

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-,  
Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Halle  
(Saale)

kommissarische Direktorin: Prof. Dr. med. K. Lorenz

**Korrelation des intraoperativen Pentagastrin-  
Stimulationstestes und der Kompartiment-orientierten  
Lymphknotendisektion zur Prädiktion des onkologisch  
adäquaten Resektionsausmaßes beim medullären  
Schilddrüsenkarzinom**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von: Mohammed Ibrahim Mahmoud Abuazab

geboren am 22.10.1980 in Sharija, V.A.E.

Gutachter: Prof. Dr. med. K. Lorenz

Prof. Dr. med. O. Gimm (Linköping/Schweden)

Prof. Dr. med. T. Musholt (Mainz)

12.07.2016

24.02.2017

## Referat

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) macht 5-10% aller Schilddrüsenmalignome aus. Die primäre chirurgische Therapie unter Dissektion sämtlicher Tumorzellen in situ ist die einzige kurative Therapie beim MTC. Während über die totale Thyreoidektomie in kurativer Ansicht ein Konsens besteht, wird das erforderliche Ausmaß der Lymphknotendissektion kontrovers diskutiert. Ziel dieser Untersuchung ist die Frage, ob das Ausmaß der Mikrodissektion der Lymphknotenkompartimenten beim MTC anhand des intraoperativ durchgeführten Pentagastrin-Stimulationstestes bestimmt werden kann.

Die vorliegende prospektive Arbeit analysiert die Daten von 65 Patienten mit histologisch gesichertem MTC, die im Zeitraum von 01. Januar 2006 bis 30. Juni 2013 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Halle erstoperiert wurden. 26 der eingeschlossenen Patienten waren männlich.

Für alle Patienten erfolgte standardisiert eine totale Thyreoidektomie mit beidseitiger zentraler und lateraler Lymphknotendissektion mit intraoperativem Pentagastrin-Stimulationstest nach Dissektion des jeweiligen Kompartimentes. Bezugnehmend auf das chirurgische Vorgehen erfolgte die Dissektion in 37 Fällen in zentrifugaler Richtung (ZF), beginnend mit dem zentralen Kompartiment, und in 28 Fällen in zentripetaler Richtung (ZP), beginnend mit dem ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment.

In der ZF-Gruppe zeigte der intraoperative Pentagastrin-Stimulationstest mit einer Stimulierbarkeit von 115% einen negativen Vorhersagewert von 96% (95%CI: 89,5%-101,6%) in Bezug auf das Vorhandensein von tumorbehafteten Lymphknoten in den noch in situ verbliebenen lateralen Lymphknotenkompartimenten. Eine statistische Auswertung der Prädiktion des Vorhandenseins von tumorbehafteten Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten entfällt in der ZP-Gruppe, da diese aufgrund des noch in situ befindlichen Primärtumors als Hauptkalzitininquelle keine sinnvolle Korrelation durch die nicht-mögliche Diskrimination zwischen Lymphknotenmetastasen und Primärtumor ermöglicht. Somit ist das primär zentrifugale Vorgehen bei Patienten mit MTC bei beabsichtigter strategischer Reduktion des Eingriffsausmaßes zu favorisieren. Die Ergebnisse des intraoperativen Pentagastrin-Stimulationstestes präzisieren das erforderliche Ausmaß der Lymphknotendissektion der lateralen Kompartimenten ausreichend zuverlässig, um das Resektionsmaß theoretisch danach auszurichten.

*Abuazab, Mohammed: Korrelation des intraoperativen Pentagastrin-Stimulationstestes und der Kompartiment-orientierten Lymphknotendissektion zur Prädiktion des onkologisch adäquaten Resektionsausmaßes beim medullären Schilddrüsenkarzinom, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 68 Seiten, 2016*

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 DAS MEDULLÄRE SCHILDDRÜSENKARZINOM.....	1
1.2 PATHOGENESE .....	2
1.3 EINTEILUNG DER LOKOREGIONÄREN LYMPHKNOTENKOMPARTIMENTE .....	3
1.4 DIAGNOSE DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS .....	5
1.5 CHIRURGISCHE THERAPIE DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS .....	7
<b>2 ZIELSTELLUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>11</b>
3.1 PATIENTEN .....	11
3.2 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	11
3.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	11
3.4 DATENERHEBUNG .....	12
3.5 OPERATIONS AUSMAß UND OPERATIONSTECHNIK .....	13
3.6 PENTAGASTRIN-STIMULATIONSTEST .....	13
3.7 IMMUNOASSAY .....	14
3.8 HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND TNM-KLASSIFIKATION .....	14
3.9 STATISTIK .....	15
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>16</b>
4.1 GESAMTGRUPPE .....	16
4.1.1 Altersverteilung .....	16
4.1.2 Geschlechtsverteilung .....	18
4.1.3 Genetik.....	19
4.1.4 Lymphknotenmetastasen.....	19
4.1.5 Tumorgroße.....	21
4.1.6 Kalzitinin-Konzentrationen nach operativem Vorgehen .....	22
4.1.7 Kalzitinin-Konzentrationen präoperativ nach Geschlecht.....	23
4.1.8 Biochemische Heilung .....	24
4.1.9 Chirurgische Komplikationen.....	29
4.2 CUT-OFF BESTIMMUNG FÜR DIE STIMULIERBARKEIT DES PENTAGASTRIN-TESTES.....	30

4.2.1	Zentripetales Vorgehen.....	30
4.2.2	Zentrifugales Vorgehen.....	36
4.3	FOLLOW-UP.....	43
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>46</b>
5.1	REKRUTIERUNG .....	46
5.2	DEMOGRAPHISCHE DATEN UND CHIRURGISCHES VORGEHEN .....	46
5.3	LYMPHKNOTENMETASTASEN .....	48
5.4	KOMPLIKATIONEN .....	50
5.5	CUT-OFF WERTE .....	52
5.6	FOLLOW UP .....	54
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....</b>	<b>IV</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>V</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABC	Avidin-Biotin-Complex
ATA	American Thyroid Association
bzw.	beziehungsweise
CCH	C-Zell-Hyperplasie
CEA	karzinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
DNES	Diffuses Neuroendokrines System
evtl.	eventuell
FDG	Fluordesoxyglukose
fMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
ggf.	gegebenfalls
hMTC	hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
iLLK	ipsilateral-zervikolaterales Lymphknotenkompartiment
kLLK	kontralateral- zervikolaterales Lymphknotenkompartiment
LK	Lymphknoten
max	Maximum
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
NPV	negativer prädiktiver Wert
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PDTC	wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom (poorly differentiated thyroid carcinoma)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
RET	Rearranged during Transfection
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
sMTC	sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorklassifikation (tumor-nodes-metstasis)
u. g.	unten genannt
UICC	Union internationale contre le cancer
UTC	undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
z. B.	zum Beispiel
ZF	zentrifugal
ZP	zentripetal

# 1 Einleitung

## 1.1 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Maligne Schilddrüsentumore gehören zu den seltenen malignen Erkrankungen. Jährlich gibt es in Deutschland über 6000 Neuerkrankungen maligner Schilddrüsentumore mit einer Inzidenz von 3,7 für Männer bzw. 9,3 für Frauen pro 100.000 Personen/Jahr (Robert-Koch-Inst 2015). Unterschieden wird zwischen Tumoren mit Follikelzellursprung (papilläres [PTC], follikuläres [FTC], gering differenziertes [PDTC], und undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom [UTC]), und Tumoren parafollikulären C-Zell Ursprungs (medulläres Karzinom [MTC]).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit einem Anteil von 50-80% der häufigste aller malignen Schilddrüsentumore, gefolgt von dem follikulären Schilddrüsenkarzinom mit einem Anteil von 15-30% (DeLellis 2008; Robert-Koch-Inst 2015). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom macht ca. 5 – 10 % aller Schilddrüsenmalignome aus (Cupisti et al. 2000; Gimm et al. 1998; Quayle und Moley 2005; Raue und Frank-Raue 1997; Saller et al. 2002).

Eine erste Beschreibung eines Schilddrüsenkarzinoms mit lokaler Amyloidablagerung erfolgte im Jahr 1910 am Institut für Pathologie der Universität Heidelberg durch Stoffel et al. (HAZARD et al. 1959; Stoffel 1910). Nach Erkenntnissen über die Aufgabe der parafollikulären Zellen und ihrer Rolle in der Kalzitinin-Produktion und -Sekretion erhielten sie ihre heutige Beschreibung als C-Zellen (HAZARD et al. 1959; Horn 1951).

Die C-Zellen der Schilddrüse entstehen aus der Neuralleiste und gehören zum sogenannten diffusen neuroendokrinen System (DNES). Sie wandern zunächst als ultimobranchialer Körper aus der 5. Schlundtasche in das Parenchym der Schilddrüse ein und entwickeln sich dort zu C-Zellen weiter. Während der 15. Schwangerschaftswoche entwickeln sich die C-Zellen vor allem im dorsolateralen Anteil der Schilddrüsenanlage, welche ihren Ursprung am Zungengrund hat. Mit Beginn der 17. Schwangerschaftswoche nehmen die Zellen ihre Funktion auf (Sadler et al. 2008).

C-Zellen bilden und sezernieren das Hormon Kalzitinin, welches über eine Hemmung der Osteoklasten die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen hemmt und die Kalziumausscheidung in der Niere fördert (Feldkamp 2015). Des Weiteren produzieren die C-Zellen diverse weitere

Substanzen (z. B. Chromogranin, die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA)) (Gimm et al. 1998). Die Zahl der neu diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinome bei nodulären Schilddrüsenerkrankungen steigt mit der zunehmenden Verbreitung der routinemäßigen präoperativen Kalzitinin-Bestimmung (Kalzitinin-Screening) (Cupisti et al. 2000; Gimm et al. 1998; Guyetant et al. 1999; Quayle und Moley 2005; Raue und Frank-Raue 1997; Saller et al. 2002). Die sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome (sMTC) machen ca. 75% aller medullären Schilddrüsenkarzinome, die hereditären und familiären medullären Schilddrüsenkarzinome (hMTC und fMTC) machen ca. 25% aller medullären Schilddrüsenkarzinome aus (Moley und Fialkowski 2007; Niccoli-Sire et al. 2003; Ukkat et al. 2004).

## 1.2 Pathogenese

Im Jahr 1993 gelang erstmals bei einem Patienten mit hereditärem C-Zell-Karzinom die Identifizierung einer Keimbahnmutation innerhalb des Gens RET (Rearranged during Transfection), welches für Tyrosin-Kinase kodiert (Donis-Keller et al. 1993; Mulligan et al. 1993). Die der Erkrankung zugrunde liegenden genetischen Veränderungen sind in aller Regel Punktmutationen im RET-Onkogen. Diese RET-Protoonkogene sind auf Chromosom 10 lokalisiert und kodieren für eine Rezeptor-Tyrosinkinase (HAZARD et al. 1959; Machens et al. 2003)

Durch unterschiedliche Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen entstehen die hereditären medullären Schilddrüsenkarzinome im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) mit unterschiedlicher klinischer Tumormanifestation, d. h. Patientenalter zum Zeitpunkt des Auftretens des MTCs und Aggressivität des MTCs. 80% der hereditären medullären Schilddrüsenkarzinome kommen im Rahmen der MEN2a, 5% im Rahmen der MEN2b und 15% isoliert als familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome vor (Brandi et al. 2001; Gimm et al. 1997; Kloos et al. 2009; Machens et al. 2003; Machens et al. 2005b).

Hereditäre medulläre Schilddrüsenkarzinome werden nach dem Erkrankungsrisiko laut der American Thyroid Association in vier Gruppen eingeteilt. Gruppe A mit dem niedrigstem Risiko und folgenden Mutationen: 321, 515, 531, 532, 533, 600, 603, 606, 635, 649, 666, 768, 777, 790, 791, 804, 819, 833, 844, 866, 891, 912. Gruppe B mit einem mittlerem Risiko und folgenden Mutationen: 609, 611, 618, 620, 630, 631,633. Gruppe C mit einem hohen Risiko und Mutation des Codons 634. Und Gruppe D mit dem höchsten Risiko zur Erkrankung und

Mutation in den Codons 883 und 918 (Gharib et al. 2006). Die weltweit häufigste Mutation mit einem Anteil von 80-90% aller MEN2-Syndrome betrifft Codon 634. Die Mutation im Codon 918 ist die aggressivste, mit Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms bereits im Säuglingsalter. Deren Anteil an allen MEN2-Syndromen beträgt 3-5% (Hansford, JR und Mulligan 2000; Machens et al. 2001; Magalhaes et al. 2004; Quayle und Moley 2005).

Beim MEN2a-Syndrom beträgt die Häufigkeit des medullären Schilddrüsenkarzinoms 70-100%, die eines Phäochromozytoms 30-60% und eines Hyperparathyreoidismus 15-30%. Das MEN2b-Syndrom ist durch das Vorkommen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (100%), eines Phäochromozytoms (40-60%), einer intestinalen Ganglioneuromatose und eines marfanoiden Habitus gekennzeichnet (Hansford, JR und Mulligan 2000; Gimm und Dralle 1999; Gimm et al. 2001; Machens et al. 2001; Schimke et al. 1968). Das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom wird durch Mutationen der Exons 10, 11 und 13 - 15 verursacht und kommt nur als MTC zur Ausprägung, zusätzliche Manifestationen werden nicht beschrieben (Bugalho et al. 2007; Hansford, JR und Mulligan 2000; Wells, JR et al. 1982).

Das sporadische MTC kommt in bis zu 20% der Fälle multizentrisch, das hereditäre MTC und das familiäre MTC kommen in bis zu 90% der Fälle multizentrisch vor (Brandi et al. 2001; Bugalho et al. 2007; Kloos et al. 2009; Machens et al. 2003; Machens et al. 2005b; Wells, JR et al. 1982).

### 1.3 Einteilung der lokoregionären Lymphknotenkompartimente

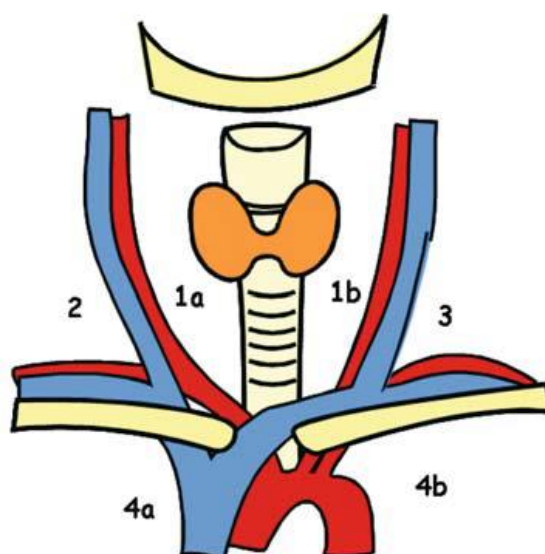
Unter den international vier gebräuchlichen Klassifikationen der lokoregionären zervikalen Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom wird eine Seitenzuordnung nur bei der Kompartiment-Klassifikation nach Dralle berücksichtigt (Dralle et al. 1994). Die weiteren Klassifikationen berücksichtigten bei Ihrer Entwicklung eine Systematik für die plattenepithelialen Kopf-Hals-Karzinome, deren Ursprung und Metastasierung nicht denen der Schilddrüsenkarzinome entsprechen. Des Weiteren schließt die Kompartiment-Einteilung nach Dralle als einzige die mediastinalen Lymphknotenkompartimente mit ein (Robbins et al. 2008; Wittekind 2013; Qubain et al. 2002).

Die Einteilung der lokoregionären Lymphknotenkompartimente nach Dralle besteht aus den zervikozentralen, den zervikolateralen und den mediastinalen Lymphknotengruppen (Abb. 1). Das zervikozentrale Kompartiment (**K1a**, zervikozentral rechts; **K1b**, zervikozentral links)



umfasst alle die Schilddrüse umgebenden Lymphknotengruppen innerhalb der zervikalen Gefäßnervenscheiden, die submandibulären und präalaryngealen (Delphi) Lymphknoten einschließend. Die kraniale Begrenzung erfolgt durch das Os hyoideum, die kaudale durch die V. brachiocephalica sinistra. Die Mittellinie der Trachea unterteilt den zentralen Kompartiment in rechts (K1a) und links (K1b). Eine weitere Unterteilung des rechten und linken zentralen Kompartimentes in einen antenervalen und retronervalen Anteil innerhalb des Kompartimentes erfolgt durch den N. recurrens. Die zervikolateralen Kompartimente (**K2**, zervikolateral rechts; **K3**, zervikolateral links) erstrecken sich lateral der Gefäßnervenscheiden bis zum M. trapezius beidseits. Die kraniale Begrenzung erfolgt durch den N. hypoglossus, die kaudale durch die V. subclavia. Die Faszikel des zervikobrachialen Nervenplexus sowie das N. accessorius durchziehen das laterale Kompartiment beidseits. Durch parallel zu den Venen der Schilddrüse verlaufende Lymphbahnen besteht eine direkte Verbindung zwischen dem zentralen und den lateralen Kompartimenten (Lanz und Wachsmuth 2004; Földi 2005).

Im mediastinalen Kompartiment liegen die Lymphknoten unterhalb der V. brachiocephalica. Die laterale Begrenzung erfolgt durch die Pleurablätter beidseits. Das Kompartiment erstreckt sich nach kaudal-ventral ins anteriore Mediastinum zum Thymus und den präaortalen Lymphknoten bis zum Perikard, und nach kaudal-dorsal ins posteriore Mediastinum zu den paratracheoösophagealen Lymphknoten bis zur Trachealbifurkation. Bei der Dissektion des mediastinalen Kompartimentes ist ein transsternaler Zugang notwendig (Dralle und Machens 2008; Dralle et al. 2009; Dralle et al. 1994).



**Abb.1** Kompartimenteinteilung des zervikomediastinalen Lymphsystems nach Dralle. **1** zervikozentrales Kompartiment, **1a** rechts, **1b** links; **2** zervikolaterales Kompartiment rechts; **3** zervikolaterales Kompartiment links; **4** mediastinales Kompartiment (infrabrachiozephal), **4a** rechts, **4b** links (Bartsch et al. 2007; Dralle et al. 1994)

Das lymphatische Abflusssystem der Schilddrüse verläuft parallel zum venösen System der Schilddrüse und transportiert die lymphatische Sekretion in einer zentrifugalen Anordnung. In Folge dessen erfolgt die regionale lymphogene Metastasierung der Schilddrüsenmalignome, abhängig von der Lage des Primärtumors, bevorzugt in die ipsilateralen Kompartimente (Földi 2005; Lanz und Wachsmuth 2004).

Die Beteiligung der zervikalen Lymphknoten hängt unter anderem deutlich von der Tumorgroße ab (Im Oskam et al. 2008). Bereits bei Diagnosestellung eines MTCs liegen bei 50-80% der Patienten Lymphknotenmetastasen vor (Gimm und Dralle 2007; Moley und DeBenedetti 1999). Die Häufigkeit von tumorbefallenen Lymphknoten wird bei pT1 Tumoren mit 17-24%, und mit bis zu 98-100% bei pT4 angegeben (Cupisti et al. 2007; Ukkat et al. 2004)

MTCs, die sich im oberen Schilddrüsenpol befinden, können das zervikozentrale Kompartiment überspringen und Lymphknotenmetastasen im zervikolateralen Kompartiment ausbilden (Dralle und Machens 2013). Eine mediastinale Metastasierung tritt meist erst bei fortgeschrittenen, extrakapsulär infiltrativen Primärtumoren, einer basalen Kalzitoningkonzentration über 6000pg/ml und einer Lymphknotenmetastasierung des zervikal-kontralateralen Kompartiments auf (Gimm und Dralle 2007). Mediastinale Lymphknotenmetastasen treten fast immer zusammen mit zervikolateralen Lymphknotenmetastasen (Dralle und Machens 2013) und mit Fernmetastasen auf (Machens et al. 2006).

Bei der hämatogenen Metastasierung des MTCs treten Tumorabsiedlungen insbesondere, mit abnehmender Häufigkeit, in Lunge, Leber und Knochen auf (Machens et al. 2006). Bei bis zu 15-20% der Patienten werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch Fernmetastasen festgestellt (Peixoto et al. 2006; Tamagnini et al. 2005). Bei vergleichbaren Tumorstadien liegen zwischen der hereditären und der sporadischen Form des MTC keine Unterschiede in der Metastasierung vor (Al-Rawi und Wheeler 2006; Williams 1966).

### **1.4 Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms**

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kommt mit einer Häufigkeit von 0,5-1% bei Patienten mit Schilddrüsenknoten vor (Lamb et al. 1999). Die diagnostische Herausforderung ist die frühe Diagnosestellung vor dem Hintergrund einer 30%igen Häufigkeit von Strumae und Knoten in der Schilddrüse in Deutschland (Reiners et al. 2003). Aufgrund der geringen Prävalenz des

MTCs bei Patienten mit Schilddrüsenknoten erfordert es einen strikten Diagnosealgorithmus, um die Indikation zur operativen Therapie korrekt und rechtzeitig zu stellen (Rae und Frank-Rae 2005).

Eine ausführliche Anamnese mit entsprechender Familienanamnese ist für die Diagnosestellung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sehr wichtig. Bei der klinischen Untersuchung ist besonderes Augenmerk auf Auffälligkeiten der Schilddrüse (Struma, fehlende bzw. eingeschränkte Schluckverschieblichkeit) zu richten. Weitere Beschwerden, z. B. schnelles Wachstum, Schmerzen, Heiserkeit und Stridor, können weitere Hinweise auf das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms darstellen (Dietlein et al. 2005; Paschke et al. 2005).

Methode der Wahl zur weiteren Abklärung von Schilddrüsenknoten sowie der lokoregionären Lymphknoten ist die Hals-Sonographie. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung hängen wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers ab (Dralle 2007; Frates et al. 2005; Morris et al. 2008; Pacini et al. 2006).

Mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -Schilddrüsenszintigraphie kann die Funktionalität der Schilddrüsenknoten verifiziert werden. Kalte Knoten sind malignitätsverdächtig und sollten mittels Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) weiter abgeklärt werden (Cecchin et al. 2007; Giovannella et al. 2010; Paschke et al. 2005). Die FNAZ dient als ergänzendes, diagnostisches und invasives Instrument mit geringem Risiko zur weiteren Abklärung von Pathologien der Schilddrüse bzw. der lokoregionären Lymphknoten. Die Aussagekraft der FNAZ ist nicht nur Untersucher-abhängig, sondern hängt auch von der Größe und Lage der abzuklärenden Läsion ab (Lundgren et al. 2008; Ting et al. 2012). Somit bleibt bei negativen Ergebnissen der FNAZ ein Restrisiko von ca. 30%, ein Malignom oder eine Neoplasie zu übersehen (Scheuba et al. 2007).

Der Nachweis eines erhöhten basalen Serum-Kalzitons kann zur Diagnosestellung eines (meist sporadischen) MTCs eingesetzt werden. Bei erhöhten Konzentrationen des basalen Serum-Kalzitons wird für diverse klinische Konstellationen die Durchführung eines Stimulationstestes, mittels Kalzium oder Pentagastrin, zur Diagnosesicherung empfohlen. Dies verbessert die Differenzierung bei grenzwertig erhöhten basalen Kalzitonin-Konzentrationen und präzisiert somit die Indikationsstellung zur Operation sowie das Ausmaß der chirurgischen Resektion (Cohen et al. 2000; Colombo et al. 2012; Costante et al. 2007; Doyle et al. 2009; Elisei et al. 2004; Karges et al. 2004; Machens et al. 2009a; Machens et al. 2008b; Machens und Dralle 2010; Milone et al. 2010; Miyauchi et al. 1984; Musholt et al. 2011; Rink et al. 2009;

Scheuba et al. 2009; Scheuba et al. 1999). Pentagastrin ist wegen der reproduzierbaren Ergebnisse und der Vergleichbarkeit der gewonnenen Messwerte das gebräuchlichste Stimulans für die Kalzitoninausschüttung (Karges et al. 2004; La Austin und Heath 1981).

Weitere mögliche diagnostische Verfahren zur Abklärung der Ausdehnung des Lokalbefundes, der Lymphknotenmetastasen sowie der Fernmetastasen sind Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie das 18-F-FDG-PET-CT Scan (D'Souza et al. 2010; Ho et al. 2011). Das MRT ist insbesondere in der Diagnostik mediastinaler und abdominaler Tumormanifestationen hilfreich, allerdings mit einer geringen Spezifität (15% falsch positiv) (Bockhorn et al. 2004). Mit dem 18-F-FDG-PET besteht die Möglichkeit, die Stoffwechselaktivität im Rahmen der Tumordiagnostik bildlich darzustellen. FDG ist ein Glucoseabkömmling, der in den Zuckerstoffwechsel von Tumoren eingeschleust wird. Das verknüpfte, radioaktive Fluor (18-F) hat eine kurze physikalische Halbwertszeit (109 Minuten). Mit dem 18-F-FDG-PET gelingt es, Tumoren nachzuweisen oder auszuschließen (D'Souza et al. 2010; Ho et al. 2011).

Die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung zum Ausschluss bzw. Nachweis einer vererbaren Variante des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird bei allen Patienten mit Primärdiagnose eines MTCs empfohlen. Bei positivem Ergebnis ist ein Familien-Screening indiziert (Kameyama und Takami 2004; Raue und Frank-Raue 1997; Shaha et al. 2006). Beim Verdacht auf das Vorliegen einer hereditären Variante des medullären Schilddrüsenkarzinoms mit dem Vorliegen von Phäochromozytom und/oder primären Hyperparathyreoidismus ist die präoperative Einleitung entsprechender diagnostischer Maßnahmen indiziert (Dralle et al. 2013; Gimm et al. 2001).

## **1.5 Chirurgische Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms**

Im Gegensatz zu den Schilddrüsenmalignomen mit Follikelzellursprung nehmen die parafollikulären C-Zellen kein radioaktives Jod auf. Somit ist die Radiojodtherapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom wirkungslos (Dralle 2002; Gimm et al. 2001). Weder mit neueren spezifischeren Medikamenten oder konventionellen Chemotherapeutika noch mit dem Einsatz von Strahlentherapie haben sich klare kurative Therapiealternativen in der primären Behandlung des MTC ergeben (Moley und Fialkowski 2007). Ein vielversprechender Ansatzpunkt sind Multifunktionale-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Vandetanib (Ball

2007; Roman et al. 2009), aber auch die „interne“ Strahlentherapie mit radioaktiven CEA-Antikörpern (Kebebew et al. 2000b). Über Effizienz von Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren und radioaktiven CEA-Antikörpern gibt es bisher nur wenige Daten (Roman et al. 2009).

Laut Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) (Dralle et al. 2013) sowie der Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) (Gharib et al. 2006; Kloos et al. 2009; Wells, JR et al. 2015) besteht ein Konsens für die Indikation zur totalen Thyreoidektomie bei klinisch bzw. laborchemisch oder zytologisch nachweisbarem MTC. Von entscheidender Bedeutung zur Prognoseverbesserung ist die frühzeitige Diagnosestellung und Durchführung der entsprechenden Therapie (Dralle et al. 2013; Gharib et al. 2006; Kloos et al. 2009; Wells, JR et al. 2015).

Bei stimulierten Kalzitinin-Konzentrationen mittels Pentagastrin von  $< 100\text{pg/ml}$  (Normbereich; M  $< 8,4\text{pg/ml}$ , W  $< 5\text{pg/ml}$ ) kann ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nicht sicher ausgeschlossen werden. Liegt die maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentration mittels Pentagastrin jedoch  $> 100\text{pg/ml}$ , so steigt die Wahrscheinlichkeit eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen signifikant an (Machens et al. 2009a). Hier sollte nach Empfehlungen der Leitlinie die Indikation zur totalen Thyreoidektomie gestellt werden (Colombo et al. 2012; Costante et al. 2007; Doyle et al. 2009; Elisei et al. 2004; Karges et al. 2004; Machens et al. 2009a; Milone et al. 2010; Scheuba et al. 1999; Scheuba et al. 2009).

Bei einer basalen Kalzitinin-Konzentration unter  $20\text{pg/ml}$  (Referenzbereich  $< 10\text{pg/ml}$ ) konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass ein Lymphknotenbefall des zentralen Kompartimentes nicht vorlag. Somit ist die systematische Dissektion des zervikozentralen Lymphknotenkompartimentes laut Empfehlungen der Leitlinie nicht erforderlich (Machens und Dralle 2010). Mit steigenden Konzentrationen des basalen Serum-Kalzitonins steigt die Inzidenz der tumorbefallenen Lymphknoten, sowohl im zervikozentralen als auch im ipsilateralen zervikolateralen Kompartiment an. Somit wird bei Konzentrationen des basalen Serum-Kalzitonins zwischen  $20 - 200\text{pg/ml}$  eine systematische Dissektion der beidseitigen zervikozentralen sowie des ipsilateralen zervikolateralen Kompartimentes empfohlen. Bei einer Konzentration des basalen Serum-Kalzitonins zwischen  $200 - 500\text{pg/ml}$  präoperativ waren in ca. 14% der Fälle tumorbefallene Lymphknoten im kontralateralen zervikolateralen Kompartiment nachweisbar. Ab einer Konzentration des basalen Serum-Kalzitonins von über  $500\text{pg/ml}$  steigt die Häufigkeit von Fernmetastasen (Machens und Dralle 2010). Eine prophylaktische Lymphknoten-Dissektion des kontralateralen zervikolateralen

Kompartimentes bei basalen Kalzitinin-Konzentrationen  $>200\text{pg/ml}$  und bildgebend unauffälligem Lymphknotenstatus soll individuell unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteilen und nach ausführlicher Besprechung mit dem Patienten getroffen werden (Dralle und Machens 2013).

Modifizierte und weniger radikale Vorgehensweise der Lymphknotendisektion sind mit schlechteren Chancen auf Heilung verbunden und gelten nur in Ausnahmefällen (Cupisti et al. 2000; Fleming et al. 1999; Moley und Fialkowski 2007; Scollo et al. 2003; Weber et al. 2001).

Der bestmögliche individuelle Zeitpunkt zur prophylaktischen Thyreoidektomie sowie die Ausdehnung der Lymphknotendisektion bei Patienten mit dem Nachweis einer RET-Protoonkogen-Mutation hängen sowohl von der präoperativen Konzentration des basalen Serum-Kalzitons als auch von der Art der Mutation ab. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die postoperative biochemische Heilung in erster Line von der Lymphknotendisektion abhängig ist (Dralle et al. 1998; Dralle et al. 1995; Gimm et al. 2004; Machens et al. 2003; Machens et al. 2005a; Niccoli-Sire et al. 1999; Ukkat et al. 2001; Yip et al. 2003).

Bei Patienten der ATA-Risikogruppen A bis C mit basalen Kalzitinin-Konzentrationen im Normbereich konnte eine extrathyreoidale Ausdehnung ausgeschlossen werden. Hier ist die prophylaktische Thyreoidektomie ohne Lymphknotendisektion ausreichend und so spät wie möglich durchzuführen (Machens et al. 2009b). Bei MEN 2b Patienten mit einer Mutation im Codon 918 (Risiko-Gruppe D) wird auf Grund der frühzeitigen Karzinomentwicklung bereits im Säuglingsalter die prophylaktische Thyreoidektomie zum frühest möglichen Zeitpunkt empfohlen (Brauckhoff et al. 2004; Brauckhoff et al. 2008).

Die möglichen chirurgischen Komplikationen nach Dissektion des zentralen Lymphknoten-Kompartimentes sind ausreichend systematisch untersucht worden. Ähnliche systematische Untersuchungen der Morbidität und Mortalität nach Dissektion der lateralen zervikalen Lymphknotenkompartimenten sind selten. Die Entscheidung über die Ausdehnung der chirurgischen Resektion der Lymphknotenkompartimente hängt nicht nur von den möglichen chirurgischen Komplikationen in Abwägung des Risiko-Nutzen-Indexes, sondern auch von der Natur des geplanten chirurgischen Eingriffs im Sinne von kurativem vs. palliativem Eingriff ab (Cheah et al. 2002; Chisholm et al. 2009; Giordano et al. 2012; Kupferman et al. 2004; Madenci et al. 2014; Polistena et al. 2015; Shan et al. 2012).

## 2 Zielstellung

Die Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen und deren systematische Dissektion sind für die Gesamtprognose des medullären Schilddrüsenkarzinoms von entscheidender Bedeutung. Die zentrale Frage der vorliegenden Untersuchung lautete, ob das zur biochemischen Heilung erforderliche Ausmaß der systematischen Mikrodissektion der Lymphknoten in den lateralen zervikalen Kompartimenten beim medullären Schilddrüsenkarzinom anhand des intraoperativ durchgeführten Pentagastrin-Stimulationstestes bestimmt werden kann. Ziel der Studie war darüber hinaus, die Definition einer Grenze der Kalzitonin-Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin (Cut-off) zur Prädiktion des Vorhandenseins bzw. des Fehlens von tumorbehafteten Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten.

Die vorliegende Untersuchung dient außerdem dem Vergleich zwei operativer Vorgehensweisen (zentrifugal und zentripetal) bezugnehmend auf die Ausdehnung des Tumors bzw. der Metastasierung, der Patientencharakteristika, der absoluten Serum-Konzentrationen des Kalzitonins, der operativen Komplikationen sowie des postoperativen Outcomes bezüglich der biochemischen Heilung.

Des Weiteren war es Ziel dieser Studie, in einem weiteren Schritt die MTC-assoziierten Follow-up Daten der Patienten in Zusammenhang mit dem operativen Vorgehen vergleichend zu analysieren.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

In dem Zeitraum vom 01. Januar 2006 bis zum 30. Juni 2013 wurden insgesamt 68 Patienten, 41 (60%) Frauen und 27 (40%) Männer, in diese prospektive Untersuchung mit retrospektiver Datenanalyse eingeschlossen. Bei allen eingeschlossenen Patienten bestand bereits präoperativ aufgrund von Labordiagnostik, Sonographie und teilweise Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) die Verdachtsdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Aufgrund dessen wurde bei allen Patienten die Indikation zur Operation gestellt.

### 3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich einer primären Operation des medullären Schilddrüsenkarzinoms in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale) unterzogen haben. Weitere Einschlusskriterien wurden für die Studienpopulation bestimmt. Bei allen Patienten erfolgte bereits bei Aufnahme ein Kalzitonin-Stimulationstest mittels Pentagastrin-Applikation. Intraoperativ wurde bei jedem Patienten sowohl vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen (präoperativ), als auch nach systematischer Dissektion des jeweiligen Lymphknoten-Kompartimentes ein entsprechender Kalzitonin-Stimulationstest mittels Pentagastrin für jedes einzelne Lymphknotenkompartiment durchgeführt. Des Weiteren erfolgte zwischen dem dritten und dem fünften postoperativen Tag, vor Entlassung der Patienten, ein weiterer Kalzitonin-Stimulationstest. Zur Sicherung einheitlicher Referenzwerte und Vermeidung unterschiedlicher Resultate wurde nur der u. g. Immuno-Assay verwendet. Postoperativ erfolgte bei allen Patienten eine histologische Aufarbeitung des gesamten Präparates.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Alle Patienten mit Komplettierungsoperationen sowie Rezidiv-Eingriffen eines zuvor diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinoms wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten mit fehlenden Stimulationstests nach der Dissektion des jeweiligen Kompartimentes aus der Untersuchung ausgeschlossen. In 3 Fällen



war eine Zuordnung in eine der beiden u. g. Gruppen aufgrund intraoperativer Abweichung des chirurgischen Vorgehens nicht möglich. Diese 3 Patienten wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

### 3.4 Datenerhebung

Bei allen Patienten erfolgte bei Aufnahme standardisiert eine Routine-Untersuchung mit ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung, Hals-Sonographie, Bestimmung der Laborparameter und eine direkte flexible Videolaryngoskopie zur Beurteilung der Glottis- und Stimmlippenfunktion. Zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag erfolgte bei allen Patienten eine postoperative Kontrolle mittels direkter flexibler Videolaryngoskopie zur Beurteilung der Glottis- und Stimmlippenfunktion.

Die Erfassung der Patientendaten basierte auf der Patientendokumentation und berücksichtigte folgende Angaben: Geburtsdatum, Geschlecht, Operationsdatum, RET-Mutationsstatus, maximaler Tumordurchmesser, Anzahl der gesamten und tumorbefallenen Lymphknoten im jeweiligen zervikalen Lymphknotenkompartiment sowie die Tumorklassifikation gemäß der UICC 2002 oder UICC 2010 (Wittekind C, Greene FL, Henson DE et al.). Des Weiteren wurden folgende laborchemische Parameter der Patientendokumentation entnommen: basales sowie stimuliertes Serum-Kalzitonin, Kalzitonin-Konzentrationen der Pentagastrin-Stimulationstests nach Dissektion des jeweiligen Lymphknotenkompartimentes, CEA, Serum-Kalzium sowie Parathormon sowohl prä-, als auch postoperativ.

Es wurde vor jeder Operation und nach eingehender Aufklärung das schriftliche Einverständnis des Patienten bzw. bei minderjährigen Patienten der Sorgeberechtigten zur Operation sowie die Durchführung der entsprechenden Kalzitonin-Stimulationstests mittels Applikation von Pentagastrin entsprechend den gesetzlichen Vorgaben eingeholt. Für die retrospektive Analyse der Daten aus der vorhandenen Patientendokumentation, ist eine Sondergenehmigung und Überprüfung der Ethik-Kommission nach deutschem Recht nicht erforderlich (Karges et al. 2004).

Die Follow-up Daten der Patienten, wie Zeitpunkt der letzten Untersuchung, letzte laborchemische Kontrolle der Tumormarker (Kalzitonin, CEA), das Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen und Tod mit Todesdatum und -Ursache, wurden sowohl von den

zuständigen Ärzten, sowie durch Kontakt zu den Patienten, mittels telefonischer Abfrage und schriftlicher Befundübermittlung vervollständigt. Bestand laborchemisch der Verdacht auf das Vorliegen von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen, wurden weitere Angaben wie Datum und Art der Diagnosesicherung (Bildgebung, histologische Untersuchung) und Lokalisation des Rezidivs bzw. der Metastase erfragt.

### 3.5 Operationsausmaß und Operationstechnik

Bei allen in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten erfolgte die operative Therapie im Sinne einer totalen Thyreoidektomie mit en-bloc Dissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente beidseits unter Mitnahme der kurzen geraden Halsmuskulatur sowie systematischer Mikrodissektion der zervikolateralen Lymphknotenkompartimente beidseits. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten wurde eine systematische Dissektion der mediastinalen Lymphknotenkompartimente (K4a und K4b) durchgeführt.

Die Patienten wurden anhand des chirurgischen Vorgehens in zwei Gruppen unterteilt: zentrifugal (**ZF**) (N = 37; 54%) und zentripetal (**ZP**) (N = 28; 46%). In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten begann die chirurgische Resektion im zentralen Kompartiment, unter Mitentfernung der Schilddrüse, der kurzen geraden Halsmuskulatur sowie sämtlicher Lymphknoten im K1-Kompartiment (K1a + K1b). In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten erfolgte als erstes die systematische Dissektion der lateralen Lymphknotenkompartimente beidseits, mit Beginn auf der ipsilateralen Tumorseite. Intraoperativ wurden bei allen Patienten die Lupenbrille, das intraoperative Neuromonitoring sowie die bipolare Koagulationspinzette als Standardhilfsmittel eingesetzt.

### 3.6 Pentagastrin-Stimulationstest

Die Bestimmung der Serum-Konzentration des basalen Kalzitons erfolgte durch venöse Blutentnahme mit einer Serummonovette ohne Pentagastrinapplikation. Zwei und fünf Minuten nach intravenöser Applikation von 0,5µg Pentagastrin pro Kilogramm Körpergewicht erfolgten weitere Blutentnahmen zur Bestimmung der stimulierten Kalzitonskonzentrationen. Anschließend wurden die Proben gekühlt zur Analyse übermittelt.

### 3.7 Immunoassay

Die Kalzitonin-Konzentration in den Blutproben wurde mittels Immulite 2000 Calzitonin Immunoassay der Firma SIEMENS Medical Solutions Diagnostics Limited (Glyn Rhonwy Llanberis, Gwynedd LL55 4EL, United Kingdom) bestimmt. Dies ist ein Festphasen, Enzym-markierter, Sandwich, immuonometrischer Chemilumineszenz-Assay mit einem Messbereich von 2 bis 2000pg/ml und einer analytischen Sensitivität von 2pg/ml. Die Referenzwerte werden vom Hersteller für Frauen mit 5,0pg/ml (oberer 95% Bereich) und für Männer mit 8,4pg/ml (oberer 95% Bereich) angegeben und wurden durch 90 weibliche und 120 männliche gesunde Probanden ermittelt. Die Dauer der Inkubationszyklen beträgt 2x30 Minuten, sodass die Zeit bis zum Erhalt der ersten Ergebnisse ca. 65 Minuten beträgt.

### 3.8 Histopathologische Untersuchung und TNM-Klassifikation

Alle intraoperativ entfernten Präparate (Schilddrüsen sowie gesamte Lymphknotenpakete) wurden bis zum 01.04.2011 im Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Halle untersucht. Im Zeitraum von 01.04.2011 bis 31.12.2013 wurden die Präparate aus organisatorischen Gründen an das Institut für Pathologie der Universität Leipzig übergeben und dort bearbeitet. Die pathologische Untersuchung der Präparate erfolgte an beiden Einrichtungen nach einem einheitlichen standardisierten Schema.

Alle Schilddrüsenpräparate wurden zunächst makroskopisch untersucht. Dann wurden die Präparate vertikal in einen rechten und einen linken Schilddrüsenlappen unterteilt. Anschließend erfolgten die Aufarbeitung in ca. 3,5mm breiten Scheiben und eine Anfärbung mit einem Antikörper gegen Kalzitonin. Nach Identifizierung des Blocks bzw. der Blocks mit der höchsten Dichte an C-Zellen, wurden Paraffin-Serienschnitte angefertigt und es erfolgte die zusätzliche Anfärbung mittels Antikörper gegen Chromogranin A, CEA sowie Kollagen Typ IV nach der ABC-Methode.

Die Diagnosestellung eines invasiven C-Zell-Karzinoms ist morphologisch durch das Durchbrechen der Basalmembran der Follikel mit der Entwicklung einer Fibrose des Stromas und/oder durch Nachweis von Lymphgefäß- bzw. Gefäßinvasion gekennzeichnet. Zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss einer lymphnodalen Metastasierung wurden sämtlich entfernte Lymphknoten mit der gleichen Methode untersucht. Anschließend wurde die Stadieneinteilung des Tumors entsprechend der Tumorklassifikation gemäß der UICC 2002 und

UICC 2010 erstellt. Der Ausschluss von Fernmetastasierung mittels Bilddiagnostik (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissionstomographie oder einer Kombination mehrerer Verfahren) wurde als M0 klassifiziert.

### 3.9 Statistik

Die Gesamtheit der Patientendaten wurde mit Microsoft Office Excel erfasst und verarbeitet. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS 20.0. Als nicht-parametrische Tests zur Signifikanz-Überprüfung zwischen den Gruppen kamen der Chi-Quadrat-Test sowie der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zur Anwendung. Als parametrische Testverfahren wurden der T-Test sowie der zweiseitige Exakt Test nach Fisher verwendet. Zur Bestimmung eines Cut-off Wertes für Kalzitonin bzw. für die Stimulierbarkeit wurden ROC-Kurven Analysen erstellt. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtgruppe

#### 4.1.1 Altersverteilung

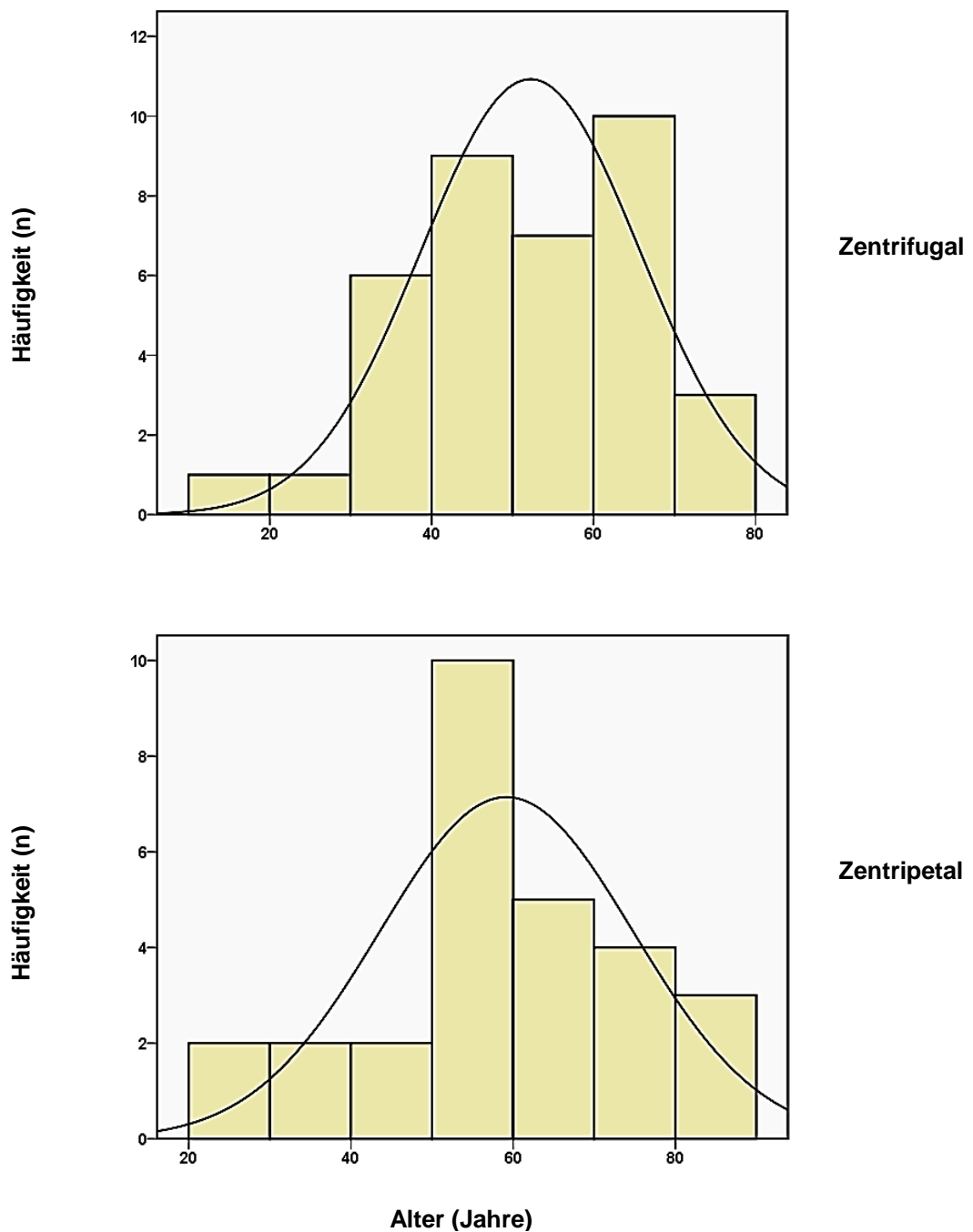
Die Altersverteilung der Patienten in der Gesamtgruppe sowie das chirurgische Vorgehen (zentrifugal sowie zentripetal) sind in Tab.1 dargestellt.

**Tab.1:** Altersverteilung nach dem operativen Vorgehen (zentrifugal und zentripetal)

Alter (Jahre)		Zentrifugal	Zentripetal	Gesamt
<b>N (%)</b>		<b>37 (57%)</b>	<b>28 (43%)</b>	<b>65 (100%)</b>
<b>Mittelwert</b>		52	59	55
<b>Standardabweichung</b>		14	16	15
<b>95% Konfidenzintervall des Mittelwertes</b>	Unterer Wert	47	54	52
	Oberer Wert	56	65	59
<b>Median</b>		55	59	57
<b>Perzentile</b>	25	44	54	46
	75	62	70	65
<b>Minimum</b>		15	26	15
<b>Maximum</b>		75	86	86

Das mediane Alter der 65 eingeschlossenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 57 Jahre. Der jüngste Patient war 15, der Älteste war 86 Jahre alt. Die gesamte Spannweite betrug 71 Jahre. In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten (n=37) waren die Patienten im Median 55 Jahre alt (min 15 Jahre, max 75 Jahre). In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten (n=28) betrug das Alter im Median 59 Jahre (min 26 Jahre, max 86 Jahre).

Die Altersverteilungen der beiden Gruppen sind in den folgenden Histogrammen (Abb.2) dargestellt:



**Abb. 2:** Altersverteilung nach dem operativen Vorgehen (zentrifugal und zentripetal)

Zur Überprüfung der Normalverteilung des Alters in jeder Gruppe wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test eingesetzt. Hier bestätigte sich die Normalverteilung sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Untergruppen (Gesamt:  $p = 0,637$ ; zentrifugal:  $p = 0,909$ ; zentripetal:  $p = 0,547$ ). Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,068$ ). Somit ist die Übertragung der im nächsten Abschnitt untersuchten Daten der zentrifugal operierten Patienten auf die Gesamtgruppe bezüglich des Alters zulässig.

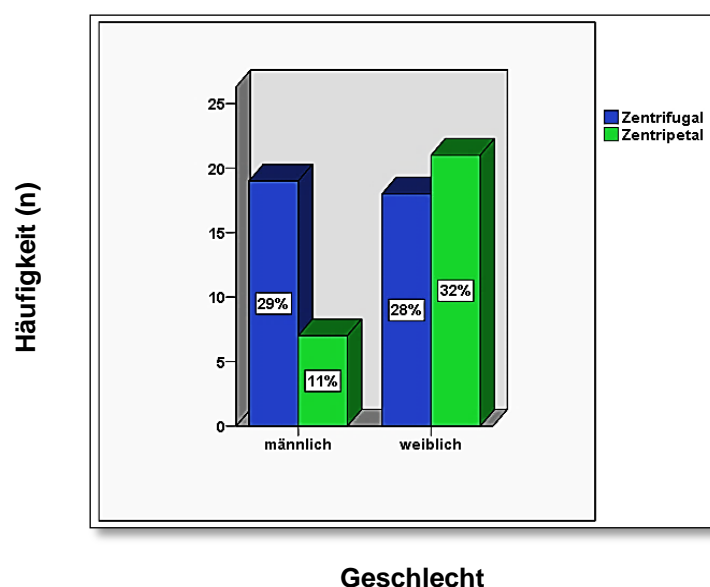
#### 4.1.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Fälle in Bezug auf das operative Vorgehen wird in Tab.2 sowie Abb.3 dargestellt.

**Tab.2:** Geschlechtsverteilung nach dem operativen Vorgehen (zentrifugal und zentripetal)

Geschlechtsverteilung			Operatives Vorgehen		
			Zentrifugal	Zentripetal	Gesamt
Geschlecht	männlich	Anzahl	19	7	26
		% innerhalb von operativem Vorgehen	51%	25%	40%
		% der Gesamtzahl	29%	11%	40%
	weiblich	Anzahl	18	21	39
		% innerhalb von operativem Vorgehen	49%	75%	60%
		% der Gesamtzahl	28%	32%	60%
Gesamt		Anzahl	37	28	65
		% der Gesamtzahl	57%	43%	100,0%

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten (n=37) waren 19 Patienten (51%) männlich und 18 (49%) weiblich. Dagegen waren in der zentripetalen Gruppe lediglich 7 Patienten (25%) männlich und 21 (75%) weiblich. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung in Zusammenhang mit dem operativen Vorgehen (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,03$ ). Dies erlaubt eine Übertragung der Daten von der zentrifugalen Gruppe auf die Gesamtpopulation nicht ohne Einschränkung und erfordert damit die Berücksichtigung des Geschlechtes.



**Abb.3:** Geschlechtsverteilung nach dem operativen Vorgehen (zentrifugal und zentripetal)

### 4.1.3 Genetik

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten zeigte sich in der molekular-genetischen Untersuchung bei 5 Patienten der Nachweis einer Mutation im RET-Protoonkogen (1 Patient Codon 611, 1 Patient Codon 634, 1 Patient Codon 804 und 2 Patienten Codon 790). In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten waren ebenfalls bei 5 Patienten Mutationen im RET-Protoonkogen nachweisbar (1 Patient Codon 891, 2 Patienten Codon 790 und 2 Patienten Codon 618). Eine genetische Untersuchung war in insgesamt 11 Fällen (zentrifugal 4 Fälle, zentripetal 7 Fälle) nicht erfolgt. Es ergab sich bezüglich des Anteils der hereditären MTCs kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,235$ ) (Tab.3).

**Tab.3:** Patienten mit hereditärem medullären Schilddrüsenkarzinom

Patient	A/G	bCT prä-OP (pg/ml)	Operatives Vorgehen	TNM	Mutation	Biochemische Heilung*
1	45/W	1039	ZF	T3mN1bM0	<b>611</b>	Nein
2	57/W	17	ZF	T1mN0M0	<b>790</b>	Ja
3	68/M	339	ZF	T1bN1bM0	<b>790</b>	Ja
4	49/W	12	ZF	T1aN0M0	<b>804</b>	Ja
5	15/M	55	ZF	T1a(m)N0M0	<b>634</b>	Ja
6	70/W	20	ZP	T1mN0Mx	<b>790</b>	Ja
7	56/W	61	ZP	T1mN0Mx	<b>790</b>	Ja
8	60/M	1188	ZP	T2mN1bMx	<b>891</b>	Nein
9	26/W	1058	ZP	T1mN1Mx	<b>618</b>	Nein
10	30/w	1591	ZP	T3N1bMx	<b>618</b>	Nein

**A/G**, Alter/Geschlecht; **M**, Männlich; **W**, Weiblich; **bCT**, basale Kalzitonin-Konzentration (pg/ml); **ZF**, zentrifugales Vorgehen; **ZP**, zentripetales Vorgehen; **TNM**, Stadieneinteilung des Tumors nach den Empfehlungen der Union internationale contre le cancer (UICC 2002 oder 2010); \* Definition der biochemischen Heilung im Abschnitt 3.1.8

### 4.1.4 Lymphknotenmetastasen

Die Anzahl der insgesamt entfernten und tumorbefallenen Lymphknoten in den jeweiligen Kompartimenten sind in Tab.4 und Abb.4 dargestellt. Im zervikozentralen Kompartiment (K1a + K1b) betrug die Anzahl der insgesamt entfernten Lymphknoten im Mittel 11 LK in der zentrifugalen Gruppe und 9 LK in der zentripetalen Gruppe. Im rechts-zervikolateralen Kompartiment wurden im Mittel 32 LK in der zentrifugalen und 30 LK in der zentripetalen Gruppe entfernt, im links-zervikolateralen Kompartiment waren es 27 LK in jeder Gruppe. Die Anzahl der insgesamt entfernten sowie tumorbefallenen Lymphknoten waren in beiden Gruppen (zentrifugal/zentripetal) in allen 3 Kompartimenten vergleichbar. Mittels des Mann-

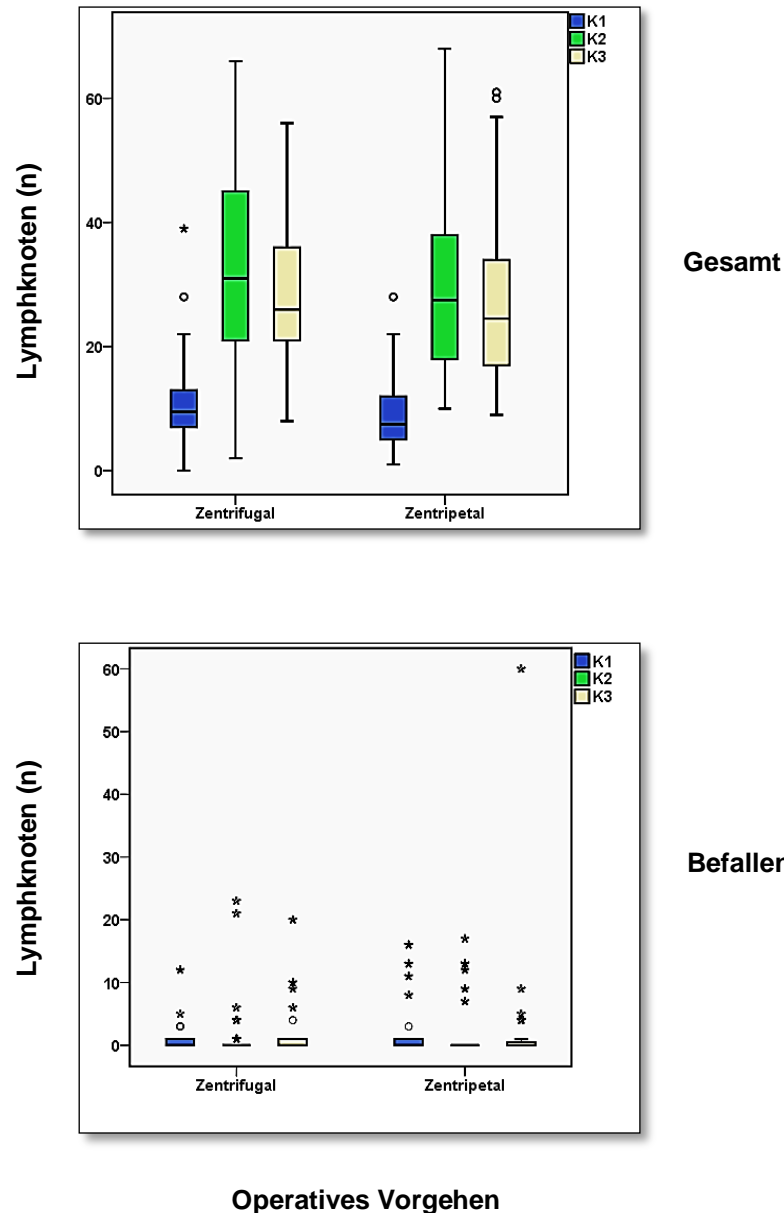


Whitney-U-Testes konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ausgeschlossen werden.

**Tab.4:** Anzahl der insgesamt entfernten und tumorbefallenen Lymphknoten nach dem operativen Vorgehen

Lymphknoten Kompartimente		Operatives Vorgehen			p-Wert Gesamt (befallen)
		Zentrifugal N = 37	Zentripetal N = 28	Gesamt N = 65	
<b>K1 Gesamt (befallen)</b>	Mittelwert	<b>11 (1)</b>	<b>9 (2)</b>	<b>10 (1)</b>	0,219 (0,723)
	SD	8 (2)	6 (4)	7 (3)	
	Minimum	0 (0)	1 (0)	0 (0)	
	Maximum	39 (12)	28 (16)	39 (16)	
	Median	10 (0)	8 (0)	9 (0)	
	Perzentile 25	7 (0)	5 (0)	5 (0)	
	Perzentile 75	13 (1)	12 (1)	12 (1)	
<b>K2 Gesamt (befallen)</b>	Mittelwert	<b>32 (2)</b>	<b>30 (3)</b>	<b>31 (2)</b>	0,430 (0,754)
	Standardabweichung	15 (5)	16 (5)	15 (5)	
	Minimum	2 (0)	10 (0)	2 (0)	
	Maximum	66 (23)	68 (17)	68 (23)	
	Median	31 (0)	28 (0)	29 (0)	
	Perzentile 25	21 (0)	18 (0)	19 (0)	
	Perzentile 75	46 (0)	38 (0)	39 (0)	
<b>K3 Gesamt (befallen)</b>	Mittelwert	<b>28 (2)</b>	<b>27 (3)</b>	<b>28 (2)</b>	0,633 (0,804)
	SD	11 (4)	15 (11)	13 (8)	
	Minimum	8 (0)	9 (0)	8 (0)	
	Maximum	56 (20)	61 (60)	61 (60)	
	Median	26 (0)	25 (0)	26 (0)	
	Perzentile 25	21 (0)	17 (0)	18 (0)	
	Perzentile 75	36 (1)	35 (1)	36 (1)	

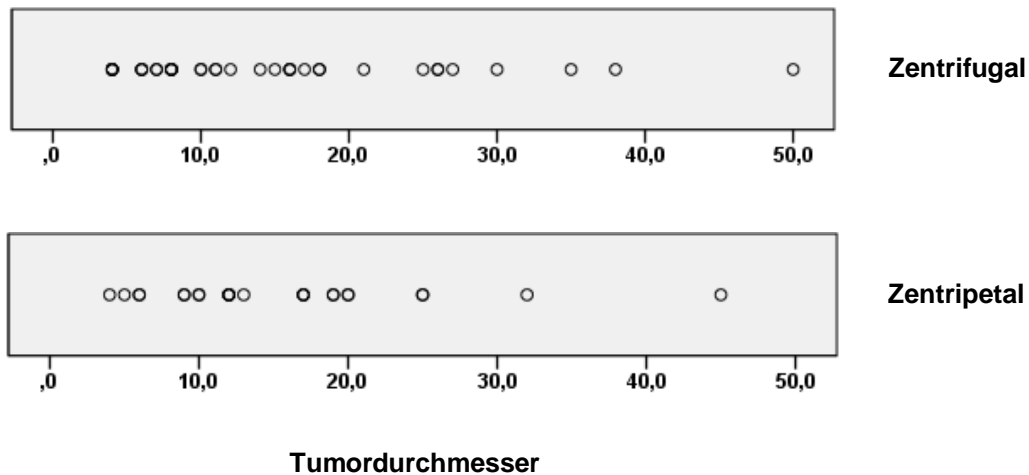
**K1**, zervikozentrales Kompartiment beidseits; **K2**, rechts zervikolaterales Kompartiment; **K3**, links zervikolaterales Kompartiment; **SD**, Standardabweichung; **p-Wert**  $\leq 0,05$  signifikant



**Abb.4:** Anzahl der insgesamt entfernten und tumorbefallenen Lymphknoten in den jeweiligen Kompartimenten nach dem operativen Vorgehen. **K1**, zervikozentrales Kompartiment beidseits; **K2**, rechts zervikolaterales Kompartiment; **K3**, links zervikolaterales Kompartiment

#### 4.1.5 Tumorgröße

Der maximale Tumordurchmesser betrug in der Gesamtgruppe im Mittel 15mm (**95% CI**; 13mm - 18mm). In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten lag der Mittelwert bei 15mm (**95% CI**; 11mm - 19mm), gegenüber 16mm in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten (**95% CI**; 12mm - 20mm). Bei Multifokalität wurde der maximale Tumordurchmesser des größten Herdes berücksichtigt. Es ergab sich mittels des Mann-Whitney-U-Testes kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,425$ ) (Abb.5).



**Abb.5:** maximaler Tumordurchmesser (mm) nach dem operativen Vorgehen

#### 4.1.6 Kalzitonin-Konzentrationen nach operativem Vorgehen

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten betrug die basale präoperative Kalzitonin-Konzentration im Serum im Mittel 1137pg/ml (**95% CI**; 504pg/ml - 1770pg/ml). Die maximale, mittels Pentagastrin stimulierte Kalzitonin-Konzentration lag präoperativ im Mittel bei 13932pg/ml (**95% CI**; 6379pg/ml - 21485pg/ml). Im Vergleich lag die präoperative basale Kalzitonin-Konzentration in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten im Mittel bei 2523pg/ml (**95% CI**; 297pg/ml - 4748pg/ml) und war im Mittel auf maximal 27281pg/ml stimulierbar (**95% CI**; 12302pg/ml - 42261pg/ml). Entsprechend dem Mann-Whitney-U-Test sind die Wertegruppen sowohl der basalen ( $p = 0,253$ ) als auch der stimulierten ( $p = 0,138$ ) Kalzitonin-Konzentrationen nicht signifikant unterschiedlich (Tab.5).

**Tab.5:** basale und maximal stimulierte Kalzitoin-Konzentrationen im Serum präoperativ nach dem operativen Vorgehen.

Kalzitoin-Konzentration		Operatives Vorgehen					
		Zentrifugal		Zentripetal		Gesamt	
		bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)
<b>Mittelwert</b>		1137	13932	2523	27281	1744	19773
<b>Standardabweichung</b>		1871	22323	5740	38630	4068	30999
<b>95% Konfidenzintervall des Mittelwerts</b>	Untergrenze	504	6379	297	12302	728	12029
	Obergrenze	1770	21485	4749	42261	2760	27516
<b>Median</b>		320	4892	731	7372	576	6589
<b>Perzentile</b>	25	108	1871	224	2089	136	1959
	75	1457	13890	1436	36111	1436	22885
<b>Minimum</b>		12	113	20	16	12	16
<b>Maximum</b>		9382	112113	25515	140823	25515	140823

*bCT*, basale Kalzitoin-Konzentration (pg/ml); *sCT*, maximal stimulierte Kalzitoin-Konzentration (pg/ml)

#### 4.1.7 Kalzitoin-Konzentrationen präoperativ nach Geschlecht

Der Mittelwert der präoperativen basalen Kalzitoin-Konzentration betrug bei den 26 männlichen Patienten 2598pg/ml (**95% CI**; 582pg/ml - 4615pg/ml) und bei den 39 weiblichen Patienten 1159pg/ml (**95% CI**; 95pg/ml - 2222pg/ml). Der Mittelwert der präoperativ maximal stimulierten Kalzitoin-Konzentration lag bei den männlichen Patienten bei 29439pg/ml (**95% CI**; 14485pg/ml - 44393pg/ml). Bei den weiblichen Patienten betrug der Mittelwert der maximal stimulierten Kalzitoin-Konzentration präoperativ 13159pg/ml (**95% CI**; 5111pg/ml - 21206pg/ml). Entsprechend dem Mann-Whitney-U-Test sind die Wertegruppen zwischen den Geschlechtern bei der basalen Kalzitoin-Konzentration mit einem p-Wert von 0,001 und bei der maximal stimulierten Kalzitoin-Konzentration mit einem p-Wert von 0,003 signifikant unterschiedlich (Tab.6). In der multivariablen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in allen drei Kompartimenten sowie des maximalen Tumordurchmessers hatte die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment den höchsten Effekt auf die Höhe der präoperativen basalen Kalzitoin-Konzentration zwischen den Geschlechtern. Nach Ergebnis des Mann-Whitney-U-Testes war der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment bei den männlichen Patienten signifikant höher als bei den weiblichen Patienten (2,6 vs. 0,7; p = 0,001). Bezüglich der präoperativen Konzentrationen des maximal stimulierten Serum-Kalzitoinins ergab sich in der multivariablen Analyse der maximale Tumordurchmesser mit dem höchsten Effekt. Nach Ergebnis des Mann-Whitney-U-Testes

ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des maximalen Tumordurchmessers, es zeigte sich allerdings eine Tendenz zu Gunsten der männlichen Patienten (18,4mm vs. 12,9mm,  $p = 0,093$ ).

**Tab. 6:** basale und maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentrationen im Serum präoperativ nach dem Geschlecht

Kalzitinin-Konzentration		Geschlecht					
		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)
<b>Mittelwert</b>		2598	29439	1159	13159	1744	19773
<b>Standardabweichung</b>		4992	37023	3236	24484	4068	30999
<b>95% Konfidenzintervall des Mittelwerts</b>	Untergrenze	582	14485	95	5111	728	12029
	Obergrenze	4615	44393	2222	21206	2760	27516
<b>Median</b>		1001	13730	262	5063	576	6589
<b>Perzentile</b>	25	330	3974	85	1524	136	1959
	75	2880	40749	852	11984	1436	22885
<b>Minimum</b>		55	1758	12	16	12	16
<b>Maximum</b>		25515	140823	18252	104088	25515	140823

*bCT*, basale Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); *sCT*, maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentration (pg/ml)

#### 4.1.8 Biochemische Heilung

Es erfolgte bei allen Patienten postoperativ bis zum Entlassungszeitpunkt ein Kalzitinin-Stimulationstest. Fielen die präoperativ erhöhten Konzentrationen des basalen sowie des maximal stimulierten Kalzitinin bis unter dem Grenzwert ab, war von einer vollständigen Resektion und Entfernung aller Kalzitinin-produzierenden Zellen auszugehen. Es liegt definitionsgemäß eine biochemische Heilung vor. 18 (49%) Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten waren postoperativ bis zum Entlassungszeitpunkt biochemisch geheilt. In 6 (16%) Fällen der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten normalisierten sich die basalen Werte des Serum-Kalzitinin postoperativ bis zum Entlassungszeitpunkt nicht, waren aber auch mittels Pentagastrin-Stimulationstest nicht weiter, bzw. nur minimal stimulierbar (Tab.7). Bei drei (8%) Patienten der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten lag das Serum-Kalzitinin postoperativ basal im Normbereich (4,7; 4,9 und 5,5 pg/ml), und war minimal stimulierbar (7,6; 17,6 und 12,0 pg/ml). In den verbliebenen 10 (27%) Fällen der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten waren die Serumwerte des basalen Kalzitinin postoperativ pathologisch erhöht und mittels Pentagastrin weiter stimulierbar, sodass von einer systemischen Erkrankung im Sinne noch zirkulierender oder okkulten Tumorzellen ausgegangen werden muss (Tab.7).

**Tab. 7:** Patienten der zentrifugalen Gruppe ohne biochemische Heilung

Pat.	A/G	bCT prä-OP (pg/ml)	sCT prä-OP (pg/ml)	S/H	TNM	mTDM (mm)	iLKM (n)	kLKM (n)	bCT post-OP (pg/ml)	sCT post-OP (pg/ml)	Outcome*
1	37/M	666	3216	S	T3bN0M0	26	0	0	16,1	15,5	NiNo, NiSt
2	38/W	1693	15036	S	T1N0M0	17	0	0	25,8	26,8	NiNo, NiSt
3	47/M	3027	43035	S	T2N1aM0	30	0	0	10,3	10,9	NiNo, NiSt
4	64/M	1596	14049	k.a.	T2N0M0	21	0	0	8,7	7,9	NiNo, NiSt
5	64/M	5454	112113	k.a.	T2N1bM0	38	6	0	60,2	67	NiNo, NiSt
6	44/W	1823	16030	S	T3N0M0	25	0	0	17,9	17,8	NiNo, NiSt
7	65/W	660	6219	S	T1N1aM0	16	1	0	4,7	7,6	No, St
8	48/M	175	4036	S	T1aN1bM0	8	4	0	5,5	12	No, St
9	61/M	684	4671	S	T1aN1bM0	6	1	0	4,9	17,6	No, St
10	46/m	764	13412	S	T1mN1bM0	16	6	0	43,6	508	NiNo, St
11	45/W	1039	7936	H	T3mN1bM0	14	21	20	88,6	181	NiNo, St
12	25/M	2831	39987	S	T2N1M0	27	0	0	18,6	41,5	NiNo, St
13	52/M	301	2861	S	T1N1bM0	11	2	0	9,5	23,3	NiNo, St
14	36/W	661	6958	S	T1mN1M0	18	0	0	34,9	104	NiNo, St
15	60/M	2713	37790	S	T2N1bM0	26	1	0	31	112	NiNo, St
16	38/M	1677	60189	S	T4aN1bM0	35	9	0	123	229	NiNo, St
17	75/M	3533	37823	S	T4aN1bM0	50	4	0	37,6	84,9	NiNo, St
18	55/W	9382	25834	k.a.	T1bN1bM0	18	10	1	62,2	177	NiNo, St
19	61/M	893	7492	S	T1aN1bM0	4	23	0	22,4	48,5	NiNo, St

**A/G**, Alter/Geschlecht; **M**, Männlich; **W**, Weiblich; **bCT**, basale Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **sCT**, maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **S**, sporadisch; **H**, hereditär; **TNM**, Stadieneinteilung des Tumors nach den Empfehlungen der Union internationale contre le cancer (UICC 2002 und 2010); **mTDM**, maximaler Tumordurchmesser (mm); **iLKM**, ipsilaterale laterale Lymphknotenmetastasen; **kLKM**; kontralaterale laterale Lymphknotenmetastasen; \* bezüglich der Kalzitinin-Konzentrationen, basal und stimuliert; **NiNo**, nicht-normalisiert; **NiSt**, nicht stimulierbar, **No**, normalisiert, **St**, stimulierbar; **k.a.**, keine Angaben

In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten waren 13 (46%) Patienten postoperativ bis zum Entlassungszeitpunkt biochemisch geheilt (Kalzitinin nicht nachweisbar und nicht stimulierbar). Vier (14%) Patienten der zentripetal operierten Gruppe zeigten postoperativ pathologisch erhöhte Serum-Konzentrationen des basalen Kalzitoinins (7,4pg/ml - 13,2pg/ml). Diese waren mittels Pentagastrin-Stimulationstest nicht, bzw. nur noch minimal stimulierbar (8,3pg/ml - 13,0pg/ml). Bei den verbliebenen 11 (40%) Patienten der zentripetalen Gruppe war bei pathologisch erhöhten basalen sowie stimulierten Serum-Konzentrationen des Kalzitoinins von einer systemischen Erkrankung auszugehen (Tab.8).

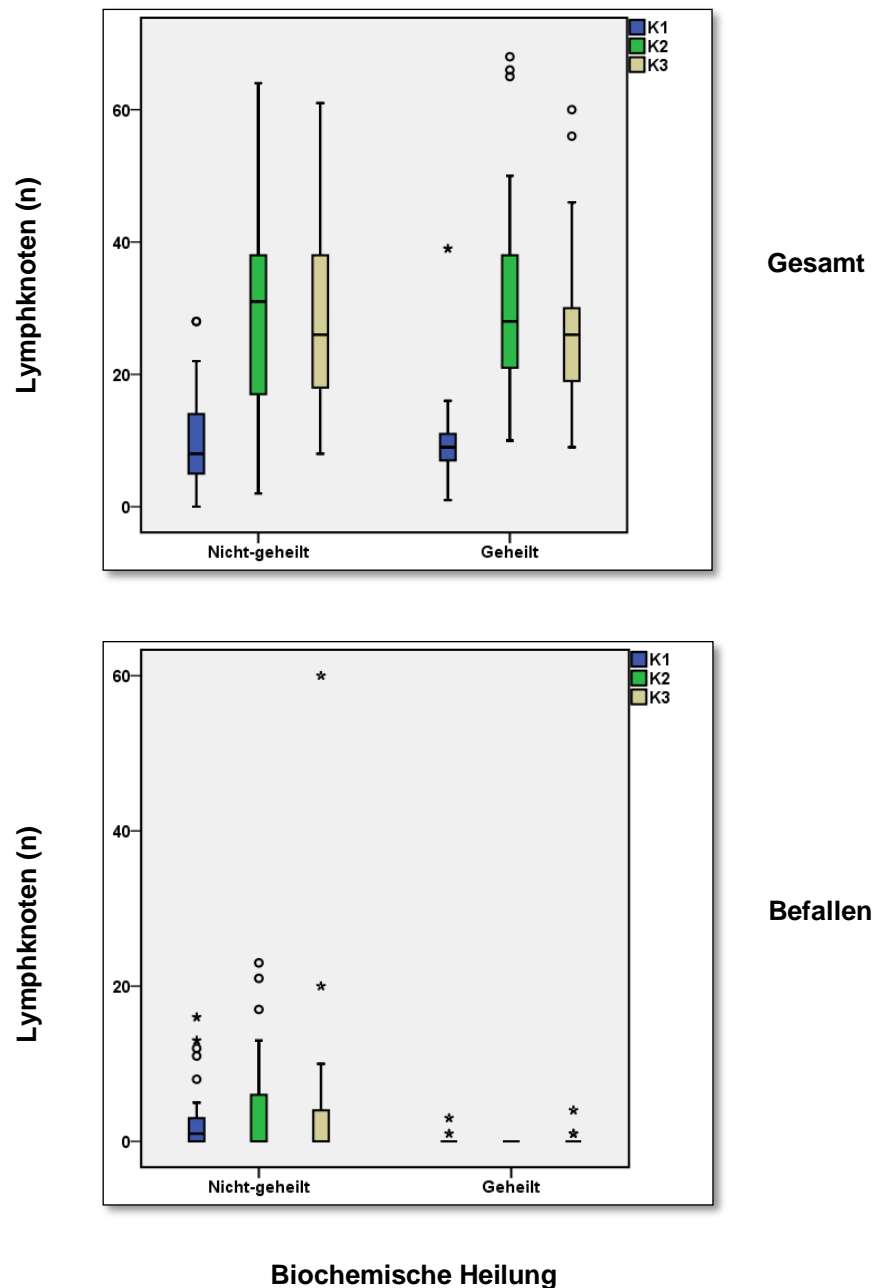
**Tab.8:** Patienten der zentripetalen Gruppe ohne biochemische Heilung

Pat.	A/G	bCT prä-OP (pg/ml)	sCT prä-OP (pg/ml)	S/H	TNM	mTDM (mm)	iLKM (n)	kLKM (n)	bCT post-OP (pg/ml)	sCT post-OP (pg/ml)	Outcome*
1	84/M	1062	24195	S	T1bN0M0	15	0	0	13,2	12,1	NiNo, NiSt
2	61/W	1110	18954	S	T1N0M0	17	0	0	7,4	8,3	NiNo, NiSt
3	56/W	285	7414	k.a.	T1N0M0	12	0	0	10,1	10,1	NiNo, NiSt
4	57/W	991	68050	S	T1N0M0	19	0	0	12,3	13	NiNo, NiSt
5	72/M	25515	99955	S	T1mN1bM0	9	7	0	246	1170	NiNo, St
6	65/M	807	7312	S	T3aN1M0	25	4	0	31,2	477	NiNo, St
7	58/W	18252	97202	k.a.	T4aN1bM0	45	60	12	1205	5245	NiNo, St
8	60/M	1188	15978	H	T2mN1bM0	25	9	1	16,6	202	NiNo, St
9	54/W	805	104088	S	T1N0M0	17	0	0	19,9	82,6	NiNo, St
10	26/W	1058	39670	H	T1mN1M0	13	0	1	13,3	178	NiNo, St
11	30/W	1591	13528	H	T3mN1bM0	17	13	9	27,6	158	NiNo, St
12	58/M	1518	25433	S	T3N1M0	12	5	0	36	237	NiNo, St
13	32/W	1985	11543	S	T1bN1aM0	20	0	0	19,1	23,9	NiNo, St
14	80/M	4407	48353	S	T1N1M0	10	17	0	773	11566	NiNo, St
15	34/M	6854	140823	S	T3mN1bM0	32	13	4	68,2	527	NiNo, St

**A/G**, Alter/Geschlecht; **M**, Männlich; **W**, Weiblich; **bCT**, basale Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **sCT**, maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **S**, sporadisch; **H**, hereditär; **TNM**, Stadieneinteilung des Tumors nach den Empfehlungen der Union internationale contre le cancer (UICC 2002 und 2010); **mTDM**, maximaler Tumordurchmesser (mm); **iLKM**, ipsilaterale laterale Lymphknotenmetastasen; **kLKM**; kontralaterale laterale Lymphknotenmetastasen; \* bezüglich der Kalzitinin-Konzentrationen, basal und stimuliert; **NiNo**, nicht-normalisiert; **NiSt**, nicht stimulierbar, **No**, normalisiert, **St**, stimulierbar; **k.a.**, keine Angaben

In der Gruppe der biochemisch geheilten Patienten wurden 18 (58%) Patienten zentrifugal und 13 (42%) Patienten zentripetal operiert. In der Gruppe der biochemisch nicht-geheilten Patienten wurden 19 (56%) Patienten zentrifugal und 15 (44%) Patienten zentripetal operiert. Bezüglich des operativen Vorgehens ergab sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Fisher-Exakt Test ( $p > 0,999$ ).

Die Anzahl der insgesamt entfernten Lymphknoten war in beiden Gruppen in allen drei Kompartimenten vergleichbar (**K1**:  $p = 0,963$ ; **K2**:  $p = 0,710$ ; **K3**:  $p = 0,714$ ). In der Gruppe der biochemisch nicht-geheilten Patienten war die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten signifikant höher als in der Gruppe der biochemisch geheilten Patienten, in allen drei Kompartimenten (**K1**:  $p < 0,001$ ; **K2**:  $p < 0,001$ ; **K3**:  $p = 0,004$ ) (Abb.6, Tab.9).



**Abb. 6:** Anzahl der insgesamt entfernten und tumorbefallenen Lymphknoten in den jeweiligen LK-Kompartimenten nach dem operativen Vorgehen. **K1**, zervikozentrales LK-Kompartiment beidseits; **K2**, rechts zervikolaterales LK-Kompartiment; **K3**, links zervikolaterales LK-Kompartiment

Das Alter in der Gruppe der biochemisch geheilten Patienten betrug im Mittel 56 Jahre ( $\pm 15$  Jahre) und betrug in der Gruppe der biochemisch nicht-geheilten Patienten im Mittel 54 Jahre ( $\pm 13$  Jahre). Die Altersverteilung zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar ohne signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,124$ ) (Tab.9). In der Gruppe der biochemisch geheilten Patienten betrug die basale Kalzitinin-Konzentration präoperativ im Mittel 220pg/ml ( $\pm 225$ pg/ml, **95% CI**; 125pg/ml - 315pg/ml) und war maximal auf 3070pg/ml ( $\pm 2271$ pg/ml, **95% CI**; 2111pg/ml - 4029pg/ml) stimulierbar. In der Gruppe der biochemisch



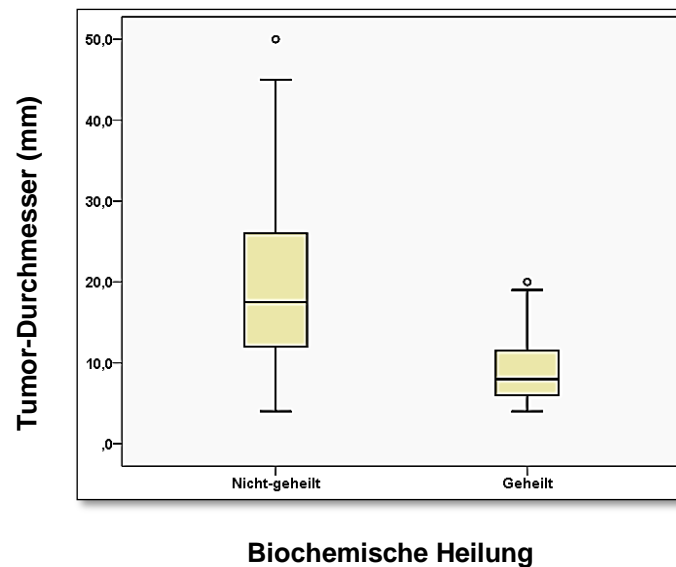
nicht-geheilten Patienten lag die basale Kalzitinin-Konzentration präoperativ im Mittel bei 3418pg/ml ( $\pm$  5613pg/ml, **95% CI**; 1283pg/ml - 5554 pg/ml) und ließ sich maximal auf 37502pg/ml ( $\pm$  38671pg/ml, **95% CI**; 22792pg/ml - 52212 pg/ml) stimulieren. Nach Ergebnis des Mann-Whitney-U-Testes sind die Wertegruppen mit einem p-Wert  $<0,001$  signifikant unterschiedlich (Tab.9).

**Tab. 9:** Patienten-Charakteristika nach der biochemischen Heilung

	Biochemische Heilung								Mann-Whitney-U-Test (P-Wert)
	Nicht-geheilt				Geheilt				
	MW	95% CI		SD	MW	95% CI		SD	
		Unter-grenze	Ober-grenze			Unter-grenze	Ober-grenze		
Alter (Jahre)	54	49	59	13	56	50	63	15	0,124
<b>K1 Gesamt</b> (n)	11	7	14	8	10	7	13	7	0,963
<b>K1 Befallen</b> (n)	3	1	5	5	0	0	0	1	<b>&lt;0,001*</b>
<b>K2 Gesamt</b> (n)	29	23	35	15	34	27	40	16	0,710
<b>K2 Befallen</b> (n)	5	2	7	7	0	0	0	0	<b>&lt;0,001*</b>
<b>K3 Gesamt</b> (n)	28	23	33	13	30	25	34	12	0,714
<b>K3 Befallen</b> (n)	5	0	9	12	0	0	1	1	<b>0,004*</b>
<b>mTDM</b> (mm)	20,8	17	25	11	9,5	8	11	5	<b>&lt;0,001*</b>
<b>bCT prä-OP</b> (pg/ml)	3418	1283	5554	5614	220	125	315	225	<b>&lt;0,001*</b>
<b>sCT prä-O</b> (pg/ml)	37502	22792	52212	38671	3070	2111	4029	2272	<b>&lt;0,001*</b>

**K1**, zervikozentrales Kompartiment beidseits; **K2**, rechts zervikolaterales Kompartiment; **K3**, links zervikolaterales Kompartiment; **mTDM**, maximaler Tumordurchmesser (mm); **bCT**, basale Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **sCT**, maximal stimulierte Kalzitinin-Konzentration (pg/ml); **MW**, Mittelwert; **95% CI**, 95% confidence interval; **SD**, Standardabweichung; **p-Wert  $\leq 0,05$**  signifikant

In der Gruppe der biochemisch geheilten Patienten betrug der maximale Tumordurchmesser im Median 8 mm (min 4mm, max 20mm) und war signifikant kleiner als der Median des maximalen Tumordurchmessers in der Gruppe der biochemisch nicht-geheilten Patienten mit 18mm (min 4mm, max 50mm) (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ ) (Abb.7).



**Abb. 7:** maximaler Tumordurchmesser (mm) unterteilt nach der biochemischen Heilung

#### 4.1.9 Chirurgische Komplikationen

In Tab.10 sind die wesentlichen chirurgischen Komplikationen der gesamten Patientenpopulation dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der chirurgischen Komplikationen bezüglich des operativen Vorgehens.

**Tab. 10:** Aufteilung der chirurgischen Komplikationen nach dem operativen Vorgehen

Komplikationen	Operatives Vorgehen						Chi-Quadrat Test (p-Wert)
	Zentrifugal (n=37)		Zentripetal (n=28)		Gesamt (n=65)		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Wundinfekt</b>	0	0%	2	7%	2	3%	0,182
<b>Serom</b>	2	5%	4	14%	6	9%	0,214
<b>Lymphfistel</b>	1	3%	2	7%	3	5%	0,395
<b>Nachblutung</b>	2	5%	2	7%	4	6%	0,581
<b>Re-OP bei Infekt</b>	0	0%	1	4%	1	2%	0,431
<b>Re-OP bei Lymphfistel</b>	1	3%	1	4%	2	3%	0,569

*p-Wert* ≤ 0,05 signifikant

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten kam es bei 2 (5%) Patienten im postoperativen Verlauf zur Seromentwicklung ohne Notwendigkeit einer operativen Revision. Bei 2 (5%) Patienten der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten kam es früh-postoperativ zur diffusen Nachblutung, sodass die Revision mit Hämatomausräumung und Blutstillung erforderlich wurden. Einer (3%) der beiden Patienten entwickelte im weiteren Verlauf eine

zervikale Lymphfistel. Die konservative Therapie blieb ohne Erfolg, sodass eine erneute zervikale Revision durchgeführt wurde und die Lymphfistel chirurgisch versorgt wurde.

In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten entwickelte sich postoperativ bei 3 (11%) Patienten ein Serom, eine operative Revision wurde nicht notwendig. Bei 2 (7%) Patienten kam es postoperativ zur Hämatombildung mit der Notwendigkeit der chirurgischen Revision. Einer (4%) der beiden Patienten entwickelte im weiteren Verlauf ein Serom ohne Notwendigkeit der erneuten chirurgischen Intervention. In 2 (7%) Fällen entwickelten die Patienten eine postoperative Lymphfistel. Unter konservativen Maßnahmen sistierte die Sekretion in einem Fall. Im anderen Fall kam es zur Infektion der Lymphfistel, sodass die Revision mit sekundärem Wundverschluss erforderlich wurde. Ein weiterer oberflächlicher Wundinfekt konnte mittels antibiotischer Therapie konservativ zur Ausheilung gebracht werden.

Bei 2 (5%) Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten (1 rechts, 1 links) sowie 3 (11%) Patienten in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten (2 rechts, 1 links) zeigte sich intraoperativ eine Tumordinfiltration des N. laryngeus recurrens mit der Notwendigkeit der Nervenresektion zum Erreichen eines R0-Status. Die postoperative videolaryngoskopische Untersuchung zeigte in der zentrifugalen Gruppe bei 3 Patienten einen vollständigen einseitigen Stimmlippenstillstand (1 rechts, 2 links; nerv at risk 1,4%). Im Vergleich zeigte sich in der zentripetalen Gruppe bei insgesamt 4 Patienten ein einseitiger vollständiger Stimmlippenstillstand (2 rechts, 2 links, nerv at risk 1,8%).

## **4.2 Cut-off Bestimmung für die Stimulierbarkeit des Pentagastrin-Testes**

### **4.2.1 Zentripetales Vorgehen**

Die Höhe der Kalzitinin-Konzentration im Serum sowie die Höhe der Stimulierbarkeit eines intraoperativ durchgeführten Pentagastrin-Stimulationstests zu einem bestimmten Zeitpunkt hängt von der Masse noch in situ befindlichen und Kalzitinin-produzierenden Tumorzellen ab. In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten erfolgte die beidseitige systematische Mikrodissektion der zervikolateralen Lymphknotenkompartimente, auf der ipsilateralen Seite des Primärtumors beginnend, unter Resektion sämtlicher Lymphknoten, Lymphbahnen und des Fettbindegewebes. Anschließend erfolgte die en-bloc Resektion des zentralen

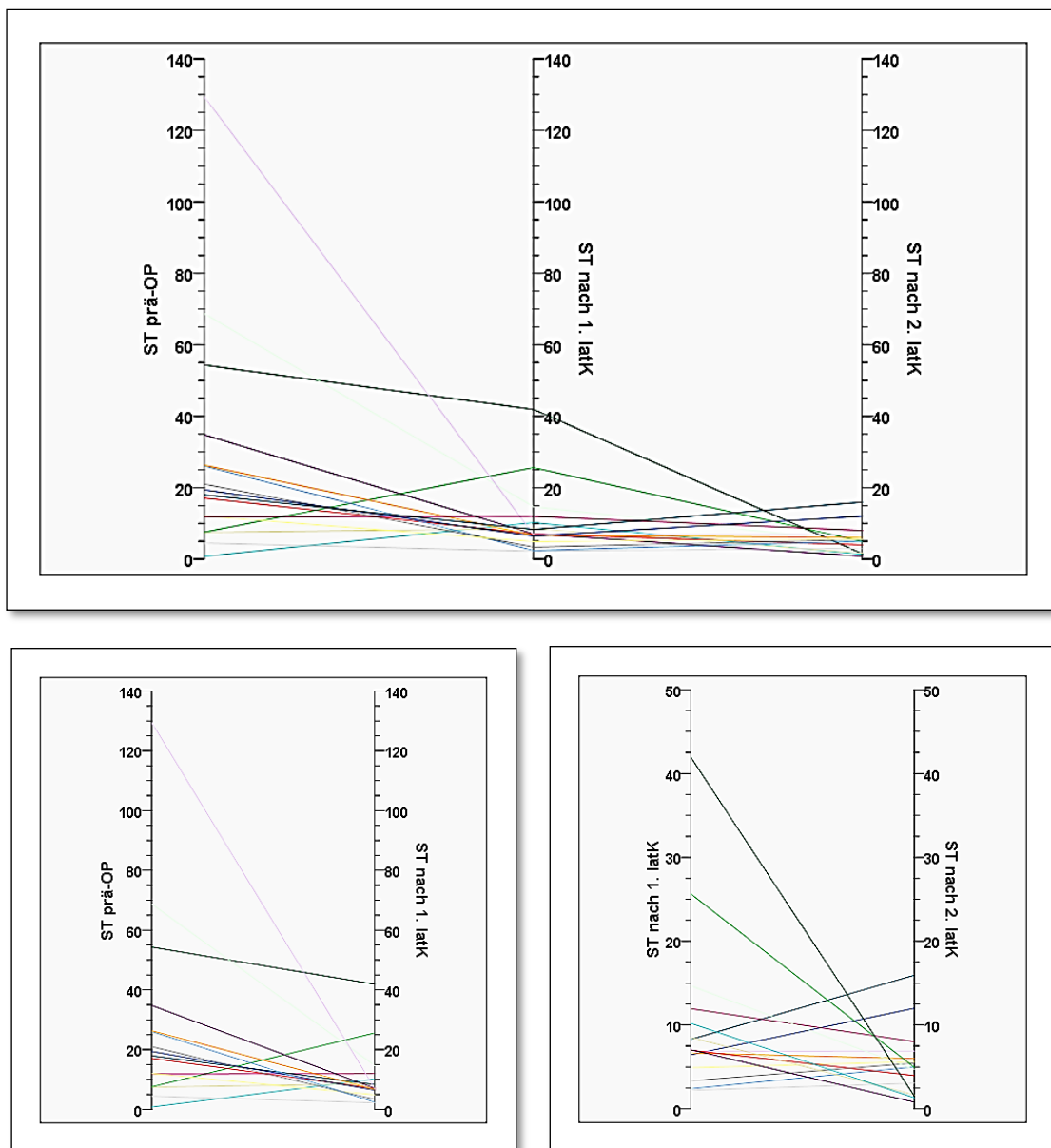
Kompartimentes mit dem darin lokalisierten Primärtumor. Demzufolge hängt die Höhe der Kalzitonin-Konzentration bzw. der Kalzitonin-Stimulierbarkeit des intraoperativen Pentagastrintestes vor Dissektion des ipsilateralen-zervikolateralen Kompartimentes (iLLK) von sämtlichen tumorbefallenen Lymphknoten im ipsilateral-zervikolateralen (iLLK), kontralateral-zervikolateralen (kLLK) und zervikozentralen Kompartiment sowie vom Primärtumor ab. In Analogie dazu hängt die Höhe der Kalzitonin-Konzentration sowie die Höhe der Stimulierbarkeit des Pentagastrintestes nach Dissektion des ipsilateral-zervikolateralen Kompartimentes von den tumorbefallenen Lymphknoten im kontralateral-zervikolateralen (kLLK) Kompartiment sowie von den Tumorzellen im zervikozentralen Kompartiment ab. Die Höhe der Stimulierbarkeit des dritten intraoperativ durchgeführten Pentagastrintestes bzw. der Kalzitonin-Konzentration nach Dissektion der zervikolateralen Kompartimenten beidseits ist von der Anzahl tumorbefallenen Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment sowie vom Primärtumor abhängig.

Eine statistische Korrelation zwischen der Höhe der Kalzitonin-Konzentration bzw. der Stimulierbarkeit der Pentagastrintests vor Resektion der zervikolateralen Lymphknotenkompartimenten und der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten in den entsprechenden lateralen Kompartimenten entfällt bei den zentripetal operierten Patienten. Dies ist aufgrund des noch in situ befindlichen Primärtumors als Hauptkalzitoninquelle und der nicht möglichen Diskrimination zwischen Lymphknotenmetastasen und Primärtumor in der Kalzitoninproduktion zu erklären. Die Serumwerte des Kalzitonins sowie die Pentagastrin-Stimulationstests nach Abschluss der Mikrodissektion aller drei Kompartimente geben Hinweise auf evtl. noch vorhandene zirkulierende oder okkulte Tumorzellen und stehen in keinem Zusammenhang zu den tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikalen Kompartimenten nach erfolgter systematischer Mikrodissektion aller drei Kompartimente.

Zur weiteren Verdeutlichung der fehlenden Korrelation zwischen der Höhe der Stimulierbarkeit und der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in den entsprechenden lateralen Kompartimenten wurden die Patienten der Gruppe des zentripetalen Vorgehens in zwei Untergruppen unterteilt; Patienten mit und Patienten ohne tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten.

In der Untergruppe mit Patienten ohne tumorbefallene Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten hängt die Höhe der maximalen Stimulierbarkeit der Pentagastrintestes, sowohl vor als auch nach der systematischen Dissektion der zervikolateralen Kompartimente,

von den Tumorzellen im zervikozentralen Kompartiment sowie ggf. von zirkulierenden oder okkulten Tumorzellen ab. Demzufolge wäre eine unveränderte bzw. eine gleichmäßig abnehmende Entwicklung der Höhe der Pentagastrin-Stimulierbarkeit über die Operationszeit, sowohl vor als auch nach Dissektion der lateralen Kompartimenten anzunehmen. Der Abb.8 ist eine unterschiedliche Entwicklung der Stimulierbarkeit über die Operationszeit, zum Teil auch eine zunehmende Stimulierbarkeit zu entnehmen. Bei fehlenden tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten beidseits lässt sich dies am ehesten durch die unregelmäßige und unkontrollierte mechanische Manipulation am noch in situ befindlichen Primärtumor im zervikozentralen Kompartiment erklären. Zur besseren Darstellung der fehlenden konstanten Entwicklung der Stimulierbarkeit über die Operationszeit und aufgrund der großen Streubreite der maximalen Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin wurden die Daten in 2 Diagrammen dargestellt. Nach Anpassung der Streubreite der Stimulierbarkeit wird ersichtlich, dass keine konstante bzw. einheitliche Entwicklung der Stimulierbarkeit des Kalzitonins über die Operationszeit nachweisbar, und somit keine Aussage über die Erschöpfbarkeit der Kalzitonin-Reserven möglich ist (Abb.8, Tab.11).



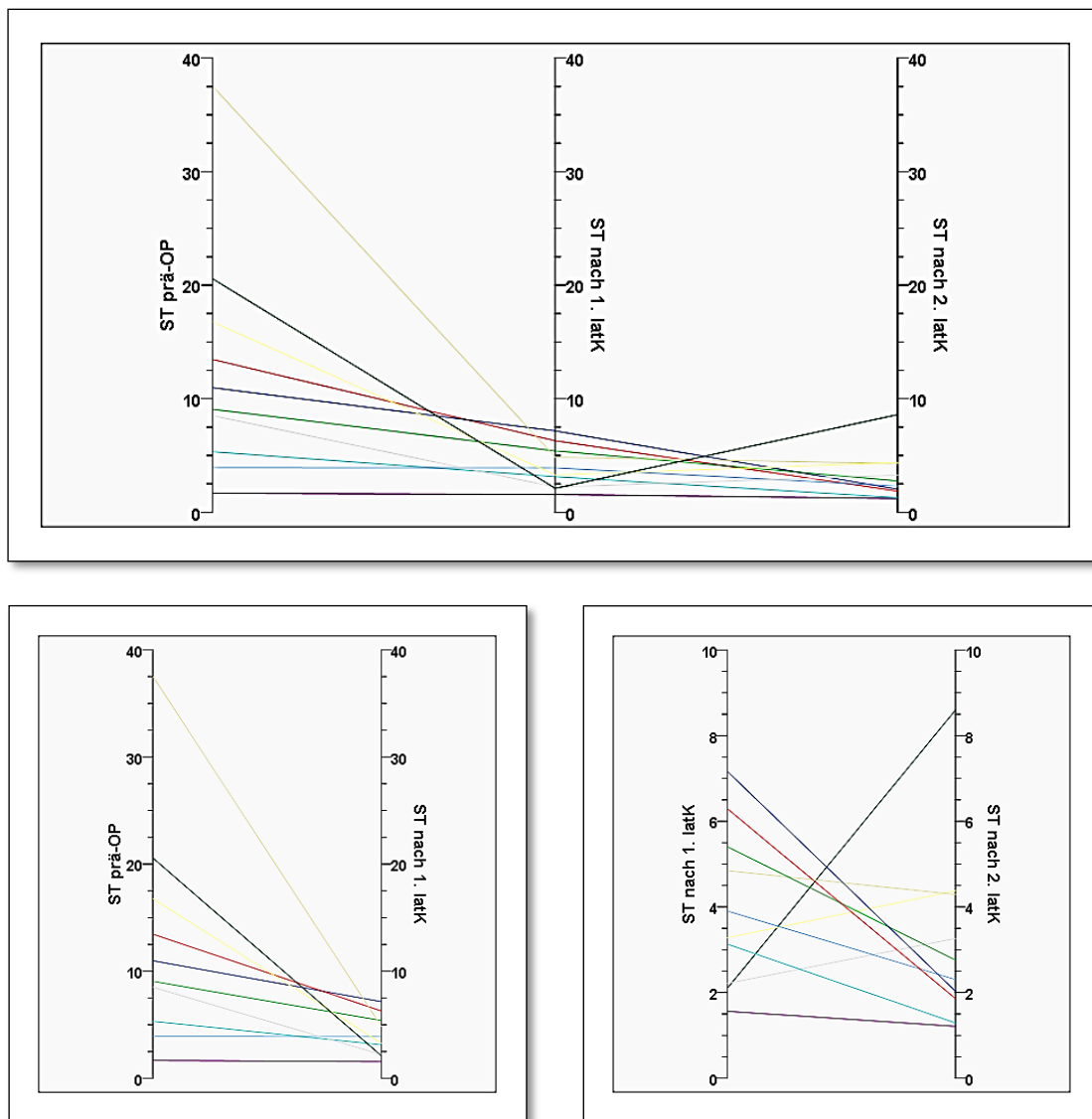
**Abb. 8:** maximale intraoperative Stimulierbarkeit der Kalzitinin-Konzentration in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten vor und nach Resektion der lateralen Kompartimente ohne tumorbefallene Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten beidseits; **ST**, maximale Stimulierbarkeit des Kalzitoinins, **latK**, laterales Kompartiment

**Tab. 11:** Maximale intraoperative Stimulierbarkeit der Kalzitonin-Konzentration in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten vor und nach Resektion der lateralen Kompartimente bei Patienten ohne tumorbefallene Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten

Patient	ST prä-OP	Anzahl tumor-befallener LK im 1. latK (n)	ST nach 1. latK	Anzahl tumor-befallener LK im 2. latK (n)	ST nach 2. latK
1	19,4	0	6,5	0	12,0
2	7,6	0	25,6	0	5,0
3	7,5	0	8,5	0	1,7
4	22,8	0	7,3	0	3,2
5	34,8	0	7,1	0	0,8
6	12,0	0	4,9	0	5,6
7	17,1	0	7,0	0	4,0
8	0,8	0	10,2	0	1,3
9	4,5	0	2,2	0	3,1
10	26,0	0	2,4	0	5,0
11	54,3	0	41,9	0	1,5
12	26,3	0	6,7	0	6,0
13	129,3	0	6,9	0	6,9
14	18,0	0	8,3	0	15,9
15	68,7	0	14,7	0	4,7
16	11,9	0	12,0	0	8,0
17	21,0	0	3,4	0	5,5

*ST*, maximale Stimulierbarkeit des Kalzitonins, *LK*, Lymphknoten; *latK*, laterales Kompartiment

Die fehlende konstante Entwicklung der Stimulierbarkeit über die Operationszeit lässt sich ebenfalls bei den Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten nachweisen. Es besteht keine Korrelation zwischen der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in dem jeweiligen Kompartiment und dem Abfall der maximalen Stimulierbarkeit des Kalzitonins nach Mikrodisektion des entsprechenden Lymphknotenkompartimentes (Abb.9, Tab.12).



**Abb. 9:** Maximale intraoperative Stimulierbarkeit des Kalzitons in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten vor und nach Resektion der lateralen Kompartimente mit tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten; **ST**, maximale Stimulierbarkeit des Kalzitons, **latK**, laterales Kompartiment

Aus Tab.12 wird ersichtlich, dass es keine einheitliche Entwicklung der Stimulierbarkeit, und somit keine Korrelation zwischen der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten im jeweiligen Lymphknotenkompartiment und der Veränderung bzw. dem Abfall der Kalzitons-Stimulierbarkeit nach Dissektion des entsprechenden Kompartimentes gibt. Dem zufolge ist die Cut-off Berechnung der Stimulierbarkeit in der Gruppe der zentripetal operierten Patienten nicht zulässig.



**Tab. 12:** Maximale intraoperative Stimulierbarkeit der Kalzitonin-Konzentration in der zentripetalen Gruppe vor und nach Resektion der lateralen Kompartimenten bei Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten

Patient	ST prä-OP	Anzahl tumorbefallener LK im 1. latK (n)	ST nach 1. latK	Anzahl tumorbefallener LK im 2. latK (n)	ST nach 2. latK
1	11,0	17	7,2	0	2,0
2	9,1	4	5,4	0	2,8
3	37,5	1	4,8	0	4,3
4	1,7	0	1,6	0	1,2
5	16,8	0	3,3	5	4,4
6	5,8	0	8,4	0	3,2
7	13,5	1	6,3	9	1,9
8	5,3	60	3,1	12	1,3
9	8,5	9	2,2	13	3,3
10	3,9	7	3,9	0	2,3
11	20,6	13	2,1	4	8,6

ST, maximale Stimulierbarkeit des Kalzitonins, LK, Lymphknoten; latK, laterales Kompartiment

#### 4.2.2 Zentrifugales Vorgehen

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten begann die chirurgische Resektion mit der systematischen Mikrodissektion des zervikozentralen Lymphknotenkompartimentes mit dem darin befindlichen Primärtumor. Die Höhe des präoperativ basalen Serum-Kalzitonins hängt von der Anzahl sämtlicher Tumorzellen in situ ab. Das präoperativ vorhandene Serum-Kalzitonin wird intraoperativ nach Resektion des Primärtumors individuell unterschiedlich abgebaut. Eine Differenzierung zwischen bereits präoperativ vorhandenem und neu sezerniertem Serum-Kalzitonin ist zu keinem Zeitpunkt der Operation möglich. Somit ist die Identifizierung der Quelle des noch im Serum messbaren Kalzitonins zu einem bestimmten Zeitpunkt der Operation nicht sicher möglich. Dem zufolge ist eine Korrelation zwischen dem Serum-Kalzitonin und der Anzahl der noch in situ befindlichen aktiven Tumorzellen zum entsprechenden Zeitpunkt ebenfalls nicht sicher möglich. Im Gegensatz dazu ist eine Korrelation zwischen Höhe der Stimulierbarkeit des Kalzitonins und der Masse in situ verbliebener und Kalzitonin-produzierender Tumorzellen, z. B. in tumorbefallenen Lymphknoten bzw. in zirkulierenden oder manifesten Fernmetastasen, anzunehmen. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich präoperativ bildmorphologisch bei keinem der eingeschlossenen Patienten ein Hinweis auf das Vorliegen von Fernmetastasen. Somit ist die Höhe der intraoperativen Kalzitonin-Stimulierbarkeit nach systematischer Mikrodissektion des

zervikozentralen Kompartimentes in erster Line von der Anzahl der noch in situ vorhandenen tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten zum definierten Zeitpunkt abhängig. Die maximale Stimulierbarkeit des Kalzitons vor Beginn der Resektion wird nicht nur von der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten, sondern auch u. a. von dem noch in situ befindlichen Primärtumor im zentralen Kompartiment beeinflusst. Somit werden die Stimulationstests vor Beginn der Resektion bei der Berechnung des Cut-offs nicht berücksichtigt. Die Höhe der Stimulierbarkeit des Kalzitons nach Dissektion aller Kompartimente reflektiert die Höhe in situ befindlichen, zirkulierenden und Kalzitonsproduzierenden Tumorzellen und stehe in keiner Korrelation zu der Anzahl der entfernten Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten nach deren Mikrodissektion. Aufgrund dessen werden die postoperativ durchgeführten Stimulationstests aus der Berechnung des Cut-offs ebenfalls ausgeschlossen.

#### **4.2.2.1 Berechnung möglicher Kalzitons-Cut off Werte**

Zur Berechnung eines möglichen Cut-offs der Kalzitonskonzentration im Serum bzw. der Stimulierbarkeit des Kalzitons in Bezug auf die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten wird im Rahmen der Datenanalyse ein absoluter Wert der Kalzitonskonzentration im Serum bzw. ein Faktor der Kalzitonsstimulierbarkeit bestimmt, oberhalb dessen idealerweise möglichst viele Patienten mit noch vorhandenen tumorbefallenen Lymphknoten und unterhalb dessen möglichst viele Patienten ohne tumorbefallene Lymphknoten in den noch in situ verbliebenen lateralen Lymphknotenkompartimenten liegen. Wie bereits ausgeführt ist der Einsatz der absoluten Konzentrationen des Serum-Kalzitons, sowohl basal als auch stimuliert, für die Differenzierung möglicher Kalzitonsquellen nicht geeignet. Aufgrund dessen wird die Bestimmung möglicher Cut-off-Werte auf die Stimulierbarkeit der Pentagastrintests begrenzt.

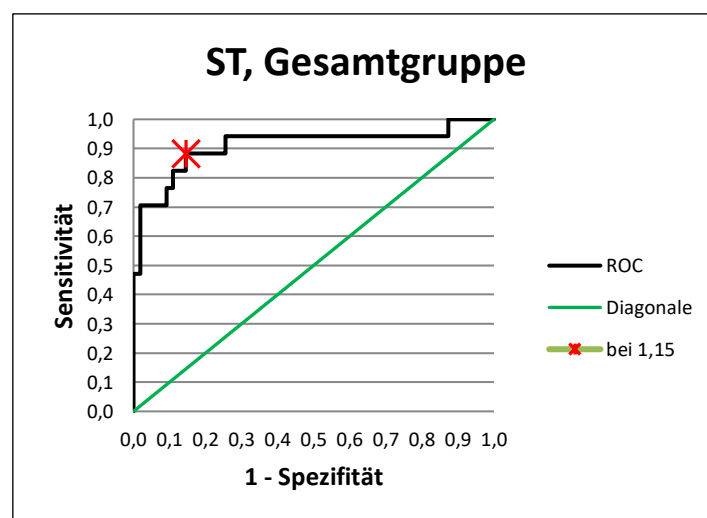
Für die Berechnung der möglichen Cut-offs der Stimulierbarkeit in Korrelation zur Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten werden nur die entsprechenden intraoperativ durchgeführten Pentagastrin-Stimulationstests vor Dissektion der lateralen Lymphknotenkompartimente eingeschlossen. Dafür werden die entsprechenden einzelnen Pentagastrin-Stimulationstests mit den entsprechenden vorhandenen gesamten sowie tumorbefallenen Lymphknoten erfasst und korreliert.

#### 4.2.2.2 Cut-off Berechnung der Gesamtgruppe

Zur Bestimmung des Cut-offs für die gesamte Gruppe der zentrifugal operierten Patienten wurden ROC- Kurven eingesetzt. Sensitivität und Spezifität, genauer 1 - Spezifität, werden zu jedem Trennwert gegeneinander aufgetragen und zu einer Kurve zusammengefasst. Liegt die Kurve weit entfernt von der Diagonale, weist der Test eine Trennschärfe auf. Die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) ist das Maß für die Güte der eingeschlossenen Tests und kann Werte von 0 bis 1 annehmen, wobei ein Wert von 0,5 keine und ein Wert von 0 bzw. 1 die maximale Trennschärfe bedeutet.

Bei der graphischen Cut-off Bestimmung wird eine im 45° Winkel ansteigende Tangente an die ROC-Kurve angelegt. Der Kontaktpunkt zeigt das theoretische Optimum des Cut-off Wertes an. Anhand einer Horizontalen durch den Kontaktpunkt kann auf der Skala die Sensitivität, anhand einer Senkrechten durch den Kontaktpunkt die Spezifität auf der Skala abgelesen werden. Die maximal ermittelte Sensitivität und Spezifität definieren einen Wert, der als optimaler Cut-off Wert herangezogen werden kann (Youden-Index).

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten ergab die Bestimmung des Cut-offs für die Pentagastrin-Stimulierbarkeit mittels ROC-Kurve einen Wert von 1,15 (Abb.10). Überträgt man die Ergebnisse in Vier-Felder-Tafeln, ergeben sich für Sensitivität, Spezifität, Akkuratess, negativer und positiv prädiktiver Wert mit Konfidenzintervall die in Tab.13 dargestellten Werte.



**Abb. 10:** ROC-Kurve der maximalen Stimulierbarkeit (ST) der Gesamtpopulation der zentrifugal operierten Patienten

**Tab. 13:** statistische Kennwerte der Gesamtpopulation der zentrifugal operierten Patienten für einen Cut-off Wert der maximalen Stimulierbarkeit des Pentagastrin-Testes von 115%

	<b>+LK</b>	<b>-LK</b>		<b>95% CI</b>
<b>stimulierbar</b>	15	7	68,18%	<b>PPV</b> (48,7%; 87,6%)
<b>nicht-stimulierbar</b>	2	48	96,00%	<b>NPV</b> (90,6%; 101,4%)
	88,24%	87,27%	87,50%	
	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Akkuratesse</b>	
<b>95% CI</b>	(72,9%; 103,6%)	(78,5%; 96,1%)	(79,3%; 95,7%)	

**+LK**, tumorbefallene Lymphknoten; **-LK**, tumorfreie Lymphknoten, **PPV**, positiver prädiktiver Wert; **NPV**, negativer prädiktiver Wert; **95% CI**, 95% confidence interval

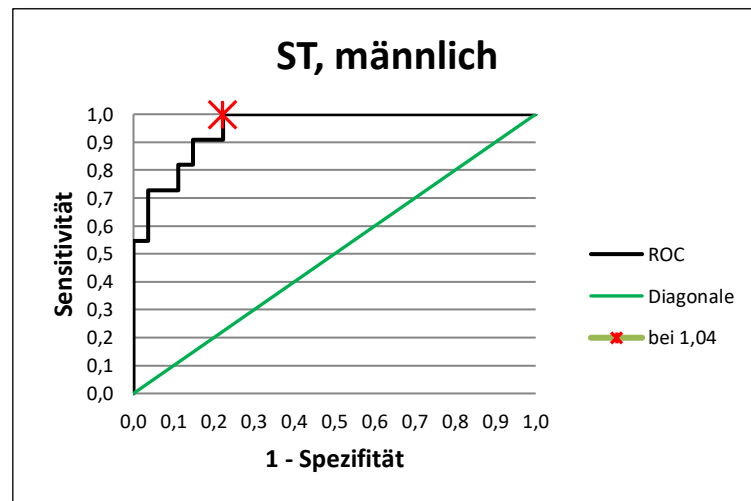
Vergleicht man die mittels Vier-Feld Analyse errechneten Werte für die maximale Stimulierbarkeit unter Verwendung des mittels ROC-Kurve errechneten Cut-offs von 115%, so beträgt die Sensitivität 88% und die Spezifität 87%. Die Genauigkeit des Tests erreicht einen Wert von 88%. Der negative prädiktive Wert (NPV) bei einem Cut-off der maximalen Stimulierbarkeit von 115% liegt bei 96%. Bezugnehmend auf das operative Vorgehen in der zentrifugalen Gruppe bedeutet das, wenn die maximale Kalzitinin-Konzentration in dem Pentagastrin-Stimulationstest nach Mikrodisektion des zervikozentralen Kompartimentes bzw. nach Disektion des ipsilateral-zervikolateralen Lymphknotenkompartimentes 115% der basalen Kalzitinin-Konzentration des entsprechenden Pentagastrintestes nicht übersteigt, dann kann mit einer 96%igen Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden, dass der bzw. die noch in situ befindliche(n) zervikolaterale(n) Kompartiment(en) frei von tumorbefallenen Lymphknoten ist/sind. Der positive prädiktive Wert (PPV) von 68% bei der eingeschlossenen Patienten ohne Hinweis auf Fernmetastasen bedeutet, dass wenn die maximale Kalzitinin-Konzentration eines Pentagastrintestes nach Disektion des zervikozentralen Kompartimentes mehr als 115% der basalen Kalzitinin-Konzentration des jeweiligen Testes beträgt, dann befinden sich in ca. 68% der Fälle tumorbefallene Lymphknoten in den noch nicht dissezierten verbliebenen zervikolateralen Lymphknotenkompartimenten.

Aufgrund signifikanter Unterschiede in der Geschlechtsverteilung sowie der präoperativen Konzentrationen des basalen sowie des maximal stimulierten Serum-Kalzitoinins zwischen den Geschlechtern, war die Übertragung der Daten der ZF-Gruppe auf die Gesamtgruppe nicht ohne weiteres zulässig. Dies erfordert eine Differenzierung zwischen den Geschlechtern in der entsprechenden Cut-off Berechnung. Bezüglich des Alters zeigte sich eine normale

Altersverteilung in der Gesamtgruppe sowie in den beiden Gruppen (zentrifugal und zentripetal) ohne signifikanten Unterschied, was eine Berücksichtigung des Alters in der Cut-off Berechnung nicht erforderlich macht.

#### 4.2.2.3 Cut-off Berechnung für Männer

In Abb.11 werden die Daten der Stimulierbarkeit der männlichen Patienten ( $n = 38$ ) der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten mittels ROC-Kurve dargestellt. Der mittels ROC-Kurve bestimmte Cut-off Wert der maximalen Stimulierbarkeit für die männlichen Patienten beträgt 1,04.



**Abb. 11:** ROC-Kurve der maximalen Stimulierbarkeit (ST) der männlichen Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten

Die Berechnung der statistischen Kennzahlen basierend auf der maximalen Stimulierbarkeit des einzelnen Testes sowie dem Vorhandensein bzw. Fehlen von tumorbefallenen Lymphknoten in situ bei den männlichen Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten ist in Tab.14 dargestellt.

**Tab. 14:** statistische Kennwerte der männlichen Patienten der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten für einen Cut-off Wert der maximalen Stimulierbarkeit des Pentagastrin-Testes von 104%

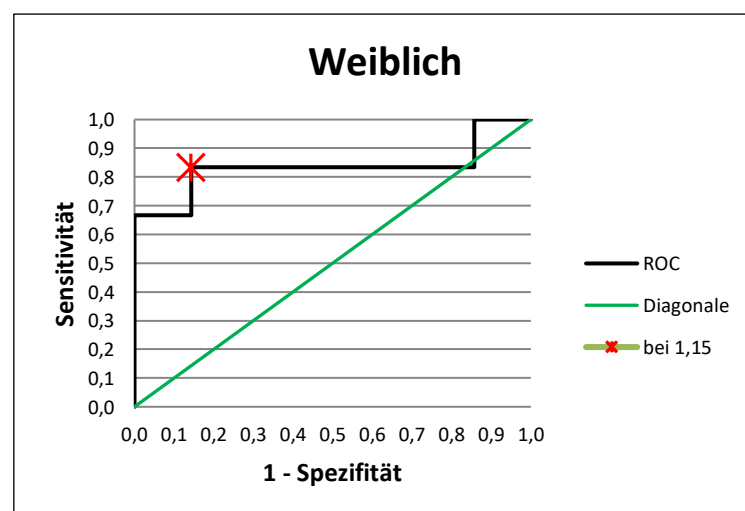
	+LK	-LK		95% CI
stimulierbar	11	7	61,11%	<b>PPV</b> (38,6%; 83,6%)
nicht-stimulierbar	0	20	100,00%	<b>NPV</b> (100%; 100%)
	100,00%	74,07%	81,58%	
	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Akkuratesse</b>	
<b>95% CI</b>	(100%; 100%)	(57,5%; 90,6%)	(67,9%; 95,2%)	

**+LK**, tumorbefallene Lymphknoten; **-LK**, tumorfreie Lymphknoten, **PPV**, positiver prädiktiver Wert; **NPV**, negativer prädiktiver Wert; **95% CI**, 95% confidence interval

Der errechnete Cut-off Wert liegt bei den männlichen Patienten mit 104% um 11% niedriger als in der Gesamtpopulation. Gegenüber der Gesamtgruppe steigt die Sensitivität bei den Männern auf 100% um 12% ( $p = 0,238$ ), die Spezifität fällt um 13% auf 74% ( $p = 0,136$ ) und der NPV steigt auf 100% ( $p = 0,364$ ) bei einem PPV von 61% ( $p = 0,641$ ). Die Genauigkeit fällt um 6% im Vergleich der Gesamtpopulation auf 82%.

#### 4.2.2.4 Cut-off Berechnung für Frauen

In Abb. 12 werden die Daten der Stimulierbarkeit der weiblichen Patienten ( $n = 34$ ) in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten mittels ROC-Kurve dargestellt. Der mittels ROC-Kurve bestimmte Cut-off Wert der Stimulierbarkeit für die weiblichen Patienten beträgt 1,15.



**Abb. 12:** ROC-Kurve der maximalen Stimulierbarkeit (ST) der weiblichen Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten

Die Berechnung der statistischen Kennzahlen basierend auf Faktoren der Stimulierbarkeit des einzelnen Tests sowie des Vorhandenseins bzw. Fehlens von tumorbefallenen Lymphknoten in situ bei den weiblichen Patientinnen ist in Tab.15 dargestellt.

**Tab. 15:** statistische Kennwerte der weiblichen Patienten in der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten für einen Cut-off Wert der maximalen Stimulierbarkeit des Pentagastrin-Testes von 115%

	<b>+LK</b>	<b>-LK</b>		<b>95% CI</b>
<b>stimulierbar</b>	5	4	55,56%	<b>PPV</b> (23,1%; 88,0%)
<b>nicht-stimulierbar</b>	1	24	96,00%	<b>NPV</b> (88,3%; 103,7%)
	83,33%	85,71%	85,29%	
	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Genauigkeit</b>	

**95% CI** (53,5%; 113,2%) (72,8%; 98,7%) (72,4%; 98,2%)

**+LK**, tumorbefallene Lymphknoten; **-LK**, tumorfreie Lymphknoten, **PPV**, positiver prädiktiver Wert; **NPV**, negativer prädiktiver Wert; **95% CI**, 95% confidence interval

Der errechnete Cut-off Wert liegt bei den weiblichen Patienten mit 115% auf dem gleichen Niveau wie für die Gesamtpopulation. Die Sensitivität beträgt bei den Frauen 83% und ist somit 5% niedriger als die der Gesamtpopulation ( $p = 0,759$ ). Die Spezifität fällt um 2% auf 86% im Vergleich zur Gesamtpopulation ( $p = 0,843$ ). Der NPV beträgt 96% und ist mit dem NPV der Gesamtgruppe vergleichbar ( $p > 0,999$ ). Der PPV beträgt 55% ( $p = 0,505$ ) und die Genauigkeit beträgt 85%.

### 4.3 Follow-up

Von den insgesamt 65 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten konnten die Daten von 43 (66%) für die Nachbeobachtung gesammelt werden (26 zentrifugal, 17 zentripetal). Die Nachbeobachtungszeit betrug in der Gesamtpopulation im Median 62 Monate (min 10 Monate, max 102 Monate). In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit im Median 67 Monaten (10 - 101 Monate). Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 51,8 Monaten in der zentrifugalen Gruppe (11 - 102 Monate).

In der Gruppe der zentripetal operierten Patienten blieb bei 8 (19%) Patienten mit unmittelbarer postoperativer biochemischer Heilung im follow-up das basale Serum-Kalzitonin nicht nachweisbar. 3 (7%) weitere Patienten in der Gruppe mit postoperativ pathologisch erhöhtem basalem Serum-Kalzitonin (31,2pg/ml, 19,9pg/ml und 16,6pg/ml) und steigenden Konzentrationen unter Pentagastrin-Stimulation (477pg/ml, 82,6pg/ml und 202pg/ml) normalisierten sich im weiteren Verlauf. Bei 3 (7%) Patienten mit postoperativ nicht normalisierten basalen Kalzitonin-Konzentrationen (13,2pg/ml, 7,4pg/ml und 12,3pg/ml) ohne weitere Stimulation mittels Pentagastrin (12,1pg/ml, 8,3pg/ml und 13,0pg/ml), normalisierten sich die basalen Kalzitonin-Konzentrationen ebenfalls im weiteren Verlauf. Der genaue Zeitpunkt der Normalisierung war nicht zu eruieren. Bei 3 (7%) Patienten mit postoperativ pathologisch erhöhten basalen und mittels Pentagastrin weiter stimulierbaren Kalzitonin-Konzentrationen zeigten sich im follow-up weiterhin pathologisch erhöhte basale Kalzitonin-Konzentrationen. Bei einem (2%) Patienten mit postoperativ erhöhten basalen sowie stimulierten Kalzitonin-Konzentrationen bestand im Verlauf bildmorphologisch der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen im rechtsseitigen zervikolateralen Lymphknotenkompartiment, in den mediastinalen Kompartimenten beidseits sowie multiple hepatische Metastasierung in den Segmenten 2, 3, 5 und 8. Es erfolgte eine Rezerviko-Sterno-Laparotomie mit Mikrodissektion des rechtseitigen zervikolateralen Lymphknotenkompartimentes (K2), der mediastinalen Kompartimenten beidseits (K4a und K4b) sowie die Resektion der hepatischen Metastasen in S 2, 3, 5 und 8. Die postoperative histologische Aufarbeitung ergab den Nachweis einer Lymphknotenmetastase im rechts-zervikolateralen Kompartiment sowie multiple Metastasierung in allen resezierten Lebersegmenten. Alle 10 entfernten Lymphknoten in den mediastinalen Kompartimenten waren tumorfrei. Postoperativ kam es nicht zur Normalisierung des Kalzitonins, sodass vor einer persistierenden systemischen Erkrankung ausgegangen werden musste. Bei keinem der Patienten in der follow-up Gruppe wurde ein Kalzitonin-Stimulationstest durchgeführt.



**Tab. 16:** Follow-up der Patienten der zentripetalen Gruppe

Pat.	A/G	bCT post- OP (pg/ml)	sCT post- OP (pg/ml)	TNM	mTDM (mm)	gLK (n)	bLK (n)	bCT Follow-up (pg/ml) [Norm]	Follow- up Intervall (Monate)	Follow-up Outcome*
S. R.	54/W	3	3	T1bN0M0	20	86	0	<2 [<5]	34	No
S. S.	66/W	2	2	T1bN0M0	19	65	0	<0,87	60	No
I. K.	66/W	2	2	T1N0M0	6,5	60	0	2 [0-12]	39	No
L. F.	70/W	2,8	4,2	T1bN0M0	12	40	0	<0,84 [<2,8]	101	No
M. W.	70/W	2	2	T1mN0M0	k.a.	45	0	<1 [<1,4]	40	No
E. S.	45/W	2	2,6	T1N0M0	10	46	0	<2 [0-10]	97	No
A.-M. F.	59/W	2	2	T1aN0M0	5,5	31	0	<2 [w<10]	84	No
R. S.	69/W	2,6	2,3	T1bN0M0	k.a.	65	0	0 [0-10]	49	No
K. Z.	65/M	31,2	477	T3aN1M0	25	41	5	0,6 [0-12]	62	No
N. H.	60/M	16,6	202	T2mN1bM0	25	132	13	3,2 [M<3,4]	77	No
S. A.	54/W	19,9	82,6	T1N0M0	17	61	0	<2 [<5]	91	No
E. F.	84/M	13,2	12,1	T1bN0M0	4	41	0	<0,59 [<2,46]	62	No
V. T.	61/W	7,4	8,3	T1N0Mo	17	57	0	0,8 [W<1,4]	95	No
E.-H. W.	57/W	12,3	13	T1N0M0	19	29	0	<0,59 [<1,46]	76	No
S.-K. H.	72/M	246	1170	T1mN1bM0	9	119	20	1890 [0- 15]	68	NiNo
M. M.- H.	30/W	27,6	158	T3N1bM0	17	91	33	74,4	79	NiNo
M. H.	34/M	68,2	527	T3mN1bM0	32	61	33	98 [<8,4]	10	NiNo

**A/G**, Alter/Geschlecht; **M**, Männlich; **W**, Weiblich; **bCT**, basale Kalzitonin-Konzentration (pg/ml); **sCT**, maximal stimulierte Kalzitonin-Konzentration (pg/ml); (Norm; W < 5,0 pg/ml, M < 8,4 pg/ml); **TNM**, Stadieneinteilung des Tumors nach den Empfehlungen der Union internationale contre le cancer (UICC 2002 oder 2010); **mTDM**, maximaler Tumor-Durchmesser (mm); **gLK**, insgesamt entfernte Lymphknoten; **bLK**, tumorbefallene Lymphknoten; \* bezüglich der basalen Kalzitonin-Konzentration im follow-up; **No**, normalisiert; **NiNo**, nicht-normalisiert; **k.a.**, keine Angaben

In der Gruppe der zentrifugal operierten Patienten blieb bei 14 (33%) Patienten mit postoperativ biochemischer Heilung das basale Kalzitonin im follow-up weiterhin normwertig. Bei 2 (5%) Patienten mit postoperativ normalisierten basalen Kalzitonin-Konzentrationen (4,7pg/ml und 5,5pg/ml) und mittels Pentagastrin weiter stimulierbarem Kalzitonin (7,6pg/ml und 12,0pg/ml) blieben im weiteren Verlauf die basalen Kalzitonin-Konzentrationen normwertig. Ein Kalzitonin-Stimulationstest wurde ambulant nicht durchgeführt. In 2 (5%) weiteren Fällen mit postoperativ pathologischen Werten der basalen (9,5pg/ml und 31,0pg/ml) sowie der maximal stimulierten Kalzitonin-Konzentrationen (23,3pg/ml und 112pg/ml) normalisierte sich das basale Serum-Kalzitonin im Verlauf. Bei 4 (9%) weiteren Patienten mit postoperativ pathologisch erhöhten basalen Kalzitonin-Konzentrationen ohne weitere Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin, kam es im Rahmen des follow-ups zur Normalisierung der basalen Serum-Werte. Bei 4 (9%) weiteren Patienten mit postoperativ

pathologisch erhöhten basalen, und mittels Pentagastrin weiter stimulierbaren Kalzitoning-Konzentrationen zeigten sich im follow-up weiterhin pathologisch erhöhte basale Kalzitoning-Konzentrationen. Bei einem (2%) Patienten konnte ein Lymphknotenmetastasen-Rezidiv nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine operative Sanierung wurde bis dato nicht durchgeführt.

**Tab. 17:** Follow-up der Patienten der zentrifugalen Gruppe

Pat.	A/G	bCT post-OP (pg/ml)	sCT post-OP (pg/ml)	TNM	mTDM (mm)	gLK (n)	bLK (n)	bCT Follow-up (pg/ml) [Norm]	Follow-up Intervall (Monate)	Follow-up Outcome*
I. K.	61/W	2	2	T1N0M0	4	59	0	<2,0	102	No
M. G.	59/W	2	3,2	T1aN1bM0	4,5	106	1	<0,8 (W <1,4)	89	No
I. F.	59/W	2	2	T1N0M0	6	76	0	<2,0 (<4,8)	85	No
G. B.	57/W	2	2	T1mN0M0	4	5	0	1,4 (<4,8)	77	No
A. B.	65/W	2	2	T1aN0M0	8,5	42	0	1,4 (<2,8)	78	No
K. O.	56/W	2	2	T1aN0M0	6	53	0	1,1 (<10)	40	No
W. S.	68/M	2	2	T1bN1bM0	15	64	7	<2,0	32	No
G. H.	46/W	2	2	T1aN0M0	8	121	0	1,47 (<4,8)	37	No
B. S.	39/W	2	2	T1aN0M0	7	93	0	<2 (<5)	27	No
A. H.	49/W	2	2	T1aN0M0	4	58	0	2,0 (<10)	27	No
M. G.	62/W	2	2	T1bN0M0	16	58	0	<2 (<5)	11	No
R. K.	48/M	2,6	2	T1aN0M0	7	99	0	<3 (0-15)	25	No
B. S.	46/W	2	2	T1aN0M0	10	67	0	<2 (<5)	21	No
D. S.	15/M	2	2	T1mN0M0	10	86	0	<2 (<8)	17	No
A. K.	65/A	4,7	7,6	T1N1aM0	16	25	4	<2 (<6)	81	No
A. D.	48/M	5,5	12	T1aN1bM0	8	67	7	4,7 (<8,4)	30	No
H.-J. E.	52/M	9,5	23,3	T1N1bM0	11	11	6	3,8 (<9,5)	90	No
R. S.	60/M	31	112	T2N1bM0	26	29	1	<0,87	36	No
R. E.	37/M	16,1	15,5	T3bN0M0	26	106	0	3,9 (<17)	98	No
M. S.	47/M	10,3	10,9	T2N1aM0	30	67	1	3,4 (0-15)	26	No
H. T.	64/M	8,7	7,9	T2N0M0	21	58	0	<2 (<8,4)	21	No
B. S.	44/W	17,9	17,8	T3N0M0	10	67	0	<1,0 (0-4,8)	93	No
P. J.	45/W	88,6	181	T3mN1bM0	14	85	41	274 (<6)	95	NiNo
I. N.	36/W	34,9	104	T1mN1M0	18	96	1	17,6 (0-12)	88	NiNo
M. S.	38/M	123	229	T4aN1bM0	35	74	9	194	40	NiNo
F.-J. H.	61/M	22,4	48,5	T1aN1bM0	4	70	28	48,3 (<18,2)	33	NiNo

**A/G**, Alter/Geschlecht; **M**, Männlich; **W**, Weiblich; **bCT**, basale Kalzitoning-Konzentration (pg/ml); **sCT**, maximal stimulierte Kalzitoning-Konzentration (pg/ml); (Norm; W < 5,0 pg/ml, M < 8,4 pg/ml); **TNM**, Stadieneinteilung des Tumors nach den Empfehlungen der Union internationale contre le cancer (UICC 2002 oder 2010); **mTDM**, maximaler Tumor-Durchmesser (mm); **gLK**, Gesamt-entfernte Lymphknoten; **bLK**, tumorbefallene Lymphknoten; \* bezüglich der basalen Kalzitoning-Konzentration im follow-up; **No**, normalisiert; **NiNo**, nicht-normalisiert

## 5 Diskussion

### 5.1 Rekrutierung

Eine der größten Herausforderungen einer prospektiven Studie bezüglich des medullären Schilddrüsenkarzinoms mit seiner Häufigkeit von 1-2 pro 100.000 Personen/Jahr (Ball 2007) besteht darin, in einem begrenzten Zeitraum eine ausreichende Zahl an Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien zu rekrutieren, um die notwendige Homogenität zu gewährleisten. Untersuchungen basierend auf staatlichen Tumorregistern können zwar die entsprechend notwendigen Fallzahlen in kürzerer Zeit bereitstellen, bringen allerdings aufgrund häufig mangelnder Standardisierung in den Details und hoher Heterogenität eine begrenzte Aussagekraft. Zentren mit entsprechender Spezialisierung können meist die notwendige Homogenität erbringen, scheitern allerdings bei der Rekrutierung ausreichender Fallzahl in angemessenen Zeiträumen. Dies birgt die Gefahr, dass zeitabhängige Ergebnisse nicht unverzerrt analysiert werden können (Brierley et al. 1996; de Groot, Jan Willem B et al. 2006; Dottorini et al. 1996; Grozinsky-Glasberg et al. 2007; Kebebew et al. 2000a)

### 5.2 Demographische Daten und chirurgisches Vorgehen

Bei allen in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten erfolgte die totale Thyreoidektomie mit systematischer Mikrodissektion der zervikozentralen sowie zervikolateralen Kompartimenten beidseits. Bei 37 Patienten (19 Männer, 18 Frauen) erfolgte die Dissektion in zentrifugaler (ZF) Weise, beginnend mit dem zentralen Kompartiment und bei 28 Patienten (7 Männer, 21 Frauen) erfolgte die Dissektion in zentripetaler (ZP) Richtung, beginnend mit dem präoperativ festgelegten befunddominanten zervikolateralen Kompartiment. Die Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen ist dem Zufallsprinzip geschuldet.

Die Patienten in der ZF-Gruppe waren durchschnittlich 52 Jahre alt, die Patienten in der ZP-Gruppe waren durchschnittlich 59 Jahre alt. Es zeigte sich eine normale Altersverteilung in der Gesamtgruppe sowie in den beiden Gruppen (zentrifugal und zentripetal).

Scheuba et al. (Scheuba et al. 2007) untersuchten bei 30 Patienten mit MTC die Prädiktion des intraoperativ durchgeführten Pentagastrin-Stimulationstest nach totaler Thyreoidektomie mit Dissektion des zentralen Lymphknotenkompartimentes bezüglich des Vorhandenseins von

tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikolateralen Lymphknotenkompartimenten. Das mittlere Alter betrug 55 Jahre alt. 17 (57%) Patienten waren weiblich und 13 (43%) waren männlich. In deren Arbeit wurden Geschlecht sowie Alter der Patienten bei der Berechnung nicht gesondert berücksichtigt.

Faggiano et al. (Faggiano et al. 2010) haben an 20 Patienten, davon 10 (50%) mit MTC und 10 mit CCH, die Prädiktion der vollständigen Entfernung der tumorbefallenen Zellen anhand der postoperativen basalen Kalzitonin-Konzentrationen 30 Minuten nach Resektion untersucht. In der MTC-Gruppe betrug das mittlere Alter 53,4 Jahre. 2 (20%) der Patienten mit MTC waren männlich.

Der Anteil der hereditären Schilddrüsenkarzinome (5 [13%] Patienten in der ZF-Gruppe, 5 [18%] Patienten in der ZP-Gruppe) war in beiden Gruppen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar ohne signifikanten Unterschied. Die in der Literatur beschriebene RET-Protoonkogen-Mutation des Codons 634 als häufigste Mutation kam in dieser Untersuchung nur bei einem Patienten vor. Eine RET-Protoonkogen-Mutation des Codons 790 war die am häufigsten nachgewiesene Mutation in dieser Arbeit (4 [6%] Patienten). Das chirurgische Vorgehen bei Patienten mit noch nicht diagnostiziertem hereditärem oder familiärem medullärem Schilddrüsenkarzinom unterscheidet sich nicht von dem Vorgehen bei Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (Cohen und Moley 2003; Dralle et al. 2013; Gimm et al. 2001; Leboulleux et al. 2004)

In der vorliegenden Untersuchung war der maximale Tumordurchmesser in der ZF-Gruppe durchschnittlich mit 15mm vergleichbar mit dem Tumordurchmesser der ZP-Gruppe mit 16mm ohne signifikanten Unterschied. Machens et al. (Machens und Dralle 2010) untersuchten 300 Patienten in dem Zeitraum von September 1995 bis Dezember 2009 mit primärem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Der durchschnittliche maximale Tumordurchmesser betrug zum Zeitpunkt der Operation in der Untersuchung 15mm. Dies bestätigt nochmal die Daten der Patienten in der vorliegenden Untersuchung, die anteilig in der Untersuchung von Machens et al. eingeschlossen sind.

In der vorliegenden Untersuchungsgruppe ergaben sich zwischen der ZF- und ZP-Gruppe bezüglich der Anzahl der insgesamt entfernten (**K1**,  $p=0,219$ ; **K2**,  $p=0,430$ ; **K3**,  $p=0,633$ ) sowie der tumorbefallenen (**K1**,  $p=0,723$ ; **K2**,  $p=0,754$ ; **K3**,  $p=0,804$ ) Lymphknoten in allen 3 Kompartimenten keine signifikanten Unterschiede. Die präoperativen Serum-Konzentrationen

der basalen ( $p = 0,253$ ) sowie der maximal stimulierten Kalzitonin-Konzentrationen ( $p=0,138$ ) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Postoperativ war der Anteil der biochemisch geheilten bzw. nicht-geheilten Patienten in beiden Gruppen vergleichbar. Somit wird ersichtlich, dass die beiden Gruppen, trotz gewisser Unterschiede in Bezug auf die untersuchten klinischen bzw. pathologischen Variablen, vergleichbar sind. Dies erlaubt es, von den Patienten der ZF-Gruppe auf die Gesamtheit der 65 eingeschlossenen Patienten und ohne negativen Effekt auf das Outcome der Patienten rückzuschließen.

### 5.3 Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen sind für die Gesamtprognose des MTCs von entscheidender Bedeutung. Die Metastasierung des MTCs, abhängig von der Tumormasse und der Lokalisation des Primärtumors, erfolgt primär lymphogen in das zervikozentrale Kompartiment (48-52%), gefolgt vom ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment (43-49%), anschließend in das kontralateral-zervikolaterale Kompartiment (19-25%), und seltener mediastinal-infrabrachiozephal (17%) (Fleming et al. 1999; Machens et al. 2002; Scollo et al. 2003).

Während beim medullären Schilddrüsenkarzinom über die totale Thyreoidektomie mit Dissektion des zentralen Kompartimentes in kurativer Intention ein Konsens besteht, wird das Ausmaß der Dissektion der lateralen Lymphknotenkompartimente kontrovers diskutiert. (Cohen und Moley 2003; Dralle et al. 2009; Fleming et al. 1999; Gimm 2013; Machens et al. 2008a; Machens und Dralle 2013). Aus onkologischer Sicht sind die lateralen zervikalen Lymphknotenkompartimente als Indikatoren für die Ausdehnung der Erkrankung zu verstehen. Während das Vorhandensein von tumorbefallenen Lymphknoten im ipsilateral-lateralen Lymphknotenkompartiment noch als lokalisierte Erkrankung aufgefasst werden kann, reflektieren tumorbefallene Lymphknoten im kontralateral-lateralen Kompartiment eher eine fortgeschrittene und systemische Erkrankung mit gehäuftem Auftreten von Fernmetastasen und mit einer postoperativen biochemischen Heilungschancen von ca. 10% (Dralle und Machens 2013; Machens et al. 2002; Machens et al. 2006). Aufgrund frühzeitiger lymphogener Metastasierung ist das Ziel der operativen Therapie die sichere Entfernung des Primärtumors unter Einschluss der betroffenen lokoregionären Lymphknotenkompartimente (Machens et al. 2004; Machens et al. 2006; Machens et al. 2008a; Dralle 2002; Machens et al. 2002; Dralle et al. 1992).

Machens et al. (Machens und Dralle 2010) untersuchten in dem Zeitraum vom September 1995 bis September 2009 bei 268 Patienten die Korrelation zwischen den basalen Kalzitonin-Konzentrationen und dem Vorkommen von tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikalen Lymphknotenkompartimenten beim medullären Schilddrüsenkarzinom. Sie zeigten, dass tumorbefallene Lymphknoten in den ipsilateralen (zervikozentral sowie zervikolateral), in den kontralateral-zervikozentralen, in den kontralateral-zervikolateralen sowie in den mediastinalen Kompartimenten bei präoperativen Konzentrationen des basalen Serum-Kalzitonins jenseits von 20, 50, 200 und 500pg/ml nachgewiesen werden konnten. In der Arbeit von Machens waren bei Patienten mit präoperativ basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 20-50pg/ml, 50-100pg/ml und 100-200pg/ml (Gesamt-N=218) tumorbefallene Lymphknoten im ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment in 9%, 13% und 15% der Fälle nachweisbar. Somit ergab sich bei präoperativen basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 20-200pg/ml eine Gesamtwahrscheinlichkeit von 12% für das Vorkommen von tumorbefallenen Lymphknoten im ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment. Bei präoperativ basalen Konzentrationen des Serum-Kalzitonins zwischen 200-500pg/ml konnten bei 14% der Patienten (Gesamt-N=211) tumorbefallene Lymphknoten im kontralateral-zervikolateralen Kompartiment nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Untersuchung kam es zur Überschneidungen der eingeschlossenen Patienten mit der oben genannten Untersuchung von Machens et al. (Machens und Dralle 2010) ohne Möglichkeit der sicheren Quantifizierung der Menge an doppelt-eingeschlossenen Patienten. In der Gesamtgruppe der in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=65) konnten tumorbefallene Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten in 29 (22%) Kompartimenten nachgewiesen werden. In der ZF-Gruppe (n=37) lag die präoperativ basale Kalzitonin-Konzentration zwischen 20-200pg/ml bei 15 (41%) Patienten, bei 3 (20%) der 15 Patienten waren tumorbefallene Lymphknoten in den ipsilateral-zervikolateralen Kompartimenten nachweisbar. Bei 4 (11%) Patienten der ZF-Gruppe lagen die basalen Konzentrationen des Serum-Kalzitonins zwischen 200-500pg/ml, bei keinem (0%) der 4 Patienten waren tumorbefallene Lymphknoten in den kontralateral-zervikolateralen Kompartimenten nachweisbar. In der ZP-Gruppe (n=28) lagen bei 6 (21%) Patienten die präoperativ basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 20-200pg/ml. Bei 7 (25%) Patienten lagen die präoperativ bestimmten basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 200-500pg/ml. Bei keinem (0%) der 13 Patienten waren tumorbefallene Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten beidseits nachweisbar. Betrachtet man die Gesamtgruppe der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=65), so zeigen sich bei 3 (14%) Patienten der

Gesamtgruppe mit präoperativ basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 20-200pg/ml (n=21) tumorbefallene Lymphknoten im ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment, und bei keinem (0%) Patienten der Gesamtgruppe mit präoperativ basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 200-500pg/ml (n = 10) tumorbefallene Lymphknoten im kontralateral-zervikolateralen Kompartiment. Die Daten von Machens et al. (Machens und Dralle 2010) können somit in der vorliegenden Studie zum Teil bestätigt werden.

Laut Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) besteht die Empfehlung zur totalen Thyreoidektomie mit systematischer Mikrodissektion der Lymphknotenkompartimente zervikozentral beidseits sowie ipsilateral-zervikolateral bei basalen Kalzitonin-Konzentrationen zwischen 20-200pg/ml. Bei präoperativ basalen Kalzitonin-Konzentrationen jenseits von 200pg/ml und bildmorphologisch unauffälligem Lymphknotenstatus des kontralateral-zervikolateralen Kompartimentes soll eine prophylaktische kontralateral-zervikolaterale Mikrodissektion des Kompartimentes nach ausführlicher Besprechung mit dem Patienten über Vor- und Nachteile, ggf. auch zweizeitig erfolgen (Dralle et al. 2013). Betrachtet man die Daten der vorliegenden Untersuchung sowie die Arbeit von Machens (Machens und Dralle 2010) unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien bezüglich des Ausmaßes der Lymphknotendissektion beim medullären Schilddrüsenkarzinom in Korrelation mit den präoperativen absoluten basalen Kalzitonin-Konzentrationen, dann wird ersichtlich, dass die Anzahl der falsch-positiven Patienten bzw. der Patienten, die unnötig lymphadenektomiert worden sind, beträchtlich ist.

## 5.4 Komplikationen

Im Gesamtpatientengut der 65 eingeschlossenen Patienten kam es bei 17 (26%) Patienten zu chirurgischen Komplikationen. Bei 2 (3%) Patienten kam es zur Wundinfektion, bei einem der beiden war eine chirurgische Revision notwendig. 6 (9%) Patienten entwickelten postoperativ ein Wundserom, die jeweils konservativ ausheilten. Bei 3 (5%) Patienten kam es im postoperativen Verlauf zur Entwicklung von Lymphfisteln, in 2 (3%) Fällen davon blieb die konservative Therapie ohne Erfolg, sodass eine chirurgische Revision notwendig wurde. Bei 4 (6%) weiteren Patienten kam es postoperativ zur Nachblutung mit der Notwendigkeit der operativen Revision. Bei 5 (8%) Patienten (3 rechts, 2 links) ergab sich intraoperativ die Notwendigkeit der einseitigen Resektion des tumorinfiltrierten N. laryngeus recurrens zum Erreichen eines R0-Status. In 2 (3%) weiteren Patienten zeigten sich in der postoperativ

durchgeführten videolaryngoskopischen Untersuchung eine komplette einseitige Parese des Stimmbandes bei intakter Phonation und Respiration.

Bei der Untersuchung von Lee et al. (Lee et al. 2010) mit insgesamt 2636 eingeschlossenen Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen erfolgte bei 97 Patienten eine totale Thyreoidektomie mit beidseitiger zervikozentraler sowie zervikolateraler Lymphknotendisektion. Folgende Komplikationen traten in der Untersuchungsgruppe auf: Hypoparathyreoidismus (28,4% transient, 0,3% permanent), Parese des RLN (0,7% transient, 0,2% permanent), Hämatome in 0,5%, Lymphfistel in 1,8% und Horner-Syndrom in 0,2%. Sämtliche Komplikationen traten bei zunehmender Ausdehnung der chirurgischen Resektion mit signifikant zunehmender Häufigkeit auf.

Systematische Analysen bezüglich möglicher Komplikationen nach Dissektion der lateralen zervikalen Lymphknotenkompartimenten sowie deren sozio-ökonomischer Bedeutung fehlen. Bei einer ausgedehnteren Operation mit einer beidseitigen zervikolateralen Lymphknotendisektion sind Komplikationen häufiger als bei der alleinigen zervikozentralen Lymphknotendisektion (Gimm und Dralle 2007). Diese Komplikationen können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden, Lymphfistel sowie neurale und daraus resultierende muskuläre Dysfunktionen.

Obwohl die Lymphdrainage im zervikalen Bereich nach systematischer Dissektion der lateralen Kompartimente aufgrund zahlreichen Kollateralen in der Regel unbeeinträchtigt bleibt, werden Lymphfisteln nach Neck Dissection in bis zu 8% der Fälle beobachtet. Lymphfisteln begünstigen die Entstehung von Wundinfektionen, verlängern den Krankenhausaufenthalt und erfordern bei Sekretionsmengen von > 300ml/Tag häufig eine operative Sanierung mit Verschluss der Fistel (Kupferman et al. 2004; Lorenz et al. 2010; Roh et al. 2008; Spiro et al. 1990).

In Abhängigkeit von der Ausdehnung der lateralen Lymphknotendisektion kommt es in 25 - 50% der Patienten zu Schädigung des N. accessorius mit daraus resultierender Dysfunktion der Schulterpartie. Solche Verletzungen manifestieren sich häufiger erst Wochen postoperativ und führen zur ausgeprägten Einschränkungen der Abduktion sowie Flexion der Schulter begleitet von dauerhaften Schmerzen (Kupferman et al. 2004; Leipzig et al. 1983; Sobol et al. 1985; Remmler et al. 1986). Dies stellt eine große Herausforderung sowohl im alltäglichen als auch im beruflichen Leben dar. Durch physiotherapeutische Maßnahmen in den ersten 6



Monaten können die muskulären Ausfälle zum Teil kompensiert werden (Leipzig et al. 1983; McGarvey et al. 2011; Remmler et al. 1986; Schuller et al. 1983; van Wilgen et al. 2004).

Weitere mögliche Komplikationen nach lateraler Lymphknotendisektion betreffen Läsionen der A. carotis communis sowie deren Äste, Verletzung des Plexus zervikalis, des sympathischen Grenzstrangs, des N. phrenicus, des N. hypoglossus sowie des N. vagus (Machens und Dralle 2001; Dralle und Machens 2013). Diese Verletzungen können schwerwiegende Einschränkungen verursachen. Systematische Datenerfassungen dieser Komplikationen in Korrelation mit Ausdehnung des operativen Eingriffes bei Schilddrüsenkarzinomen fehlen bis dato.

## 5.5 Cut-Off Werte

In der ZP-Gruppe konnte aufgrund wiederholter Mitstimulation und Manipulation des noch in situ befindlichen Primärtumors keine Korrelation zwischen der Höhe der maximalen Stimulierbarkeit des Kalzitonins und des Vorhandenseins bzw. des Fehlens von tumorbehafteten Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten nach dem jeweiligen Kompartiment nachgewiesen werden. Eine Cut-off Berechnung der Stimulierbarkeit dieser Gruppe ist aufgrund dessen nicht möglich gewesen.

In der ZF-Gruppe hängt die Höhe der basalen sowie maximal stimulierten Kalzitonin-Konzentrationen im Serum, sowohl präoperativ als auch intraoperativ, nicht nur von dem Vorhandensein bzw. Fehlen von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, sondern auch von diversen weiteren Faktoren, z.B. Größe und Anzahl der Metastasen, ab. Der Abbau des Kalzitonins ist zeitabhängig und individuell unterschiedlich. Außerdem kommt es durch die wiederholte intraoperative Stimulation und Manipulation der Kalzitonin-produzierenden Zellen zum wiederholten, nicht proportionalen Anstieg bzw. Abfall der absoluten Konzentrationen des basalen sowie des stimulierten Kalzitonins im Serum. Somit unterliegen die absoluten Serum-Konzentrationen des basalen sowie des maximal stimulierten Kalzitonins zahlreichen Faktoren. Aufgrund dessen ist der Einsatz der Cut-offs für die intraoperativen basalen sowie maximal stimulierten Kalzitonin-Konzentrationen im Serum zur Prädiktion des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen in den lateralen Lymphknotenkompartimenten nicht geeignet.

Im Gegensatz dazu ist die maximale Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin-Stimulationstest, als Verhältnis zwischen der maximalen und der basalen Kalzitonin-Konzentration zu einem

definierten Zeitpunkt, eine zeitlich punktuelle Analyse, die genau zum Untersuchungszeitpunkt die Anzahl bzw. die Masse der aktiven, stimulierbaren und Kalzitonin-produzierenden Tumorzellen im situ reflektiert, unabhängig von den absoluten basalen sowie stimulierten Konzentrationen des Serum-Kalzitonins. Somit wurde nur die maximale Stimulierbarkeit zur Cut-off Berechnung eingesetzt.

Mit einem Cut-off Wert kann das diagnostische Potential der intraoperativen Kalzitonin-Stimulation voll ausgeschöpft werden. Des Weiteren erfolgt anhand dessen die Etablierung von Standards in der primären Versorgung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, die erlauben, den Patienten eine optimale operative Therapie zukommen zu lassen. Es ist dennoch zu beachten, dass der Cut-off Wert als einzelner Faktor in der Gesamtheit der diagnostischen Maßnahmen zu betrachten ist, und Abweichungen bei begründetem Verdacht durchaus zulässig sind. Des Weiteren spielt die Fragestellung nach der „Über-“, und „Unterbehandlung“ eine wesentliche Rolle bei der Cut-off Berechnung sowie deren Interpretation. Somit mindern höhere Cut-off Werte des Stimulationstestes die Anzahl der Patienten, die unnötig „zu viel“ lymphadenektomiert worden sind. Auf der anderen Seite steigern niedrigere Cut-off Werte die Wahrscheinlichkeit, tumorbefallene Lymphknoten in den verbliebenen Kompartimenten zu entdecken.

Scheuba et al. (Scheuba et al. 2007) führten bei 30 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eine totale Thyreoidektomie mit beidseitiger zervikozentraler sowie zervikolateraler Lymphknotendisektion durch. Bei allen Patienten erfolgte intraoperativ nach Entfernung des zentralen Kompartimentes ein Pentagastrin-Stimulationstest zur Prädiktion des Vorhandseins von Lymphknotenmetastasen in den lateralen Lymphknotenkompartimenten. Bei 20 Patienten der untersuchten Gruppe ergab sich histologisch kein Hinweis auf tumorbefallene Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten. Anhand dieser 20 Patienten wurde die minimale signifikante Veränderung des Kalzitonins nach Stimulation, unter Berücksichtigung des individuellen sowie des testspezifischen Variationskoeffizienten, errechnet und ergab einen Koeffizient von 121% zur basalen Kalzitonin-Konzentration. Unter Einsatz dieser Grenze als Cut-off der Pentagastrin-Stimulierbarkeit konnten 8 der restlichen 10 Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Lymphknotenkompartimenten richtig identifiziert werden. Die Sensitivität betrug 80%, die Spezifität erreichte 100% und der NPV betrug 91% bei einem PPV von 100%. Das heißt, wenn in einem Pentagastrin-Stimulationstest, nach Entfernung des zentralen Kompartimentes, der maximal stimulierte Serumwert des Kalzitonins 121% des basalen Serum-Kalzitonins des jeweiligen Testes nicht

übersteigt, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass tumorbefalle und Kalzitonin-produzierenden Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten nicht vorhanden sind bei 91%. Diese Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit denen der vorliegenden Untersuchung, hier liegt die Grenze des Cut-offs bei 115%.

Scheuba et al. (Scheuba et al. 2007) hatten in ihrer Studie keine geschlechtsspezifischen Referenzen für die Cut-off Berechnung formuliert. In der aktuellen Untersuchung betrug der errechnete Cut-off der Stimulierbarkeit 115% für die weiblichen, und 105% für die männlichen Patienten. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten, dass keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede der mittels Vier-Feld-Analyse errechneten Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV) unter Einsatz der errechneten Cut-offs bestehen. In der Folgerung kann der Cut-off Wert der Gesamtpopulation von 115% als geschlechtsunspezifischer Referenzwert eingesetzt werden.

## 5.6 Follow up

Von 43 (66%) Patienten der Gesamtgruppe wurden Follow-up Daten für einen Zeitraum von 62 Monaten im Median gesammelt. Bei insgesamt 22 (51%) Patienten mit postoperativer biochemischer Heilung blieben die basalen Kalzitonin-Konzentrationen im Rahmen des Follow-ups im Normbereich. Bei 7 (16%) Patienten mit postoperativ pathologisch erhöhten basalen Kalzitonin-Konzentrationen ohne weitere Stimulation mittels Pentagastrin, normalisierten sich die basalen Kalzitonin-Konzentrationen im Verlauf. Fünf (12%) weitere Patienten mit postoperativ erhöhten basalen Kalzitonin-Konzentrationen und weitere Steigerung unter Pentagastrin-Stimulation zeigten eine Normalisierung der basalen Kalzitonin-Konzentrationen im Verlauf. Bei keinem der Patienten erfolgte ambulant ein Kalzitonin-Stimulationstest. Der genaue Zeitpunkt der Normalisierung konnte aus den erhobenen Daten nicht identifiziert werden. Aufgrund dessen wurden Einflussfaktoren auf den Zeitpunkt der Normalisierung des Serum-Kalzitonins in unserer Studienpopulation außer Acht gelassen und waren nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Brauckhoff et al. (Brauckhoff et al. 2001) untersuchten bei 14 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom die Korrelation zwischen diversen Faktoren (Tumorgröße, Anzahl tumorbefallener Lymphknoten, Serum-Konzentrationen des Kalzitonins) und dem Zeitpunkt der postoperativen Normalisierung des Serum-Kalzitonins. Lediglich die präoperative basale Kalzitonin-Konzentration zeigte eine Korrelation zum Zeitpunkt der Normalisierung. Eine

Aussage bezüglich der prognostischen Bedeutung der verzögerten postoperativen Normalisierung des Kalzitons konnte nicht getroffen werden. Girelli et al. (Girelli et al. 1994) konnten bei 33 untersuchten Patienten zeigen, dass eine fehlende Normalisierung des basalen Kalzitons 72 Stunden postoperativ mit einer über 90%igen Wahrscheinlichkeit einer Rezidiv-Erkrankung innerhalb der ersten zwölf Monate nach dem primären Eingriff vergesellschaftet ist. Fugazzola et al (Fugazzola et al. 1994) konnten eine Normalisierung des basalen Kalzitons nach 2 bis 24 Wochen postoperativ nachweisen.

Die verzögerte postoperative Normalisierung der Kalzitonin-Konzentration könnte auf den kurzen Zeitabstand zwischen Operation und dem Abschluss-Stimulationstest zurückzuführen sein, sodass das präoperativ noch vorhandene Kalzitonin nicht vollständig abgebaut worden war. Des Weiteren könnte dies durch eine prä- und intraoperative Dissemination von Tumorzellen und auf noch in geringer Anzahl vorhandenen C-Zellen, die im Verlauf ihre Hormon-produzierende Funktion verlieren und/oder inaktiv werden, zurückzuführen sein.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Ausdehnung des primären operativen Eingriffs sowie die Dissektion sämtlicher tumorbefallener Lymphknoten im zervikalen Bereich ist beim medullären Schilddrüsenkarzinom, ohne Nachweis von manifesten Organmetastasen, entscheidend für die Gesamtprognose. Der intraoperative Einsatz von Kalzitonin-Stimulationstests mittels Pentagastrin ist die effektivste Methode zur Festlegung der Ausdehnung der Lymphknotendissektion in den zervikolateralen Kompartimenten nach totaler Thyreoidektomie und Dissektion der zentralen Lymphknotenkompartimenten, unabhängig vom unmittelbaren postoperativen Ergebnis bezüglich der biochemischen Heilung.

Liegt die maximal stimulierte Kalzitonin-Konzentration in einem Pentagastrin-Stimulationstest nach Mikrodissektion des zervikozentralen Kompartimentes bzw. nach Dissektion des ipsilateral-zervikolateralen Lymphknotenkompartimentes beim zentrifugalen Vorgehen unter 115% der basalen Kalzitonin-Konzentration des jeweiligen Testes, dann kann in 96% der Fälle von einer vollständigen Entfernung sämtlicher Kalzitonin-produzierender Tumorzellen ausgegangen werden. Eine weitere Ausdehnung der Lymphknotendissektion ist demzufolge nicht notwendig. Übersteigt die maximale Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin-Stimulationstest die Grenze von 115%, ist eine Ausdehnung der Dissektion in Richtung der ipsilateral-zervikolateralen und ggf. kontralateral-zervikolateralen Kompartimenten indiziert.

Die Dauer bis zum Erhalt der ersten laborchemischen Ergebnisse mittels des in dieser Untersuchung eingesetzten Immunoassays betrug im Mittel 65 Minuten. Der Einsatz des Pentagastrin-Stimulationstest ist unter diesen Bedingungen für den intraoperativen Einsatz ersichtlich unpraktikabel. Unter Anwendung von ECLIA (ElkroChemolLumineszenz ImmunoAssay) beträgt die Dauer bis zum Erhalt der ersten Ergebnisse ca. 18 Minuten. Dies würde, in Analogie zur intraoperativen Parathormon-Bestimmung beim primären Hyperparathyreoidismus, die intraoperative Anwendung des Pentagastrin-Stimulationstestes zur Bestimmung der Ausdehnung des operativen Eingriffs praktikabel und klinisch einsetzbar machen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Al-Rawi, M.; Wheeler, M. H. (2006): Medullary thyroid carcinoma--update and present management controversies. In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 88 (5), S. 433–438.
- Ball, D. W. (2007): Medullary thyroid cancer: therapeutic targets and molecular markers. In: *Current opinion in oncology* 19 (1), S. 18–23.
- Bartsch, D.; Rothmund, M.; Siewert, Jörg-Rüdiger; Schumpelick, V. (2007): Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie. Dordrecht: Springer.
- Bockhorn, M.; Frilling, A.; Rewerk, S.; Liedke, M.; Dirsch, O.; Schmid, K. W.; Broelsch, C. E. (2004): Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 14 (6), S. 468–470.
- Brandi, M. L.; Gagel, R. F.; Angeli, A.; Bilezikian, J. P.; Beck-Peccoz, P.; Bordi, C. et al. (2001): Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86 (12), S. 5658–5671.
- Brauckhoff, M.; Gimm, O.; Brauckhoff, K.; Ukkat, J.; Thomusch, O.; Dralle, H. (2001): Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 386 (6), S. 434–439.
- Brauckhoff, Michael; Gimm, Oliver; Weiss, Carl-Ludwig; Ukkat, Jorg; Sekulla, Carsten; Brauckhoff, Katrin et al. (2004): Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. In: *World journal of surgery* 28 (12), S. 1305–1311.
- Brauckhoff, Michael; Machens, Andreas; Hess, Soren; Lorenz, Kerstin; Gimm, Oliver; Brauckhoff, Katrin et al. (2008): Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. In: *Surgery* 144 (6), 1044-50; discussion 1050-3.
- Brierley, J.; Tsang, R.; Simpson, W. J.; Gospodarowicz, M.; Sutcliffe, S.; Panzarella, T. (1996): Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 6 (4), S. 305–310.
- Bugalho, Maria Joao; Domingues, Rita; Santos, Jorge Rosa; Catarino, Ana Luisa; Sobrinho, Luis (2007): Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. In: *Surgery* 141 (1), S. 90–95.
- Cecchin, Diego; Lumachi, Franco; Marino, Filippo; Stramare, Roberto; Basso, Umberto; Grassetto, Gaia; Bui, Franco (2007): Thyroid C-cell hyperplasia shown by combined In-111 pentetretotide, Tc-99m pertechnetate, and Tc-99m MIBI scintigraphy. In: *Clinical nuclear medicine* 32 (5), S. 378–379.
- Cheah, W. Keat; Arici, Cumhur; Ituarte, Philip H. G.; Siperstein, Allan E.; Duh, Quan-Yang; Clark, Orlo H. (2002): Complications of neck dissection for thyroid cancer. In: *World journal of surgery* 26 (8), S. 1013–1016.

- Chisholm, Edward J.; Kulinskaya, Elena; Tolley, Neil S. (2009): Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. In: *The Laryngoscope* 119 (6), S. 1135–1139.
- Cohen, M. S.; Moley, J. F. (2003): Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. In: *Journal of internal medicine* 253 (6), S. 616–626.
- Cohen, R.; Campos, J. M.; Salaun, C.; Heshmati, H. M.; Kraimps, J. L.; Proye, C. et al. (2000): Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85 (2), S. 919–922.
- Colombo, Carla; Verga, Uberta; Mian, Caterina; Ferrero, Stefano; Perrino, Michela; Vicentini, Leonardo et al. (2012): Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (3), S. 905–913.
- Costante, Giuseppe; Meringolo, Domenico; Durante, Cosimo; Bianchi, Davide; Nocera, Maria; Tumino, Salvatore et al. (2007): Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (2), S. 450–455.
- Cupisti, K.; Simon, D.; Wolf, A.; Gerharz, C. D.; Goretzki, P. E.; Dotzenrath, C. et al. (2000): Surgical treatment of postoperative, incidentally diagnosed small sporadic C-cell carcinomas of the thyroid. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 385 (8), S. 526–530.
- Cupisti, K.; Wolf, A.; Raffel, A.; Schott, M.; Miersch, D.; Yang, Q. et al. (2007): Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. In: *Annals of surgery* 246 (5), S. 815–821.
- de Groot, Jan Willem B; Plukker, John T. M.; Wolffenbuttel, Bruce H. R.; Wiggers, Theo; Sluiter, Willem J.; Links, Thera P. (2006): Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. In: *Clinical endocrinology* 65 (6), S. 729–736.
- DeLellis, Ronald A. (Hg.) (2008): Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. [... reflects the views of a working group that convened for an editorial and consensus conference in Lyon, France, April 23 - 26, 2003]. Weltgesundheitsorganisation; International Agency for Research on Cancer; Editorial and Consensus Conference. Reprinted. Lyon: IARC Press (World Health Organization classification of tumours, 8).
- Dietlein, M.; Kobe, C.; Schmidt, M.; Schicha, H. (2005): The incidentaloma of the thyroid. Over- or underuse of diagnostic procedure for an epidemiologic finding? In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 44 (5), 213-24; quiz N41-2.
- Donis-Keller, H.; Dou, S.; Chi, D.; Carlson, K. M.; Toshima, K.; Lairmore, T. C. et al. (1993): Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. In: *Human molecular genetics* 2 (7), S. 851–856.
- Dottorini, M. E.; Assi, A.; Sironi, M.; Sangalli, G.; Spreafico, G.; Colombo, L. (1996): Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. In: *Cancer* 77 (8), S. 1556–1565.

- Doyle, Patricia; Duren, Christian; Nerlich, Kai; Verburg, Frederik A.; Grelle, Inge; Jahn, Hanne et al. (2009): Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (8), S. 2970–2974.
- Dralle, H. (2002): Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. In: *The British journal of surgery* 89 (9), S. 1073–1075.
- Dralle, H. (2007): Thyroid incidentaloma. Overdiagnosis and overtreatment of healthy persons with thyroid illness? In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 78 (8), S. 677–686.
- Dralle, H.; Damm, I.; Scheumann, G. F.; Kotzerke, J.; Kupsch, E. (1992): Frequency and significance of cervicomediastinal lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma: results of a compartment-oriented microdissection method. In: *Henry Ford Hospital medical journal* 40 (3-4), S. 264–267.
- Dralle, H.; Damm, I.; Scheumann, G. F.; Kotzerke, J.; Kupsch, E.; Geerlings, H.; Pichlmayr, R. (1994): Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. In: *Surgery today* 24 (2), S. 112–121.
- Dralle, H.; Gimm, O.; Simon, D.; Frank-Raue, K.; Gortz, G.; Niederle, B. et al. (1998): Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. In: *World journal of surgery* 22 (7), 744-50; discussion 750-1.
- Dralle, H.; Lorenz, K.; Machens, A. (2009): Surgery of thyroid carcinoma. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 80 (11), S. 1069.
- Dralle, H.; Scheumann, G. F.; Proye, C.; Bacourt, F.; Frilling, A.; Limbert, F. et al. (1995): The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. In: *Journal of internal medicine* 238 (4), S. 357–361.
- Dralle, Henning; Machens, Andreas (2008): Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 22 (6), S. 971–987.
- Dralle, Henning; Machens, Andreas (2013): Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. In: *Current opinion in oncology* 25 (1), S. 20–26.
- Dralle, Henning; Musholt, Thomas J.; Schabram, Jochen; Steinmüller, Thomas; Frilling, Andreja; Simon, Dietmar et al. (2013): German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 398 (3), S. 347–375.
- D'Souza, Maria Mathew; Marwaha, Raman Kumar; Sharma, Rajnish; Jaimini, Abhinav; Thomas, Shaji; Singh, Dinesh et al. (2010): Prospective evaluation of solitary thyroid nodule on 18F-FDG PET/CT and high-resolution ultrasonography. In: *Annals of nuclear medicine* 24 (5), S. 345–355.
- Elisei, Rossella; Bottici, Valeria; Luchetti, Fabiana; Di Coscio, Giancarlo; Romei, Cristina; Grasso, Lucia et al. (2004): Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (1), S. 163–168.



- Faggiano, A.; Milone, F.; Ramundo, V.; Chiofalo, M. G.; Ventre, I.; Giannattasio, R. et al. (2010): A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (9), S. 6.
- Feldkamp, Joachim (2015): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, Boston: De Gruyter.
- Fleming, J. B.; Lee, J. E.; Bouvet, M.; Schultz, P. N.; Sherman, S. I.; Sellin, R. V. et al. (1999): Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. In: *Annals of surgery* 230 (5), S. 697–707.
- Földi, Michael (Hg.) (2005): Lehrbuch der Lymphologie. Für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten. 6., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Frates, Mary C.; Benson, Carol B.; Charboneau, J. William; Cibas, Edmund S.; Clark, Orlo H.; Coleman, Beverly G. et al. (2005): Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. In: *Radiology* 237 (3), S. 794–800.
- Fugazzola, L.; Pinchera, A.; Luchetti, F.; Iacconi, P.; Miccoli, P.; Romei, C. et al. (1994): Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. In: *The International journal of biological markers* 9 (1), S. 21–24.
- Gharib, Hossein; Papini, Enrico; Valcavi, Roberto; Baskin, H. Jack; Crescenzi, Anna; Dottorini, Massimo E. et al. (2006): American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 12 (1), S. 63–102.
- Gimm, O.; Dralle, H. (1999): C-cell cancer--prevention and treatment. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 384 (1), S. 16–23.
- Gimm, O.; Dralle, H. (2007): Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg*. In: *Chirurg* 78 (3), S. 182–193.
- Gimm, O.; Marsh, D. J.; Andrew, S. D.; Frilling, A.; Dahia, P. L.; Mulligan, L. M. et al. (1997): Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82 (11), S. 3902–3904.
- Gimm, O.; Sutter, T.; Dralle, H. (2001): Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 127 (3), S. 156–165.
- Gimm, O.; Ukkat, J.; Dralle, H. (1998): Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. In: *World journal of surgery* 22 (6), 562-7; discussion 567-8.
- Gimm, Oliver (2013): Extent of surgery in clinically evident but operable MTC - when is central and/or lateral lymphadenectomy indicated? In: *Thyroid research* 6 Suppl 1, S. S3.
- Gimm, Oliver; Ukkat, Jorg; Niederle, Barbara E.; Weber, Theresa; Thanh, Phuong Nguyen; Brauckhoff, Michael et al. (2004): Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. In: *World journal of surgery* 28 (12), S. 1312–1316.

- Giordano, Davide; Valcavi, Roberto; Thompson, Geoffrey B.; Pedroni, Corrado; Renna, Luigi; Gradoni, Paolo; Barbieri, Verter (2012): Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 22 (9), S. 911–917.
- Giovanella, Luca; Suriano, Sergio; Maffioli, Marco; Ceriani, Luca; Spriano, Giuseppe (2010): (99m)Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. In: *Head & neck* 32 (5), S. 607–611.
- Girelli, M. E.; Dotto, S.; Nacamulli, D.; Piccolo, M.; Vido, D. de; Russo, T. et al. (1994): Prognostic value of early postoperative calcitonin level in medullary thyroid carcinoma. In: *Tumori* 80 (2), S. 113–117.
- Grozinsky-Glasberg, Simona; Benbassat, Carlos A.; Tsvetov, Gloria; Feinmesser, Rafael; Peretz, Hava; Shimon, Ilan; Lapidot, Mordechai (2007): Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 17 (6), S. 549–556.
- Guyetant, S.; Dupre, F.; Bigorgne, J. C.; Franc, B.; Dutrieux-Berger, N.; Lecomte-Houcke, M. et al. (1999): Medullary thyroid microcarcinoma: a clinicopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. In: *Human pathology* 30 (8), S. 957–963.
- Hansford, JR; Mulligan, L. M. (2000): Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. In: *Journal of medical genetics* 37 (11), S. 817–827.
- HAZARD, J. B.; HAWK, W. A.; CRILE, G., JR (1959): Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 19 (1), S. 152–161.
- Ho, Tsung-Ying; Liou, Miaw-Jene; Lin, Kun-Ju; Yen, Tzu-Chen (2011): Prevalence and significance of thyroid uptake detected by (1)(8)F-FDG PET. In: *Endocrine* 40 (2), S. 297–302.
- Horn, Robert C. (1951): Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of seven cases. In: *Cancer* 4 (4), S. 697–707.
- Im Oskam; Hoebbers, F.; Balm, A. J.; van Coevorden, F.; Bais, E. M.; Am Hart; van den, Brekel M. W. (2008): Neck management in medullary thyroid carcinoma. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 34 (1), S. 71–76.
- Kameyama, Kaori; Takami, Hiroshi (2004): Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. In: *Endocrine journal* 51 (5), S. 453–456.
- Karges, W.; Dralle, H.; Raue, F.; Mann, K.; Reiners, C.; Grussendorf, M. et al. (2004): Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 112 (1), S. 52–58.
- Kebebew, E.; Ituarte, P. H.; Siperstein, A. E.; Duh, Q. Y.; Clark, O. H. (2000a): Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. In: *Cancer* 88 (5), S. 1139–1148.

- Kebebew, E.; Kikuchi, S.; Duh, Q. Y.; Clark, O. H. (2000b): Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 135 (8), S. 895–901.
- Kloos, Richard T.; Eng, Charis; Evans, Douglas B.; Francis, Gary L.; Gagel, Robert F.; Gharib, Hossein et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19 (6), S. 565–612.
- Kupferman, Michael E.; Patterson, D. Michael; Mandel, Susan J.; LiVolsi, Virginia; Weber, Randal S. (2004): Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. In: *The Laryngoscope* 114 (3), S. 403–406.
- La Austin; Heath, H. 3rd (1981): Calcitonin: physiology and pathophysiology. In: *The New England journal of medicine* 304 (5), S. 269–278.
- Lamb, E. J.; Heddle, R. M.; Ellis, A. (1999): Spuriously elevated plasma calcitonin in a patient with a thyroid nodule not associated with medullary thyroid carcinoma. In: *Postgraduate medical journal* 75 (883), S. 289–290.
- Lanz, Titus von; Wachsmuth, Werner (2004): Hals. Sonderausg. der 1955 erschienenen 1. Aufl. Berlin: Springer (Klassiker der Medizin, ein Lehr- und Hilfsbuch der anatomischen Grundlagen ärztlichen Handelns / von T. von Lanz; W. Wachsmuth ; Bd. 1, Teil 2).
- Leboulleux, Sophie; Baudin, Eric; Travagli, Jean-Paul; Schlumberger, Martin (2004): Medullary thyroid carcinoma. In: *Clinical endocrinology* 61 (3), S. 299–310.
- Lee, Yong Sang; Nam, Kee-Hyun; Chung, Woong Youn; Chang, Hang-Seok; Park, Cheong Soo (2010): Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. In: *Journal of Korean medical science* 25 (4), S. 541–545.
- Leipzig, B.; Suen, J. Y.; English, J. L.; Barnes, J.; Hooper, M. (1983): Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. In: *American journal of surgery* 146 (4), S. 526–530.
- Lorenz, Kerstin; Abuazab, Mohammed; Sekulla, Carsten; Nguyen-Thanh, Phuong; Brauckhoff, Michael; Dralle, Henning (2010): Management of lymph fistulas in thyroid surgery. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 395 (7), S. 911–917.
- Lundgren, Catharina Ihre; Zedenius, Jan; Skoog, Lambert (2008): Fine-needle aspiration biopsy of benign thyroid nodules: an evidence-based review. In: *World journal of surgery* 32 (7), S. 1247–1252.
- Machens, A.; Dralle, H. (2001): Mycotic aneurysm of common carotid artery induced by Staphylococcus aureus infection after cervical reoperation. In: *World journal of surgery* 25 (9), S. 1113–1116.
- Machens, A.; Gimm, O.; Hinze, R.; Hoppner, W.; Boehm, B. O.; Dralle, H. (2001): Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86 (3), S. 1104–1109.
- Machens, A.; Hauptmann, S.; Dralle, H. (2008a): Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. In: *The British journal of surgery* 95 (5), S. 586–591.

- Machens, A.; Holzhausen, H-J; Dralle, H. (2004): Prediction of mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma. In: *The British journal of surgery* 91 (6), S. 709–712.
- Machens, A.; Ukkat, J.; Brauckhoff, M.; Gimm, O.; Dralle, H. (2005a): Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. In: *Journal of internal medicine* 257 (1), S. 50–59.
- Machens, Andreas; Brauckhoff, Michael; Holzhausen, Hans-Jurgen; Thanh, Phuong Nguyen; Lehnert, Hendrik; Dralle, Henning (2005b): Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (7), S. 3999–4003.
- Machens, Andreas; Dralle, Henning (2010): Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (6), S. 2655–2663.
- Machens, Andreas; Dralle, Henning (2013): Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. In: *Annals of surgery* 257 (2), S. 323–329.
- Machens, Andreas; Hauptmann, Steffen; Dralle, Henning (2008b): Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (6), S. 2234–2238.
- Machens, Andreas; Hinze, Raoul; Thomusch, Oliver; Dralle, Henning (2002): Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. In: *World journal of surgery* 26 (1), S. 22–28.
- Machens, Andreas; Hoffmann, Florian; Sekulla, Carsten; Dralle, Henning (2009a): Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. In: *Endocrine-related cancer* 16 (4), S. 1291–1298.
- Machens, Andreas; Holzhausen, Hans-Jurgen; Dralle, Henning (2006): Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? In: *Surgery* 139 (1), S. 28–32.
- Machens, Andreas; Lorenz, Kerstin; Dralle, Henning (2009b): Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer: value of pretherapeutic calcitonin levels. In: *Annals of surgery* 250 (2), S. 305–310.
- Machens, Andreas; Niccoli-Sire, Patricia; Hoegel, Josef; Frank-Raue, Karin; van Vroonhoven, Theo J.; Roehrer, Hans-Dietrich et al. (2003): Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. In: *The New England journal of medicine* 349 (16), S. 1517–1525.
- Madenci, Arin L.; Caragacianu, Diana; Boeckmann, Jacob O.; Stack, Brendan C., JR; Shin, Jennifer J. (2014): Lateral neck dissection for well-differentiated thyroid carcinoma: a systematic review. In: *The Laryngoscope* 124 (7), S. 1724–1734.
- Magalhaes, P. K.; Castro, M. de; Elias, L. L.; Soares, E. G.; Maciel, L. M. (2004): Polymorphisms in the RET proto-oncogene and the phenotypic presentation of familial medullary thyroid carcinoma. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 14 (10), S. 848–852.

- McGarvey, Aoife C.; Chiarelli, Pauline E.; Osmotherly, Peter G.; Hoffman, Gary R. (2011): Physiotherapy for accessory nerve shoulder dysfunction following neck dissection surgery: a literature review. In: *Head & neck* 33 (2), S. 274–280.
- Milone, F.; Ramundo, V.; Chiofalo, M. G.; Severino, R.; Paciolla, I.; Pezzullo, L. et al. (2010): Predictive value of pentagastrin test for preoperative differential diagnosis between C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients with moderately elevated basal calcitonin levels. In: *Clinical endocrinology* 73 (1), S. 85–88.
- Miyauchi, A.; Onishi, T.; Morimoto, S.; Takai, S.; Matsuzuka, F.; Kuma, K. et al. (1984): Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. In: *Annals of surgery* 199 (4), S. 461–466.
- Moley, J. F.; DeBenedetti, M. K. (1999): Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. In: *Annals of surgery* 229 (6), 880-7; discussion 887-8.
- Moley, Jeffrey F.; Fialkowski, Elizabeth A. (2007): Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. In: *World journal of surgery* 31 (5), S. 946–956.
- Morris, Lilah F.; Ragavendra, Nagesh; Yeh, Michael W. (2008): Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. In: *World journal of surgery* 32 (7), S. 1253–1263.
- Mulligan, L. M.; Kwok, J. B.; Healey, C. S.; Elsdon, M. J.; Eng, C.; Gardner, E. et al. (1993): Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. In: *Nature* 363 (6428), S. 458–460.
- Musholt, Thomas J.; Clerici, Thomas; Dralle, Henning; Frilling, Andreja; Goretzki, Peter E.; Hermann, Michael M. et al. (2011): German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 396 (5), S. 639–649.
- Niccoli-Sire, P.; Murat, A.; Baudin, E.; Henry, J. F.; Proye, C.; Bigorgne, J. C. et al. (1999): Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 141 (5), S. 468–474.
- Niccoli-Sire, Patricia; Murat, Arnaud; Rohmer, Vincent; Gibelin, Helene; Chabrier, Gerard; Conte-Devolx, Bernard et al. (2003): When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? In: *Surgery* 134 (6), 1029-36; discussion 1036-7.
- Pacini, Furio; Schlumberger, Martin; Dralle, Henning; Elisei, Rossella; Smit, Johannes W. A.; Wiersinga, Wilmar (2006): European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154 (6), S. 787–803.
- Paschke, R.; Reiners, C.; Fuhrer, D.; Schmid, K. W.; Dralle, H.; Brabant, G. (2005): Recommendations and unanswered questions in the diagnosis and treatment of thyroid nodules. Opinion of the Thyroid Section of the German Society for Endocrinology. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 130 (31-32), S. 1831–1836.

- Peixoto, Callejo I.; Americo, Brito J.; Zagalo, C. M.; Rosa, Santos J. (2006): Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 8 (6), S. 435–443.
- Polistena, Andrea; Monacelli, Massimo; Lucchini, Roberta; Triola, Roberta; Conti, Claudia; Avenia, Stefano et al. (2015): Surgical morbidity of cervical lymphadenectomy for thyroid cancer: A retrospective cohort study over 25 years. In: *International journal of surgery (London, England)* 21, S. 128–134.
- Quayle, Frank J.; Moley, Jeffrey F. (2005): Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. In: *Journal of surgical oncology* 89 (3), S. 122–129.
- Qubain, Sameer William; Nakano, Shizuo; Baba, Masamichi; Takao, Sonshin; Aikou, Takashi (2002): Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. In: *Surgery* 131 (3), S. 249–256.
- Raue, F.; Frank-Raue, K. (2005): Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*. In: *Onkologe* 11 (1), S. 50–57.
- Raue, F.; Frank-Raue, Karin (1997): Biochemical parameters in diagnosis and follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2. In: *Acta Chir Austriaca* 29 (1), S. 9–11.
- Reiners, C.; Schumm-Draeger, P. M.; Geling, M.; Mastbaum, C.; Schonberger, J.; Laue-Savic, A. et al. (2003): Thyroid gland ultrasound screening (Papillon Initiative). Report of 15 incidentally detected thyroid cancers. In: *Der Internist* 44 (4), S. 412–419.
- Remmler, D.; Byers, R.; Scheetz, J.; Shell, B.; White, G.; Zimmerman, S.; Goepfert, H. (1986): A prospective study of shoulder disability resulting from radical and modified neck dissections. In: *Head & neck surgery* 8 (4), S. 280–286.
- Rink, Thomas; Truong, Phuong-Ngan; Schroth, Hans-Joachim; Diener, Jurgen; Zimny, Michael; Grunwald, Frank (2009): Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19 (4), S. 327–332.
- Robbins, K. Thomas; Shaha, Ashok R.; Medina, Jesus E.; Califano, Joseph A.; Wolf, Gregory T.; Ferlito, Alfio et al. (2008): Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 134 (5), S. 536–538.
- Robert-Koch-Inst (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin: Robert-Koch-Inst (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015).
- Roh, Jong-Lyel; Kim, Dong Hyun; Park, Chan Il (2008): Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. In: *Annals of surgical oncology* 15 (2), S. 424–429.
- Roman, S.; Mehta, P.; Sosa, J. A. (2009): Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. In: *Current opinion in oncology* 21 (1), S. 5–10.
- Sadler, Thomas W.; Langman, Jan; Drews, Ulrich (2008): Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 11., aktualis. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

- Saller, B.; Feldmann, G.; Haupt, K.; Broecker, M.; Janssen, O. E.; Roggendorf, M. et al. (2002): RT-PCR-based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (1), S. 292–296.
- Scheuba, C.; Kaserer, K.; Moritz, A.; Drosten, R.; Vierhapper, H.; Bieglmayer, C. et al. (2009): Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. In: *Endocrine-related cancer* 16 (1), S. 243–253.
- Scheuba, C.; Kaserer, K.; Weinhausl, A.; Pandev, R.; Kaider, A.; Passler, C. et al. (1999): Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. In: *Surgery* 126 (6), S. 1089.
- Scheuba, Christian; Bieglmayer, Christian; Asari, Reza; Kaczirek, Klaus; Izay, Barbara; Kaserer, Klaus; Niederle, Bruno (2007): The value of intraoperative pentagastrin testing in medullary thyroid cancer. In: *Surgery* 141 (2), 166-71; discussion 171-2.
- Schimke, R. N.; Hartmann, W. H.; Prout, T. E.; Rimoin, D. L. (1968): Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. In: *The New England journal of medicine* 279 (1), S. 1–7.
- Schuller, D. E.; Reiches, N. A.; Hamaker, R. C.; Lingeman, R. E.; Weisberger, E. C.; Suen, J. Y. et al. (1983): Analysis of disability resulting from treatment including radical neck dissection or modified neck dissection. In: *Head & neck surgery* 6 (1), S. 551–558.
- Scollo, Claudia; Baudin, Eric; Travagli, Jean-Paul; Caillou, Bernard; Bellon, Nicolas; Leboulleux, Sophie; Schlumberger, Martin (2003): Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88 (5), S. 2070–2075.
- Shaha, Ashok R.; Cohen, Tzeela; Ghossein, Ronald; Tuttle, R. Michael (2006): Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. In: *The Laryngoscope* 116 (9), S. 1704–1707.
- Shan, Cheng-Xiang; Zhang, Wei; Jiang, Dao-Zhen; Zheng, Xiang-Min; Liu, Sheng; Qiu, Ming (2012): Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. In: *The Laryngoscope* 122 (4), S. 797–804.
- Sobol, S.; Jensen, C.; Sawyer, W. 2nd; Costiloe, P.; Thong, N. (1985): Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection. In: *American journal of surgery* 150 (4), S. 503–509.
- Spiro, J. D.; Spiro, R. H.; Strong, E. W. (1990): The management of chyle fistula. In: *The Laryngoscope* 100 (7), S. 771–774.
- Stoffel, Edda (1910): Lokales Amyloid der Schilddrüse. In: *Virchows Arch. path Anat.* 201 (2), S. 245–252.
- Tamagnini, P.; Iacobone, M.; Sebag, F.; Marcy, M.; Micco, C. de; Henry, J. F. (2005): Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. In: *The British journal of surgery* 92 (4), S. 449–453.

- Ting, S.; Bockisch, A.; Führer, D.; Tötsch, M.; Schmid, K. (2012): Feinnadelbiopsie (FNB) der Schilddrüse. In: *Nuklearmediziner* 35 (01), S. 22–29.
- Ukkat, J.; Lorenz, K.; Hinze, R.; Thomusch, O.; Dralle, H. (2001): Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex RET germline carriers. In: *World journal of surgery* 25 (6), S. 713–717.
- Ukkat, Jorg; Gimm, Oliver; Brauckhoff, Michael; Bilkenroth, Udo; Dralle, Henning (2004): Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. In: *World journal of surgery* 28 (12), S. 1271–1274.
- van Wilgen, C. P.; Dijkstra, P. U.; van der Laan, B F A M; Plukker, J. Th M.; Roodenburg, J. L. N. (2004): Shoulder complaints after nerve sparing neck dissections. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 33 (3), S. 253–257.
- Weber, T.; Schilling, T.; Frank-Raue, K.; Colombo-Benkmann, M.; Hinz, U.; Ziegler, R.; Klar, E. (2001): Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. In: *Surgery* 130 (6), S. 1044–1049.
- Wells, S. A., JR; Asa, S. L.; Dralle, H.; Elisei, R.; Evans, D. B.; Gagel, R. F. et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 25 (6), S. 567–610.
- Wells, S. A., JR; Baylin, S. B.; Leight, G. S.; Dale, J. K.; Dilley, W. G.; Farndon, J. R. (1982): The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. In: *Annals of surgery* 195 (5), S. 595–599.
- Williams, E. D. (1966): Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. In: *Journal of clinical pathology* 19 (2), S. 114–118.
- Wittekind, C. (2013): TNM-Supplement: Wiley-VCH.
- Wittekind C, Greene FL, Henson DE et al.: TNM Supplement. 3rd edn.
- Yip, Linwah; Cote, Gilbert J.; Shapiro, Suzanne E.; Ayers, Gregory D.; Herzog, Cynthia E.; Sellin, Rena V. et al. (2003): Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 138 (4), S. 409.



## 8 Thesen

1. Die Anzahl der insgesamt entfernten sowie tumorbefallenen Lymphknoten in den zervikalen Kompartimenten beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist bei unterschiedlichem operativem Vorgehen (zentrifugal/zentripetal) vergleichbar.
2. Die Reihenfolge der systematischen Mikrodissektion der drei zervikalen Kompartimente (zentrifugal/zentripetal) beim medullären Schilddrüsenkarzinom hat keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative biochemische Heilung.
3. Die Häufigkeit möglicher operativer Komplikationen beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist unabhängig vom operativen Vorgehen (zentrifugal/zentripetal).
4. Die intraoperativ bestimmten absoluten Serumkonzentrationen des Kalzitons eignen sich nicht für eine Cut-off Berechnung zur Prädiktion noch in situ vorhandener Tumorlast.
5. Eine Cut-off Berechnung der intraoperativen maximalen Kalzitonin-Stimulierbarkeit mittels Pentagastrin ist nur beim zentrifugalen Vorgehen sinnvoll.
6. Die Prädiktion noch in situ vorhandener tumorbefallener Lymphknoten in den zervikolateralen Kompartimenten beim nicht-fermetastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom kann mittels Cut-off Berechnung der maximalen Stimulierbarkeit beim zentrifugalen Vorgehen bestimmt werden.
7. Eine geschlechtsspezifische Cut-off Berechnung der intraoperativen maximalen Stimulierbarkeit beim zentrifugalen Vorgehen ermöglicht keine genauere Prädiktion der tumorbefallenen Lymphknoten in den lateralen Kompartimenten im Vergleich zum geschlechtsunspezifischen Cut-off Wert.
8. Die Normalisierung der Serum-Konzentrationen des Kalzitons nach systematischer Drei-Kompartiment-Dissektion kann prolongiert auftreten.

## 9 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel „Korrelation des intraoperativen Pentagastrin-Stimulationstestes und der Kompartiment-orientieren Lymphknotendisektion zur Prädiktion des onkologisch adäquaten Resektionsausmaßes beim medullären Schilddrüsenkarzinom“ ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe. Wörtlich und inhaltlich entnommene Literaturstellen wurden als solche kenntlich gemacht.

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

Halle (Saale), den 01.07.2016

Mohammed Abuazab

## 10 Lebenslauf

### **Angaben zur Person**

Vor- und Zu-Name: Mohammed Abuazab  
 Geburtsdatum und -ort: 22.10.1980, V.A.E.

### **Schulbildung:**

1986 – 1992 Grundschole in Sharija, V.A.E.  
 1992 – 1995 Mittelschole in Sharija, V.A.E.  
 1995 – 1998 Gymnasium und Abitur in Sharija, V.A.E.  
 03. – 08.1999 Deutschsprachkurs, Hannover  
 10.1999 – 07.2000 Niedersächsisches Studienkolleg in Hannover

### **Studium**

2000 – 2006 Humanmedizin-Studium an der Medizinischen Hochschule Hannover  
 08.2002 Die Vorärztliche Prüfung  
 08.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 08.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 11.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Berufspraxis:**

Seit 04.2007 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Halle

### **Kenntnisse:**

Sprachen: Deutsch, Englisch, Arabisch  
 EDV: Microsoft Office, SPSS