Aus der Univ.-Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle

elektronisches dokument
ULB Sachsen-Anhalt

Hereditäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Die Bedeutung der Tumorausdehnung und des Mutationstyps für das operative Konzept

Dissertation
Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Jörg Ukkat
geboren am 04.10.69 in Lauchhammer

Datum der öffentlichen Verteidigung: 11.03.2004

Gutachter:
1. Prof. Dr. H. Dralle
2. Prof. Dr. J. Schneyer
3. Prof. Dr. J. Hauss

urn:nbn:de:gbv:3-000006679
[http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006679]

Referat und bibliographische Beschreibung

Gegenüber Patienten mit einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom können Risikopatienten für ein hereditäres MTC über eine Genanalyse identifiziert und, sofern noch kein Karzinom besteht, prophylaktisch operiert und kurativ versorgt werden. Über das erforderliche operative Konzept mit Ausmaß der erforderlichen Operation, Zeitpunk der Operation und die diesen Zeitpunkt determinierenden Parameter werden kontroverse Diskussionen geführt.

In der hier vorgelegten Dissertationsarbeit wurden durch die Analyse der Krankheitsverläufe von 100 Patienten mit einer hereditären C-Zell-Erkrankung der Mutationstyp, der Nachweis von Lymphknotenmetastasen und der basale und stimulierte Kalzitoninspiegel als therapiebestimmend herausgearbeitet. Des weiteren wurde die Komplikationsrate und der Einfluss der Lymphadenektomie analysiert. Es wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit unterschiedlichen *RET*-Mutationen das Risiko der Entstehung eines MTC differiert, d.h. bei einigen Mutationen (z.B. Kodon 634 und 918) entsteht das MTC bereits im ersten Lebensjahrzehnt, bei anderen hingegen erst jenseits des 40. Lebensjahres (z.B. Kodon 791). So lange das MTC auf die Schilddrüse begrenzt ist, ist eine biochemische Heilung möglich, bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hingegen nimmt die Heilungsrate deutlich ab. Der Tumormarker Kalzitonin erlaubt insofern eine Aussage zur Tumorausdehnung, als dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei stimuliert normalem Kalzitoninwert ausgeschlossen werden kann. Da die Lymphadenektomie mit einer erhöhten Morbidität einhergeht, erscheint ein begrenztes operatives Vorgehen, d.h. die alleinige totale Thyreoidektomie, bei stimuliert normalem Kalzitoninwert gerechtfertigt. Eine Aussage über ein bereits vorliegendes MTC bzw. eine sichere Differenzierung zur Vorstufe der C-Zell-Hyperplasie ist an Hand des Kalzitoninwertes nicht sicher möglich.

Ukkat, Jörg: Hereditäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Die Bedeutung der Tumorausdehnung und des Mutationstyps für das operative Konzept. Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 66 Seiten, 2003

Teile der während der Datenerfassung zur Dissertation generierten Daten wurden veröffentlicht in:

Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H:
Importance of Early Screening and Prophylactic Thyroidectomy in Asymptomatic Nonindex RET Germline Carriers.
World J. Surg. 25 (2001) 713-717

Inhaltsverzeichnis

Seite

Referat und bibliographische Beschreibung II
Inhaltsverzeichnis IV
Abkürzungsverzeichnis VI
1 Einleitung 7
1.1 Embryonale Abstammung der C-Zellen 9
1.2 Physiologie und Biochemie 9
1.3 C-Zell-Hyperplasie (CCH) 10
1.4 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom 11
1.5 Pathogenese sporadischer und hereditärer MTCs 11
2 Fragestellung 13
3 Material und Methoden 14
3.1 Patienten 14
3.2 Datenerfassung 14
3.3 Funktionstests und biochemische Heilung 14
3.4 Chirurgisches Therapiekonzept des MTC 15
3.5 Die prophylaktische Thyreoidektomie 17
3.6 Statistik 17
3.7 Komplikationserfassung 17
4 Ergebnisse 19
4.1 Geschlecht und Alter 19
4.2 Verteilung der *RET*-Mutationen 20
4.3 Operationsindikation und präoperative Kalzitoninserumkonzentrationen 20
4.4 Operationsausmaß 21
4.5 Tumorausdehnung 22
4.6 Tumorausdehnung bei prophylaktischer Thyreoidektomie 24
4.7 Tumorausdehnung bei Erstoperation 25
4.8 Tumorausdehnung bei Reoperation 26
4.9 *RET*-Mutation und Primärtumorkategorie 27
4.10 Biochemische Heilung nach operativer Therapie 29
4.11 Komplikationen der chirurgischen Therapie 33
4.12 Altersgruppierung entsprechend Primärmanifestation des hereditären MTC 35
5 Diskussion 36
5.1 Demographische Daten 36
5.2 Mutationen des *RET*-Protooncogens 36
5.3 Kalzitoninbefunde und Operationsindikation 37

5.4 Operatives Vorgehen 38
5.5 Histologische Befunde und pTNM Kategorien 39
5.6 Prophylaktische Operationen 40
5.7 Erstoperationen 40
5.8 Reoperationen 42
5.9 *RET*-Mutationen und pTNM-Kategorien 42
5.10 Biochemische Heilung 44
5.11 Komplikationen der chirurgischen Therapie 44
6 Zusammenfassung 46
7 Literaturverzeichnis 47
8 Anlagen 62
9 Thesen 63
10 Selbstständigkeitserklärung 64
11 Lebenslauf 65
12 Danksagung 66

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
CCH	C-Zell Hyperplasie
CEA	carzinoembryonales Antigen
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
CT	Kalzitonin
LAD	Lymphadenektomie
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NSE	Neuron spezifische Enolase
PGT	Pentagastrinstimulationstest
RET	Rearranged during Transfection
TT	totale Thyreoidektomie

1 Einleitung

Maligne Schilddrüsentumoren treten in Europa mit einer Inzidenz von 20-50 / 1 Million Einwohner / Jahr auf. Dabei werden die von den follikulären Zellen ausgehenden differenzierten sowie die undifferenzierten Karzinome von den medullären Karzinomen unterschieden, welche von den parafollikulären C-Zellen ausgehen. Der Anteil medullärer Schilddrüsenkarzinome (MTC) an allen Schilddrüsenkarzinomen beträgt 4-10 % [5,110].

Die Prognose der medullären Karzinome ist schlechter als die der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, aber besser als die der undifferenzierten Karzinome. Für das MTC werden in der Literatur Überlebensraten von 70-90 % nach 5 Jahren und von 55-75 % nach 10 Jahren angegeben [8,10].

Medulläre Schilddrüsenkarzinome nehmen gegenüber den anderen Schilddrüsenkarzinomen eine Sonderstellung ein, weil ca. 25% hereditär im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2) auftreten [97]. Bei der MEN 2A beträgt die Häufigkeit des MTC 70-100%, eines Phäochromozytoms 30-60% und eines Hyperparathyreoidismus 15-30% [33,94]. Das MEN 2B Syndrom ist gekennzeichnet durch das Vorkommen eines MTC (100%), eines Phäochromozytoms (40-60%), einer Ganglioneuromatose und eines marfanoiden Habitus [33,34,61,94,95]. Hereditäre MTC können auch ohne andere MEN 2-assoziierte Erkrankungen auftreten und werden dann als familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) bezeichnet. Da die zu Grunde liegende *RET*-Mutation bei Patienten mit FMTC in vielen Fällen mit denen von Patienten mit MEN 2A identisch sind und zudem bei einigen Patienten, die zunächst als FMTC klassifiziert wurden in den letzten Jahren auch andere MEN 2-typische Erkrankungen beobachtet wurden, wird der Begriff FMTC für die hereditären MTCs ohne weitere MEN 2-typische Tumoren (familiäres medulläres Schilddrüsen-karzinom oder „MTC-only“) für eingeschränkt sinnvoll erachtet (Tab. 1).

Genträger eines hereditären MTC können seit 1993 durch einen Gentest bereits von Geburt an als solche identifiziert werden, d.h. zu einem Zeitpunkt, zu dem noch keine maligne Transformation der C-Zellen stattgefunden hat. Gegenwärtiger Stand der molekulargenetischen Untersuchungen ist, dass mindestens 15 unterschiedliche krankheitsauslösende Mutationen des *RET*–Protooncogens mit differenten Transformationspotentialen existieren [41]. Es wurde gezeigt, dass diese Mutations-spezifisch differenten Transformationspotentiale, welche die normale C-Zelle über das Stadium der C-Zell-Hyperplasie in ein medulläres Schilddrüsenkarzinom transformieren, nicht nur experimentell nachzuweisen sind [30,76], sondern auch mit

der klinischen Tumormanifestation (d.h. Patientenalter zum Zeitpunkt des Auftretens eines MTC und Aggressivität des MTC) korrelieren [39,66].

Ziel dieser Arbeit ist, am eigenen Krankengut herauszuarbeiten, welche chirurgischen Konsequenzen hinsichtlich Zeitpunkt und Ausmaß der prophylaktischen Thyreoidektomie aus dem Mutationsnachweis bei Genträgern eines hereditären MTC resultieren. Da es sich bei dieser Therapiemaßnahme um eine prophylaktische Therapiemaßnahme handelt, kommt der Beachtung der möglichen operativen Komplikationen eine besondere Bedeutung zu. Das zu entwickelnde chirurgische Konzept hat daher zum Ziel, unter Beachtung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation den therapeutischen Nutzen der prophylaktischen Maßnahme ebenso wie die möglichen therapeutischen Komplikationen in die Therapieempfehlung einzubinden.

Tab. 1 Merkmale sporadischer und hereditärer medullärer Schilddrüsenkarzinome

	Sporadisch		Familiär	
		FMTC	MEN 2A	MEN 2B
Alter (in Jahren)	>40	>50	<20	<10
Männer : Frauen	1:1	1:1	1:1	1:1.5
Phäochromozytome	–	–	10–50%	10–50%
Hyperparathyreoidismus	–	–	10–30%	selten
Ganglioneuromatose	–	–	–	100%
multifokaler Primärtumor	10–20%	80–90%	80–90%	100%
Lymphknotenmetastasen	20–65%	?	20–70%	45–100%
Tod durch MTC	30%	0% (?)	17%	50%

1.1 Embryonale Abstammung der C-Zellen

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom entwickelt sich aus den parafollikulären C-Zellen, die beim Menschen dem ultimobranchialen Körper entstammen; bei einigen Tieren (Vögeln und Fischen) bildet dieser ein eigenes Organ [7]. Während der 15. Schwangerschaftswoche entwickeln sich die C-Zellen vor allem im dorsolateralen Anteil der Schilddrüsenanlage, welche ihren Ursprung am Zungengrund hat und nehmen ihre Funktion von der 17. Schwangerschaftswoche an auf [62]. Die Bezeichnung „C-Zelle“ rührt von ihrem Erscheinungsbild im Schilddrüsenpräparat des Hundes her, wo sie als „clear cells“ erstmals beschrieben wurden [4].

1.2 Physiologie und Biochemie

Die C-Zellen produzieren unterschiedliche biochemische Substanzen (Tab. 2). In der klinischen Diagnostik sind das Hormon Kalzitonin und das Carzinoembryonale Antigen (CEA) von Bedeutung. Zur histopathologischen Charakterisierung der neuroendokrinen Zellstruktur dienen außerdem die neuroendokrinen Marker Chromogranin und Neuron-spezifische Enolase (NSE).

Beim MTC zeichnet sich der Nachweis des Kalzitonins durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus [3,30]. Kalzitonin ist zudem dadurch gekennzeichnet, dass seine Sekretion durch intravenöse Injektion von Kalzium und/oder Pentagastrin stimuliert werden kann. Pentagastrin, ein synthetisches Pentapeptid mit der C-terminalen Aminosäuresequenz des Gastrins, ist wegen der reproduzierbaren Ergebnisse und der Vergleichbarkeit der gewonnenen Messwerte das gebräuchlichste Stimulans für die Kalzitoninausschüttung [23]. Kalzitonin ist als hoch sensitiver Tumormarker des MTC nicht nur zur präoperativen Diagnostik, sondern vor allem auch zum Monitoring der Behandlung und des Follow Up geeignet [11,16,23,43,69,85].

Kalzitonin fördert im Gegensatz zu Parathormon und dem Vitamin 1,25 Dihydroxycholecalciferol den Einbau von Kalzium in die Knochensubstanz, aber auch die Ausscheidung von Kalzium in der Niere und im Darm. Die physiologische Bedeutung des im Erwachsenenalter in nur sehr geringen Serumkonzentrationen vorkommenden Kalzitonins ist umstritten, da weder die Überfunktion der C-Zellen noch der Verlust der C-Zellen zu einem nachweisbaren Effekt auf den Knochenstoffwechsel führen [90].

Tab. 2 Immunhistochemisch in medullären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesene Hormone und Substanzen [24]

Peptide des Kalzitonin-Gens	Kalzitonin
	Kalzitonin gene-related peptide (CGRP)
	Katacalcin (PDN-21)
Neuroendokrine Marker	Chromogranin A,B und C
	Synaptophysin
	Neuron-spezifische Enolase
Peptidhormone und	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
Releasing Faktoren	Somatostatin
	Vasoaktives Polypeptid
	Serotonin
	Prostaglandine
	Glukagon
	Gastrin
	Bombesin
Weitere Marker	Karzinoembryonales Antigen (CEA)
	S-100 Protein
	Zytokeratine
	Vimentin
	Neural cell adhesion molecule (N-CAM)
	Zytokine

1.3 C-Zell-Hyperplasie (CCH)

Als C-Zell-Hyperplasie (CCH) ist die nicht-neoplastische Zellvermehrung auf 50 oder mehr C-Zellen pro Gesichtsfeld bei 100facher lichtmikroskopischer Standardvergrößerung definiert [14,89]. Die CCH wird als obligate Vorstufe des hereditären MTC angesehen [28]: nahezu 100% der als Genträger einer MEN 2 identifizierten Patienten entwickeln eine CCH, mehr als 70% von ihnen ein klinisch manifestes MTC [49,50,59,96,117].

Neuere Arbeiten haben darüber hinaus gezeigt, dass eine CCH auch im Rahmen eines sporadischen MTC oder sogar unabhängig vom Vorliegen eines MTC vorkommen kann [7,48,64]. Auf dieser Grundlage entwickelte die Arbeitsgruppe von Perry eine Definition der physiologischen und der neoplastischen CCH [89].

Hiernach handelt es sich bei der physiologischen CCH um eine reaktive C-Zell-Veränderung auf eine Hypergastrinämie. Bei der neoplastischen CCH liegt eine autonome Proliferation von C-Zellen mit der gesteigerten Potenz zur malignen Entartung vor. Nach Perry et al. Ist die neoplastische CCH aufgrund spezieller mikroskopischer Kriterien erkennbar. In anderen Untersuchungen wird lediglich zwischen einer sporadischen und einer hereditären CCH unterschieden [49,59]. Heutzutage wird die Bezeichnung einer neoplastischen CCH ausschließlich für die hereditäre Form verwendet, da hier eine echte Präneoplasie im Sinne eines Carcinoma *in situ* mit dem histologischen Kriterium der zytologischen Atypie vorliegt [57,89].

1.4 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Im Unterschied zur CCH handelt es sich beim MTC um ein neuroendokrines Karzinom mit allen typischen Zeichen der Malignität [75,115]. Das histologische Erscheinungsbild des MTC kann sehr unterschiedlich sein und dies ist wahrscheinlich einer der Gründe für die erst späte Etablierung als eigenständige Tumorentität [46,53]. Amyloidablagerungen, über die schon 1906 berichtet wurde [76], sind typisch, aber nicht obligat. Das MTC ist durch eine frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung gekennzeichnet [33,34,60]. Sowohl die sporadischen als auch die hereditären MTC werden nach den Kategorien der TNM-Klassifikation für Schilddrüsenkarzinome eingeteilt [116].

1.5 Pathogenese sporadischer und hereditärer MTCs

Während die Pathogenese des sporadischen MTC noch weitgehend unbekannt ist, ist der molekulargenetische Defekt, der zur Entstehung eines hereditären MTC führt, gut charakterisiert. Kopplungsanalysen lokalisierten das für die Entstehung des hereditären MTC verantwortliche Gen im Jahre 1987 auf dem langen Arm des Chromosoms 10 (10q11.2) [44,72]. 1993 wurden erstmals Keimbahnmutationen innerhalb des Gens *RET*, welches für eine Tyrosin-Kinase kodiert, bei Patienten mit hereditärem MTC nachgewiesen [15,45,83]. Bereits im Jahre 1985 hatte Takahashi bei der Transfektion von NIH 3T3 Zellen eine Neuordnung dieses Gens durch Translokation beobachtet. Das Gen bekam daher den Namen *RET* (rearranged during transfection). Untersuchungen an transgenen Mäusen haben gezeigt, dass diejenigen Mutationen, die bei Patienten mit hereditärem MTC nachgewiesen

wurden, auch bei Mäusen in der Lage sind, ein MTC zu induzieren [1,37]. Durch diese Arbeiten wurde die pathogenetische Bedeutung dieser Mutation auch beim Menschen untermauert. Weitergehende Analysen haben die Annahmen untermauert, dass *RET* ein Protooncogen ist [1,37].

Bei einem Teil (30-50%) der sporadischen MTC wurden somatische *RET* Mutationen identifiziert, welche den Keimbahnmutationen beim hereditären Karzinom entsprechen. Die pathogenetische Bedeutung dieser somatischen Mutationen ist jedoch bislang unklar, weil gezeigt werden konnte, dass sie in MTC-Geweben heterogen auftreten, d.h. die somatische *RET*-Mutation konnte in Teilen des Tumors nachgewiesen werden, während sie in andern Teilen des selben Tumors nicht vorhanden war [1]. Es handelt sich bei diesen somatischen Mutationen somit wahrscheinlich eher um Phänomene der Tumorevolution als um initiale pathogenetische Ereignisse.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden 15 Mutationen des *RET*-Protooncogens (13 Kodons von 6 Exons betreffend) gefunden. Zum Ausschluss oder Nachweis einer hereditären Form des MTC muss daher bei jedem Patienten mit einem MTC eine *RET*-Mutationsanalyse aller dieser Exone durchgeführt werden.

2 Fragestellung

Patienten, bei denen eine der Keimbahnmutation des *RET*-Protooncogens identifiziert wurde, haben ein hohes Risiko, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln. Der Stand der Therapieempfehlungen ist, im Alter von 5-6 Jahren bzw. bei pathologischem Pentagastrinstimulationstest eine Thyreoidektomie durchzuführen. Dass die einzelnen Mutationen mit einem unterschiedlichen Malignitätspotential einhergehen, konnte erst durch neuere Untersuchungen nachgewiesen worden [Machens et al.] und wurde daher bislang ungenügend berücksichtigt. Ziel dieser Arbeit war, folgende Fragen zu klären:

1. Beeinflusst der Mutationstyp beim hereditären MTC Manifestationsalter und Tumorausdehnung (pTNM)?

2. Lassen sich aufgrund der genetischen Untersuchung (Mutationstyp) Risikogruppen definieren, mit Hilfe derer Zeitpunkt und Ausmaß der chirurgischen Therapie individuell festgelegt werden können?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Von August 1994 bis Juli 2001 wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle 306 Patienten mit einem sporadischen oder hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom operativ behandelt. Bei 100 dieser Patienten (34%) lag eine Keimbahnmutation des *RET*-Protooncogens vor. In diese Untersuchung wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, bei denen die Mutation molekulargenetisch zweifelsfrei definiert werden konnte.

3.2 Datenerfassung

Von den 100 Patienten mit hereditärem MTC wurden folgende anamnestische, diagnostische und therapeutische Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Art und Lokalisation der *RET*-Mutation, laborchemische Daten (Kalzitonin, CEA, Serumkalzium), Ausmaß der Operation und histopathologische Diagnose. Zur Datenerfassung wurde ein standardisierter Dokumentationsbogen genutzt (Anhang A). Die Daten entstammen den Krankenakten, dem Schriftwechsel zwischen der Klinik und den weiterbehandelnden Ärzten, sowie aus Befragungen der Operateure und Patienten. Die Datenerfassung erfolgte bis Mai 1997 retrospektiv und anschließend prospektiv. Die kompletten Datensätze wurden vor der weiteren Aufarbeitung anonymisiert.

3.3 Funktionstests und biochemische Heilung

Bei allen Patienten wurde präoperativ der basale und meist auch das Pentagastrin-stimulierte Serumkalzitonin bestimmt. Bei Patienten mit basal sehr hohen Kalzitoninbasalwerten (>1000 pg/ml) wurde der PGT nicht durchgeführt. Andere stimulierende Agenzien wie z.B. Kalzium oder Omeprazol wurden nicht eingesetzt, da die Validität der Testergebnisse geringer ist .

Der PGT erfolgte nach einem standardisierten Schema. Dabei wurden nach Blutabnahme zur Bestimmung des basalen Kalzitoninwertes 0,5 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht rasch intravenös injiziert. Nach 2 und 5 Minuten erfolgten die

weiteren Blutentnahmen zur Bestimmung der stimulierten Kalzitoninspiegel. Als pathologisch wurde der Test dann gewertet, wenn der höchste stimulierte Kalzitoninwert auf über das dreifache des Kalzitoninnormwertes anstieg. Der Normbereich des basalen SerumKalzitoninspiegels beträgt für die am häufigsten verwendeten Kalzitoninbestimmungsmethoden (immunoradiometrische Assays) 1,5 bis 10,0 pg/ml [67].

Der postoperative Kalzitoninspiegel wurde dann als „biochemische Heilung“ definiert wenn der basale Kalzitoninwert im Normbereich und der mit Pentagastrin stimulierte Wert unterhalb des dreifachen oberen Normwertes lag [31]. Der Nachweis einer biochemischen Heilung ist einer der prognostisch bedeutsamsten Erfolgskriterien der operativen Therapie unter kurativem Ansatz. Bei Fernmetastasen gibt der Abfall des Kalzitoninwertes einen Anhalt über das Volumen des noch *in situ* verbliebenen Tumorrestes.

3.4 Chirurgisches Therapiekonzept des MTC

Therapie der Wahl beim MTC ist die Operation. Nicht-operative Therapiemethoden (z.B. externe Radiatio, Chemotherapie, Somatostatinrezeptorantagonisten) haben lediglich palliativen Charakter. Das MTC ist biochemisch nicht mehr heilbar, wenn es die lokoregionalen Grenzen überschritten hat. Die lokoregionäre Metastasierung ist nach der Fernmetastasierung daher der wichtigste Prognosefaktor des MTC [36,66,78]. Da adjuvante Therapiemaßnahmen beim MTC von untergeordneter Bedeutung sind, steht somit die Operation gerade beim lokoregionär metastasierten MTC im Mittelpunkt der Therapie.

Bis in die Mitte der 80-er Jahre wurden neben der schon damals als obligate Vorraussetzung einer radikalen Tumorentfernung angesehenen totalen Thyreoidektomie hinsichtlich lokoregionärer Lymphknotenmetastasen überwiegend sogenannte „selektive“ Resektionsverfahren bevorzugt. Die Ergebnisse dieser Vorgehensweise waren jedoch sowohl hinsichtlich der biochemischen Heilungsraten als auch der Rezidivraten unbefriedigend [36,108]. Es wurde daher von Tisell und Dralle die sogenannte Mikrodissektionstechnik entwickelt, die darin besteht, nicht einzelne Lymphknoten oder Lymphknotengruppen, sondern das gesamte Lymphknoten-enthaltende Fettbindegewebe zu entfernen, ohne die darin enthaltenen Nerven- und Gefäßstrukturen zu verletzen (sog. Kompartiment-orientierte Mikrodissektion [17]).

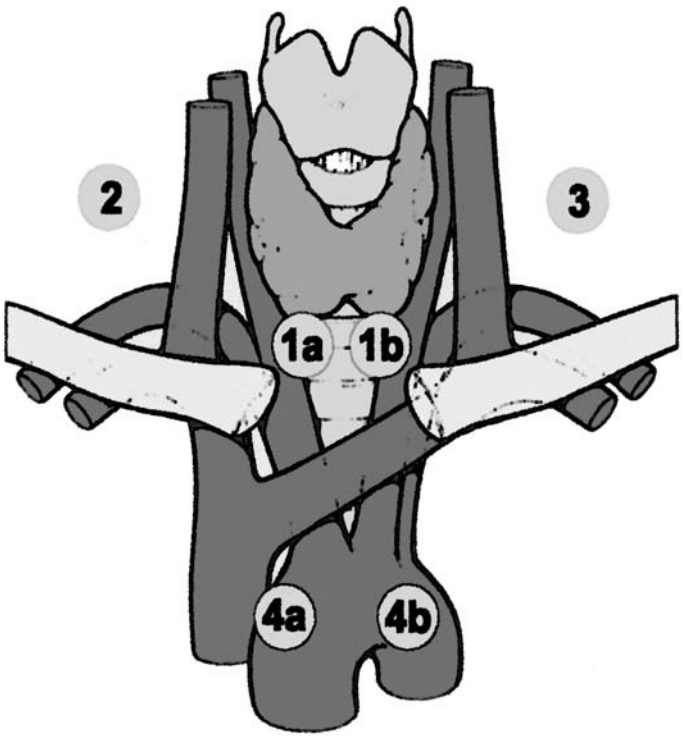


Abb. 1: Kompartimenteinteilung der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom.

Die Einteilung der Kompartimente orientiert sich an den Gefäßachsen. Lateral der V. jugularis interna grenzt sich das zervikozentrale Kompartiment 1 von den zervikolateralen Kompartimenten 2 (rechts) und 3 (links) ab. Das Kompartiment 4 (oberes Mediastinum) befindet sich kaudal der V. brachiocephalica sinistra.

Das gegenwärtige chirurgische Therapiekonzept beim MTC beinhaltet die totale Thyreoidektomie und kompartimentorientierte Mikrodissektion der lokoregionären Lymphknoten. Das hier untersuchte Krankengut wurde nach folgendem chirurgischen Konzept behandelt [22]: Bei Nachweis oder Verdacht auf das Vorliegen lokoregionärer Lymphknoten und fehlendem Nachweis von Fernmetastasen erfolgte die totale Thyreoidektomie und Lymphadenektomie der Kompartimente K1 bis K3. Wenn präoperativ (bildgebend) oder intraoperativ im oberen Mediastinum verdächtige Lymphknoten nachgewiesen wurden, wurde eine transsternale Ausräumung des Kompartiment K4 durchgeführt. Bei Nachweis von Fernmetastasen (Makrometastasen) wurde neben der totalen Thyreoidektomie zunächst eine Entfernung der makroskopisch befallenen Lymphknoten vorgenommen. Bei Reinterventionen folgte das Ausmaß der Lymphadenektomie entsprechend der Kriterien des Ersteingriffs. Die Gruppe reoperierter Patienten enthielt sowohl Patienten, die aufgrund ihres Tumorrezidivs operiert wurden, als auch diejenigen Patienten, welche wegen eines MTC inadäquat voroperiert worden waren und postoperativ eine persistierende Hyperkalzitoninämie aufwiesen.

3.5 Die prophylaktische Thyreoidektomie

Seit der Identifizierung der Mutationen des *RET*-Protooncogens ist es möglich geworden, Genträger bereits in einem präklinischen Stadium zu identifizieren und zu operieren. Die aufgrund des Mutationsnachweises durchgeführte Operation kann im strengen Sinne nur dann als prophylaktische Thyreoidektomie bezeichnet werden [28], wenn postoperativ histologisch und immunhistochemisch noch kein MTC nachgewiesen werden konnte. Einige Autoren beziehen den Begriff „prophylaktisch“ in erweiterter Form auf alle Nicht-Index-Patienten, d.h. auf alle Genträger, die vor der Entwicklung eines klinisch manifesten MTC zur Operation kommen [28]. Die in dieser Arbeit angewandte Definition gebraucht den Begriff „prophylaktisch“ in letzterer Weise. Die prophylaktische Thyreoidektomie der identifizierten Genträger wurde bei Vorliegen von erhöhten Kalzitoninwerten durch die Lymphadenektomie des zervikozentralen Kompartiments (K1) ergänzt.

3.6 Statistik

Neben der Berechnung von Mittelwert, Medianwert und Standardwert wurden der Kruskal-Wallis-Test als nicht-parametrisches statistisches Testverfahren und der Chi-Quadrat-Test angewandt. Dabei wurden im Einzelfall die asymptotische Signifikanz oder die exakte Signifikanz berechnet. Die Berechnung selbst wurde unter Nutzung der Statistiksoftware SPSS durchgeführt. Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.

3.7 Komplikationserfassung

Die für Eingriffe an der Schilddrüse spezifischen Komplikationen sind die Parese des Nervus laryngeus recurrens und die Hypokalzämie. Wegen der Veränderung von Stimmklang und –volumen bei einseitiger Parese bis hin zu Stimmverlust und Stridor, im Extremfall der Notwendigkeit einer Tracheotomie, bei beidseitiger Nervenparese, ist der Stimmbandstillstand die gefürchtetste Komplikation. Von einer permanenten Parese des Stimmbandnerven wurde ausgegangen, wenn in der Laryngoskopie ein Stillstand der Stimmlippe auch 3 Monate nach der Operation noch festzustellen war. Bis dahin wurde von einer früh postoperativen, prinzipiell rückbildungsfähigen Parese gesprochen. Dies gilt analog für die Hypokalzämie. Da zunächst in der postoperativen Beobachtung nur eine Hypokalzämie vorliegen kann und mitunter das Parathormon nur vorübergehend nicht ausgeschüttet wird, darf

vom permanenten (auch „parathyreoprivem“ genannt) Hypoparathyreoidismus nur gesprochen werden, wenn im follow up kein Wiederanstieg des Parathormons in den messbaren Bereich zu beobachten ist. Die frühpostoperative Hypokalzämie ist, genau wie die permanente, durch die mögliche Folge einer Tetanie und die notwendige Substitutionsbehandlung mit Kalzium und bei Dauertherapie mit Vitamin D, eine ernstzunehmende Komplikation.

4 Ergebnisse

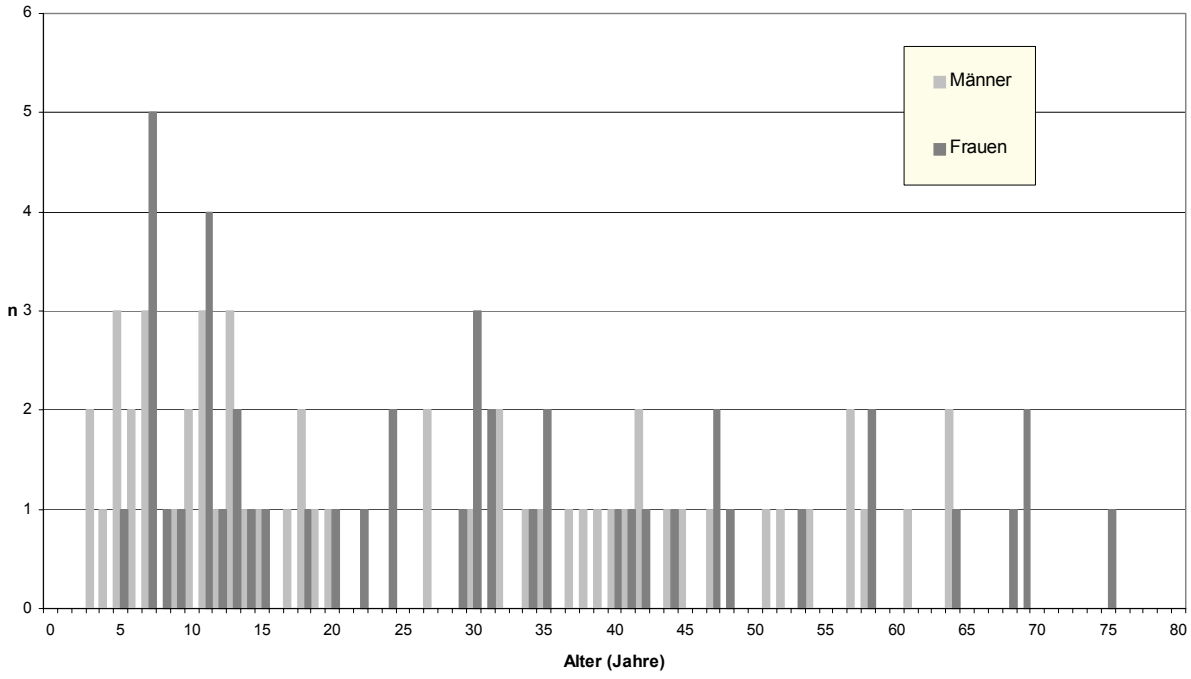
4.1 Geschlecht und Alter

Von den insgesamt 100 Patienten waren 46 weiblich und 54 männlich. Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 28±19,6 Jahre [Range: 3,4-74,7 Jahre] (Tab. 3). Das Durchschnittalter der weiblichen Patienten betrug 26,3±19,1 Jahre, das der männlichen Patienten 29,8±20,4 Jahre, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tab. 3: Geschlechtsverteilung und Alter

	n	Altersdurchschnitt	Min	Max
alle	100	28,0	3,4	74,7
männlich	54	26,3	3,4	64,5
weiblich	46	29,8	4,5	74,7

Abb. 3: Altersverteilung aller Patienten



In Abbildung 3 sind zwei Häufigkeitsgipfel zu erkennen. Diese liegen im Alter zwischen 6 und 20 Jahren sowie zwischen 30 und 45 Jahren wobei es zwischen Frauen und Männern keinen signifikanten Unterschied gab. Für beide Geschlechter entfielen über 65% der Patienten in diese Altersgruppen.

4.2 Verteilung der *RET*-Mutationen

Die molekulargenetisch nachgewiesenen *RET*-Mutationen der 100 Patienten verteilten sich auf 9 Kodons: Kodon 611, 618, 620, 634, 768, 790, 791, 804 und 918. Tabelle 4 zeigt die Anzahl, das Durchschnittsalter sowie die Spannweite des Alters der Patienten für die einzelnen Mutationen.

Tab. 4: *RET*-Mutation und Alter bei Diagnose

		Alter (Jahren)		
Kodon	n	Durchschnitt	Min	Max
611	4	35,3	8,3	46,6
618	14	24,3	4,5	69,3
620	8	16,8	3,4	43,9
634	37	25,9	3,4	69,3
768	6	51,5	29,7	74,7
790	14	36,1	5,2	68,3
791	4	19,9	10,3	39,8
804	6	40,3	7,2	64,5
918	7	16,8	3,7	31,2

4.3 Operationsindikation und präoperative Kalzitoninserumkonzentrationen

Bei 38 Patienten wurde wegen des Nachweises einer *RET*-Keimbahnmutation ohne klinischen Nachweis eines MTC eine prophylaktische Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphadenektomie durchgeführt. Bei weiteren 38 nicht-voroperierten Patienten bestand bereits vor der erfolgten Erstoperation klinisch der Nachweis eines MTC. Vierundzwanzig Patienten wurden nach bereits erfolgter Erstoperation komplettierend oder wegen des Nachweises eines persistierenden bzw. rekurrierenden MTCs reoperiert.

Tab. 5: Präoperative Kalzitoninkonzentrationen

	durchschnittl.Alter (J)[1)]	CT +/untersucht (%)[2)]	PGT +/untersucht (%)[2)]
prophylaktisch (n=38)	10,0	9/25 (36)	20/34 (59)
Erstoperation (n=38)	38,0	27/35 (77)	19/20 (95)
Reoperation (n=24)	42,0	21/22 (95)	12/12 (100)

[1)] durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der OP
[2)] Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit erhöhtem basalen Kalzitonin bzw. positivem PGT pro Anzahl der jeweils untersuchten Patienten, in Klammern ist der prozentuale Anteil angegeben

In Tabelle 5 ist die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Operationsindikation dargestellt, bei denen der basale und der mit Pentagastrin stimulierte Kalzitoninwert bestimmt wurden und bei wie vielen dieser Patienten der Kalzitoninserumspiegel erhöht war. Des weiteren sind in der Tabelle die Durchschnittsalter dieser Patienten in den jeweiligen Indikationsgruppen zu aufgezeigt.

Patienten, welche prophylaktisch operiert wurden, hatten ein gegenüber symptomatischen Patienten mit Erst- oder Reoperation signifikant jüngeres Alter ($p<0,001$). Prophylaktisch operierte Patienten hatten lediglich in 36% einen basal pathologisch erhöhten Kalzitoninwert, während dies bei 77% bzw. 95% der Patienten mit Erst- bzw. Reoperation der Fall war ($p<0,001$). Von den mit Pentagastrin stimulierten Patienten hatten 59% der untersuchten und prophylaktisch operierten Patienten einen pathologischen Kalzitoninwert, hingegen 95% bzw. 100% der Patienten mit Erst- bzw. Reoperation ($p<0,001$). Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens einer der beiden Testergebnisse (basal bzw. stimuliert) pathologisch erhöht war, betrug bei den prophylaktisch operierten Patienten 66% (25 von 38), bei den Patienten mit Erstoperation 97% (37 von 38) und bei Patienten mit Reoperation 100% (24 von 24).

4.4 Operationsausmaß

Bei den 100 Patienten wurden 16 Thyreoidektomien ohne Lymphadenektomie, 36 Thyreoidektomien mit zervikozentraler systematischer Lymphadenektomie (LAD) (K1), 21 Thyreoidektomien mit zervikozentraler (K1) und beidseits zervikolateraler (K2 und K3) LAD sowie 23 Thyreoidektomien mit zervikozentraler (K1), beidseits zervikolateraler (K2 und K3) sowie mediastinaler (K4) LAD durchgeführt (Tab. 6). Bei 4 Patienten erfolgte eine befundorientierte selektive Dissektion der präoperativ

bildgebend diagnostizierten Lymphknotenmetastasen. Es handelte sich hier um Rezidive nach mehrfacher auswärtiger Voroperation.

Tab. 6 Operationsausmaß bei 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

	n	TT	syst. LAD K1	syst. LAD K1-K3	syst. LAD K1-K4	sel. LAD
		16	36	21	23	4
prophylaktisch	38	16 (42)	21 (55)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Ersteingriff	38	0 (0)	13 (34)	15 (39)	9 (24)	1 (3)
Reoperation	24	0 (0)	2 (7)	5 (21)	14 (58)	3 (12)

TT: totale Thyreoidektomie; syst.:s ystematische; sel.: selektive;
LAD: Lymphadenektomie; (%)
K1, K2, K3, K4 = zervikozentrales, rechtes und linkes zervikolaterales, mediastinales Kompartiment

4.5 Tumorausdehnung

Bei 71 der 100 Patienten wurde postoperativ ein MTC nachgewiesen. Vierzig Patienten (56%) hatten einen pT1-Tumor, 19 Patienten (27%) einen pT2-Tumor, 4 Patienten (6%) einen pT3-Tumor sowie 8 Patienten (11%) einen pT4-Tumor. Lymphknotenmetastasen wurden bei 39 Patienten nachgewiesen, Fernmetastasen bei 9 Patienten. Von den 29 Patienten ohne MTC hatten 23 Patienten (79%) eine C-Zell-Hyperplasie, bei 6 Patienten (21%) ließ sich keine C-Zell-Pathologie nachweisen.

Mit steigender pT-Kategorie nahm der Anteil der Patienten mit Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen zu (Tab. 7). Während bei 25% (10 von 40) der Patienten mit pT1-Tumoren Lymphknotenmetastasen vorlagen, hatten 89% (17 von 19) der Patienten mit pT2-Tumoren Lymphknotenmetastasen. Bei allen Patienten mit pT3- bzw. pT4-Tumor lagen Lymphknotenmetastasen vor. Von den prophylaktisch operierten Patienten, von denen 22 zervikozentral und 1 zervikolateral lymphadenektomiert wurden, wies kein Patient Lymphknotenmetastasen auf. Bei den durchgeführten Erstoperationen fanden sich Lymphknotenmetastasen bei 10 von 38 zervikozentralen LAD, 7 von 13 zervikolateralen LAD und 2 von 4 mediastinalen LAD. 13 von 21 zervikozentral lymphadenektomierten reoperierten Patienten hatten lymphonodale Metastasen, ebenso wie 14 der 20 zervikolateral und 3 von 15 der mediastinal lymphadenektomierten Patienten nach Reoperation.

Der Anteil von Patienten ohne Fernmetastasen betrug in der pT1-Kategorie 100%, in der pT2-Katgegorie 95% und nahm in den fortgeschrittenen pT-Kategorien (pT3 und pT4) auf 25% bzw. 13% ab.

Tab. 7: Korrelation zwischen pT-, pN- und pM-Kategorie bei 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

n	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
pN0, M0	29	30	2		
pN1, M0		10	16	1	1
pN1, M1			1	3	5
pN1, Mx					2
Gesamt	29	40	19	4	8

Mit steigender pT-Kategorie nahm nicht nur die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen zu, sondern auch der Anteil tumorbefallener an der Gesamtzahl entfernter Lymphknoten (Tab. 8). Während bei pT1-Tumoren ein durchschnittlicher Lymphknotenbefall von 9,7% vorlag, lag der Anteil tumorbefallener Lymphknoten bei Patienten mit pT2-Tumoren bei 18,4%. Bei Patienten mit einem pT3-Tumor waren im Durchschnitt 40,8% der entnommenen Lymphknoten tumorinfiltriert. Zwischen Tumoren der pT3- und der pT4-Kategorie war nur ein geringer Anstieg der Befallsrate zu beobachten. Die Ergebnisse selektiver Lymphknotenexstirpationen wurden in dieser Betrachtung nicht bestätigt.

Tab. 8: Verhältnis von resezierten zu infiltrierten Lymphknoten in Abhängigkeit von der Primärtumorkategorie

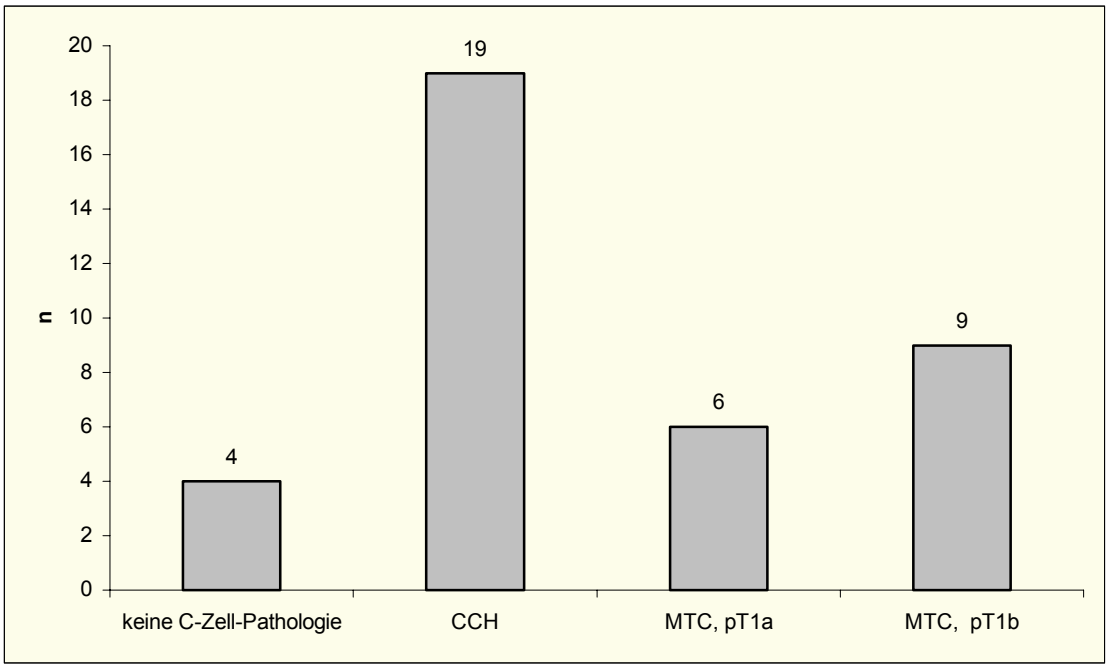
pT	pN0	pN1	pN1		
	n	n	durchschnittliche Befall in %	Minimum inf./res. LK (%)	Maximum inf./res. LK (%)
1	32	10	9,7	3 / 82 (3,7)	1 / 3 (33)
2	2	17	18,4	1 / 23 (4,3)	6 / 7 (85)
3	0	4	40,8	2 / 32 (6,3)	28 / 49 (57)
4	0	8	42,0	17 / 68 (25)	35 / 52 (67)

res.: Anzahl resezierter Lymphknoten
inf.: Anzahl tumorinfiltrierter von allen resezierten Lymphknoten
LK: Lymphknoten

4.6 Tumorausdehnung bei prophylaktischer Thyreoidektomie

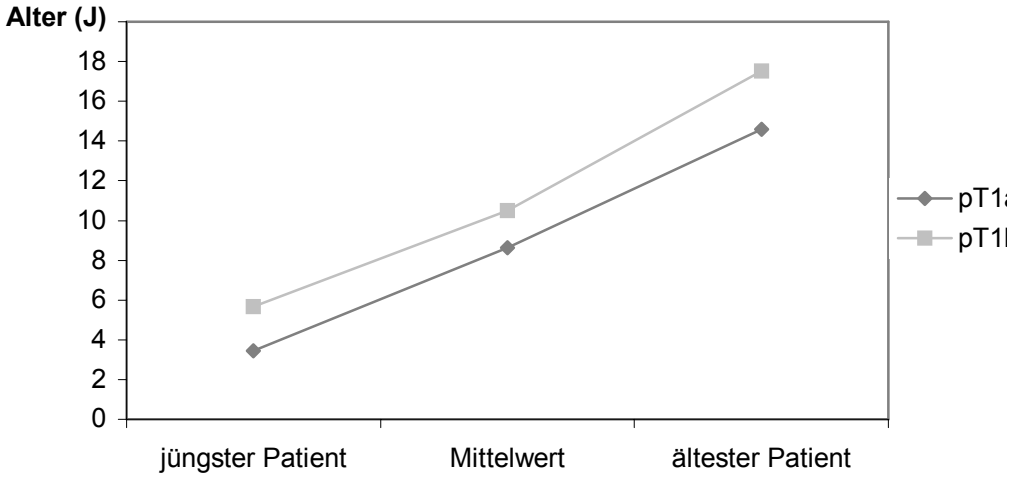
Dreiundzwanzig der prophylaktisch operierten Patienten waren männlich, 15 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 10,0±4,3 [Range: 3,4-19,3] Jahre.
Die histologischen Analysen zeigten, dass bei lediglich 4 (10,5% von 38) prophylaktisch operierten Patienten keine pathologische C-Zell-Veränderung der Schilddrüse vorlag (Abb. 3). Somit lagen bei knapp 90% der Patienten bereits pathologische C-Zell-Veränderungen der Schilddrüse vor, ein MTC konnte bei 39% (15 von 38) der Patienten nachgewiesen werden. Das Durchschnittsalter der Karzinomträger lag mit 9,7 Jahren gering unter dem aller prophylaktisch operierten Patienten (10,4 Jahre).

Abb. 4: Histologische Befunde bei prophylaktischer Thyreoidektomie



Bei 9 Patienten (60% von 15) wurde in der Schilddrüse ein multifokaler Tumor (pT1b) nachgewiesen. Die Patienten mit einem pT1a-Tumor waren im Durchschnitt 8,6 Jahre (Range: 3,4–14,6 Jahre), die pT1b-Tumorpatienten 10,4 Jahre alt (Range: 5,7–17,5 Jahre). Im Altersvergleich bestand zwischen diesen beiden Gruppen ein Unterschied von 1,8 Jahren.
Die Altersverteilung der Patienten, bei denen nach prophylaktischer Thyreoidektomie ein MTC nachgewiesen wurde, ist in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (pT1a vs. pT1b) in Abb. 5 veranschaulicht.

Abb. 5: Altersmanifestation prophylaktisch operierter Patienten mit Nachweis eines MTC



Die 15 Patienten mit MTC wiesen eine Mutation innerhalb der Kodons 618, 634, 790 bzw. 918 auf.

4.7 Tumorausdehnung bei Erstoperation

Per Definitionem unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit „Erstoperation“ gegenüber den prophylaktisch thyreoidektomierten Patienten dadurch, daß sie zum Operationszeitpunkt entweder älter als 20 Jahre waren, oder bereits präoperativ ein MTC klinisch diagnostiziert worden war. Achtzehn der erstoperierten Patienten waren männlichen, 20 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 38±16 [Range: 5-69] Jahre.

Die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate erbrachte bei zwei Patienten den Befund keiner auffälligen C-Zell-Pathologie (Tab. 9). Bei diesen Patienten lagen Mutationen im Kodon 804 (33,7 Jahre) bzw. in Kodon 791 (39,6 Jahre) vor.

Tab. 9: pTNM-Kategorien bei 38 Patienten mit hereditärem MTC nach Erstoperation

pTNM	n	pN0	pN1	M1	Mx
0	2				
CCH	3				
pT 1a	7	7			
pT 1b	15	8	7		
pT 2b	6	1	5		
pT 3b	1		1	1	
pT 4b	4		4	3	1
Gesamt	38	16	17	4	1

Die nicht aufgeführten pT-Kategorien wurden nicht registriert.

Drei Schilddrüsen wiesen als pathologisches Korrelat der MEN 2 Erkrankung lediglich eine C-Zell-Hyperplasie auf. Hier lagen Mutationen im Kodon 620, 768 und 790 (29,4 Jahre, 35,3 Jahre und 46,7 Jahre) vor.

Bei den insgesamt 22 pT1-Tumoren handelte es sich in 7 Fällen um unifokale Tumoren, die alle keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Demgegenüber wurden unter den multifokalen pT1-Tumoren in 47% (7 von 15) bereits Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Die Schilddrüsen mit pT2-Tumoren wiesen bis auf einen Fall alle multifokale MTC-Tumoren auf. Bei allen diesen Patienten waren Lymphknotenmetastasen, jedoch keine Fernmetastasen, nachzuweisen. Alle Patienten mit pT3- und pT4-Tumoren gingen mit multifokalem Wachstum einher, hatten Lymphknotenmetastasen und, bis auf einen Patienten, außerdem Fernmetastasen.

4.8 Tumorausdehnung bei Reoperation

Dreizehn reoperierte Patienten waren männlichen, 11 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 42±18 [Range: 11-75] Jahre.

Vor der Reoperation waren bei diesen Patienten zwischen einer und fünf Voroperationen durchgeführt worden. Keiner der Patienten wies präoperativ einen normalen Kalzitoninspiegel auf.

Bei einem Patienten mit auswärtig vorgenommener Thyreoidektomie wurde in der Restschilddrüse histologisch eine C-Zell-Hyperplasie nachgewiesen. Nachdem bei dem 11,4 Jahre alten Patienten eine *RET*-Mutation in Kodon 634 nachgewiesen

worden war, erfolgte in unserer Klinik die Komplettierungsoperation bei persistierend erhöhtem SerumKalzitonin (basal 26,5 pg/ml).

Bei allen anderen 23 Patienten wurde ein MTC nachgewiesen. Bis auf einen Patienten mit pT2-Tumor wurden zudem bei allen Patienten Lymphknotenmetastasen vorgefunden.

Tab. 10 pTNM-Kategorien bei 24 Patienten mit hereditärem MTC nach Reoperation

pTNM	n	pN0	pN1	N1, M1	N1, Mx
CCH	1				
pT1b	3		3		
pT2a	3		3		
pT2	3	1	2	1	
pT2b	7		7		
pT3b	3		3	2	
pT4b	4		4	2	1
Gesamt	24	1	22	5	1

Insgesamt lagen 3 pT1-Tumoren (12,5%), 13 pT2-Tumoren (61,7%), 3 pT3-Tumoren (12,5%) und 4 pT4-Tumoren (26,7%) vor. Der jüngste Patient mit Lymphknotenmetastasen war 11,5 Jahre alt, hatte einen pT1b-Tumor und wies eine Mutation im Kodon 634 auf. Fernmetastasen wurden nur bei einem MEN2B-Patienten im Alter von 22,1 Jahren bei Vorliegen eines pT4b-Tumors festgestellt.

4.9 *RET*-Mutation und Primärtumorkategorie

Tabelle 11 zeigt, welche pT-Kategorie bei den Patienten in Abhängigkeit von der *RET*-Mutation vorlag. Nur bei Patienten mit Kodon 791-Mutation wurde kein MTC nachgewiesen. Bei Mutationen mit kleiner Patientenzahl (<10 Patienten) fanden sich nur selten fortgeschrittene Tumorstadien. Eine Ausnahme davon stellten Patienten mit Kodon 918-Mutation dar, d.h. also Patienten mit einem MEN 2B-Syndrom. Hier wurde bei allen 7 Patienten ein MTC nachgewiesen und lediglich 1 Patient hatte keinen pT3- bzw. pT4-Tumor.

Tab. 11: *RET*-Mutation und pT-Kategorie bei 100 Patienten mit einer C-Zell-Erkrankung

		Mutation und Tumorkategorie				
Kodon	n=100	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
611	4	1	1	2		
618	14	6	4	2	1	1
620	8	6	1	1		
634	37	4	23	9		1
768	6	1	3	1	1	
790	14	5	6	2	1	
791	4	4				
804	6	2	1	2		1
918	7	0	1	0	3	3

In Tabelle 12 ist *RET*-Mutations-bezogen das Alter des jüngsten Patienten mit MTC sowie dessen pT-Kategorie in Abhängigkeit von der *RET*-Mutation aufgeführt. Es ist zu erkennen, dass das Alter bei einigen Mutationen (Kodon 634 und 918) zum Teil sehr niedrig ist, bei anderen Mutationen (Kodon 611, 620, 768 und 804) sind die jüngsten Patienten mit MTC hingegen 30 Jahre und älter. Die Tumoren der Patienten mit Kodon 611- bzw. 804-Mutation gehörten zum Operationszeitpunkt allerdings bereits zur pT2-Kategorie (Tumor >1 cm), so dass das Alter zum Zeitpunkt der Entstehung des MTC darunter liegen muss.

Tab. 12: *RET*-Mutation und jüngstes Alter bei MTC-Erstmanifestation bei 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

Kodon (n)	Patienten mit MTC	Jüngster Patient mit MTC	
	(%)	Alter (J)	pT-Kategorie
611 (4)	3 (75)	42	2
618 (14)	8 (57)	7,4	1a
620 (8)	2 (25)	29,4	1a
634 (37)	33 (89)	3,4	1a
768 (6)	5 (83)	29,6	1a
790 (14)	9 (64)	17,5	1b
791 (4)	0 (0)	0	
804 (6)	4 (66)	37,5	2a
918 (7)	7 (100)	3,6	1a

In Tabelle 13 ist *RET*-Mutations-bezogen das Alter des jüngsten Patienten mit Lymphknotenmetastasen sowie dessen pT-Kategorie aufgeführt.

Tab. 13: Korrelation zwischen *RET*-Mutation und Lymphknotenmetastasen

Kodon	Patienten mit MTC pN1	jüngster Patient mit MTC	
	(%)	Alter (J)	pT-Kategorie
611	1 (33)	46,6	2b
618	5 (63)	30,2	1b
620	1 (50)	43,9	2b
634	17 (52)	11,5	1b
768	2 (40)	68,8	3b
790	4 (44)	57	3b
791	0		
804	3 (75)	37	2a
918	6 (86)	5,2	4b

Auch hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung zeigt sich in Abhängigkeit von der Art der *RET*-Mutation ein zum Teil erheblicher Altersunterschied der Patienten. Vor allem bei Patienten mit Kodon 634- bzw. 918-Mutation wurden bereits im jungen Alter Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Patienten mit Kodon 611-, 620- bzw. 768, 790 und 804-Mutation waren hingegen alle zum Operationszeitpunkt über 35 Jahre alt.

4.10 Biochemische Heilung nach operativer Therapie

Von den 100 Patienten der Gesamtgruppen wurden 65 postoperativ durch einen Pentagastrin-Stimulationstest untersucht. Die Stimulation mit Pentagastrin wurde nicht durchgeführt, wenn (a) bei den Patienten bereits präoperativ kein stimulierbares Kalzitonin nachzuweisen war, (b) die Patienten postoperativ eine bereits basal sehr hohe Kalzitoninserumkonzentration (>1000 pg/ml) aufwiesen, oder (c) von den Eltern bzw. Kindern der als unangenehm empfundene Test abgelehnt wurde.

Tab. 14: Postoperative biochemische Heilung bei 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

	CT basal negativ/getestet (%)	CT basal neg., PGT neg./PGT durchgeführt (%)	CT basal neg., PGT pos./PGT durchgef. (%)	CT basal pos./getestet (%)
Prophylaktische OP (n=38)	38/38 (100)	24/24 (100)	0	0
Ersteingriff (n=38)	28/38 (74)	20/25 (80)	1/25 (4)	10/38 (26)
Reoperation (n=24)	8/23 (35)	4/16 (25)	1/16 (6)	11/23 (48)
Gesamt (n=100)	74/99 (75)	48/65 (74)	2/65 (3)	21/99 (21)

Der postoperative Kalzitoninspiegel wurde nach vier Gruppen unterschieden: (1) Anzahl der Patienten mit basal negativem Kalzitoninspiegel pro Anzahl der Patienten, bei denen der basale Kalzitoninspiegel bestimmt wurde; (2) Anzahl der Patienten mit basal und stimuliert negativem Kalzitoninspiegel pro Anzahl der Patienten, bei denen der PGT durchgeführt wurde; (3) Anzahl der Patienten mit basal negativem und stimuliert erhöhtem Kalzitoninspiegel pro Anzahl der Patienten, bei denen der PGT durchgeführt wurde und (4) Anzahl der Patienten mit basal positivem Kalzitoninspiegel pro Anzahl der Patienten, bei denen der basale Kalzitoninspiegel bestimmt wurde.

In der Gruppe der prophylaktisch operierten Patienten wurde kein Patient beobachtet, der postoperativ einen basal erhöhten Kalzitoninwert hatte (Tab. T14). Bei 63% (24 von 38) dieser Patientengruppe wurde ein PGT durchgeführt. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einem pathologischen Anstieg des Kalzitonins. Nach dem Ersteingriff wurde ein postoperativ erhöhter basaler Kalzitoninwert bei 10 von 38 getesteten Patienten und ein stimuliert erhöhter Kalcitoninwert bei einem von 25 Patienten festgestellt. Bei den reoperierten Patienten wurde ein postoperativ erhöhter basaler Kalzitoninspiegel bei 11 von 24 Patienten und ein basal negativer und pathologisch stimulierbarar Kalzitoninspiegel bei einem von 16 getesteten Patienten festgestellt.

Bei Patienten, bei denen der basale Kalzitoninwert postoperativ nicht in den Normalbereich abfiel, war bis auf vier Fälle eine deutliche Reduktion des basalen Kalzitonins möglich. Im Einzelnen konnte eine Reduktion des basalen Kalzitoninspiegels zwischen 11,5% bis 97,9% im Vergleich zu den Ausgangswerten erreicht werden.

Die vier Patienten, die postoperativ keine Verringerung des basalen Kalzitoninspiegels zeigten, sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tab. 15: Kalzitoninanstieg nach operativer Therapie (4 Patienten)

Alter	Mutation	präoperatives CT	pT	N	M	postoperatives CT
63,8	634	306	2b	1b	0	422
10,6	918	105416	4b	1b	1	106250
29,1	918	90,4	3b	1	1	161
15,3	918	580	4b	1b	x	743

Bei dem 64 jährigen Patienten mit einem pT2-Tumor wurde in unserer Klinik eine Komplettierungsoperation (Restthyreoidektomie, zervikozentrale und bilateral zervikolaterale systematische Lymphadenektomie) nach auswärtiger Thyreoidektomie mit dem Zufallsbefund eines MTC durchgeführt. Histologisch zeigten 26% der 86 entfernten Lymphknoten Tumorbefall. Außerdem fanden sich histologisch ausgedehnte zervikale Weichgewebsinfiltrate. Eine Fernmetastasierung konnte nicht nachgewiesen, musste jedoch vermutet werden. Die 10 Jahre alte MEN 2B-Patientin hatte eine ausgedehnte Lungenmetastasierung und zeigte im histologischen Befund eine Angioinvasion durch den Tumor. In unserer Klinik war eine Thyreoidektomie und bilaterale zervikale Lymphadenektomie (Lymphadenektomie der Kompartiments K1, K2 und K3) durchgeführt worden. In 25 % der 68 resezierten Lymphknoten wurden Metastasen nachgewiesen. Bei dem 29 Jahre und dem 15 Jahre alten Patienten war eine selektive Exstirpation von Lymphknotenmetastasen nach multiplen Voroperationen durchgeführt worden.

Bei allen Patienten, bei denen histologisch kein MTC nachgewiesen wurde, resultierte nach der totalen Thyreoidektomie eine komplette biochemische Heilung. (Tab. 16). Bei Patienten mit pT1-Tumoren lag die Rate biochemisch geheilter Patienten bei 86% (basaler und mit Pentagastrin stimulierter Kalzitoninwert im Normbereich). Sicher nicht geheilt waren 10% der Patienten, die entweder eine pathologische Stimulierbarkeit im PGT oder einen bereits basal erhöhten Kalzitoninwert hatten. Bei den übrigen 4% der Patienten war zwar der basale Kalzitoninwert im Normbereich, es war jedoch keine Stimulation mit Pentagastrin erfolgt. Im Gegensatz zu den Patienten mit pT1-Tumor konnte nur einer von 14 Patienten (7%) mit pT2-Tumor postoperativ biochemisch geheilt werden. Bei Vorliegen eines pT3- oder pT4-Tumors konnte in keinem Fall eine biochemische Heilung erreicht werden.

Tab. 16: Postoperative biochemische Heilung bei 100 Patienten mit einer C-Zell-Erkrankung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

pT	CT basal negativ/getestet (%)	CT basal neg., PGT neg./ PGT durchgeführt (%)	CT basal neg., PGT pos./PGTt durchgef. (%)	CT basal positiv/getestet (%)
pT0 (n=29)	29/29 (100)	18/18 (100)	0/18	0/29
pT1 (n=40)	37/40 (92)	25/29 (86)	1/29 (3)	3/40 (8)
pT2 (n=19)	8/18 (44)	1/14 (7)	1/14 (7)	10/18 (56)
pT3 (n=4)	0/4	0/2	0/2	4/4 (100)
pT4 (n=8)	0/8	0/2	0/2	8/8 (100)
gesamt (n=100)	74/99 (75)	44/65 (68)	2/65 (3)	25/99 (25)

Erläuterung zu den Gruppierungen postoperativer Kalzitoninspiegel siehe Tab. 14

Von den 100 Patienten der Gesamtgruppe wurde bei 39 von 71 Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC ein positiver Lymphknotenstatus festgestellt. Insgesamt fand bei 79 eine Lymphadenektomie statt, das heißt auch bei 8 Patienten, bei denen histologisch kein Karzinom nachgewiesen wurde.

Ein Pentagastrin-Stimulationstest wurde bei 62% aller MTC-Patienten mit positivem Lymphknotenstatus durchgeführt. (Tab. 17) Eine biochemische Heilung konnte bei 69% der Patienten (22 von 32) der pN0-Kategorie erreicht werden. Bei einer unilateralen Lymphknotenmetastasierung (pN1a) lag die Rate der biochemischen Heilung bei 50% (5 von 10), bei bilateraler, kontralateraler oder mediastinaler Lymphknotenmetastasierung (pN1b) bei 21% der Patienten. Ingesamt konnten also nur 39% aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen biochemisch geheilt werden.

Tab. 17: Postoperative biochemische Heilung bei 100 Patienten mit einer C-Zell-Erkrankung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie

pN	CT basal negativ/getestet (%)	CT basal neg., PGT neg./ PGT durchgeführt (%)	CT basal neg., PGT pos./PGTt durchgef. (%)	CT basal positiv/getestet (%)
pN0 (n=32)	30/32	22/23	0/23	2/32
pN1a (n=10)	8/10	5/7	1/7	2/10
pN1b (n=23)	5/22	1/14	1/14	18/22
Gesamt pN1 (n=39)	15/38	6/21	3/21	20/38

Gesamt pN1 beinhaltet pN1a-, pN1b- und Angaben ohne Unterscheidung der Uni-/Bilateralität, Erleuterung zu den Gruppierungen postoperativer Kalzitoninspiegel siehe Tab. 14

Tab. 18: Korrelation zwischen präoperativem Kalzitonin und histologischem Befund bei 100 Patienten mit einer C-Zell-Erkrankung

			Keine C-Zell-Pathologiie	CCH	MTC, pN0, M0	MTC, pN1, M0	MTC, M1
CT	basal	-	4	11	3	0	0
	stimuliert	-					
CT	basal	-	3	10	10	2	0
	stimuliert	+					
CT	basal	+	0	1	19	28	9

- bedeutet normal,
+ bedeutet pathologisch erhöht

4.11 Komplikationen der chirurgischen Therapie

Da die prophylaktische Thyreoidektomie bei Genträgern ohne klinischen Nachweis eines Karzinoms vorgenommen wird, nimmt diese Operation eine Sonderstellung ein. Tabelle 19 zeigt die Komplikationen nach prophylaktischer Thyreoidektomie. Bei den 38 durchgeführten Operationen ereignete sich keine Komplikation, die einen permanenten Schaden für den Patienten zur Folge hatte.

Dennoch waren unerwünschte Operationsfolgen zu verzeichnen. So kam es bei 6 Patienten zu einer passageren, d.h. vorübergehenden Hypokalzämie. Hierbei sank der Calciumspiegel im Blut soweit ab, dass eine Calciumsubstitution zur Beseitigung der Symptome notwendig war. Im weiteren Verlauf nach wurde Rücksprache mit den weiterbehandelnden Kollegen bei allen Patienten eine Rückkehr der Serum-Calciumspiegel in den Normbereich ohne Substitution erreicht.

Ein bei einem Patienten aufgetretener Wundinfekt nach Anwendung von Gewebekleber zum Wundverschluss verheilte nach Entlastung der Wunde, Spülung und Sekundärnaht mit gutem kosmetischen Ergebnis.

Tab. 19 Postoperative Komplikationen der prophylaktischen Thyreoidektomie bei 38 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

pT	Hypokalzämie		Recurrensparese		Wundinfekt
	passager	permanent	passager	permanent	
0 (n=23)	1	0	0	0	1
1a (n=6)	2	0	0	0	0
1b (n=9)	3	0	0	0	0
gesamt	6 (16)	0	0	0	1 (2)

Prozentangaben in Klammern

Die Komplikationsanalyse aller 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung ergab, dass die Rate vorübergehender Hypokalzämien 17-27%, diejenige permanenter Hypokalzämien 5% betrug. Die Rate der Recurrensparesen lag insgesamt bei 4%. Sowohl die permanenten, als auch die passageren Hypokalzämien und Recurrensparesen traten ausschließlich bei Patienten auf, bei denen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Von den 83 Patienten mit Lymphadenektomie wiesen 17 (20%) eine passagere Hypokalzämie auf. Eine permanente Hypokalzämie trat bei 5 (6%) Patienten mit Lymphadenektomie auf. Von den 83 Patienten mit Lymphadenektomie wies ein Patient (1%) eine passagere Recurrensparese auf, eine permanente Recurrensparese trat bei 3 (4%) Patienten auf.

Tab. 20 Postoperative Komplikationen bei 100 Patienten mit hereditärer C-Zell-Erkrankung

			Hypokalzämie		Recurrensparese	
		n	pass (%)	perm (%)	pass (%)	perm (%)
Prophylaktische OP	mit LA	22	6 (27)	0	0	0
	ohne LA	16	0	0	0	0
Erstoperationen	mit LA	37	7 (19)	4 (11)	0	2 (5)
	ohne LA	1	0	0	0	0
Reoperationen	mit LA	24	4 (17)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
	ohne LA	0	-	-	-	-
gesamt		100	17	5	1	3

4.12 Altersgruppierung entsprechend Primärmanifestation des hereditären MTC

Unter Berücksichtigung des Manifestationsalters der jeweils jüngsten Patienten innerhalb der Patienten mit der gleichen Mutation ließen sich 4 Gruppen definieren. Diese Gruppen konnten den Lebensaltersabschnitten Vorschulalter, Adoleszenz, Erwachsenenalter und Senium zugeordnet werden (Tab. 21). Patienten mit Mutation in Kodon 634 und 918 gehörten zur Gruppe Vorschulalter (<6 Jahre), Patienten mit Kodon 618- bzw. 790-Mutation zur Gruppe Adoleszenz (7-18 Jahre), Patienten mit Mutation in Kodon 611, 620, 768 oder 804 zur Gruppe Erwachsenenalter (19-65 Jahre) und Patienten mit Mutation in Kodon 791 zur Gruppe Senium (>65 Jahre).

Tab. 21: Altersgruppierung entsprechend Primärmanifestation bei 100 Patienten mit hereditärem MTC

Kodon	Alter (Median)	Alter (Range)	Beschreibung
634; 918	3,5	< 6	Vorschulalter
618; 790	12,5	7 bis 18	Adoleszenz
611; 620; 768; 804	33,6	19 bis 65	Erwachsenenalter
791	65	> 65	Senium

5 Diskussion

Seit der Erstpublikation über MEN2-auslösende *RET*-Protooncogenmutationen in den Jahren 1993 und 1994 [15,62,83], sind eine Reihe weiterer Mutationen nachgewiesen worden [6,9,26,27,39,51]. Mutationsträger, d.h. "patients at risk", können seit dem mit Hilfe der Molekulargenetik schon zu einem Zeitpunkt identifiziert werden, zu dem weder klinisch noch biochemische Hinweise auf das Vorliegen eines MEN 2-Syndroms vorliegen.

5.1 Demographische Daten

Das Durchschnittsalter der in dieser Studie untersuchten 100 operierten Patienten mit einer hereditären C-Zell-Erkrankung betrug 28 Jahre und liegt nur geringfügig unter dem Durchschnittsalter von 32 Jahren, welches in dem deutschen MEN 2-Register von 1217 Patienten aus dem Jahr 1998 angegeben wurde [91]. Während in der vorliegenden Studie Männer mit 26,3 Jahren jünger waren als Frauen mit 29,8 Jahren, waren im deutschen MEN 2-Register Männer mit 32 Jahren geringfügig älter als Frauen mit 30 Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Bezüglich der Altersverteilung gibt es zwei Häufigkeitsgipfel: Zum einen werden Patienten vermehrt zwischen dem 6. bis 20. Lebensjahr diagnostiziert, bei diesen Patienten liegt in der Regel noch keine klinische Symptomatik vor, d.h. es sind fast ausschließlich Screening-Patienten. Zum anderen werden Patienten gehäuft im Alter zwischen dem 30. bis 45. Lebensjahr diagnostiziert. Hierbei handelt es sich meist um Patienten mit klinischer Erstmanifestation eine MTCs.
In den meisten Studien wird ein ausgewogenes Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten angegeben [25,32,81], dieses findet sich auch bei den in dieser Studie untersuchten Patienten, das Verhältnis Männer zu Frauen betrug nahezu 1:1. Somit lassen sich die Patienten dieser Studie bezüglich ihres Alters und der Geschlechtsverteilung mit denen anderer großer Studien vergleichen.

5.2 Mutationen des *RET*-Protooncogens

In allen bisher erschienenen Arbeiten hat der größte Teil der Patienten mit MEN 2A-Syndrom eine Mutation in Kodon 634 [24,45]. Mit 40% (37 von 93) war auch in der vorliegenden Studie der Anteil von Patienten mit Mutation in Kodon 634 am größten. Am zweithäufigsten werden Mutation in Kodon 618 angegeben [24,45] auch in der vorliegenden Studie kamen Mutationen in Kodon 618 am zweithäufigsten vor. Ebenso häufig waren in unserer Studie Patienten mit einer

Mutation in Kodon 790. Während sowohl in der angloamerikanischen [24,45] als auch in der japanischen Literatur [88,99] bisher keine Mutationen dieses Kodons beschrieben wurden, ist in Europa bereits eine größere Patientenanzahl untersucht worden [6,66]. In einer Untersuchung von nicht-Cystein *RET*-Mutationen hatten sogar 27% der Patienten eine Mutation des Kodons 790 [84]. Der Grund für diesen kontinentalen Unterschied ist nicht bekannt, ein sogenannter Founder-Effekt kann nicht ausgeschlossen werden. Mutationen der Kodons 609, 630, 883 und 891 wurden bei den in dieser Studie untersuchten Patienten nicht nachgewiesen. Der Grund dafür liegt in der Seltenheit dieser Mutationen, welche auch in größeren Studien im allgemeinen bei unter 1% liegt [24,32,45].

Fast alle Patienten (>95%) mit einem MEN 2B-Syndrom haben eine Mutation in Kodon 918 [76]. In der vorliegenden Studie haben alle 7 Patienten mit MEN 2B-Syndrom eine Mutation in Kodon 918.

5.3 Kalzitoninbefunde und Operationsindikation

Der größte Teil der Patienten wurde prophylaktisch (38%) bzw. im Rahmen der Erstmanifestation (38%) des MTCs operiert. Reoperationen sind bei Patienten mit MTC dann indiziert, wenn eine Tumorpersistenz oder ein Tumorrezidiv vorliegt. Trotz negativer Bildgebung ist die Indikation zur Operation auch dann gegeben, wenn das Ausmaß der Erstoperation nicht adäquat war und der Kalzitoninwert pathologisch erhöht ist.

Bei den prophylaktisch operierten Patienten war bei 36% der Patienten der basale Kalzitoninspiegel und bei 59% der Pentagastrin-stimulierte Kalzitoninspiegel pathologisch erhöht. Wells et al. berichteten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1994, in der erstmals von Patienten berichtet wurde, die allein aufgrund des Nachweises einer *RET*-Keimbahnmutation prophylaktisch operiert wurden, dass das stimulierte Kalzitonin bei 7 von 13 (54%) operierten Patienten pathologisch erhöht war [114]. In einer Arbeit von Niccoli-Sire et al. war der Kalzitoninspiegel bereits basal bei fast 75% der Patienten erhöht [87], allerdings waren die Patienten mit 12,5 Jahren auch älter als die Patienten unserer Studie (10,0 Jahre).

Bei erstoperierten Patienten mit bereits klinisch manifestem MTC war der Kalzitoninspiegel fast immer erhöht, entweder nach Stimulation mit Pentagastrin (95%), oder bereits basal (77%). Dies deckt sich mit den Angaben aus der Literatur. Nur in seltenen Einzelfällen scheint Kalzitonin trotz Vorliegens eines MTCs nicht erhöht zu sein [61].

Bei Vorliegen eines MTC-Rezidivs ist Kalzitonin immer erhöht [80], in der vorliegenden Studie war bereits der basale Kalzitoninwert bei 95% der Patienten erhöht.

5.4 Operatives Vorgehen

Bei prophylaktisch operierten Patienten besteht *per definitionem* präoperativ kein klinisch manifestes MTC. Da jede einzelne C-Zelle aufgrund der genetischen Determinierung das Potential zur malignen Entartung in sich birgt, ist die totale Thyreoidektomie bei allen hereditären Formen des MTC stets angezeigt [18,114].
Bezüglich des darüber hinaus gehenden Ausmaßes der Lymphadenektomie wird die Diskussion kontrovers geführt. Die Indikation zur Lymphadenektomie ist sicher gegeben beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Kalzitoninspiegel. Aufgrund der hohen Inzidenz (<50%) [43] zervikozentraler Lymphknotenmetastasen bereits zum Zeitpunkt der Erstoperation wird eine Lymphadenektomie dieses Kompartiments in der Regel empfohlen [43,81]. Einige Autoren empfehlen eine Ausweitung der Lymphadenektomie auf das ipsilaterale zervikolaterale Kompartiment bei einem Primärtumor über 2 cm im Durchmesser [81]. Im eigenen Patientengut wurde bereits bei einem Tumordurchmesser <1cm (pT1) eine ipsilaterale zervikolaterale Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen [43,81]. Es wurde auch empfohlen, generell eine bilaterale Lymphadenektomie bei klinisch gestellter Diagnose durchzuführen, unabhängig davon ob vergrößerte Lymphknoten vorliegen [71]. In einer Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir bereits bei Tumoren über 1 cm (pT2) eine kontralaterale zervikolaterale Lymphknotenmetastasierung in über 20% nachweisen [42].
Die Lymphadenektomie sollte stets systematisch erfolgen, d.h. die Lymphknoten eines Kompartiments werden *en bloc* mit dem sie umgebenden Fett- und Bindegewebe disseziert, wobei Nerven, Gefäße und Muskeln erhalten bleiben [17,108]. Der Grund dafür ist, das Lymphknotenmetastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinom sehr klein sein können und auch intraoperativ nicht sicher nachzuweisen sind. Eine selektive Lymphadenektomie, d.h. die Dissektion nur der vergrößerten Lymphknoten, ist dann indiziert, wenn bereits eine systematische Lymphadenektomie erfolgte.
In Anlehnung an dieses Indikationskonzept zur Lymphadenektomie wurden bei uns 80 Patienten systematisch und 4 Patienten selektiv lymphadenektomiert. Bei 16 Patienten wurde lediglich eine totale Thyreoidektomie durchgeführt, alle diese Patienten wurden prophylaktisch operiert. Während bei keinem Patienten, der prophylaktisch operiert wurde, eine Lymphadenektomie des oberen Mediastinums (Kompartiment K4) erfolgte, war diese bei einem Viertel der erstoperierten und 58% der reoperierten Patienten erfolgt. Bei routinemäßiger Dissektion dieses Kompartiments konnten Lymphknotenmetastasen in bis zu 11% im Rahmen einer Erstoperation und 39% im Rahmen einer Reoperation nachgewiesen werden [43].

Aufgrund der erhöhten Morbidität nach Sternotomie und weil nur bis zu 10% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen in K4 biochemisch geheilt werden können [68], wird die routinemäßige Dissektion heute nicht mehr empfohlen [42].

5.5 Histologische Befunde und pTNM Kategorien

Bei 29% der Patienten konnte zum Zeitpunkt der Operation kein MTC nachgewiesen werden: 6% hatten keinen pathologischen Schilddrüsenbefund, 23% der Patienten wies eine C-Zell-Hyperplasie auf. 71% aller Patienten hatten ein MTC. In der Literatur sind Angaben zum Tumorstadium großer Patientenkollektive mit hereditärem Schilddrüsenkarzinom nur vereinzelt zu finden.

Lymphknotenmetastasen wurden bei insgesamt 39% der Patienten histologisch nachgewiesen. Dabei nahm sowohl die Rate der N1-Patienten als auch der Anteil der befallenen Lymphknoten mit zunehmender pT-Kategorie zu. Lymphknotenmetastasen konnten bereits bei 25% aller Patienten mit einem pT1-Tumor nachgewiesen werden. In der pT2-Kategorie hatten schon 89% der Patienten Lymphknotenmetastasen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Lymphadenektomie bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung, d.h. bereits bei Patienten mit einem Primärtumor der pT1-Kategorie.

Das Vorhandensein von Fernmetastasen muss bei jedem Patienten angenommen werden, der nach totaler Thyreoidektomie und systematischer zervikomediastinaler Lymphadenektomie noch einen erhöhten Kalzitoninwert hat. Dies ist bei bis zu 50% der Patienten mit klinisch manifestem MTC und 60-80% der Patienten nach Reoperation der Fall. Da Fernmetastasen eines MTCs in der Regel sehr klein sind, entgehen sie lange der Bildgebung. Auch in der vorliegenden Studie konnten bei lediglich 9% der Patienten Fernmetastasen nachgewiesen werden. In der Literatur wird ein bildgebender Nachweis von Fernmetastasen in 5-15% hereditärer MTCs beschrieben (Wells et.al).

5.6 Prophylaktische Operationen

Von den insgesamt 38 Patienten, welche prophylaktisch operiert wurden, hatten bereits 15 Patienten (39%) ein MTC, bei weiteren 19 Patienten (50) war ausschließlich eine C-Zell-Hyperplasie nachgewiesen worden. In einer großen, multizentrischen deutsch-österreichischen Studie von 75 prophylaktisch operierten Patienten lag der Anteil der Patienten mit MTC bei 61% (46 von 75), wobei das Durchschnittsalter mit 10,8 Jahren dem der vorliegenden Untersuchung vergleichbar war [Dralle, WJS 1998]. In einer französischen Studie von 71 prophylaktisch operierten Patienten hatten sogar 93% (66 von 71) ein MTC [87]. Vergleichbar dieser Untersuchung wurden auch in der deutsch-österreichischen Multizenterstudie die meisten MTCs bei Patienten mit *RET*-Mutationen in Kodon 634 bzw. 618 nachgewiesen [18].

Die prophylaktisch operierten Patienten wiesen in unserer Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen auf. Im Gegensatz dazu hatten 3 Patienten der deutsch-österreichischen Multicenterstudie Lymphknotenmetastasen, alle hatten ein bilaterales MTC [18]. Innerhalb der Patienten mit bilateralem pT1-MTC (n=28) lag der Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei über 10%. Ebenso hatten 4 der 54 pT1-MTC-Patienten (7,4%) in der französischen Studie Lymphknotenmetastasen [87]. Die genannten Studien lassen sich nur bedingt miteinander vergleichen, da eine jeweils unterschiedliche Definition der "prophylaktischen Operation“ gewählt wurde.

5.7 Erstoperationen

Angaben in der Literatur zu Patienten, die wegen eines MEN 2-Syndroms erstoperiert wurden, aber die Kriterien einer prophylaktischen Operation (Alter unter 20 Jahre, präoperativ klinisch tumorfrei, maximal pT1-Kategorie) nicht erfüllen, sind selten. Ein Grund dürfte zum Teil darin liegen, dass das MTC häufig erst postoperativ als Zufallsbefund nachgewiesen wurde. Die Patienten wurden oft an nicht-spezialisierten Zentren erstoperiert und erst wegen postoperativ persistierend erhöhter Kalzitoninspiegel einem Zentrum zugewiesen. Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren ein Wandel ergeben. Nachdem seit 1994 in einer Reihe von Studien, in denen prospektiv Kalzitonin bei Patienten mit Struma nodosa bestimmt worden war, gezeigt werden konnte, dass dadurch ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit klinisch inapparentem MTC identifiziert werden konnte [88,92,113], gehört die Bestimmung von Kalzitonin heute in vielen Zentren bereits zur Routinediagnostik bei Patienten mit Struma nodosa. Da inzwischen zudem allgemein anerkannt ist, dass eine adäquate Erstoperation entscheidend für die

biochemische Heilung ist [43], werden die betroffenen Patienten mehr und mehr bereits zur Erstoperation an ein entsprechendes Zentrum verwiesen.

Lediglich zwei Patienten innerhalb der Indikationsgruppe „Erstoperation“ hatten eine unauffällige Schilddrüse. Der eine Patient hatte eine Mutation in Kodon 804. Mutationen, die dieses Kodon betreffen, wurden initial dem familiären MTC (FMTC) zugeordnet, d.h. sie wurde nur bei Patienten nachgewiesen, die kein Phäochromozytom und keinen Hyperparathyreoidismus entwickelten [9]. Patienten mit FMTC werden in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch als Patienten mit MEN 2A-Syndrom [42]. Gerade Patienten mit einer Mutation in Kodon 804 zeigen jedoch einen zum Teil sehr variablen klinischen Verlauf [32] Feldmann, Surgery 2000]. Dieser wird wohl durch zusätzliche somatische *RET*-Mutationen (meistens M918T) beeinflusst [65], deren prognostische Bedeutung bei sporadischen MTCs bereits in mehreren Studien gezeigt werden konnte [93,118]. Der andere Patient mit einer histopathologisch unauffälligen Schilddrüse hatte eine Mutation in Kodon 791 und war zum Zeitpunkt der Operation 39 Jahre alt. Auch diese Mutation geht meist mit einer insgesamt geringeren Aggressivität des MTCs einher [12,29,41].

Bei drei Patienten der Indikationsgruppe „Erstoperation“ wurde lediglich eine C-Zell-Hyperplasie nachgewiesen. Die Patienten wiesen eine Mutation in den Kodons 620, 768 bzw. 790 auf. Auch in der deutsch-österreichischen Multizenterstudie hatte kein Patient mit einer dieser Mutationen ein MTC [18]. Im Gegensatz dazu wurden Kinder mit Kodon 620-Mutation bei der internationalen Konsensuskonferenz 2000 einer Gruppe mit erhöhtem Risiko zugeordnet, da Kinder mit dieser Mutation ein MTC entwickelt hatten [10], wobei ein konkretes Alter in der Literatur nicht angegeben wurde. Im eigenen Krankengut war der jüngste MTC Patient mit einer Mutation im Kodon 620 34 Jahre alt [66]. Dem hingegen wird Patienten mit einer Mutation in Kodon 768 in allen Arbeiten ein geringes Risiko zugeschrieben, ein MTC zu entwickeln [10]. Auch Patienten mit einer Mutation im Kodon 790 haben ein geringeres Risiko der MTC-Entstehung als Patienten mit der Mutation in Kodon 768 bzw. 634, aber ein höheres Risiko als Patienten mit einer Mutation im Kodon 791 [66,29,41].

Auffällig war in der Indikationsgruppe „Erstoperation“ der hohe Anteil multifokaler Tumoren bereits in einem frühen Tumorstadium: 68% der pT1-Tumoren (15 von 22) waren zum Zeitpunkt der Operation multifokal. Ab einer pT-Kategorie pT2 waren alle Tumoren multifokal. Mit der Multifokalität und der pT-Katgorie korrelierte auch die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen, alle Patienten mit unifokalem pT1-Tumor hatten keine Lymphknotenmetastasen, bei multifokalen pT1-Tumoren betrug der Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen 47%, bei multifokalen pT2-Tumoren 83% und bei Tumoren höherer pT-Kategorie 100%.

5.8 Reoperationen

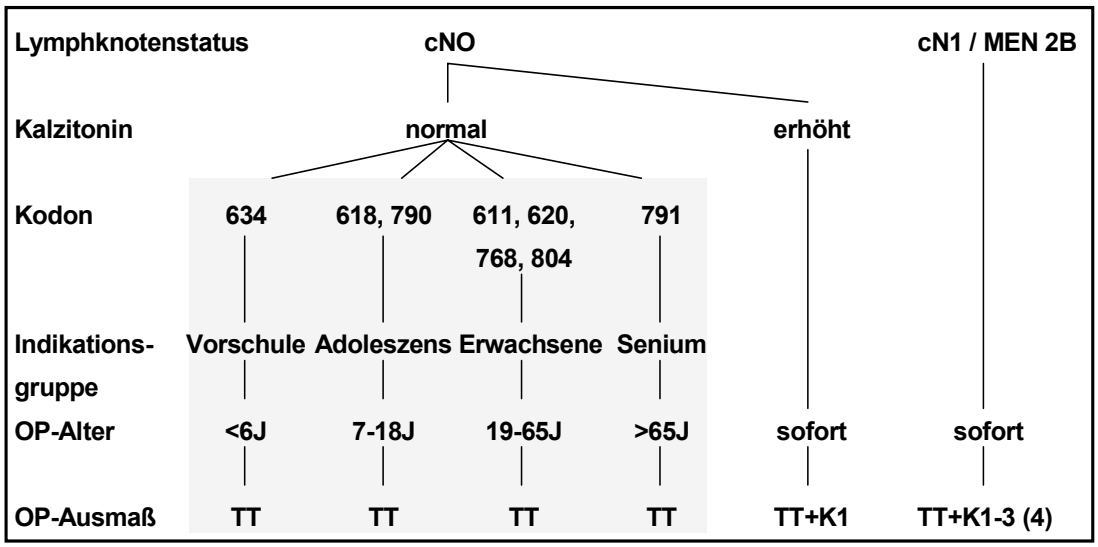
Die Indikation zur Reoperationen im Rahmen eines MEN 2-Syndroms ist immer dann gegeben, wenn eine inkomplette, nicht-totale Thyreoidektomie erfolgt ist, da jede C-Zelle aufgrund der genetischen Determinierung das Potential zur malignen Transformation besitzt. Im Gegensatz zum sporadischen MTC [35,77] ist die Indikation beim hereditären MTC somit auch dann gegeben, wenn der Kalzitoninspiegel in diesen Fällen basal und stimuliert im Normbereich liegt. Ferner sollte eine Reoperation dann erfolgen, wenn der Kalzitoninspiegel nach der Erstoperation weiterhin pathologisch erhöht ist. Auch bei negativer Bildgebung werden Lymphknotenmetastasen häufig nachgewiesen da sie unterhalb des bildgebenden Erkennungsbereichs liegen [36]. Schließlich ist eine Reoperation dann indiziert, wenn ein Rezidiv bildgebend nachgewiesen wurde. In diesen Fällen ist eine Erhöhung des Kalzitoninspiegels fast immer nachzuweisen [110].
In der vorliegenden Untersuchung hatten alle 24 Reoperationspatienten präoperativ einen erhöhten Kalzitoninspiegel. Postoperativ wurde nur bei einem Patienten dieser Indikationsgruppe histologisch eine C-Zell-Hyperplasie nachgewiesen. Bei den übrigen 23 Patienten wurde ein MTC nachgewiesen. Im Gegensatz zu der Gruppe der erstoperierten Patienten (kein pT2a-Tumor) hatten 3 Reoperationspatienten nach Angaben der vorbehandelnden Kliniken einen unifokalen pT2-Tumor. Im übrigen bestätigte sich auch bei den reoperierten Patienten, dass die Tumoren fast ausschließlich (87%) multifokal vorlagen. Bis auf einen Patienten dieser Indikationsgruppe wurden bei allen Patienten mit MTC Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (22 von 23 Patienten, 96%). Der hohe Anteil von Lymphknotenmetastasen bei reoperierten Patienten wird allgemein in der Literatur beschrieben [36,80].

5.9 *RET*-Mutationen und pTNM-Kategorien

Für Genträger ist von besonderer Bedeutung, ob sich auf Grund der nachgewiesenen *RET*-Mutation Konsequenzen für den Zeitpunkt und das Ausmaß der Operation ergeben. Während bei Mutationen im Kodon 611, 620 und 790 lediglich niedrige Tumorstadien nachgewiesen wurden, manifestierte sich die MEN 2B-Mutation in Kodon 918 hingegen fast ausschließlich mit Tumoren der pT3- bzw. pT4-Kategorie. Die hieran erkennbare Genotyp-Phänotyp-Korrelation betrifft nicht nur das Tumorstadium, sondern – hiermit in Zusammenhang stehend – das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der MTC-Entwicklung. Es zeigte sich, dass sich bei Patienten mit einer Mutation im Kodon 918 oder 634 bereits in jungen Jahren ein

MTC entwickelte. Bei einer Mutation im Kodon 790, 620 oder 768) hingegen waren die Patienten deutlich über 10 Jahre alt und bei einer Mutation im Kodon 790 entwickelte sich das MTC erst zu einem sehr viel späten Zeitpunkt.

Anhand dieser nachweisbaren mutationsspezifischen Alters- und Tumorprogredienz wird basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung folgende Therapieempfehlung gegeben:



Die Einteilung beruht darauf, das ein Erstmanifestationsalter für die unterschiedlichen *RET*-Mutationen festgestellt und in Gruppen unterteilt wurde. Der Indikationsgruppe Vorschule gehören Patienten an, die unmittelbar nach Feststellung der Mutation im Kodon 634 (spätestens bis zum 6. Labensjahr) operiert werden sollten. Die Patienten der Indikationsgruppe Adoleszenz mit Mutationen im Kodon 618 und 790, müssen bis zum 18. Lebensjahr thyreoidektomiert werden. In der Indikationsgruppe Erwachsene sind Patienten mit Mutationen in Kodon 611, 620, 768 und 804 zusammengefasst, bei denen die Vermeidung der Tumorentstehung nur mit einer Operation bis zum 65 Labensjahr gelingt. Bei den hier erfassten Patienten mit einer Mutation Kodon 791 ist noch kein Karzinom festgestellt worden. Der Sinn der Gruppeneinteilung ist es, den Operationszeitpunkt mit minimaler Gefahr für eine Karzinomentstehung so spät wie möglich zu wählen. Unabhängig von den Indikationsgruppen muss der Kalzitoninspiegel dennoch jährlich mit einem Pentagastrintest überwacht werden, um möglichst keine Karzinomentstehung, vor allem aber keine Lymphknotenmetastasierung zu

übersehen. Der Nachweis eines MEN 2B Syndroms über das Vorliegen einer Mutation im Kodon 918 des *RET*-Protooncogens muss ebenso wie der Nachweis von Lymphknotenmetastasen die chirurgische Therapie mit Thyreoidektomie und 3- oder 4 Kompartiment-Lymphadenektomie zur Folge haben.
Mit dem Fortschreiten der Screeninguntersuchungen und der ständig zunehmenden Zahl an Patienten mit Mutationsnachweis ist auch eine Änderung der Altersgrenzen der Indikationsgruppen möglich, da sich diese Altersgrenzen auf die derzeit bekannten Patienten beziehen.

5.10 Biochemische Heilung

Die biochemische Heilung ist das Ziel der chirurgischen Therapie des MTC. Zum Zeitpunkt der prophylaktischen Operation ist die Wahrscheinlichkeit einer biochemischen Heilung am größten und liegt bei über 90% [18,64,114]. In der vorliegenden Studie waren alle 24 prophylaktisch operierten Patienten postoperativ biochemisch geheilt. Die biochemische Heilungsrate ist bei manifesten hereditären MTC bereits deutlich niedriger (50%) und besonders ungünstig bei reoperierten Patienten [36,79,80]. Insofern kommt der frühzeitigen Gendiagnostik eine prognostisch ausschlaggebende Bedeutung zu. Die biochemische Heilung korreliert mit dem Lymphknotenstatus. Während nur bei 2 Patienten (7%) der nodal negativen Patienten keine biochemische Heilung mehr erreicht werden konnte, erhöht sich diese Zahl bei ipsilateral metastasierten Patienten (pN1a) schon auf 30%. Bei bilateraler Lymphknotenmetastasierung war bei 78% der Patienten keine biochemische Heilung mehr möglich.

5.11 Komplikationen der chirurgischen Therapie

Von den 100 Patienten mit einer hereditären C-Zell-Erkrankung wurde bei 17 Patienten keine Lymphadenektomie durchgeführt. Bis auf einen Ersteingriff, der ohne Lymphadenektomie vorgenommen wurde, waren alle weiteren 16 Operationen prophylaktische Thyreoidektomien. Eine postoperative Hypokalzämie oder eine Parese des Nervus recurrens war nur nach Operationen mit einer Lymphadenektomie zu beobachten. Demzufolge beeinflusst eine Lymphadenektomie die Komplikationsrate. Eine postoperative Hypokalzämie trat insgesamt in 20% der Operationen mit Lymphadenektomie auf und war bei den prophylaktischen Operationen die einzige Komplikation, während nach Ersteingriffen und Rezidivoperationen mit Lymphadenektomie auch permanente Schädigungen

der Nebenschilddrüsenfunktion oder des Nervus recurrens (20%) gefunden wurden. Zwischen der Komplikationsfrequenz bei Ersteingriffen und Rezidivoperationen fand sich bei den hier untersuchten Patienten kein signifikanter Unterschied.

Die Komplikationsraten entsprechen den in der Literatur beschriebenen. Für Ersteingriffe wurde beispielsweise von Scollo et. al. eine Rate von je 5% für permanente Recurrensparesen oder den permanenten Hypoparathyreoidismus angegeben. Im hier untersuchten Krankengut betrug die Recurrenspareserate 1%, die Rate substitutionspflichtiger Hypokalzämien 6%..

6 Zusammenfassung

Bei den hier untersuchten Patienten konnte eine große Variabilität des Zeitpunktes der Tumorentstehung festgestellt werden. Das Alter der MTC-Patienten variierte dabei zwischen 3,4 Jahren (*RET*-Mutation Kodon 634) und 42 Jahren (*RET*-Mutation Kodon 611), bzw. Patienten die bis zum Alter von 40 Jahren noch kein Karzinom entwickelt hatten (*RET*-Mutation Kodon 790). Der Mutationstyp beeinflusst demzufolge beim hereditären MTC das Entstehungsalter des Karzinoms.

Auch die Tumorausdehnung zeigt Genotyp-abhängige Spezifika. So scheint es Mutationen zu geben, bei denen sich nur pT1 Tumoren und C-Zell-Hyperplasien finden (Kodon 620) und andererseits Mutationen, die die Entstehung sehr ausgedehnter Karzinome zur Folge haben (Kodon 918) mit überwiegend pT3 und pT4 Tumoren sowie ausgeprägter Fernmetastasierung (5 von 7 MEN 2B Patienten).

Da der Mutationstyp das Entstehungsalter des MTC beeinflusst, lassen sich aufgrund der festgestellten Mutationen Risikogruppen definieren, mit Hilfe derer bei Genträgern der Zeitpunkt und das Ausmaß der prophylaktischen Thyreoidektomie und der Primäroperation individuell festgelegt werden kann. Trotz stimuliert normalem Kalzitoninwert kann bereits ein MTC vorliegen, eine lymphogene Metastasierung hingegen ist zu diesem Zeitpunkt jedoch unwahrscheinlich. Da gezeigt wurde das mit der Durchführung einer Lymphadenektomie das Risiko einer postoperativen Komplikation korreliert, sollte bei Patienten mit stimuliert negativem Kalzitonin auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.

7 Literaturverzeichnis

[1] Acton DS, Velthuyzen D, Lips CJ, Hoppener JW:
Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogenic induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice.
Oncogene 19 (2000) 3121-3125

[2] Akslen LA, Haroldsen T, Steinar OT, Glattre E:
Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway.
Cancer Res 51 (1991) 1234

[3] Austin LA, Heath H:
Kalzitonin. Physiology and pathophysiology.
N Engl J Med 304 (1981) 269-278

[4] Baber EC:
Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog.
Phil Trans R Soc. 166 (1876) 557-568

[5] Ben Mrad MD, Gardet P, Roche A, Rougier P, Calmettes C, Motte P, Parmentier C:
Value of venous catheterisation and Kalzitonin studies in the treatment and management of clinically inapparent medullary thyroid carcinoma.
Cancer 63 (1989) 133-138

[6] Berndt I, Reuter M, Saller B, Frank-Raue K, Groth P, Grussendorf M, Raue F, Ritter MM, Hoppner W:
A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A.
J Clin Endocrinol Metab 83 (1998) 770-4

[7] Block MA, Jackson CE, Greenwald KA:
Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma.
Arch Surg 115 (1980) 142-148

[8] Block MA, Jackson CE:
Medullary thyroid carcinoma detected by Kalzitonin assay.
Arch Surg 104 (1972) 579-586

[9] Bolino A, Schuffenecker I, Luo Y, Seri M, Silengo M, Tocco T, Chabrier G, Houdent C, Murat A, Schlumberger M:
RET mutations in exons 13 and 14 of FMTC patients.
Oncogene 15 (1995) 2415-9

[10] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devlox B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx S:
Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.
J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) 5658-5671

[11] Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H:
Kalzitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma.
Langenbecks Arch Surg 386 (2001) 434-439

[12] Colombo-Benkmann M, Bramswig J, Hoppner W, Gellner R, Hengst K, Bocker W, Senninger N:
Surgical strategy in a kindred with a rare RET protooncogene mutation of variable penetrance with regard to multiple endocrine neoplasia.
World J Surg 26 (2002) 1286-90

[13] DeLellis RA, Nunnemacher G, Wolfe HJ:
C-cell hyperplasia. An ultrastructural analysis.
Lab Invest 36 (1977) 237-248

[14] DeLellis RA:
Multiple endocrine neoplasia syndromes revisted. Clinical, morphologic and molecular features.
Lab Invest 72 (1995) 494-505

[15] Donis-Keller H, Dou S, Chi D:
Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC.
Hum Mol Genet 2 (1993) 851-856

[16] Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico, G, Colombo L:
Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma – prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables.
Cancer 77 (1996) 1556-1565

[17] Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R:
Compartment-orientted microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma.
Jpn J Surg 24 (1994) 112-121

[18] Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W:
Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience.
World J Surg 22 (1998) 744

[19] Dralle H, Höppner W, Raue F:
Prophylaktische Thyreoidektomie. Konsequenzen der genetischen Diagnostik in Familien mit multipler endokriner Neoplasie Typ 2A.
Med Klin 90 (1995) 63-66

[20] Dralle H, Scheumann GF, Kotzerke J, Brabant G:
Surgical Management of MEN2.
Recent Results Cancer Res 167 (1992) 167

[21] Dralle H, Scheumann GF, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, Gheri G, Henry JF, Berner M, Niederle B:
The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study.
J Intern Med. 238 (1995) 357-61

[22] Dralle H:
Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma.
Brit J Surg 89 (2002) 1073-1075

[23] Ellenhorn JD, Shah JP, Brennan MF:
Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland.
Surgery 114 (1993) 1078-1081

[24] Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM:
The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis.
JAMA 276 (1996) 1575-1579

[25] Eng C, Mulligan LM, Healey CS:
Heterogenous mutations of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma.
Cancer Res 56 (1996) 2167-2170

[26] Eng C, Mulligan LM, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, Neumann HP, Ponder MA, Ponder BA:
Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma.
Clin Endocrinol 43 (1995) 123-7

[27] Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zvelebil MJ, Stonehouse TJ, Ponder MA, Jackson CE, Waterfield MD, Ponder BA:
A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in a family with FMTC.
Oncogene 10 (1995) 509-13

[28] Eng C:
RET Proto-Oncogene in development of human cancer.
J Clin Oncol 17 (1999) 380-393

[29] Fitze G, Schierz M, Bredow J, Saeger HD, Roesner D, Schackert HK:
Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene Kodon 790/791 germline mutations.
Ann Surg 236 (2002) 570-5

[30] Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, Mann K, Seif F, Kirchner R, Rendl J, Deckart HF, Ritter MM, Hampel R, Klempa J, Scholz GH, Raue F:
Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group.
J Clin Endocrinol Metab 81 (1996) 1780-1783

[31] Frilling A, Röher HD, Ponder BAJ:
Presymptomatic screening for medullary thyroid carcinoma in Patients with multiple endocrine neoplasia type 2a
World J Surg 18 (1994) 577-582

[32] Frohnauer MK, Decker RA:
Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated?
Surgery 128 (2000) 1052-7

[33] Gimm O, Dralle H:
C-cell cancer – prevention and treatment.
Langenbeck's Arch Surg 384 (1999) 16–23

[34] Gimm O, Dralle H:
Diagnostik und Therapie sporadischer und familiärer medullärer Schilddrüsenkarzinome.
Onkologe, Springer-Verlag 3 (1997) 32-37

[35] Grimm O, Dralle H:
Medullary thyroid cancer-Reoperation.
Acta Chir. Austriaca 29 (1997) 15-17

[36] Gimm O, Dralle H:
Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumorstage-oriented approach justified?
Surgery 122 (1997) 1124-1130

[37] Gimm O, Dziema H, Brown J, Hoang-Vu C, Hinze R, Dralle H, Mulligan LM, Eng C:
Over-representation of a germline variant in the gene encoding RET co-receptor GFRalpha-1 but not GFRalpha-2 or GFRalpha-3 in cases with sporadic medullary thyroid carcinoma.
Oncogene 20 (2001) 2161-2170

[38] Gimm O, Greco A, Hoang-Vu C, Dralle H, Pierotti MA, Eng C:
Mutation analysis reveals novel sequence variants in NTRK1 in sporadic human medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 84 (1999) 2784-2787

[39] Gimm O, Marsh D, Andrew SD, Frilling A, Dahia PLM, Mulligan LM, Zajac JD, Robinson BG, Eng C:
Germline dinucleotide Mutation in Kodon 883 of the RET Proto-oncogene in Multiple endocrine Neoplasia type 2B without Kodon 918 Mutation.
J Clin Endocrinol Metab 82 (1997) 3902-3904

[40] Gimm O, Neuberg DS, Marsh DJ, Dahia PL, Hoang-Vu C, Raue F, Hinze R, Dralle H, Eng C:
Over-representation of a germline RET sequence variant in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma and somatic RET Kodon 918 mutation.
Oncogene 18 (1999) 1369-1373

[41] Gimm O, Niederle BE, Weber T, Bockhorn M, Ukkat J, Brauckhoff M, Thanh PN, Frilling A, Klar E, Niederle B, Dralle H:
RET proto-oncogene mutations affecting Kodon 790/791: A mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome?
Surgery 132 (2002) 952-9

[42] Gimm O, Sutter T, Dralle H:
Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma.
J Cancer Res Clin Oncol 127 (2001) 156-65

[43] Gimm O, Ukkat J, Dralle H:
Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma.
World J Surg 22 (1998) 562-567

[44] Godwin MC:
Complex IV in dog with special emphasis on relation of the ultimobranchial body in interfollicular cells in the postnatal thyroid gland.
Am J Anat. 60 (1937) 299-339

[45] Hansford JR, Mulligan LM:
Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis.
J Med Genet 37 (2000) 817-818

[46] Hazard JB, Hawk WA, Crille G:
Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity.
J Clin Endocrinol Metab 19 (1959) 152-161

[47] Henry JF, Denizot A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Conte Devolx B, De Micco C:
Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment.
World J Surg 22 (1998) 752-6

[48] Hinze R, Gimm O, Brauckhoff M, Schneyer U, Dralle H, Holzhausen HJ:
„Physiologische“ und „neoplastische“ C-Zell-Hyperplasie der Schilddrüse.
Pathologe 22 (2001) 259-65

[49] Hinze R, Gimm O, Taubert H, Bauer G, Dralle H, Holzhausen HJ, Rath FW:
Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions.
Virchows Arch 437 (2000) 256-263

[50] Hinze R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW:
Primary hereditary medullary thyroid carcinoma-C-cell morphology and correlation with preoperative Kalzitonin levels.
Virchow Arch 433 (1998) 203-208

[51] Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L, Wu Y, Libroia A, Verga U, Colantuoni V, Buys CH:
A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 82 (1997) 4176-8

[52] Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I:
A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma.
Nature 367 (1994) 375-376

[53] Horn RC Jr.:
Carcinoma of the thyroid. description of a distinctive morphological variant and report of seven cases.
Cancer 4 (1951) 697-707

[54] Hotz HG, Runkel NSF, Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ:
Prophylactic Thyroidectomy in MEN 2a: does the Kalzitonin level correlate with the tumor spread?
Langenbecks Arch Surg 383 (1998) 170-173

[55] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR:
A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995.
Cancer 83 (1998) 2638

[56] Iwashita T, Kato M, Murakami H, Asai N, Ishiguro Y, Ito S, Iwata Y, Kawai K, Asai M, Kurokawa K, Kajita H, Takahashi M:
Biological and biochemical properties of RET with kinase domain mutations identified in multiple endocrine neoplasia type 2B and familial medullary thyroid carcinoma.
Oncogene 26 (1999) 19-22

[57] Jaquet AJ:
Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarcoma).
Virchows Arch 185 (1906) 251

[58] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Haas OA, Vierhapper H, Niederle B:
Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients.
Am J Surg Pathol 25 (2001) 1245-1251

[59] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B:
C-cell-hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum Kalzitonin.
Am J Sur Pathol 22 (1999) 7222-7228

[60] Komminoth P:
The RET proto-oncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma. Molecular features, pathophysiology and clinical implications.
Virchows Arch 431 (1997) 1-9

[61] Kwok JB, Gardner E, Warner JP, Ponder BA, Mulligan LM:
Structural analysis of human RET proto-oncogene using exon trapping
Oncogene 8 (1993) 2575-2582

[62] Langmann J:
Medizinische Embryologie.
Thieme-Verlag 1985, 7. Auflage, 252-259

[63] Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB :
Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Studied in 500 Patients.
Clin Oncol 15 (1997) 2067-2075

[64] Lips CJM, Landsvater RM, Höppner JWM:.
Clinical Screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A.
New Engl J Med 334 (1994) 828-835

[65] Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, Arturi F, Bardet S, Caillou B, Conte C, Dallapiccola B, Giuffrida D, Bidart JM, Schlumberger M, Filetti S:
Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at Kodon 804.
J Clin Endocrinol Metab 87 (2002) 1674-80

[66] Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H:
Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties.
J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) 1104-1109

[67] Machens A, Gimm O, Ukkat J, Rath FW, Schneyer U, Dralle H:
Improved prediction of Kalzitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis.
Cancer 88 (2000) 1909-1915

[68] Machens A, Gimm O, Ukkat J, Sutter T, Dralle H:
Repeat mediastinal lymph-node dissection for palliation in advanced medullary thyroid carcinoma.
Langenbeck´s Arch Surg 384 (1999) 271-276

[69] Machens A, Hädecke J, Holzhausen H, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H:
Differential diagnosis of Kalzitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation.
Langenbecks Arch Surg 38 (2000) 398-401

[70] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H:
The Pattern of nodal metastases in primary and reoperative thyroid cancer.
World J Surg 26 (2002) 22-28

[71] Marzano LA, Porcelli A, Biondi B, Lupoli G, Delrio P, Lombardi G, Zarrilli L:
Surgical management and follow-up of medullary thyroid carcinoma.
J Surg Oncol 59 (1995) 162-16

[72] Mathew CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, Gong SL, Bridges CD, Haak H, Kruseman AC, Schifter S, Hansen HH, Telenius H, Telenius-Berg M, Ponder BAJ:
A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2a on chromosome 10.
Nature 328 (1987) 527-528

[73] Melvin KE, Tashijan AH:
The syndrome of excessive thyreoKalzitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid.
Pro Natl Acad Sci USA 59 (1968) 1216-1222

[74] Melvin KEW, Miller HH, Tashijan AH:
Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of Kalzitonin assay.
N Engl J Med 4 (1984) 1570

[75] Meyer JS, Abdel-Bari W:
Granules and thyroKalzitonin like activity in medullary thyroid carcinoma of the thyroid gland.
N Eng J Med 278 (1968) 523-529

[76] Michiels FM, Chappuis S, Caillou B, Pasini A, Talbot M, Monier R, Lenoir GM, Feunteun J, Billaud M:
Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation.
Proc Natl Acad Sci 94 (1997) 3330-3335

[77] Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Ito Y, Nakano K, Kuma K, Futami H, Yamaguchi K:
Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations.
World J Surg 26 (2002) 1023-8

[78] Moley JF, DeBenedetti MK:
Patterns of Nodal Metastases in Palpable Medullary Thyroid Carcinoma Recommendations for Extent of Node Dissection.
Ann Surg 229 (1999) 880

[79] Moley JF, Dilley WG, DeBenedetti MK:
Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma.
Ann Surg 225 (1997) 734-40

[80] Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE:
Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer.
Surgery 114 (1993) 1090-5

[81] Moley JF:
Medullary thyroid cancer.
Surgical Clinics of North America 75 (1995) 405-420

[82] Mulligan LM:
Multiple endocrine neoplasia type 2: molecular aspects.
Front Horm Res 28 (2001) 81-102

[83] Mulligan LM, Kwok JB, Healy CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore KJ, Paoi L:
Germ-line mutations in the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A.
Nature 363 (1993) 458-460

[84] Mulligan L.M, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJ, Gagel RF, Takai SI, Noll W, Fink M:
Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium.
J Intern Med 238 (1995) 343-6

[85] Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP:
Differentiated thyroid cancer: Determinants of disease progression in Patients <21 years of age at diagnosis.
Ann Surg 227 (1998) 533-541

[86] Niccoli-Sire P, Murad A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Bladet L, Maes B, Savanger F, Giraud S, Bezieau S, Kottler ML, Morange S, Conte-Devolx B:
Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients.
J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) 3746-3753

[87] Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC, Bstandig B, Modigliani E, Morange S, Schlumberger M, Conte-Devolx B:
Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Kalzitonin Tumours Study Group (GETC).
Eur J Endocrinol 141 (1999) 468-74

[88] Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A:
Routine measurement of serum Kalzitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 78 (1994) 826-9

[89] Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra:
Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities.
Adv Anat Pathol 4 (1997) 17-22

[90] Poppe K, Verbruggen LA, Velkeniers B, Finne E, Body JJ, Vanhaelst L:
Kalzitonin reserve in different stage of atrophic autoimmune thyroiditis.
Thyroid 9 (1999) 1211-1214

[91] Raue F:
German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry.
Langenbecks Arch Surg 383 (1998) 334-336

[92] Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod JL, Fombeur JP:
Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum Kalzitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules.
Clin Endocrinol 42 (1995) 453-60

[93] Schilling T, Burck J, Sinn HP, Clemens A, Otto HF, Hoppner W, Herfarth C, Ziegler R, Schwab M, Raue F:
Prognostic value of Kodon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma.
Int J Cancer 95 (2001) 62-6

[94] Schimke RN, Hartmann WH, Prout TW, Rimoin DL:
Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas.
N Engl J Med 279 (1968) 1-7

[95] Schimke RN:
Genetic aspects of Multiple Endocrine Neoplatisa.
Annu Rev Med 35 (1984) 25-31

[96] Schröder S, Holl K, Padberg BC:
Pathology of sporadic and hereditary medullary thyroid Carcinoma.
Rec Res Cancer Res (1992) 19-45

[97] Schuffenecker I, Chambe B, Lenoir G:
Analysis of the RET gene and medullary cancer of the thyroid. Contribution to the diagnosis and treatment.
Ann Endocrinol 57 (1996) 9-14

[98] Shirahama S, Ogura K, Takami H, Ito K, Tohsen T, Miyauchi A, Nakamura Y:
Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma.
J Hum Genet 43 (1998) 101-106

[99] Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, Jackson CE, Duncan AMV, Farrer LA, Brasch K, Castinglione C, Genel M, Gertner J, Greenberg CR, Gusella JF, Holden JJA, With BN:
Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage.
Nature 328 (1987) 528-530

[100] Sipple JH:
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.
Am J Med 31 (1961) 163-166

[101] Steiner AL, Goodman D, Powers SR:
Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and cushing disease:
multiple endocrine neoplasia, type 2.
Medicine 17 (1986) 371-409

[102] Telander RL, Zimmermann D, Sizemore GW, van Heerden JA, Grant CS:
Medullary carcinoma in children: results of early detection and surgery.
Arch Surg 124 (1989) 841

[103] Telander RL, Zimmermann D, van Heerden JA, Sizemore GW:
Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2.
J Pediatric Surg 21 (1986) 1190

[104] Telenius-Berg M, Berg B, Hamberger B:
Impact of screening on prognosis in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes: natural history and treatment results in 105 patients.
Henry Ford Hosp Med J 4 (1984) 225

[105] Thomusch O, Machens A., Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H:
The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients.
Surgery 133 (2003) 180-5

[106] Thomusch O, Machens A., Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H:
Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany.
World J Surg 24 (2000) 1335-41

[107] Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr:
Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma Kalzitonin levels.
Surgery 119 (1996) 34-39

[108] Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H:
Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasising medullary thyroid carcinoma.
Surgery 99 (1986) 60-66

[109] Tratzmüller R, Irle U, Knorr D, Vogt H, Höppner W, Dralle H, Heidemann PH:
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) im Kindes- und Jugendalter.
Monatsschr Kinderheilkd 147 (1999) 733–743

[110] Trump DL, Mendelsohn G, Baylin SB:
Discordance between plasma Kalzitonin and tumor-cell mass in medullary thyroid carcinoma.
N Engl J Med 301 (1979) 253-5

[111] Uchino S, Noguchi S, Sato M, Adachi M, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Masakatzu T, Murakami N, Yamashita I:
Presymptomatic detection and treatment of japanese carriers of the multiple endocrine neoplasia type 2A gene.
Jpn J Surg 29 (1999) 862-867

[112] Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H:
Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex RET germline carriers.
World J Surg. 25 (2001) 713-717

[113] Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B:
Routine measurement of plasma Kalzitonin in nodular thyroid diseases.
J Clin Endocrinol Metab 82 (1997) 1589-93

[114] Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Dowton SB, Ivanovich JL, DeBenedetti MK, Dilley WG, Moley JF:
Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A.
Ann Surg 220 (1994) 237-47

[115] Williams ED:
Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid.
J Clin Path 19 (1966) 114-118

[116] Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F:
UICC-TNM Klassifikation maligner Tumoren.
New York, Springer-Verlag; 2001: 47–50

[117] Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, Al Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, Tashijan AH:
C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma.
N Engl J Med 289 (1973) 437-441

[118] Zedenius J, Larsson C, Bergholm U, Bovee J, Svensson A, Hallengren B, Grimelius L, Backdahl M, Weber G, Wallin G:
Mutations of Kodon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas.
J Clin Endocrinol Metab 80 (1995) 3088-90

8 Anlagen

QS-Dokumentation
Martin-Luther-Universität
Klinik für Allgemeinchirurgie
Direktor: Prof. Dr. H. Dralle
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle/S.
Tel.: +49 (3 45) 5 57-2314
Fax: +49 (3 45) 5 57-2551
gensurg@medizin.uni-halle.de

Hausarzt:
Tel-Nr.:

Schilddrüsenchirurgie VERSION 1.02
maligne Struma
Name des QS-Moduls CKIS_MGR.QS_STRUMA
Neuanlage des QS-Dokumenationsvorgangs ☐

PATIENTENDATEN / ANAMNESE / DIAGNOSTIK

10 Aufnahme / OP / Entlassung
11 Symptome ☐keine ☐Größenzunahme ☐Schmerzen ☐Luftnot ☐Stridor ☐Heiserkeit ☐Schluckbeschwerden ☐Knoten ☐Exophthalmus ☐vegetative Symptome ☐Einflußstauung ☐Lymphknoten ☐k.A.
12 TSH ☐erniedrigt ☐normal ☐erhöht ☐n.d. ☐k.A
13 Kalzium ☐erniedrigt ☐normal ☐erhöht ☐n.d. ☐k.A
14 Calcitonin ☐normal ☐erhöht ☐n.d. ☐k.A.
15 Pentagastrintest ☐normal ☐erhöht ☐n.d. ☐k.A.
16 RET-Mutation ☐ja ☐n.d. ☐k.A
17 präoperative Zytologie ☐unauffällig ☐suspekt ☐maligne ☐unklassifizierbar ☐nicht verwertbar ☐n.d. ☐k.A.
18 präoperative Histologie ☐nein ☐ benigne ☐PTC ☐FTC ☐MTC ☐UTC ☐sonstige
19 Trachealeinengung ☐nein ☐Restvolumen>1/3 ☐Restvolumen<1/3 ☐Tracheomalazie ☐k.A

RISIKOFAKTOREN

20 Rezidivstruma ☐ benigne ☐ maligne ☐ nein
21 Voroperationen wegen Schilddrüse / NSD ☐k.A.
☐ benigne ☐ maligne
1.OP-Dat __.__.____
☐ benigne ☐ maligne
2.OP-Dat __.__.____
☐ benigne ☐ maligne
3.OP-Dat __.__.____

	rechts	links
22 Präop. laryngoskop. Befund	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese

OPERATIONSINDIKATION

23 Struma multinodosa ☐nein ☐ja
24 Struma uninodosa ☐nein ☐rechts ☐links
25 Hyperthyreose ☐nein ☐M. Basedow ☐Autonomie unifokal ☐Autonomie multifokal
26 Retrosternale Struma ☐nein ☐ja
27 Thyreoiditis ☐keine ☐akut ☐subakut ☐chronisch ☐k.A.

OPERATIVE THERAPIE / BEFUNDE

28 operative Therapie ☐elektiv ☐Notfall
29 OPTeam
30 OP-Dauer
31 SD-Knoten dorsal der Grenzlamelle ☐nein ☐rechts ☐links ☐beidseitig ☐k.A.
32 Strumaausläufer ins Mediastinum ☐nein ☐rechts ☐links ☐beidseitig ☐k.A.

Art des Eingriffs

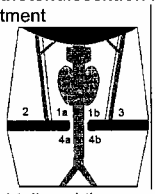
33 MIVAT ☐nein ☐ja
34 synchrone PTx ☐nein ☐ja

	rechts	links
35 Resektion in Beziehung zur Grenzlamelle	☐ventral ☐dorsal	☐ventral ☐dorsal
36 Eingriff	☐kein Eingriff ☐subtotale Resek ☐Hemithyreoidekt. ☐Enukleation	☐kein Eingriff ☐subtotale Resek ☐Hemithyreoidekt. ☐Enukleation

37 Komplettierung ☐nein ☐SD-Gewebe ☐Lymphknoten ☐SD-Gewebe und Lymphknoten
38 beidseitige en-bloc Resek. ☐nein ☐ja ☐k.A.
39 Sternotomie ☐nein ☐partiell ☐total

Lymphknotendissektion bei Malignom

Kompartment	LK-Dissektion: keine	selektiv	systematisch	Anzahl LK: histo. befallen	untersucht (gesamt)
40 K1a	☐	☐	☐	__ __	__ __
41 K1b	☐	☐	☐	__ __	__ __
42 K2	☐	☐	☐	__ __	__ __
43 K3	☐	☐	☐	__ __	__ __
44 K4a	☐	☐	☐	__ __	__ __
45 K4b	☐	☐	☐	__ __	__ __



46 Weichteilresektion ☐keine ☐Gefäß ☐Muskulatur ☐Trachea ☐Ösophagus
47 Rekurrensresektion ☐nein ☐rechts ☐links ☐beidseitig
48 Rekurrensinfiltration ☐nein ☐rechts ☐links ☐beidseitig

Abkürzungen n.d. nicht durchgeführt k.A. keine Angabe NSD Nebenschilddrüse

49 Verletzung N. lar. rec ☐nein ☐rechts ☐links
50 Reanastomos. des N. lar.rec ☐nein ☐rechts ☐links
51 intraoperative Komplikationen ☐keine ☐Gefäßverletzung ☐ Blutung ☐Tracheaverletzung ☐Ösophagusverletzung ☐sonstige
52 Transfusionsbedarf ☐nein ☐eigen ☐fremd __ __EK

	rechts	links
53 verbleibender Schilddrüsenrest	__ __ __ ml	__ __ __ ml
54 Resektatgewicht	__ __ __ g	__ __ __ g
55 Nebenschilddrüsen-darstellung	☐re. oben ☐re. unten	☐li. oben ☐ ☐li. unten ☐ ☐n.d. ☐k.A. ☐NSD retrans
56 Rekurrensdarstellung	☐n.d. ☐rechts ☐links ☐beidseitig	
57 Art der Darstellung des N. rec.	☐keine opti. Darst. ☐Fenster in Grenzlamelle ☐kurzstreckig ☐langstreckig ☐k.A.	☐keine opti. Darst. ☐Fenster in Grenzlamelle ☐kurzstreckig ☐langstreckig ☐k.A.

58 Neuromonitoring ☐nein ☐ja
59 weitere Hilfsmittel zur Darstellung des N. rec. ☐Lupenbrille ☐OP-Mikroskop ☐unbewaffnetes Auge ☐k.A.

NEUROMONITORING

	rechts	links
60 Differente Elektrode	☐ transligam. ☐translaryngeal. ☐Tubus	
61 Abl. **vor** Resek. (N vagus)	☐pos. ☐neg. ☐n.d.	☐pos. ☐neg. ☐n.d.
62 Abl. **vor** Resek. (N lar. rec.)	☐pos. ☐neg. ☐n.d.	☐pos. ☐neg. ☐n.d.
63 Abl. **nach** Resek. (N vagus)	☐pos. ☐neg. ☐n.d.	☐pos. ☐neg. ☐n.d.
64 Abl. **nach** Resek. (N lar. rec.)	☐pos. ☐neg. ☐n.d.	☐pos. ☐neg. ☐n.d.
65 Cuff-Schaden	☐nein ☐ja	

HISTOLOGIE

66 Histologische Diagnose ☐normales SD-Gewebe ☐Zyste ☐de Quervain ☐Hashimoto ☐Riedel ☐Knotenstruma ☐Basedow ☐follikuläres Adenom ☐CCH ☐PTC ☐PTC-oxyphil (onkozytär) ☐FTC ☐FTC-oxyphil (onkozytär) ☐MTC ☐sporadisch ☐familiär ☐MTC prophylaktisch ☐UTC ☐malignes Lymphom ☐anderes SD-Malignom ☐Metastase(n) in SD
67 pTNM T____ N____ M____
68 Radikalität ☐R0 ☐R1 ☐R2
69 max. Tumordurchmesser __ __ cm
70 postop. SD-CA als Zufallbef. in der Histologie! ☐rechts ☐links ☐nein ☐k.A.

POSTOPERATIVER VERLAUF

71 Prolongierte Beatmung (>8h) ☐nein ☐ja
72 postoperative Komplikationen ☐keine ☐Wundinfektion ☐Sternuminfektion ☐Serom/Hämatom ☐Wunddehiszenz ☐pulmonal ☐kardiovaskulär ☐thrombembolisch ☐cerebral ☐Reintubation ☐Sepsis ☐sonstige

	rechts	links
73 Postop. vl. Befund	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese ☐Stimmlippen-ödem/Hämatom	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese ☐Stimmlippen-ödem/Hämatom
74 Hypokalzämie sub.-pflichtig	früh: ☐nein ☐ja	**perm: ☐nein ☐ja**

75 Reoperation ☐keine ☐Nachblutung ☐Infekt ☐sonstige
76 Tracheotomie ☐nein ☐ja
77 Wundspreizung ☐nein ☐ja
78 verstorben am __.__.____
79 Entlassung ☐nach Hause ☐sonstige Klinik ☐Reha ☐Pflegeheim ☐Tod
80 postoperative Therapie ☐Radio-Jod ☐externe Bestrahlung ☐Chemotherapie ☐keine

81 permanenter. vl. Befund	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese ☐Stimmlippen-ödem/Hämatom	☐regel. ☐inkom.-/ ☐kompl. Parese ☐Stimmlippen-ödem/Hämatom

82 **Bermerkung** _____

9 Thesen

1. Der Tumormarker Kalzitonin ist geeignet eine lymphogene Metastasierung des MTC auszuschließen.

2. Der Entstehungszeitpunkt des hereditären MTC hängt vom Mutationstyp ab.

3. Das Auftreten postoperativer Komplikationen wird durch das Ausmaß der Operation, insbesondere der Lymphadenektomie beeinflusst.

4. Bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen bestimmt die Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung die Rate der biochemischen Heilung.

5. Das auf die Schilddrüse begrenzte MTC ist meist biochemisch heilbar, mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nimmt die Heilungsrate deutlich ab.

6. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei stimuliert normalem Kalzitoninwert kann ausgeschlossen werden.

7. Eine Differenzierung eines bereits vorliegenden MTCs von der Vorstufe der C-Zell-Hyperplasie ist durch den Kalzitoninwert nicht sicher möglich.

8. Die alleinige totale Thyreoidektomie ist nur bei stimuliert normalem Kalzitoninwert gerechtfertigt.

9. Mit steigender pT-Kategorie nimmt die Inzidenz mit Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen zu.

10. Mit steigender pT-Kategorie nimmt der Anteil tumorbefallener an der Gesamtzahl entfernter Lymphknoten zu.

11. Die prophylaktische Operation hat eine nahezu 100%-ige Heilungschance des hereditären MTC.

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher bzw. ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Doktortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Jörg Ukkat

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:	Jörg Ukkat Gartenstr. 21 01979 Lauchhammer Tel: 0345 / 3881983 geboren am 04. Oktober 1969 ledig, deutsche Staatsangehörigkeit
1976-1986	Polytechnische Oberschule Lauchhammer Abschluß: Mittlere Reife, Note: Auszeichnung
1986-1988	ABF Halle Abschluß: Abitur, Note: Gut
07/1989 – 03/1990	Studium der Humanmedizin am Ersten Leningrader Medizinischen Institut „Pawlow“
09/1990 – 08/1996	Studium der Humanmedizin und Examen an der MLU Halle-Wittenberg
01.09.1996-28.02.1998	Arzt i.P., Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie der MLU Halle-Wittenberg, (Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)
seit 01.03.1998	Assistenzarzt der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg (Direktor Prof. Dr. H. Dralle)
01.08.2001-31.07.2002	Ausbildung in der Traumatologie im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie in der Universitätsklinik für Unfall und Wiederherstelllungschirur (Direktor Prof. Dr. W. Otto)

12 Danksagung

Meinen Dank für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise und Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich gegenüber Herrn Prof. Dr. med. H. Dralle, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an dieser Stelle zum Ausdruck bringen.
Gleichfalls danke ich Dr. med. O. Gimm für die Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der in der Arbeit analysierten Daten und sein unermüdliches Engargement im Begleitem der Entstehung dieser Arbeit.
Herrn Dr. med Rauol Hinze und Herrn Prof. Dr. med. Holzhausen, die beide intensiv an der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate speziell der medüllären Schilddrüsenkarzinome mitarbeiteten danke ich für ihre subtile Arbeit und die Bereitstellung der Ergebnisse.
Meinen Dank möchte ich ausserrdem Herrn Dr. rer. medic. C. Sekulla ausdrücken, der mir mit seiner Unterstützug im Zusammenhang mit der elektronischen Datenverarbeitung und statistischen Analyse meiner Ergebnisse hilfreich zur Seite stand ausdrücken.