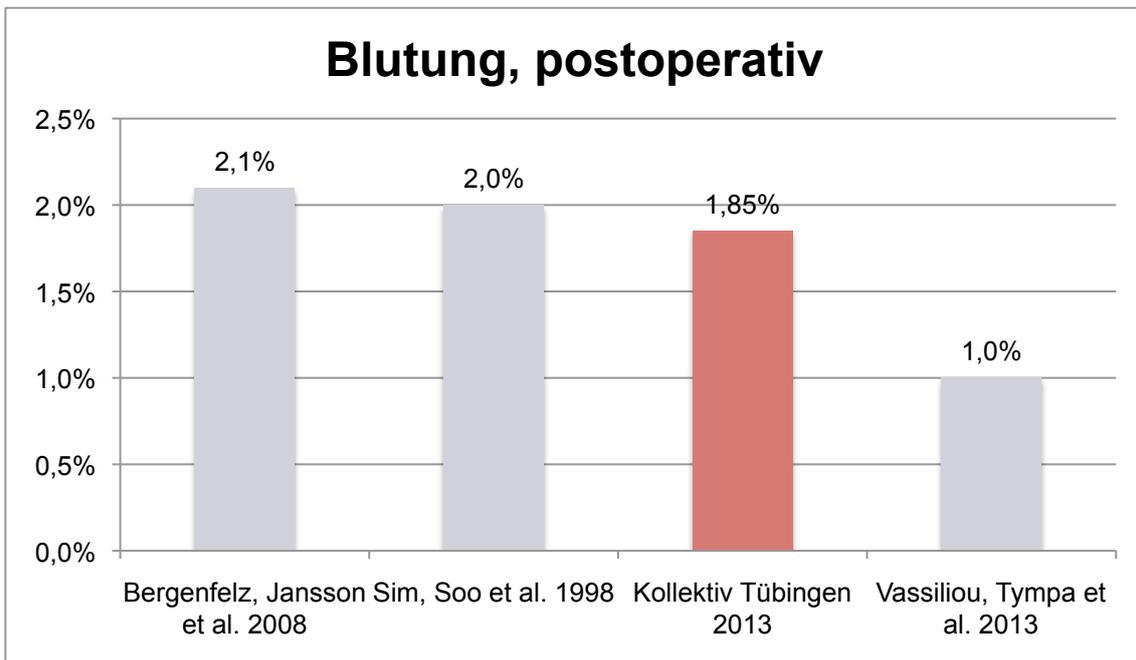
**Abb. 20:** Einordnung der Rate permanenter Recurrens paresen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext



**Abb. 21:** Einordnung der Rate transienter Hypocalcämien des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext



**Abb. 22:** Einordnung der Rate permanenter Hypocalcämien des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext



**Abb. 23:** Einordnung der Rate postoperativer Blutungen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext

Von den 108 Patienten des beobachteten Kollektivs wurde bei 77 Patienten (71,3%) gemäß den Empfehlungen der neuen S2k-Leitlinie zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen verfahren. Bei 31 Patienten (28,7%) fand gemessen an den Empfehlungen ein Overtreatment statt. In nur einem Fall bestand diese Übertherapie in einer totalen Thyreoidektomie anstatt Hemithyreoidektomie. In allen weiteren 30 Fällen zu radikalen Vorgehens handelte es sich um unnötig durchgeführte Lymphknotendissektionen. Der Grund hierfür ist in der vergleichsweise zurückhaltenden Empfehlung der neuen S2k-Leitlinie [61] zu Lymphknotendissektionen zu suchen. Auch die Multi-Center-Studie von Schwab et al. [167] konnte 2005 zeigen, dass gerade hinsichtlich des Ausmaßes der Lymphknotendissektion in bis zu 55% der Fälle nicht gemäß der damaligen Leitlinienempfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien: Maligne Schilddrüsentumoren. 3. Auflage, Jahr 2002) therapiert wurde. Eine Begründung wurde hier in der damals international als niedrig eingestuften Evidenzlage für Lymphknotendissektionen gesehen, weshalb teils sehr uneinheitlich verfahren wurde. Setze man die übertherapierten Fälle und die Leitlinien-konform therapierten Fällen in Relation zum Auftreten postoperativer Komplikationen, zeigte sich für transiente Recurrensparesen ( $p = 0,725$ ), transiente Hypocalcämien ( $p = 0,559$ ), permanente Hypocalcämien ( $p = 0,665$ ) und postoperative Blutungen ( $p = 0,494$ ) eine etwas höhere Inzidenz auf Seiten der übertherapierten Fälle - ein statistisch signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Hinsichtlich permanenter Recurrensparesen hielt sich die Häufigkeit auf beiden Seiten die Waage ( $p = 1,000$ ). Auch finden sich in der Literatur bislang keine ähnlichen Vergleiche zur neuen S2k-Leitlinie - weder im vergleichenden Bezug auf die Radikalität noch auf die damit verbunden Komplikationsraten. Wie bereits dargestellt sind die postoperativen Komplikationen des beobachteten Gesamtkollektivs gerade bei Eingriffen mit Lymphknotendissektionen häufiger. Da fast alle Overtreatments in unnötigen Lymphknotendissektionen bestanden, scheint der Grund für die höheren Komplikationsraten gegenüber den S2k-Leitlinie-konform behandelten Patient klar. Bei der dann angeschlossenen

Überprüfung auf Lymphknotenmetastasierung sowohl bei Overtreatment als auch bei S2k-konformen Lymphknotendissektionen zeigte sich, dass nur bei zwei von 30 Patienten (6,7%) mit Overtreatment, aber bei 31 von 38 (81,6%) Patienten mit S2k-Leitlinien-konformer Dissektion letztlich eine Metastasierung vorlag - was einen statistisch extrem signifikanten Unterschied darstellte ( $p < 0,0001$ ). Die OR belief sich dabei auf 0,02 d.h., die Chance für das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen lag auf Seiten der unnötig durchgeführten Lymphknotendissektionen 50 mal niedriger als bei S2k-Leitlinien-konformer Dissektion. Vergleichbare Erhebungen in der Literatur finden sich aktuell nicht. Somit scheinen die Empfehlungen der neuen Leitlinie primär keinen onkologischen Nachteil gegenüber einem Vorgehen nach alter Leitlinie zu haben, während Komplikationsraten gesenkt werden können. Zudem besteht durch die Möglichkeit der adjuvanten Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine sehr gute zusätzliche onkologische Kontrolle bei positivem Lymphknotenbefall, wodurch dieser kaum negativen Einfluss auf die Prognose nimmt.

Bezug nehmend auf die eingangs formulierte Fragestellung dieser Dissertation lassen sich damit folgende Aussagen machen:

1.) Das beobachtete Kollektiv präsentierte sich im Vergleich zu anderen Studien zu malignen Schilddrüsenerkrankungen hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung weitestgehend repräsentativ - die gemeinhin akzeptierte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts war zwar gegeben, fiel jedoch am Universitätsklinikum Tübingen etwas schwächer aus. Des weiteren konnte die erhobene Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Karzinomtypen die Angaben in der Literatur bestätigen. Die postoperative Inzidenz von transienten und permanenten Recurrensparesen, permanenten Hypocalcämien und interventionsbedürftigen Nachblutungen lag im Schwankungsbereich vergleichbarer Literatur - war jedoch im untersuchten Patientenkollektiv im oberen Drittel einzuordnen. Die Häufigkeit transientser Hypocalcämien war im Vergleich durchschnittlich.

2.) In der vorliegenden Studienpopulation konnte beim Vergleich zwischen

Eingriffen mit und ohne Lymphknotendisektion sowohl für transiente und permanente Recurrensparesen, als auch für transiente und permanente Hypocalcämien ein häufigeres Auftreten auf Seiten der Lymphknotendisektionen nachgewiesen werden. Bezüglich transienter Hypocalcämien war der Unterschied zudem als signifikant zu werten ( $p < 0,01$ ). Bei der Gegenüberstellung von Primäroperationen und Komplettierungseingriffen traten transiente Recurrensparesen etwas bevorzugt bei Primäroperationen auf, während permanente Recurrensparesen signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) im Rahmen von Komplettierungseingriffen auftraten. In ähnlicher Weise traten transiente Hypocalcämien öfter bei Primäroperationen und permanente Hypocalcämien öfter bei Komplettierungseingriffen auf - hier jedoch ohne signifikanten Unterschied. Gerade das häufigere Auftreten permanenter Recurrensparesen bei Komplettierungseingriffen, aber auch permanenter Hypocalcämien deckt sich mit Angaben anderer Autoren.

3.) Bei einem großen Anteil der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurde, gemessen an der aktualisierten S2k-Leitlinie, ein zu radikaler Eingriff (Overtreatment) durchgeführt, während in keinem Fall zu zurückhaltend therapiert wurde. Das zu radikale Vorgehen bestand dabei fast ausnahmslos in unnötig durchgeführten Lymphknotendisektionen. Im Vergleich zwischen übertherapierten Fällen und S2k-Leitlinie-konform therapierten Fällen ließ sich für die verschiedenen Komplikationen eine Häufung bei Übertherapie feststellen.

Bei nachgewiesen zu radikalem Vorgehen im vorliegenden Kollektiv im Vergleich zur aktualisierten S2k-Leitlinie und, wie national und international gezeigt, vergleichsweise hohen Komplikationsraten -vor allem bedingt durch Eingriffe mit Lymphknotendisektion und Komplettierungseingriffe - ist davon auszugehen, dass Patienten durch eine stärkere Implementierung der aktualisierten S2k-Leitlinie in die klinische Praxis profitieren können. Diese

Aussage wird durch die, im Vergleich zum S2k-Leitlinien-konformen Vorgehen, sehr niedrige nodale Metastasierungsrate der unnötig durchgeführten Lymphknotendissektionen untermauert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die S2k-Leitlinie zur Behandlung maligner Schilddrüsenerkrankungen.

Abschließend und im Hinblick auf weitere Studien zu diesem Thema ist noch zu vermerken, dass eine einheitlichere Definition bezüglich der Dauer (transient vs. permanent) von Hypocalcämien und Recurrensparesen zwecks besserer Vergleichbarkeit verschiedener Studienpopulationen wünschenswert wäre. Aus gleichem Grunde sinnvoll wäre ein einheitlich definierter Cut-off-Wert zur genauen Definition von Hypocalcämien.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome nimmt im Laufe der letzten Jahre sowohl in Deutschland als auch in anderen westlichen Ländern stetig zu. Diese Zunahme betrifft in großem Maße prognostisch günstige, papilläre Mikrokarzinome und ist zum Teil durch die besseren diagnostischen Möglichkeiten bedingt. Zudem herrscht nach wie vor rege Diskussion über das nötige Ausmaß der chirurgischen Therapie bei nicht selten erheblichen, postoperativen Komplikationen. Vor diesem Hintergrund wurde im November 2012 die bis dahin gültige S1-Leitlinie von der neu erarbeiteten S2k-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" der DGAV abgelöst. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den möglichen Einfluss dieser Leitlinie auf die klinische Routine zu evaluieren. Hierzu wurden retrospektiv die Daten aller Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von Januar 2005 bis April 2013 am Universitätsklinikum Tübingen wegen eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden. Es wurden Tumorentität, Epidemiologie, operative Therapie und postoperative Komplikationen (transiente und permanente Hypocalcämie, transiente und permanente Recurrensparese und postoperative Nachblutung) untersucht. Des Weiteren wurde untersucht ob, gemessen an den Empfehlungen der neuen S2k-Leitlinie, chirurgisch zu radikal (Overtreatment), zu zurückhaltend (Undertreatment) oder Leitlinien-konform therapiert wurde. Das vorliegende, 108 Patienten umfassende, Kollektiv präsentierte sich im Vergleich zu anderen Studien zu malignen Schilddrüsenerkrankungen hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung weitestgehend repräsentativ. Die Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Karzinomtypen konnte die Angaben in der Literatur bestätigen (papillär n=78 (72,2%), follikulär n=14 (13%), medullär n=7 (6,5%), anaplastisch n=5 (4,6%), gering differenziert n=4 (3,7%)). Das postoperative Auftreten von transienten (n=11 / 10,2%) und permanenten Recurrensparesen (n=7 / 6,5%), transienten (n=17 / 15,7%) und

permanenten Hypocalcämien (n=6 / 5,6%) und interventionsbedürftigen Nachblutungen (n=2 / 1,85%) lag im Bereich vergleichbarer Literatur. Beim Vergleich zwischen Eingriffen mit und ohne Lymphknotendisektion konnte sowohl für transiente und permanente Recurrensparesen, als auch für transiente und permanente Hypocalcämien ein häufigeres Auftreten zu Ungunsten der Lymphknotendisektionen nachgewiesen werden. Bezüglich transienter Hypocalcämien war der Unterschied zudem als signifikant zu werten ( $p < 0,01$ ). Bei der Gegenüberstellung von Primäroperationen und Komplettierungseingriffen traten permanente Recurrensparesen und permanente Hypocalcämien häufiger im Rahmen von Komplettierungseingriffen auf. Bei n=31 Patienten (28,7%) wurde, gemessen an der aktualisierten S2k-Leitlinie, ein zu radikaler Eingriff (Overtreatment) durchgeführt. Das zu radikale Vorgehen bestand aus n=30 unnötig durchgeführten Lymphknotendisektionen und n=1 totalen Thyreoidektomie statt Hemithyreoidektomie. Bei diesen übertherapierten Patienten zeigte sich darüber hinaus eine sehr geringe nodale Metastasierungsrate (n=2 / 6,7%), im Vergleich zu S2k-Leitlinie-konformen Dissektionen (n=31 / 81,6%), was einen statistisch höchst signifikanten Unterschied darstellte ( $p < 0,0001$ ). Im Vergleich zwischen übertherapierten Fällen und S2k-Leitlinie-konform therapierten Fällen ließ sich für die verschiedenen Komplikationen eine nicht signifikante Häufung bei Übertherapie feststellen. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse weisen bei ca. 1/3 aller wegen Schilddrüsenkarzinom operierten Patienten ein Overtreatment gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie auf. Bei relevanten Komplikationen vor allem bei Lymphknotendisektionen und Komplettierungseingriffen ist davon auszugehen, dass Patienten durch eine stärkere Implementierung der aktualisierten S2k-Leitlinie in die klinische Praxis profitieren können. Diese Aussage wird durch die, im Vergleich zum S2k-Leitlinien-konformen Vorgehen, sehr niedrige nodale Metastasierungsrate der unnötig durchgeführten Lymphknotendisektionen untermauert.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. RKI (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends., p. 86-89, Robert Koch Institut Berlin und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Lübeck. Berlin.
2. RKI. Zentrum für Krebsregisterdaten. [web-page] 13.12.2013 [cited 2014 03. Feb.]; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/sc\\_hilddruesenkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/sc_hilddruesenkrebs_node.html).
3. Lerch H, Schober O, Kuwert T und Saur HB (1997) Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 15 (5): 2067-75.
4. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, et al. (2000) Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 89 (1): 202-217.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PhU und Eng Ch (2004) WHO Classifikation of tumors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.*, p. 49-133, IARC Press. Lyon.
6. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM und Paloyan E (1991) Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 110 (6): 956-961.
7. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, et al. (2013) Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 23 (3): 294-300.
8. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, et al. (2001) Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 130 (6): 1028-1034.
9. Davies L und Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295 (18): 2164-2167.
10. Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, Zamboni P, Falcini F, et al. (2012) Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid* 22 (1): 27-34.
11. Dralle H und Gimm O (2004) Schilddrüsenkarzinom. In: *Schilddrüsenerkrankungen, Grundlagen - Diagnostik - Therapie*, p. 287-291, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart.
12. Hörmann R (2005) Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik, p. 135-152, ABW, Wiss.-Verlag.
13. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty G, et al. (2011) American Thyroid Association (ATA) - Design and Feasibility of a Prospective Randomized Controlled Trial of Prophylactic Central Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*
14. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, et al. (2009) Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 249 (6): 1023-1031.
15. Dralle H und Machens A (2008) Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22 (6): 971-987.
16. Attie JN und Khafif RA (1975) Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Improved technic utilizing microsurgery. *Am J Surg* 130 (4): 399-404.

17. Jung TS, Kim TY, Kim KW, Oh YL, Park do J, et al. (2007) Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 54 (2): 265-274.
18. Lin JD, Chao TC und Hsueh C (2007) Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66 (2): 224-228.
19. Patel KN und Shaha AR (2006) Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 13 (2): 119-128.
20. Abbas G, Dubner S und Heller KS (2001) Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck* 23 (7): 544-546.
21. Abboud B, Sleilaty G, Rizk H, Abadjian G und Ghorra C (2012) Safety of thyroidectomy and cervical neck dissection without drains. *Can J Surg* 55 (3): 199-203.
22. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, et al. (2008) Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 393 (5): 667-673.
23. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L und Tufano RP (2013) Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 75 (1): 6-17.
24. Morton RP, Mak V, Moss D, Ahmad Z und Sevaio J (2012) Risk of bleeding after thyroid surgery: matched pairs analysis. *J Laryngol Otol* 126 (3): 285-288.
25. Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, et al. (2012) Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 99 (3): 373-379.
26. Siewert JR, Harder F und Rothmund M (2000) *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*, p. 148-158, Springer. Berlin, Heidelberg.
27. Vassiliou I, Tympa A, Arkadopoulos N, Nikolakopoulos F, Petropoulou T, et al. (2013) Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease: a surgical challenge. *Arch Med Sci* 9 (1): 74-78.
28. Antunes CM und Taveira-Gomes A (2013) Lobectomy in follicular thyroid neoplasms' treatment. *Int J Surg* 11 (9): 919-922.
29. Boeckl O und Waclawiczek HW (1995) *Standards in der Chirurgie; Die chirurgische Therapie maligner Schilddrüsentumoren*, p. 33-35, Zuckschwerdt. München; Bern; Wien; New York.
30. Bononi M, de Cesare A, Atella F, Angelini M, Fierro A, et al. (2000) Surgical treatment of multinodular goiter: incidence of lesions of the recurrent nerves after total thyroidectomy. *Int Surg* 85 (3): 190-193.
31. Chan WF und Lo CY (2006) Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J Surg* 30 (5): 806-812.
32. Demeure MJ und Clark OH (1990) Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19 (3): 663-683.
33. Erbil Y, Barbaros U, Issever H, Borucu I, Salmaslioglu A, et al. (2007) Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 32 (1): 32-37.
34. Filho JG und Kowalski LP (2004) Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 25 (4): 225-230.

35. Gabriel P und Chilla R (1978) [Dysphonia following strumectomy. Laryngeal and vocal cord changes as sequelae of thyroid surgery]. *Chirurg* 49 (9): 576-579.
36. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA und Simo R (2009) Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract* 63 (4): 624-629.
37. Kahky MP und Weber RS (1993) Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 73 (2): 307-321.
38. Lo CY, Kwok KF und Yuen PW (2000) A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg* 135 (2): 204-207.
39. Serpell JW, Yeung MJ und Grodski S (2009) The motor fibers of the recurrent laryngeal nerve are located in the anterior extralaryngeal branch. *Ann Surg* 249 (4): 648-652.
40. Sevim T (2007) Risk factors for permanent laryngeal nerve paralysis in patients with thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 32 (5): 378-383.
41. Shindo M und Stern A (2010) Total thyroidectomy with and without selective central compartment dissection: a comparison of complication rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136 (6): 584-587.
42. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, et al. (2002) Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 112 (1): 124-133.
43. Thomusch O, Sekulla C, Ukkat J, Gastinger L, Lippert H, et al. (2001) Quality assurance study of benign and malignant goiter. Prospective multicenter data collection regarding 7,617 patients. *Zentralbl Chir* 126 (9): 664-671.
44. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pelizzo MR, Guolo A, et al. (2008) Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg* 32 (4): 572-575.
45. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C und Niederle B (2008) Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 143 (2): 132-138.
46. Hermann M, Keminger K, Kober F und Nekahm D (1991) Risk factors in recurrent nerve paralysis: a statistical analysis of 7566 cases of struma surgery. *Chirurg* 62 (3): 182-188.
47. Pimpl W, Gruber W und Steiner H (1982) Course of recurrent nerve paralysis after thyroid operation. *Chirurg* 53 (8): 505-507.
48. Weitensfelder W, Lexer G, Aigner H, Fellinger H, Trattinig J, et al. (1989) Long-term laryngoscopic follow-up in vocal cord paralysis following struma surgery. *Chirurg* 60 (1): 29-32.
49. Zornig C, de Heer K, Koenecke S, Engel U und Bay V (1989) Identification of the recurrent laryngeal nerve in thyroid gland surgery--a status determination. *Chirurg* 60 (1): 44-48.
50. Chan WF, Lang BH und Lo CY (2006) The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 140 (6): 866-872.
51. Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, et al. (2010) Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg* 34 (2): 223-229.
52. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW und Kuo WR (2005) Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 137 (3): 342-347.

53. Miller W, Butters M, Leibl B und Bittner R (1995) Quality assurance in goiter surgery by rate of recurrent nerve paralysis. *Chirurg* 66 (12): 1210-1214.
54. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, et al. (2000) Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24 (11): 1335-1341.
55. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, Al-Mulhim AM, Al-Sharway MA, et al. (2011) Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med J* 26 (1): 34-38.
56. Bliss RD, Gauger PG und Delbridge LW (2000) Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 24 (8): 891-897.
57. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, Hoffmann S, Zielke A, et al. (2008) The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul* 42 (2-3): 39-44.
58. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C und Bonanno L (2000) Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *Int J Surg Investig* 2 (2): 99-105.
59. Goretzki PE, Dotzenrath C, Witte J, Schulte KM, Simon D, et al. (1999) Struma maligna. *Onkologe* (5): 104-114.
60. Dralle H (2008) Maligne Schilddrüsentumoren. In: *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen*. Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.) CD, Abschnitt B4, p. 1-20, Zuckschwerdt, W. München.
61. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), (2012), Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen, S2k-Leitlinie, p. 1-75, AWMF Register-Nr. 088/002, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/088-002.html>, AWMF online.
62. Reiners C (2003) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms, p. 46-68, Uni-Med Verlag Ag. Bremen.
63. Gimm O und Dralle H (2004) Schilddrüsenkarzinom. In: *Schilddrüsenerkrankungen, Grundlagen - Diagnostik - Therapie*. Gärtner, R. (Hrsg.), p. 287-291, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart.
64. Gimm O und Dralle H (1997) Surgical strategies in papillary thyroid carcinoma. *Curr Top Pathol* 91: 51-64.
65. Junginger T (1999) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse, p. 204-217, Demeter im Thieme-Verlag. Stuttgart.
66. Lennquist S (1986) Surgical strategy in thyroid carcinoma: a clinical review. *Acta Chir Scand* 152: 321-338.
67. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, et al. (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112 (6): 1139-1147.
68. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, et al. (2008) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144 (6): 980-988.
69. Mazzaferri EL und Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 70 (3): 511-518.

70. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, et al. (1998) Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 83 (3): 553-559.
71. Shingu K, Sugeno A, Kobayashi S, Kasuga Y, Fujimori M, et al. (1997) Postoperative outcome of insufficient surgery for small differentiated thyroid carcinoma. *Surg Today* 27 (6): 491-494.
72. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, et al. (1999) Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 230 (5): 697-707.
73. Lo CY, Lam KY und Wan KY (1999) Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 177 (4): 337-339.
74. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, et al. (1979) Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 59 (1): 3-18.
75. Junginger T und Niemann U (2002) Maligne Tumoren der Schilddrüse. In: *Chirurgische Onkologie*. Becker, H.D. (Hrsg.), p. 570-596, Thieme. Stuttgart, New York
76. Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, et al. (1998) Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg* 22 (7): 725-730.
77. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, et al. (1994) Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 74 (4): 1348-1354.
78. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmuller T, Frilling A, et al. (2013) German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 398 (3): 347-375.
79. Lin HW und Bhattacharyya N (2009) Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. *Laryngoscope* 119 (10): 1983-1987.
80. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, et al. (1994) Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 24 (2): 112-121.
81. Dralle H, Lorenz K und Machens A (2009) Surgery of thyroid carcinoma. *Chirurg* 80 (11): 1069-1082.
82. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, 3rd, Goellner JR und Zinsmeister AR (1982) Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 73 (3): 381-384.
83. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules (2006). *Endocrine Practice* 12: 63-102.
84. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19 (11): 1167-1214.
85. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. (2006) Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16 (2): 109-142.
86. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, et al. (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154 (6): 787-803.

87. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, et al. (2012) American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22 (3): 237-244.
88. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester JA, et al. (1990) Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 160 (4): 344-347.
89. Serpell JW und Phan D (2007) Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 77 (1-2): 15-19.
90. Sippel RS, Ozgul O, Hartig GK, Mack EA und Chen H (2007) Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg* 77 (1-2): 33-36.
91. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, et al. (2007) Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 77 (8): 667-670.
92. Bourrel C, Uzzan B, Tison P, Despreaux G, Frachet B, et al. (1993) Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102 (7): 496-501.
93. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N und Manolas KJ (2009) The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg* 52 (1): 39-44.
94. Wilhelm SM und McHenry CR (2010) Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg* 34 (6): 1261-1264.
95. Friguglietti CU, Lin CS und Kulcsar MA (2003) Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 113 (10): 1820-1826.
96. Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, Madero R und Gavilan J (2001) Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124 (1): 111-114.
97. Debry C, Schmitt E, Senechal G, Siliste CD, Quevauvilliers J, et al. (1995) Analysis of complications of thyroid surgery: recurrent paralysis et hypoparathyroidism. On a series of 588 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 112 (5): 211-217.
98. Joosten U, Brune E, Kersting JU und Hohlbach G (1997) Risk factors and follow-up of recurrent laryngeal nerve paralysis after first surgeries of benign thyroid diseases. Results of a retrospective analysis of 1,556 patients. *Zentralbl Chir* 122 (4): 236-245.
99. Müller PE, Schmid T und Spelsberg F (1998) Total thyroidectomy in iodine-deficient goiter--an effective treatment alternative? *Zentralbl Chir* 123 (1): 39-41.
100. Randolph GW und Kamani D (2006) The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 139 (3): 357-362.
101. Sayyahmelli M, Alipanahi, Ghorjanian A und \*. M (2009) Value of laryngoscopy Before and After Thyroidectomy. *34(1): 89-91.*
102. Friedrich T, Staemmler A, Hansch U, Wurl P, Steinert M, et al. (2002) Intraoperative electrophysiological monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid gland surgery-a prospective study. *Zentralbl Chir* 127 (5): 414-420.
103. Horn D und Rotzscher VM (1999) Intraoperative electromyogram monitoring of the recurrent laryngeal nerve: experience with an intralaryngeal surface electrode. A method to reduce the risk of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 384 (4): 392-395.

104. Jonas J (2002) Reliability of intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Zentralbl Chir* 127 (5): 404-408.
105. Hamelmann WH, Meyer T, Timm S und Timmermann W (2002) A Critical Estimation of Intraoperative Neuromonitoring (IONM) in Thyroid Surgery. *Zentralbl Chir* 127 (5): 409-413.
106. Kienast A, Weigmann F und Richter C (2002) Neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve--a critical analysis of patients with postoperative nerve palsy. *Zentralbl Chir* 127 (5): 421-424.
107. Kunath M, Hussock J, Marusch F, Horschig P und Gastinger I (1999) Identifying the recurrent laryngeal nerve by intraoperative neuromonitoring. *Zentralbl Chir* 124 (7): 641-645.
108. Calabro S, Auguste LJ und Attie JN (1988) Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 10 (4): 235-238.
109. Curado MP, Edwards B und Shin HR (2007) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. IARC Press, Lyon, France
110. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, et al. (2004) Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 14 (4): 277-286.
111. Kitagawa W, Shimizu K, Akasu H und Tanaka S (2003) Endocrine surgery. The ninth report: the latest data on and clinical characteristics of the epidemiology of thyroid carcinoma. *J Nippon Med Sch* 70 (1): 57-61.
112. Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegener G, et al. (1996) Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 162 (9): 677-684.
113. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM und Paloyan E (1992) Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112 (4): 734-739.
114. Sim R und Soo KC (1998) Surgical treatment of thyroid cancer: the Singapore General Hospital experience. *J R Coll Surg Edinb* 43 (4): 239-243.
115. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C und Mozzillo N (1997) Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 23 (3): 215-218.
116. Sand J, Palkola K und Salmi J (1996) Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 85 (4): 305-308.
117. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, Marzullo A, Ruggieri M, et al. (2006) Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid* 16 (11): 1151-1155.
118. American-Cancer-Society. What are the risk factors for thyroid cancer? [cited 2014 21. November]; Available from: <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-risk-factors>.
119. Center for Disease Control and Prevention: Health, United States, 2013. [pdf on web-page] 2014 21. November]; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hsr/hsr13.pdf>.
120. Petti GH, Jr. und Rowe M (1998) Concepts for thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 19 (6): 387-393.

121. Röher HD (2001) Maligne Schilddrüsentumoren. In: Siewert JR (Hrsg) Chirurgie. 7.Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York. 518-522.
122. Schmid KW, Totsch M, Ofner D, Bocker W und Ladurner D (1997) Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: a clinico-pathological study. *Curr Top Pathol* 91: 37-43.
123. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M und Frkovic-Grazio S (2005) Is patient's age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system? *Thyroid* 15 (5): 439-448.
124. Proye C, Maes B, Lagache G, Fossati P und Linquette M (1981) Is age a prognostic factor in differentiated carcinoma of the thyroid gland? *Nouv Presse Med* 10 (45): 3701-3704.
125. Haymart MR (2009) Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *Oncologist* 14 (3): 216-221.
126. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, et al. (2009) International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 20 (5): 525-531.
127. Public-Health-England-National-Cancer-Intelligence-Network. Thyroid cancer – trends by sex, age and histological type. [cited 2014 21. November]; Available from: [http://www.ncin.org.uk/publications/data\\_briefings/thyroid\\_cancer\\_trends\\_by\\_sex\\_age\\_and\\_histological\\_type](http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/thyroid_cancer_trends_by_sex_age_and_histological_type).
128. Weiss CL, Dralle H und Gimm O (2004) Surgery of the thyroid gland. I. *Zentralbl Chir* 129 (5): W76-83.
129. Mitchell, Richard Sheppard, Kumar, Vinay, Abbas, et al. (Chapter 20 in: Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.
130. Pakdaman MN, Rochon L, Gologan O, Tamilia M, Garfield N, et al. (2008) Incidence and histopathological behavior of papillary microcarcinomas: study of 429 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139 (5): 718-722.
131. Sakamoto A (1997) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: an aggressive type of tumour arising from thyroid follicular epithelium. *Curr Top Pathol* 91: 45-50.
132. Nix P, Nicolaidis A und Coatesworth AP (2005) Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers. *Int J Clin Pract* 59 (12): 1459-1463.
133. Tisell LE, Hansson G und Jansson S (1989) Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. In: Pfeiffer EF, Reaven GM, Hetzel WD, Hoffmann AR, Raue F, Gagel RF (eds) Hormone and metabolic research – supplement series volume no 21. Thieme Stuttgart, New York. 29-31.
134. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, Nagahama M, Kameyama K, et al. (2011) Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 21 (11): 1183-1189.
135. Goutsouliak V und Hay JH (2005) Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985-1999: a population-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17 (2): 75-78.
136. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA und McMillan A (2005) Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 103 (7): 1330-1335.
137. Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS und Siperstein A (1988) Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (2): 305-313.

138. Rosario PW, Fagundes TA, Padrao EL, Rezende LL und Barroso AL (2004) Total thyroidectomy and lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 139 (12): 1385.
139. Santini J und Haddad A (1999) Total thyroidectomy is the recommended treatment for all Papillary Thyroid Carcinoma (PTC). *Acta Otorhinolaryngol Belg* 53 (3): 161-164.
140. Roh JL, Park JY und Park CI (2007) Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 245 (4): 604-610.
141. Kebebew E, Duh QY und Clark OH (2000) Total thyroidectomy or thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated thyroid cancer: surgical decision analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 24 (11): 1295-1302.
142. Pisello F, Geraci G, Lo Nigro C, Li Volsi F, Modica G, et al. (2010) Neck node dissection in thyroid cancer. A review. *G Chir* 31 (3): 112-118.
143. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, et al. (2008) Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg* 393 (5): 693-698.
144. Sadowski BM, Snyder SK und Lairmore TC (2009) Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. *Surgery* 146 (4): 696-705.
145. So YK, Seo MY und Son YI (2012) Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery* 151 (2): 192-198.
146. Dralle H und Sekulla C (2005) Thyroid surgery: generalist or specialist? *Zentralbl Chir* 130 (5): 428-433.
147. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, et al. (2004) Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136 (6): 1310-1322.
148. Friedrich T, Steinert M, Keitel R, Sattler B und Schonfelder M (1998) Incidence of damage to the recurrent laryngeal nerve in surgical therapy of various thyroid gland diseases--a retrospective study. *Zentralbl Chir* 123 (1): 25-29.
149. Alimoglu O, Akdag M, Kaya B, Eryilmaz R, Okan I, et al. (2008) Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid surgery. *Int Surg* 93 (5): 257-260.
150. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM und Grant CS (2004) Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 136 (6): 1107-1115.
151. Conzo G, Pasquali D, Bellastella G, Esposito K, Carella C, et al. (2013) Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases. *Endocrine* 44 (2): 419-425.
152. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, et al. (2012) Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 22 (9): 911-917.
153. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Zheng XM, Liu S, et al. (2012) Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 122 (4): 797-804.

154. Cavanagh JP, Bullock M, Hart RD, Trites JR, MacDonald K, et al. (2011) Incidence of parathyroid tissue in level VI neck dissection. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 40 (1): 27-33.
155. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, et al. (2014) Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* 47 (2): 537-542.
156. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, Singh B und Shah JP (2002) Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *Laryngoscope* 112 (4): 608-611.
157. Sasson AR, Pingpank JF, Jr., Wetherington RW, Hanlon AL und Ridge JA (2001) Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 (3): 304-308.
158. Beahrs OH und Vandertoll DJ (1963) Complications of Secondary Thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 117: 535-539.
159. Calo PG, Pisano G, Medas F, Tatti A, Tuveri M, et al. (2012) Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goitre: our experience. *G Chir* 33 (10): 335-338.
160. Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, et al. (2007) Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 392 (6): 685-691.
161. Chao TC, Jeng LB, Lin JD und Chen MF (1997) Reoperative thyroid surgery. *World J Surg* 21 (6): 644-647.
162. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B und Alagol H (2003) Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29 (9): 747-749.
163. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, et al. (1992) Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 111 (6): 604-649.
164. Pironi D, Pontone S, Vendettuoli M, Podzemny V, Mascagni D, et al. (2014) Prevention of complications during reoperative thyroid surgery. *Clin Ter* 165 (4): 285-290.
165. Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L, Asa SL, Panzarella T, et al. (2007) Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients. *J Am Coll Surg* 205 (4): 602-607.
166. Merchavy S, Marom T, Forest VI, Hier M, Mlynarek A, et al. Comparison of the Incidence of Postoperative Hypocalcemia following Total Thyroidectomy vs Completion Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 Oct 30 [cited 2014 28. Dezember]; 2014/11/02: Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=25358344](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25358344).
167. Schwab R, Wieler H, Birtel S, Ostwald-Lenz E, Kaiser KP, et al. (2005) Confronting the practice of surgery on differentiated thyroid cancer with current guidelines in Germany. A multicenter trial. *Nuklearmedizin* 44 (5): 185-191.

# 7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

---

"Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Einfluss der aktuellen DGAV-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" auf die klinische Routine. Retrospektive Analyse des Krankenguts einer Universitätsklinik"

selbstständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Darüber hinaus wurden keine weiteren Quellen verwendet. Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von PD Dr. med. Andreas Kirschniak durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Sven Müller. Die Datensammlung erfolgte teilweise mit Unterstützung von Dr. med. Sven Müller und Dr. med. Carl-Christoph Schneider. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe."

---

Stuttgart, 12.10.2015

---

Unterschrift

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

<b>Abb. 1:</b> Inzidenzraten der Schilddrüsenkarzinome in den USA von 1973 - 2002 .....	2
<b>Abb. 2:</b> Mortalität der Schilddrüsenkarzinome in den USA von 1973 - 2002 .....	2
<b>Abb. 3:</b> Kompartmentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom .....	19
<b>Abb. 4:</b> Box-Plot der Alters- und Geschlechtsverteilung .....	22
<b>Abb. 5:</b> Altersverteilung der erfassten Schilddrüsenkarzinome gesamt.....	22
<b>Abb. 6:</b> Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Geschlecht .....	24
<b>Abb. 7:</b> Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Karzinomtypen .....	25
<b>Abb. 8:</b> Verhältnis von Geschlecht zu histologischem Typ .....	27
<b>Abb. 9:</b> Verteilung der transienten und permanenten Recurrensparesen nach Geschlecht.....	32
<b>Abb. 10:</b> Verteilung der transienten und permanenten Hypocalcämien nach Geschlecht.....	33
<b>Abb. 11:</b> Verteilung interventionsbedürftiger Nachblutungen.....	34
<b>Abb. 12:</b> Vergleich der Komplikationsraten mit und ohne Lymphknotendisektion .....	35
<b>Abb. 13:</b> Aufschlüsselung der Komplikationsraten mit Lymphknotendisektion nach Geschlecht.....	36
<b>Abb. 14:</b> Aufschlüsselung der Komplikationsraten ohne Lymphknotendisektion nach Geschlecht.....	37

<b>Abb. 15:</b> Prozentualer Anteil der Komplikationsraten an den durchgeführten Primär- bzw. Komplettierungseingriffen.....	38
<b>Abb. 16:</b> Verteilung der gemäß der S2k-Leitlinie konform bzw. nicht konform therapierten Fälle.....	39
<b>Abb. 17:</b> Prozentualer Anteil der Komplikationsraten an den gemäß der S2k-Leitlinie übertherapierten Fällen (overtreatment) und den S2k-Leitlinie-konform behandelten Fällen .....	42
<b>Abb. 18:</b> Lymphknotenmetastasierungsraten bei, bzgl. Lymphknotendissektion, übertherapierten Fällen (overtreatment) und Fällen mit S2k-Leitlinie-konformen Lymphknotendissektionen .....	43
<b>Abb. 19:</b> Einordnung der Rate transienter Recurrensparesen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext.....	50
<b>Abb. 20:</b> Einordnung der Rate permanenter Recurrensparesen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext.....	51
<b>Abb. 21:</b> Einordnung der Rate transienter Hypocalcämien des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext.....	51
<b>Abb. 22:</b> Einordnung der Rate permanenter Hypocalcämien des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext.....	52
<b>Abb. 23:</b> Einordnung der Rate postoperativer Blutungen des Tübinger Kollektivs in den aktuellen, literarischen Kontext.....	52

# TABELLENVERZEICHNIS

---

<b>Tab. 1:</b> TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (UICC 2010) .....	14
<b>Tab. 2:</b> Einteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Risikostadien (UICC 2003) .....	15
<b>Tab. 3:</b> Alters- und Geschlechtsverteilung des gesamten Patientenkollektivs .	21
<b>Tab. 4:</b> Altersverteilung nach histologischem Subtyp.....	23
<b>Tab. 5:</b> Karzinomverteilung aufgeschlüsselt nach histologischen Subtypen ....	26
<b>Tab. 6:</b> Verteilung der chirurgischen Eingriffe .....	28
<b>Tab. 7:</b> Verteilung der Lymphknotendissektionen nach Kompartment.....	28
<b>Tab. 8:</b> Chirurgische Eingriffe in Relation zum histologischen Typ .....	30
<b>Tab. 9:</b> Spezifizierung des Overtreatments und Aufschlüsselung nach Tumortyp .....	41

# ANHANG

Kontingenztabellen des exakten Tests nach Fisher inklusive Odds Ratio:

Merkmal: Geschlecht	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
männlich	5	35	Nein (p=0,749)	1,3
weiblich	6	55		

Merkmal: Geschlecht	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
männlich	4	35	Nein (p=0,434)	2,1
weiblich	3	55		

Merkmal: Geschlecht	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
männlich	7	32	Nein (p=0,791)	1,2
weiblich	10	53		

Merkmal: Geschlecht	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
männlich	5	32	Ja (p<0,05) = 0,039	8,3
weiblich	1	53		

Merkmal: Geschlecht	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Interventions- bedürftige Blutung	Keine Blutung		
männlich	0	44	Nein (p=0,513)	0,3
weiblich	2	62		

Merkmal: Lymphknoten- Dissektion	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
mit Dissektion	7	56	Nein (p=1,000)	1,1
ohne Dissektion	4	34		

Merkmal: Lymphknoten- Dissektion	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
mit Dissektion	5	56	Nein (p=1,000)	1,5
ohne Dissektion	2	34		

Merkmal: Lymphknoten- Dissektion	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
mit Dissektion	16	47	Ja, sehr (p<0,01) =0,002	12,9
ohne Dissektion	1	38		

Merkmal: Lymphknoten- Dissektion	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
mit Dissektion	5	47	Nein (p=0,232)	4,0
ohne Dissektion	1	38		

Merkmal: Lymphknoten- Dissektion	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Interventions- bedürftige Blutung	Keine Blutung		
mit Dissektion	1	67	Nein (p=1,000)	0,6
ohne Dissektion	1	39		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
Overtreatment	4	25	Nein (p=0,725)	1,5
S2k-LL-konform	7	65		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
Overtreatment	2	25	Nein (p=1,000)	1,0
S2k-LL-konform	5	65		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
Overtreatment	6	23	Nein (p=0,559)	1,5
S2k-LL-konform	11	62		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
Overtreatment	2	23	Nein (p=0,665)	1,3
S2k-LL-konform	4	62		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Interventions- bedürftige Blutung	Keine Blutung		
Overtreatment	1	30	Nein (p=0,494)	2,5
S2k-LL-konform	1	76		

Merkmal: Eingriff	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
Primäroperation	9	69	Nein (p=1,000)	1,4
Komplettierungseingriff	2	21		

Merkmal: Eingriff	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Recurrensparese	Keine Recurrensparese		
Primäroperation	2	69	Ja (p<0,05) =0,014	0,14
Komplettierungseingriff	5	21		

Merkmal: Eingriff	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Transiente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
Primäroperation	14	63	Nein (p=0,554)	1,6
Komplettierungseingriff	3	22		

Merkmal: Eingriff	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Permanente Hypocalcämie	Keine Hypocalcämie		
Primäroperation	3	63	Nein (p=0,340)	0,3
Komplettierungseingriff	3	22		

Merkmal: Eingriff	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	Interventions- bedürftige Blutung	Keine Blutung		
Primäroperation	2	78	Nein (p=1,000)	1,8
Komplettierungseingriff	0	28		

Merkmal: Treatment	Komplikationsart		Signifikanter Unterschied?	Odds ratio
	LK-Metastasierung	Keine LK- Metastasierung		
<b>overtreatment</b>	2	28	Ja, extrem (p<0,0001)	0,02
<b>S2k-konform</b>	31	46		

# DANKSAGUNG

---

Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Alfred Königsrainer und PD Dr. Andreas Kirschniak für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Dissertation bedanken.

Ein riesengroßes Dankeschön gilt zudem meinen Betreuern Dr. Sven Müller und Dr. Carl-Christoph Schneider, die mir während des Entstehens der Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung in jeder Lebenslage und die Ermöglichung meines Medizinstudiums. Außerdem danke ich meiner Judith für die fortwährende Motivation und grenzenlose Geduld die es mir möglich machten, diese Arbeit neben dem Beruf fertig zu stellen.

# LEBENS LAUF

---

## Persönliche Daten

Name: Christopher Georg Kieninger  
Geburtsdatum: 17.01.1981  
Geburtsort: Tübingen  
Familie: Prof. Dr. med. Günther Kieninger - Vater,  
Dr. med. Ursula Kieninger - Mutter,  
Dr. med. Barbara Kieninger - Schwester,  
Vanessa Kieninger - Schwester  
Familienstand: ledig

## Promotion

Thema: Einfluss der aktuellen DGAV-Leitlinie "Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen" auf die klinische Routine. Retrospektive Analyse des Krankenguts einer Universitätsklinik  
Doktorvater - PD Dr. med. Andreas Kirschniak

## Berufliche Tätigkeit

seit 03/2012 Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus Bad-Cannstatt, Klinikum Stuttgart

## Hochschulausbildung

10/04 - 10/11 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
09/2007 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)  
10/2011 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2011 Approbation als Arzt

## **Schulbildung**

08/87 - 07/89 Grundschule der Albert-Schweitzer Schule, Fellbach-Schmiden

08/89 - 06/00 Grundschule & Gymnasium an der Merz-Schule, Stuttgart,  
Abschluss - Abitur

