

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-
und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einflussfaktoren auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben bei Patienten mit follikulä-
rem Schilddrüsenkarzinom nach leitliniengerechter operativer Versorgung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Madeleine Becker
aus Pirmasens

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 15.11.2024

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Epidemiologie und Inzidenz von Schilddrüsenkrebs	3
2.2 Ätiologie der Schilddrüsenkarzinome.....	7
2.3 Histologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome.....	9
2.3.1 Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom	12
2.3.2 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom.....	14
2.3.3 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	15
2.3.4 Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom	16
2.3.5 Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom	16
2.4 Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms	18
2.4.1 Histologische Subtypen nach WHO, ARP und ATA	18
2.4.2 TNM-Klassifikation.....	20
2.4.3 Gliederung der Tumorstadien.....	23
2.5 Genetischer Hintergrund	25
2.6 Diagnostik	27
2.7 Therapie und Behandlungsmethoden.....	31
2.7.1 Chirurgische Herausforderung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms.....	31
2.7.2 Operative Behandlungsempfehlungen.....	32
2.7.3 Lymphknotendisektion	36
2.7.4 Postoperative Radiojodtherapie	37
2.7.5 Patientenaufklärung.....	38
2.8 Prognose.....	40
3 Material und Methoden.....	47
3.1 Erhebung der Patientendaten und Patientenauswahl	47
3.2 Datenkontrolle und statistische Auswertung.....	50
3.2.1 Kolmogorov-Smirnov-Test.....	50
3.2.2 T-Test, Levene-Test, Welch-Test.....	50
3.2.3 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA).....	51
3.2.4 Mann-Whitney-U-Test	51
3.2.5 Kruskal-Wallis-Test.....	51
3.2.6 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test.....	52
3.2.7 Kontingenzkoeffizient, Phi-Koeffizient, Chi ² -Test.....	52
3.3 Literaturrecherche	53
4 Ergebnisse.....	54
4.1 Deskriptive Statistik	54

4.1.1	Patientenkollektiv.....	54
4.1.2	Diagnostik und Therapie	60
4.1.3	Komplikationen und Todesdaten.....	67
4.2	Explorative Statistik	70
4.2.1	Metrische Variablen: Darstellung mit Boxplots und Signifikanztests.....	70
4.2.2	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	80
4.2.3	Kreuztabellen.....	90
5	Diskussion: Einflussfaktoren auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben.....	94
5.1	Tumorgröße	94
5.2	Alter bei initialer Operation	98
5.3	Subtypen.....	100
5.4	TNM-Stadium.....	101
5.5	Geschlecht.....	102
5.6	Zweizeitige Thyreoidektomie.....	103
5.7	Tumor ohne Jodspeicherung.....	103
5.8	Lokoregionäres Rezidiv	103
6	Zusammenfassung	105
7	Literaturverzeichnis	107
8	Anhang.....	113
8.1	Syntax Mittelwertvergleiche.....	113
8.2	Syntax Kreuztabellen.....	114
8.3	Syntax Boxplots	117
8.4	Syntax Kaplan-Meier-Überlebenskurven	119
9	Danksagung.....	123
10	Lebenslauf	124

Abkürzungsverzeichnis

AGES	Age, Grade, Extent, Size (dt.: Alter, Grad, Ausweitung, Größe)
AIT	Italian Thyroid Association
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMES	Age, Metastases, Extent, Size (dt.: Alter, Metastasen, Ausweitung, Größe)
ARP	American Registry of Pathology
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
BTA	British Thyroid Association
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (engl.: German Association of Endocrine Surgeons)
DGN	Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DHGTC	Differenziertes hochgradiges Schilddrüsenkarzinom
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
eaFTC	Bekapselt-angioinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
EU-TIRADS	European Thyroid Imaging and Reporting Data System
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Follikuläres Schilddrüsenadenom
FA-P	Follikuläres Schilddrüsenadenom mit papillärer Architektur
FND	Follikuläre noduläre Erkrankung
FNP	Feinnadelpunktion
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FT-UMP	Follikulärer Tumor mit ungewissem Malignitätspotential
HCC	Hürthle-Zell Karzinom
HGFDTC	Hochgradige Follikelzell-abgeleitete Karzinome
HT	Hemithyreoidektomie
HTT	Hyalinisierender trabekulärer Tumor
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
IEFVPTC	Invasiv bekapseltes papilläres Schilddrüsenkarzinom der follikulären Variante
k. A.	Keine Angabe
LKD	Lymphknotendissektion
MACIS	Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size (dt.: Metastasen, Alter, Vollständigkeit d. Resektion, Invasion, Größe)
miFTC	Minimalinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIFTP	Nicht-invasives follikuläres Neoplasma mit papillarähnlichen Kernmerkmalen
OA	Onkozytäres Adenom

OCA	Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom
PAX8-PPAR γ	Paired Box Gene 8 - Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RAS-Gen	Rat Sarcoma-Gen
RJT	Radiojodtherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Restthyreoidektomie
ST	Subtotale Thyreoidektomie
TT	Totale Thyreoidektomie
UICC	Union for International Cancer Control
UMP	Schilddrüsentumor mit ungewissem Malignitätspotential
UTC	Anaplastisches (undifferenziertes) Schilddrüsenkarzinom
WDT-UMP	Gut differenzierter Tumor mit ungewissem Malignitätspotential
WHO	World Health Organisation
wiFTC	Breit-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Momentaufnahme der Krebsbelastung weltweit 2020: Inzidenz	3
Abbildung 2.2: Momentaufnahme der Krebsbelastung weltweit 2020: Todesfälle	4
Abbildung 2.3: Geschlechterspezifische Verteilung des Schilddrüsenkarzinoms	12
Abbildung 4.1: Geschlechterverteilung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms.....	55
Abbildung 4.2: Tumortragende Seite	55
Abbildung 4.3: Nebendiagnostische Schilddrüsenerkrankungen.....	56
Abbildung 4.4: Verteilung der histopathologischen Subtypen und onkozytären Anteil	57
Abbildung 4.5: T-Status der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC	58
Abbildung 4.6: N- und M-Status der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC	58
Abbildung 4.7: Initiale Schilddrüsenoperationen intern	61
Abbildung 4.8: Initiale Schilddrüsenoperation extern	61
Abbildung 4.9: Sekundäre Schilddrüsenoperationen intern	62
Abbildung 4.10: Initiale Lymphknotenoperationen intern	64
Abbildung 4.11: Initiale Lymphknotenoperationen extern	65
Abbildung 4.12: Sekundäre Lymphknotenoperation intern	65
Abbildung 4.13: Verteilung der Lokalrezidive	66
Abbildung 4.14: Todesdaten: verstorben und Todesursache	68
Abbildung 4.15: Darstellung der Tumorgöße über Variable verstorben	71
Abbildung 4.16: Darstellung der Tumorgöße über Variable Lokalrezidiv	72
Abbildung 4.17: Darstellung des Patientenalters über Variable verstorben	73
Abbildung 4.18: Darstellung des Patientenalters über Variable Lokalrezidiv	73
Abbildung 4.19: Darstellung der Tumorgöße über Variable Subtyp nach WHO	74
Abbildung 4.20: Darstellung der Tumorgöße über Variable M-Status.....	76
Abbildung 4.21: Darstellung der Tumorgöße über Variable Fernmetastasenrezidiv.	77
Abbildung 4.22: Gruppiertes Boxplot: Tumorgöße, Subtyp, Lokalrezidiv.....	78
Abbildung 4.23: Gruppiertes Boxplot: Tumorgöße, Subtyp, Geschlecht.....	78
Abbildung 4.24: Gruppiertes Boxplot: Tumorgöße, Subtyp, Fernmetastasenrezidiv.....	79
Abbildung 4.25: Darstellung Gesamtüberleben zum Geschlecht	81
Abbildung 4.26: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Geschlecht	82
Abbildung 4.27: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Alter	83
Abbildung 4.28: Darstellung des Gesamtüberlebens zur Tumorgöße.....	84
Abbildung 4.29: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zur Tumorgöße	84
Abbildung 4.30: Darstellung des Gesamtüberlebens zum Subtyp.....	85
Abbildung 4.31: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Subtyp	86
Abbildung 4.32: Darstellung des Gesamtüberlebens zum T-Status	87
Abbildung 4.33: Darstellung des Gesamtüberlebens zum N-Status.....	87
Abbildung 4.34: Darstellung des Gesamtüberlebens zum M-Status	88
Abbildung 4.35: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum T-Status.....	89
Abbildung 4.36: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum N-Status	89
Abbildung 4.37: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum M-Status.....	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Inzidenz- und Mortalitätsrate der Schilddrüsenkarzinome weltweit und in Deutschland.....	5
Tabelle 2.2: Geschlechterspezifische Inzidenz- und Mortalitätsfallzahlen.....	5
Tabelle 2.3: Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumore.....	11
Tabelle 2.4: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach der WHO	18
Tabelle 2.5: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach dem ARP.....	19
Tabelle 2.6: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach der ATA	19
Tabelle 2.7: T-Stadien für Schilddrüsenkrebs nach der UICC	21
Tabelle 2.8: N-Stadien für Schilddrüsenkrebs nach der UICC.....	22
Tabelle 2.9: M-Stadium für Schilddrüsenkrebs nach der UICC	23
Tabelle 2.10: Einteilung der Tumorstadien differenzierter Schilddrüsenkarzinome	24
Tabelle 2.11: Bethesda System (USA) der ETA nach Cibas et al.	29
Tabelle 2.12: Operative Behandlungsempfehlungen des FTC der Fachgesellschaften	34
Tabelle 2.13: Prognosefaktoren-Gitter für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome	40
Tabelle 2.14: Prognosefaktoren des follikulären Schilddrüsenkarzinoms	44
Tabelle 2.15: Prognosefaktoren des minimalinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinoms ..	45
Tabelle 2.16: Prognosefaktoren des breit-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinoms.....	46
Tabelle 4.1: Organverteilung der Metastasen bei Erstdiagnose (M-Status).....	59
Tabelle 4.2: Organverteilung der Metastasenrezidive.....	59
Tabelle 4.3: Analyse und Ergebnisse des genetischen Hintergrunds	60
Tabelle 4.4: Überlebensspannen zu Follow-Up, Todesdatum und Rezidivbildung	69
Tabelle 4.5: Patienten mit Tumorgröße <4cm und Alter bei initialer OP <45 Jahre	80
Tabelle 4.6: Zweizeitige Thyreoidektomie und die Entstehung von Lokalrezidiven.	91
Tabelle 4.7: Tumor ohne Jodspeicherung zu Subtypen nach der WHO.	92
Tabelle 4.8: M-Status und Sterbezahlen	93
Tabelle 8.1: Syntax Mittelwertvergleiche	113
Tabelle 8.2: Syntax Kreuztabellen	114
Tabelle 8.3: Syntax Boxplots	117
Tabelle 8.4: Syntax Kaplan-Meier-Überlebenskurven.....	119

1 Einleitung

Von den in Deutschland jährlich etwa 500 000 Neuerkrankungen und 43.000 Todesfällen an Krebs waren im Jahr 2019 ca. 5.800 Neuerkrankungen und 160 Verstorbene auf das Schilddrüsenkarzinom, den häufigsten endokrinen aber dennoch seltenen Tumor, zurückzuführen (1). Die Schilddrüsenmalignome lassen sich in sechs histologische Subtypen unterteilen: in das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC), invasiv bekapselte papilläre Schilddrüsenkarzinom der follikulären Variante (IEFVPTC), onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (OCA), anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) sowie in die hochgradigen Follikelzell-abgeleiteten Schilddrüsenkarzinome (HGFDTC). Letztere werden weiter untergliedert in das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTC) und das differenzierte hochgradige Schilddrüsenkarzinom (DHGTC) (2-4).

Mit einem Anteil von 10-13% ist das follikuläre Schilddrüsenkarzinom der zweithäufigste Schilddrüsentumor, nach dem zu 66-76% und am häufigsten vertretenen papillären Karzinom (s. Abbildung 2.3, (5)). Während bei dem PTC eine präoperative Diagnosesicherung möglich ist, konnte diesbezüglich bisher keine zuverlässige Methode für das FTC gefunden werden. Histologisch lässt es sich nur durch invasives Wachstum, Kapseldurchbruch und Gefäßinvasion von dem sonst histologisch stark ähnlichen follikulären Adenom abgrenzen. Dementsprechend kann vor dem operativen Eingriff keine Differenzierung vom FTC zum Adenom erfolgen (6). Des Weiteren wird das FTC nach der aktuellen Version der WHO des Jahres 2022 in drei Subtypen untergliedert: das minimalinvasive (miFTC), bekapselt-angioinvasive (eaFTC) und breit-invasive (wiFTC) follikuläre Schilddrüsenkarzinom (2-4). Durch die unterschiedliche Prognose dieser Subtypen sind differenzierte Therapiestrategie notwendig. Eine Einteilung des Tumors in entsprechende Subtypen ist jedoch nur postoperativ möglich.

Diese Grenzen der Diagnosesicherung stellen den Chirurgen vor die Herausforderung einer präoperativen Therapieplanung sowie vor die Schwierigkeit eines möglichen intra- bzw. postoperativen Strategiewechsels. Um für dieses Dilemma, bis zur Möglichkeit einer sicheren Diagnosestellung, eine Lösung zu finden, wird sich aktuell an klinischen Risikofaktoren wie dem Patientenalter, der Tumorgröße und dem Vorhandensein von Metastasen sowie an der Möglichkeit einer initialen Hemithyreoidektomie und bei Malignität folgenden Restthyreoidektomie orientiert. (6-8)

Doch nicht nur die erschwerte Behandlungsplanung stellt eine Herausforderung dar, sondern auch die Einschätzung der Prognose des FTC. Nach der WHO 2017 wurde das FTC gemeinsam mit dem PTC als „differenzierte Schilddrüsenkarzinome“ gegliedert und wird in der Literatur somit häufig in Kombination mit dem PTC betrachtet (Vgl. (9, 10)). Mit der aktuell erschienen Klassifikation Endokriner Tumore der WHO vom Jahr 2022 werden FTC und PTC nicht mehr gemeinsam als differenzierte Schilddrüsenkarzinome gegliedert. Des Weiteren erschien mit der neuen WHO 2017 und 2022 auch eine aktuelle Unterteilung der Subtypen des FTC (2, 11), weshalb viele Subtyp-abhängigen Prognosefaktoren in Veröffentlichungen noch die veraltete Unterteilung vor 2017 in das miFTC und wiFTC ungeachtet des eaFTC berücksichtigten (Vgl. Tabelle 2.15, Tabelle 2.16).

Ziel dieser Arbeit ist es, das follikuläre Schilddrüsenkarzinom als zentrale Tumorentität zu betrachten und an oben genannten Herausforderungen anzusetzen. Somit gilt es herauszufinden, welche Faktoren das rezidivfreie und das Gesamtüberleben der Patienten beeinflussen, die an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom erkrankten. Hierbei können die Einflussfaktoren die Entscheidung zur Behandlungsstrategie unterstützen und die Betrachtung der Prognose des FTC gesondert vom PTC ermöglichen.

Zur Deskription der Thematik wird auf die Epidemiologie, Ätiologie, die Eigenschaften und Klassifikation des FTC sowie auf die Diagnostik und Therapie eingegangen. Das Patientengut besteht aus 146 Patienten, die an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz behandelt wurden. Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die retrospektive Analyse ist die leitliniengerechte operative Versorgung (s. Kapitel 2.7.2, (12)). Die Datensammlung, -kontrolle und -auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel (13), R (14) und IBM SPSS Statistics (15). Die Analyse der Daten erfolgte deskriptiv sowie explorativ unter Verwendung adäquater statistischer Testverfahren (s. Kapitel 3.2).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der seltenen umfassenden Betrachtung des FTC und somit der Einflussfaktoren, der aktuellen Subtypen, der Prognose und des Dilemmas des Chirurgen durch fehlende präoperative Diagnosesicherung eine statistische und literaturbasierte Aufarbeitung von nennenswerter wissenschaftlicher Bedeutung ist. Schwerpunkt ist hierbei der Einfluss der Prognosefaktoren auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben sowie die Unterstützung der Therapiewahl bei verschiedenen Risikokonstellationen hinsichtlich der chirurgischen Radikalität und der postoperativen Radiojodtherapie.

2 Literaturdiskussion

In diesem Kapitel werden die Literaturquellen zur Thematik vorliegender Arbeit zusammengefasst. Dabei werden die Grundlagen und der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Forschung aufgeführt sowie die mit der Arbeit verbundenen Materialien, Methoden und Ergebnisse.

2.1 Epidemiologie und Inzidenz von Schilddrüsenkrebs

Die Global Cancer Observatory, ein Verband der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation, WHO), veröffentlichte 2020 in dem Format CANCER TODAY die Daten aus ihrer Online-Datenbank GLOBOCAN. Die hierfür verwendeten Statistiken aus 185 Ländern bzw. Gebieten für 36 Krebsarten ermöglichte die Schätzung der Inzidenz und Mortalität an Krebserkrankungen weltweit. Das Ergebnis waren 19.292.789 Krebs-Neuerkrankungen und 9.958.133 Todesfälle im Jahr 2020, wovon anteilig 586.202 bzw. 43.646 auf das Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen sind (s. Abbildung 2.1 und Abbildung 2.2). (16)

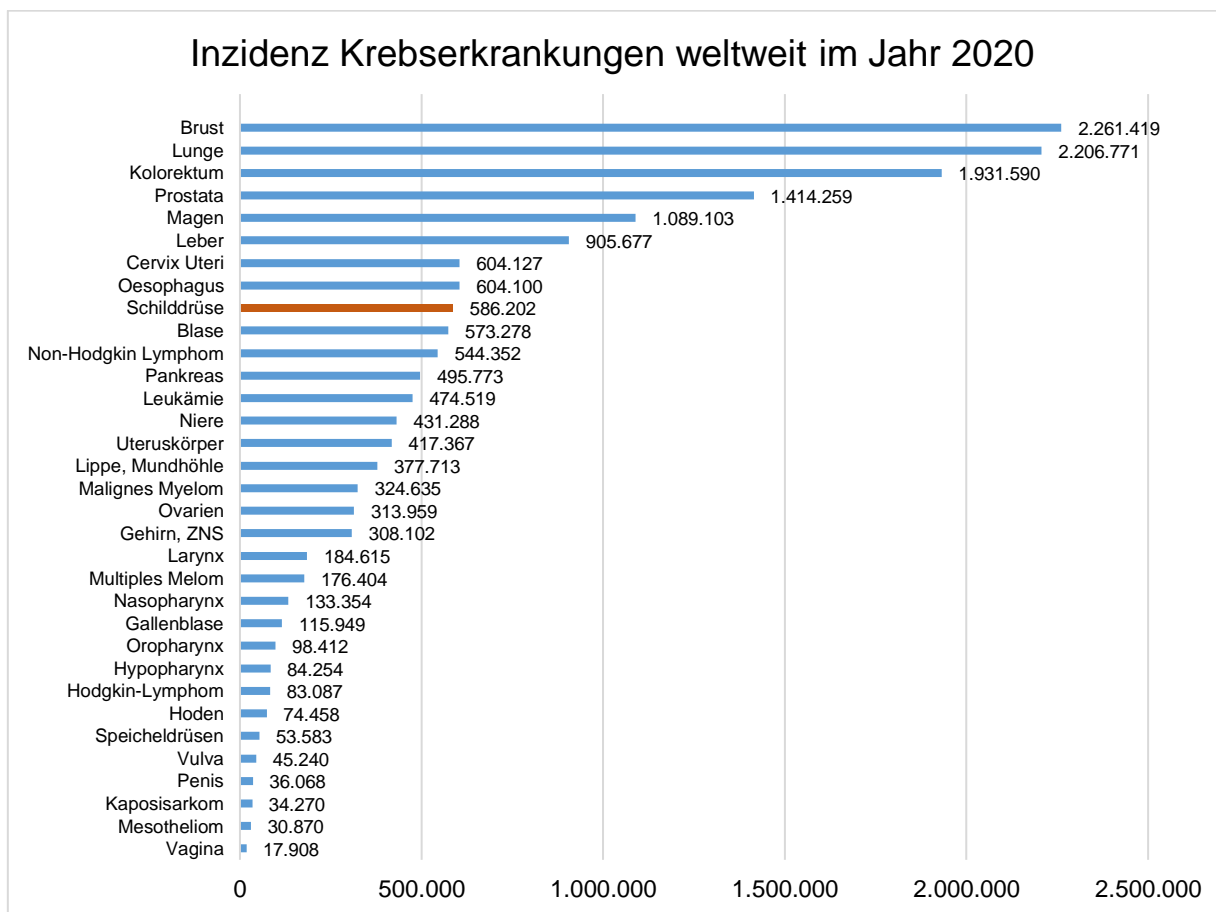


Abbildung 2.1: Momentaufnahme der Krebsbelastung weltweit 2020: Inzidenz mit Hervorhebung der Schilddrüsenkarzinome für beide Geschlechter. Eigene Darstellung modifiziert aus CANCER TODAY der Global Cancer Observatory (WHO, (16)).

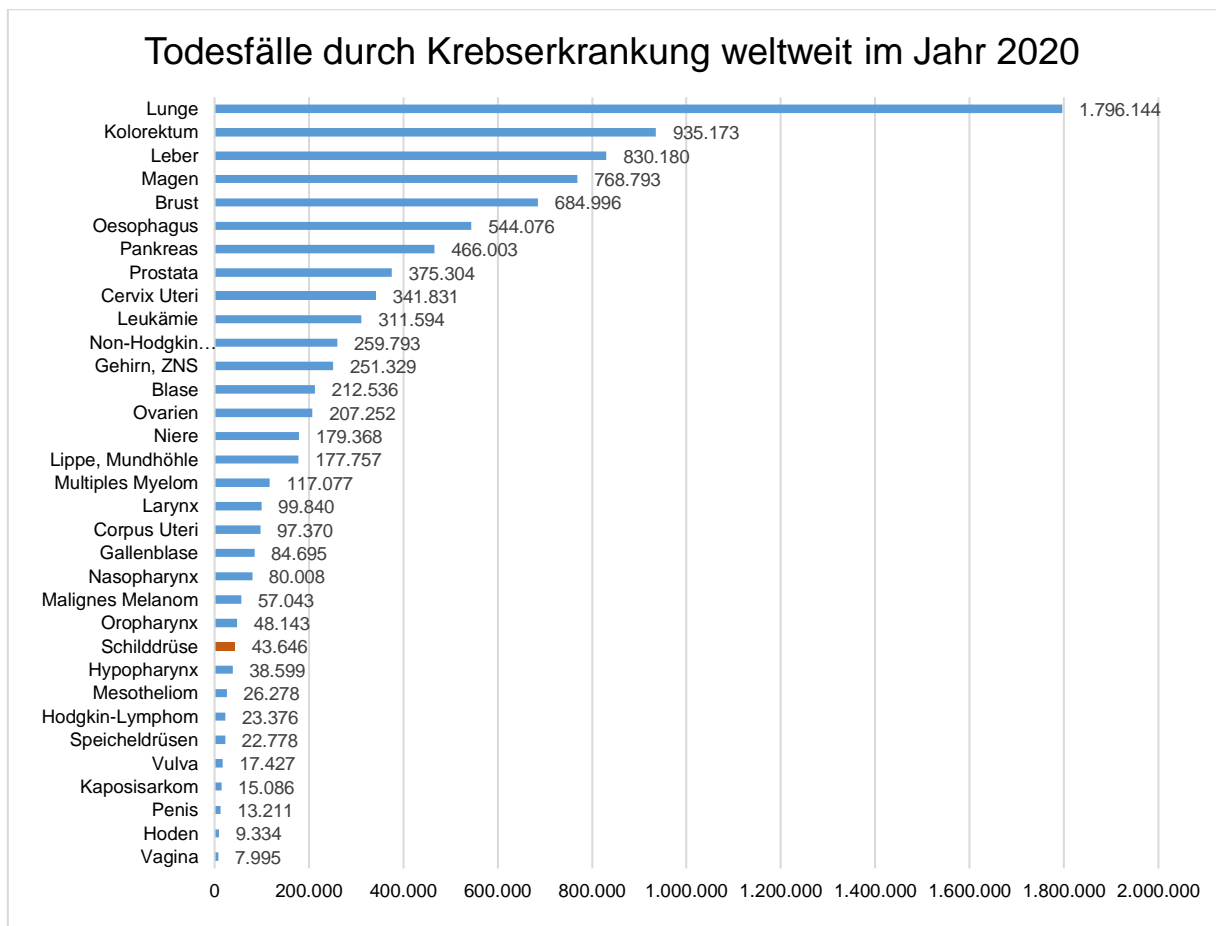


Abbildung 2.2: Momentaufnahme der Krebsbelastung weltweit 2020: Todesfälle mit Hervorhebung der Schilddrüsenkarzinome für beide Geschlechter. Eigene Darstellung modifiziert aus CANCER TODAY der Global Cancer Observatory (WHO, (16)).

Das Schilddrüsenkarzinom weist weltweit im Jahr 2020 eine Inzidenz von 6,6 und einen Mortalitätswert von 0,43 für beide Geschlechter pro 100.000 Einwohner auf. Im globalen Vergleich liegt Deutschland im selben Jahr für Männer bei 3,2 und für Frauen bei 7,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und somit im mittleren Bereich der Erkrankungsraten an Schilddrüsenkrebs (5,3 pro 100.000 für beide Geschlechter). Frankreich und die USA stehen an der Spitze der Neuerkrankungen mit jeweils ≥ 3.6 Männern und ≥ 14.2 Frauen pro 100.000 Einwohner. Bereits an den Inzidenzwerten ist erkennbar, dass das weibliche Geschlecht bei den Schilddrüsenkarzinomen meist mindestens doppelt so häufig betroffen ist als das männliche. Betrachtet man die Sterberate für Deutschland im Jahr 2020, so gab die WHO 0,32 Männer und 0,34 Frauen pro 100.000 Einwohner an. Somit zeigt ist die Mortalitätsrate gegenüber der Inzidenz nicht nur signifikant geringer, sondern auch weitestgehend geschlechterübergreifend konstant. (s. Tabelle 2.1, (16))

Tabelle 2.1: Inzidenz- und Mortalitätsrate der Schilddrüsenkarzinome weltweit und in Deutschland nach Geschlecht. Angaben pro 100.000 Einwohner im Jahr 2020. Eigene Darstellung modifiziert aus CANCER TODAY der Global Cancer Observatory (WHO). (16)

	Inzidenz			Mortalität		
	Männer	Frauen	Beide	Männer	Frauen	Beide
Weltweit	3,1	10,1	6,6	0,35	0,5	0,43
Deutschland	3,2	7,5	5,3	0,32	0,34	0,33

Trotz der weitgreifenden Daten von GLOBOCAN, sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass die Erfassung der Krebsdaten besonders in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen begrenzt sind (16).

Da sich die Datenerfassung dieser Arbeit auf die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz bezieht, wird im Folgenden genauer auf die Fallzahlen in Deutschland eingegangen.

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Institutes (RKI) gab es in Deutschland im Jahr 2019 234.925 Frauen und 267.730 Männer mit einer Krebsneuerkrankung. Somit lag die Inzidenz für beide Geschlechter in Deutschland bei 502.655 Erkrankten. In demselben Jahr starben in Deutschland daran 43.198 Patienten¹. Hiervon anteilig lag das Schilddrüsenkarzinom bei einer Inzidenz von insgesamt 5.784 Fällen und einer Mortalität von 158 Verstorbenen (s. Tabelle 2.2, (1)).

Tabelle 2.2: Geschlechterspezifische Inzidenz- und Mortalitätsfallzahlen aller Krebserkrankungen sowie anteilig für Schilddrüsenkrebs in Deutschland 2019. Eigene Darstellung modifiziert aus dem ZfKD. (1)

Geschlecht	Inzidenz Krebserkrankung	Mortalität Krebserkrankung	Mortalität/Inzidenz (%)	Inzidenz Schilddrüsenkrebs	Mortalität Schilddrüsenkrebs	Mortalität/Inzidenz (%)
Weiblich	234.925	23.319	9,9	3.954	123	3,1
Männlich	267.730	19.879	7,4	1.830	35	1,9
Gesamt	502.655	43.198	8,5	5.784	158	2,7

Betrachtet man die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome im Verlauf, gab es im Jahr 2018 in Deutschland etwa 6.200 Neuerkrankungen, davon anteilig ca. 1.930 Männer

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Diese Personenbezeichnung bezieht sich auf alle Geschlechter, sofern nicht anders kenntlich gemacht.

und 4.270 Frauen. In den Jahren 1999 bis 2018 stieg die Inzidenz zu Beginn kontinuierlich an und stagnierte in den letzten Jahren. Demgegenüber nahm die Mortalitätsrate im gleichen Zeitraum stetig ab (17).

Die allgemeine Erkrankungsrate von bösartigen Schilddrüsentumoren bleibt in etwa konstant, was man aus den Werten des Statistischen Bundesamtes entnehmen kann. Demnach waren von 2010 bis 2019 in Deutschland im Durchschnitt jährlich etwa 19.650 Patienten betroffen. Im Gegensatz zu den oben genannten Daten von „Krebs in Deutschland“, blieb laut Statistischem Bundesamt im Zeitraum von 2010 bis 2019 die Sterberate weitestgehend beständig, bei einem Durchschnitt von etwa 700 Patienten pro Jahr (18).

Betrachtet man diese Angaben genauer, lag in Deutschland 2019 die Sterberate der bösartigen Neubildung der Schilddrüse bei insgesamt 737 Patienten. Dies unterteilt sich in 311 Männer und 426 Frauen. Die männlichen Altersgruppen von 75 bis <80 Jahren und von 80 bis <85 Jahren weisen mit jeweils einer Anzahl von 53 Patienten die höchste Anzahl an Sterberaten auf. Bei dem weiblichen Geschlecht liegt das Maximum der Sterblichkeit mit 92 Patientinnen in der Altersgruppe 80 bis <85 Jahren. 72 Patientinnen starben im Alter von 85 bis <90 (18). Im Vergleich dazu lag nach Angaben des Robert Koch Institutes das mittlere Alter für Neuerkrankungen 2018 für Frauen bei 51 und für Männer bei 56 Jahren (17).

Die oben genannten Fallzahlen deuten auf eine gute Prognose des Schilddrüsenkarzinoms hin. Dies bestätigt sich, wenn man die relative 5-Jahres- sowie 10-Jahres-Überlebensrate für Deutschland im Jahr 2018 betrachtet. Ersteres liegt für Frauen bei 95% und für Männern bei 91%. Auch die 10-jahres-Überlebensrate bleibt im Vergleich dazu weitestgehend konstant, mit 94% bei Frauen und 88% bei Männern. Dies lässt sich unter anderem auch damit erklären, dass Schilddrüsenkrebs meist in einem frühen Stadium entdeckt wird. (17, 19) Darüber hinaus zeigt sich eine sehr gute Prognose für die an Schilddrüsenkarzinomen erkrankten Kinder. Hier liegt die 20-Jahre-Überlebensrate bei 90% (20).

2.2 Ätiologie der Schilddrüsenkarzinome

Die Entstehung eines malignen Schilddrüsentumors ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Als gesicherter initiierender Risikofaktor gilt die umweltbedingte ionisierende Strahlenbelastung. Besonders risikobelastet sind hierbei Kinder, da die Schilddrüse in jungem Alter strahlenempfindlicher ist als die eines Erwachsenen. Die Strahlenbelastung und somit auch das Risiko für die Erkrankung an Schilddrüsenkrebs steigen beispielsweise durch eine Strahlentherapie, bei der die Schilddrüse im exponierten Bereich liegt. (1, 17) Die Latenzzeit für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms beträgt in diesem Fall 5-30 Jahre (21).

Ein weiterer Risikofaktor ist die Aufnahme von radioaktivem Jod. Nach der Atomkatastrophe durch das Reaktorunglück in Tschernobyl 1986 verzeichnete sich durch die angestiegene Strahlenexposition sowie durch die Aufnahme von radioaktivem Jod eine erhöhte Schilddrüsenkarzinomrate. In den strahlenbelasteten Sowjetrepubliken stieg die absolute Summe an Schilddrüsenmalignomen bei Kindern und Jugendlichen von 2-5 Erkrankten pro Jahr von 1986 bis 1988 auf 59-79 Fälle pro Jahr zwischen 1991 und 1993. Den Großteil bildeten hier Kinder unter 6 Jahren, die aus dem stark strahlenexponierten Jodmangelgebiet Gomel stammten. Die Mehrzahl dieser Tumore wurden auf das papilläre Schilddrüsenkarzinom zurückgeführt und zeigten invasives Wachstum sowie Multifokalität. (17, 21)

Ebenfalls einen Einfluss hat das Vorhandensein einer Knotenstruma oder eines Schilddrüsenadenoms. Diese Erkrankungen sind zwar benigne, erhöhen aber das Risiko an einem Karzinom zu erkranken. (17) Außerdem wird beispielsweise von einem erhöhten Risiko bei einer Erkrankung an Morbus Basedow durch die Anregung des Tumorstwachstums ausgegangen (21). Auch Jodmangel wird mit Schilddrüsenkrebs in Verbindung gebracht. Es wurde beobachtet, dass bei Jodsupplementierung in Jodmangelgebieten das Verhältnis vom follikulären zum papillären Schilddrüsenkarzinom (s. Kapitel 2.3) sinkt. Unbekannt ist jedoch, ob die Jodsupplementierung einen Einfluss auf die Gesamtrate des Schilddrüsenkrebses hat. (11, 17)

Betrachtet man die einzelnen Subtypen der Schilddrüsenkarzinome (s. Kapitel 2.3), so haben diese teilweise spezifische Einflussfaktoren auf ihre Entstehung. Bei dem papillären Schilddrüsenkarzinom geht man vor allem von der Strahlenbelastung als Ursache aus. Man vermutet aber auch einen Einfluss durch Fettleibigkeit, Diabetes, Rau-

chen, Alkoholkonsum, Nitrate und Jodüberschuss in der Nahrung sowie eine genetische Komponente (11, 17). Besonders die unzureichende Jodzufuhr hat einen großen Effekt auf die Entstehung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms, während die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung das Risiko zwar erhöht, aber nicht in so hohem Maße wie bei dem papillären (11, 17). Betrachtet man das medulläre Schilddrüsenkarzinom, so konnte kein Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und der Entstehung des Tumors festgestellt werden, doch besitzen hier etwa ein Fünftel der Erkrankten autosomal-dominante genetische Veränderungen (11, 17). Bei dem gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom kann Jodmangel eine Ursache sein, während Strahlenbelastung keinen Einfluss darauf hat. Die Ätiologie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist bisher noch ungewiss (11, 17).

Darüber hinaus ging aus einer Metaanalyse von 27 Studien mit insgesamt 76.281 Patienten hervor, dass das Karzinomrisiko bei Patienten mit einem Schilddrüsenknoten oder einer Struma steigt, wenn ebenfalls eine Autoimmunthyreoiditis vorliegt. Die Risikosteigerung lag je nach Diagnoseverfahren bei einem Faktor von 1,27-2,37. (22) Auch stellt sich ein Zusammenhang mit der Immunerkrankung Morbus Basedow fest. Bei einer Analyse aus sieben Studien mit über 2500 Patienten mit Morbus Basedow ergab sich nach operativer Behandlung eine Prävalenz für ein Schilddrüsenkarzinom von 11,5%. (23)

Ob die Ernährung und Lebensweise sowie die Umwelteinflüsse einen Effekt auf die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms haben ist bisher nicht sicher belegt. Ebenfalls ist noch nicht geklärt, wieso Frauen häufiger erkranken als Männer. (17)

2.3 Histologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Die Erkrankungen der Schilddrüse werden im klinischen Alltag primär als Struma bezeichnet. Allgemein wird von einer Struma gesprochen, wenn eine Vergrößerung über den geschlechtsspezifischen Normwert bzw. wenn eine Knotenbildung vorliegt. Diese Knoten können malignen Ursprungs sein und werden dann als Schilddrüsenkarzinome bezeichnet. (24)

Die Weltgesundheitsorganisation wird international als Standard für die histopathologische Klassifizierung von Tumoren angesehen. Im Jahr 2017 und zuletzt im Jahr 2022 veröffentlichte sie die vierte bzw. fünfte Auflage der Klassifikation von Endokrinen Tumoren, die ebenfalls die histologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome und -adenome enthält. (2-4, 11)

Nach der fünften Auflage der WHO von 2022 kann die Entstehung von Schilddrüsentumoren epithelialen Follikelzell-abgeleiteten und nicht-epithelialen C-Zell-abgeleiteten Ursprungs sein. Weitere Formen sind die gemischten medullären und follikulären Zellkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome der Schilddrüse, Schilddrüsentumore mit unklarer Histogenese, Thymustumoren innerhalb der Schilddrüse und Embryonale Schilddrüsenneoplasmen. (2, 3)

Die epitheliale Differenzierung ist am häufigsten und wird in benigne, niedrig-Risiko und maligne Neoplasmen unterteilt. Die benigne Form umfasst das follikuläre Schilddrüsenadenom, die follikuläre noduläre Erkrankung der Schilddrüse, das follikuläre Schilddrüsenadenom mit papillärer Architektur und das onkozytäre Adenom der Schilddrüse (2, 3).

Bei den niedrig-Risiko Neoplasmen gliedern sich nicht-invasive follikuläre Schilddrüsenneoplasmen mit papillarähnlichen Kernmerkmalen (engl. non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP), Schilddrüsentumore mit ungewissem Malignitätspotenzial (engl. thyroid tumors of uncertain malignant potential, UMP) und hyalinisierende trabekuläre Tumore (engl. hyalinizing trabecular tumor, HTT). Die UMP können follikuläre Tumore mit ungewissem Malignitätspotenzial (engl. follicular tumor of uncertain malignant potential, FT-UMP) und gut differenzierte Tumore mit ungewissem Malignitätspotenzial (engl. well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, WDT-UMP) sein (2, 3). Diese Grenztumore liegen morphologisch und klinisch zwischen den benignen und malignen epithelialen Schilddrüsentumoren und haben das Potential Metastasen zu bilden, jedoch in geringer Inzidenz (3).

Die epithelialen Tumore mit maligner Follikelzellendifferenzierung gliedern sich in sechs Subtypen: in das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (engl. follicular thyroid carcinoma, FTC), das invasiv-bekapselte papilläre Schilddrüsenkarzinom der follikulären Variante (engl. invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma, IEFVPTC), das papilläre Schilddrüsenkarzinom (engl. papillary thyroid carcinoma, PTC), das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (engl. oncocytic carcinoma of the thyroid, OCA), die hochgradigen Follikelzell-abgeleiteten Karzinome (engl. high-grade follicular-derived carcinoma, HGFDTTC) und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (engl. anaplastic thyroid carcinoma, ATC). Die hochgradigen Follikelzellkarzinome werden weiter unterteilt in gering differenzierte (engl. poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTTC) und differenzierte hochgradige Schilddrüsenkarzinome (engl. differentiated high-grade thyroid carcinoma, DHGTC). (s. Tabelle 2.3, (2, 3))

Weist ein Schilddrüsentumor einen malignen nicht-epithelialen C-Zell-abgeleiteten Ursprung auf, spricht man von einem medullären Schilddrüsenkarzinom (engl. medullary thyroid carcinoma, MTC), (s. Tabelle 2.3, (2, 3)).

Zur Übersicht wurden die Follikelzell-abgeleiteten und C-Zell-abgeleiteten Neoplasmen in der Tabelle 2.3 zusammengefasst. Die weiteren Tumore (gemischt medulläre und follikuläre Zellkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome der Schilddrüse, Schilddrüsentumore mit unklarer Histogenese, Thymustumoren innerhalb der Schilddrüse und Embryonale Schilddrüsenneoplasmen, s. Kapitel 2.3, (3)) werden aufgrund des Schwerpunktes der Arbeit auf dem FTC in entsprechender Tabelle nicht aufgeführt.

Tabelle 2.3: Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumore der Follikelzell-abgeleiteten und C-Zell-abgeleiteten Neoplasmen mit Abkürzungen und englischer Bezeichnung. Eigene Darstellung modifiziert von der WHO Klassifikation Tumore endokriner Organe 2022 (2-4).

Schilddrüsentumore	Englische Bezeichnung	Abkürzung
Follikelzell-abgeleitete Neoplasmen		
Benigne		
Follikuläre noduläre Erkrankung	Thyroid follicular nodular disease	FND
Follikuläres Schilddrüsenadenom	Follicular thyroid adenoma	FA
Follikuläres Schilddrüsenadenom mit papillärer Architektur	Follicular thyroid adenoma with papillary architecture	FA-P
Onkozytäres Adenom	Oncocytic adenoma of the thyroid	OA
Niedrig-Risiko		
Nicht-invasives follikuläres Neoplasma mit papillarähnlichen Kernmerkmalen	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	NIFTP
Schilddrüsentumore mit ungewissem Malignitätspotenzial	Thyroid tumors of uncertain malignant potential	UMP
Follikulärer Tumor mit ungewissem Malignitätspotenzial	Follicular tumor of uncertain malignant potential	FT-UMP
Gut differenzierter Tumor mit ungewissem Malignitätspotenzial	Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential	WDT-UMP
Hyalinisierender trabekulärer Tumor	Hyalinizing trabecular tumor	HTT
Maligne		
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	Follicular thyroid carcinoma	FTC
Invasiv bekapseltes papilläres Schilddrüsenkarzinom der follikulären Variante	Invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma	IEFVPTC
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	Papillary thyroid carcinoma	PTC
Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom	Oncocytic carcinoma of the thyroid	OCA
Hochgradige Follikelzell-abgeleitete Karzinome	High-grade follicular-derived carcinomas	HGFDTC
Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Poorly differentiated thyroid carcinoma	PDTC
Differenziertes hochgradiges Schilddrüsenkarzinom	Differentiated high-grade thyroid carcinoma	DHGTC
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinoma	ATC
C-Zell-abgeleitete Neoplasmen		
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Medullary thyroid carcinoma	MTC

Betrachtet man die Verteilung der histopathologischen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland von 2019-2020 wird deutlich, dass das FTC und PTC am häufigsten vertreten sind. Das PTC hat einen Anteil von 76% bei Frauen und 66% bei Männern mit Schilddrüsenkrebs. Die Inzidenz des FTC liegt für Frauen bei 10%, für

Männer bei 13% und ist somit das zweithäufigste der malignen Schilddrüsentumore. Seltener vertreten sind das MTC und ATC mit durchschnittlich 6% bzw. 3% für beide Geschlechter (s. Abbildung 2.3, (5)). Für die in Abbildung 2.3 dargestellten Verteilungen der Schilddrüsenkarzinome verwendete das Robert Koch Institut die WHO Klassifikation Endokriner Tumore aus dem Jahr 2017 (11).

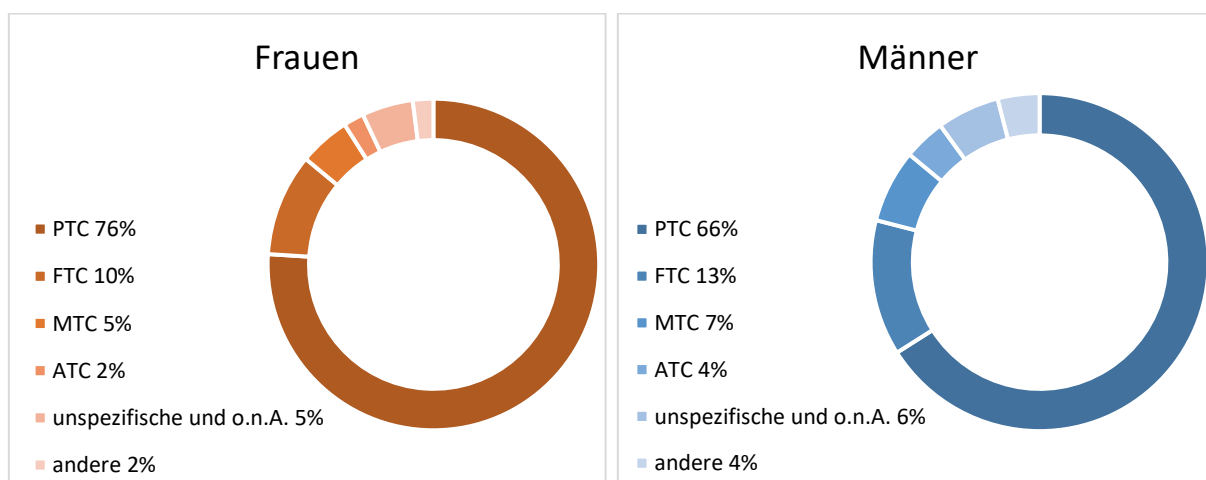


Abbildung 2.3: Geschlechterspezifische Verteilung des Schilddrüsenkarzinoms nach histologischen Subtypen nach der WHO Klassifikation Endokriner Tumore 2017 (11) in Deutschland 2019-2020. Eigene Darstellung nach dem ZfKD (5).

Im Folgenden wird auf einige der oben genannten Schilddrüsenkarzinome eingegangen, wobei lediglich das FTC als Schwerpunkt dieser Arbeit ausführlich beschrieben wird.

2.3.1 Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom gehört zu den epithelialen Schilddrüsentumoren mit maligner Follikelzellendifferenzierung. Mit seinem Anteil von 10-13% in Deutschland im Jahr 2019-2020 ist das FTC, nach dem PTC, das zweithäufigste der Schilddrüsenkarzinome (s. Kapitel 0, s. Abbildung 2.3, (2, 5)).

Als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines FTC gilt eine unzureichende Jodzufuhr. Dies bestätigt sich auch durch die Beobachtung, dass bei einer Jodsupplementierung in Jodmangelgebieten das Verhältnis von FTC zu PTC sinkt. Darüber hinaus wird die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung mit einem erhöhten Risiko für ein FTC angesehen, auch wenn dieser Faktor für die Entstehung eines PTC wesentlich bedeutender ist (s. Kapitel 0). (11)

Makroskopisch betrachtet sind die Läsionen in der Regel solitär-bekapselt, zeigen fokale Blutungen und können eine Größe von einem bis hin zu mehreren Zentimetern

erreichen. Seltener sind FTC mit einer Größe unter einem Zentimeter. Liegen besonders große Tumore vor, können diese zu Dyspnoe und Dysphagie führen. (11, 25)

Man spricht von einem follikulären Karzinom, wenn zwei histologische Hauptkriterien erfüllt sind. Einerseits die Entartung der Follikelepithelzellen und andererseits deren Invasion in die Tumorkapsel und/oder in das Gefäßsystem. Zwar zeigt das FTC wie das PTC die pathologische Vermehrung der Follikelzellen, aber nicht die für das PTC typischen zytologischen Merkmale. Genauer bedeutet dies die Abwesenheit von nukleären und zytologischen Auffälligkeiten sowie von Psammonkörpern (s. Kapitel 2.3.2). Auffällig ist eine mikrofollikuläre Architektur, die der des follikulären Adenoms ähnelt. Die Ähnlichkeit zwischen dem follikulären Karzinom und dem follikulären Adenom erschwert die präoperative Diagnostik sehr. Weder die Feinnadelaspiration noch molekulare Analysen grenzen die beiden Tumoren eindeutig voneinander ab. Differentialdiagnostisch wird von einem Karzinom ausgegangen, wenn eine Kapsel-, Nachbarwebes- und/oder Angioinvasion vorliegt. Eine Gefäßinvasion liegt dann vor, wenn Venen von Tumorgewebe betroffen sind, unabhängig ihrer Größe oder Lage. Diese Kriterien lassen sich weitestgehend erst postoperativ histologisch diagnostizieren und stellen deshalb den/die Chirurgen/Chirurgin vor Herausforderungen. (Kapitel 2.6, (7, 11, 24, 26))

Ehemalig wurde u.a. eine oxyphile Variante des FTC beschrieben. Nach der Aktualisierung der Klassifikation der WHO 2017 wurde dieser Tumor erstmals als eigenständiger Tumor angesehen und als Hürthle-Zell-Karzinom bezeichnet. Die neue Klassifikation aus dem Jahre 2022 gab dem Tumor nun die Bezeichnung des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms (OCA, s. Kapitel 2.3, (4, 11)). Charakteristisch für diesen Tumor sind die azidophilen/eosinophilen Zellen. Dies bedeutet, sie sind mittels saurem Farbstoff anfärbbar, was auf die hohe Anzahl an Mitochondrien und eosinophiler Granula zurückzuführen ist. Des Weiteren zeigen die Zellen einen deutlichen Nukleolus. (11, 25) Diese Variante spricht überwiegend nicht auf die Radiojodtherapie (s. Kapitel 2.7.4) an, da sie am Jodstoffwechsel nicht teilnimmt, was in den meisten Fällen eine schlechtere Prognose zur Folge hat. (24)

Das FTC metastasiert vorwiegend hämatogen und selten bzw. eher in fortgeschrittenen Stadien lymphogen. Vom minimalinvasiven Subtyp metastasieren 15% der Fälle, während das breit-invasive zu 80% metastasiert. Besonders das Knochenmark und die Lunge sind davon betroffen. Aber es wurden auch Gehirn-, Leber- und seltener

Hautmetastasen beobachtet. In 7-20% der Fälle treten Knochenmetastasen auf, die sich meist still verhalten, aber auch Schmerzen verursachen können. (11, 24, 27, 28)

Das gehäufte Auftreten von Knochenmetastasen zeigt sich beispielweise in einer retrospektiven Studie aus Seoul, Südkorea. Hier wurden von 1985-2004 Patienten mit einem DTC untersucht. Von den 132 Patienten, denen ein FTC diagnostiziert wurde, hatten 9 Knochenmetastasen. Somit lag die Rate von Knochenmetastasen bei 6,8%. Die PTC haben im Gegensatz dazu eine Häufigkeit von 0,4% (13 von 3.154 Patienten). Von diesen gesamt 22 Patienten gaben 12 Patienten keine Symptome der Knochenmetastasen an. (29)

Generell kann davon ausgegangen werden, dass das follikuläre Karzinom eine höhere Mortalitätsrate aufweist als das papilläre. Die Prognose des FTC ist von vielen Faktoren abhängig, unter anderem von den Subtypen des FTC (Vgl. Kapitel 2.4.1 und Kapitel 2.8). Beispielweise liegt die 10-Jahres-Überlebensrate der minimalinvasiven Form des FTC mit entsprechend empfohlener Therapie bei ca. 90%. Im Gegensatz dazu hat das grob-invasive FTC eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50%. (7, 28)

2.3.2 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom

Mit einem Anteil von 66-76% ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom das häufigste der Schilddrüsenmalignome (s. Abbildung 2.3, (5)). Es wird von der WHO als „maligner epithelialer Tumor mit Nachweis einer Follikelzellendifferenzierung und unverwechselbaren Zellmerkmalen definiert“ (11). Die Follikelzellendifferenzierung äußert sich durch das Wachstum von Papillen, die gerade und verzweigt bzw. dicht und locker gepackt imponieren können. Die histologischen Zell- und Kernabnormalitäten beziehen sich neben Größen- und Formveränderungen auf die typischen Milchglaskerne. Diese erscheinen hell, rundlich, vergrößert und mit länglichen Rillen. In etwa 50% der Tumorzellen werden eingelagerte Psammonkörper gefunden. Makroskopisch präsentiert sich das PTC derb mit unscharf konturierten Rändern, ggf. Kalzifikationen und einem Durchmesser von durchschnittlich 2-3cm. (11, 26)

Das PTC gilt als invasiv und ist in 20% der Fälle multifokal. In 10% der Fälle zeigen sich Rezidive, meist einhergehend mit Lymphknoten- und Lungenbeteiligung. Das PTC weist überwiegend eine regionale lymphogene Metastasierung, die seltenen hämatogenen Metastasen betreffen am häufigsten die Lunge. (11)

Betrachtet man die Überlebensraten des PTC, liegen diese für 5 Jahre bei 96%, für 10 Jahre bei 93% und für 20 Jahre bei >90%. Die Mortalitätsrate beträgt 1-6,5%. Die gute

Prognose verschlechtert sich durch verschiedenste Risikofaktoren wie das Patientenalter >45 Jahre bei Erstdiagnose, eine Tumorgöße von mehr als 3-4cm, ein ausge dehntes und extrathyroidales Tumorwachstum und bestehenden Fernmetastasen (11). Laut Katoh et al. wirkt sich auch das Vorhandensein von Angioinvasion sowie eine gering differenzierte Histologie negativ auf die Prognose aus (25). Darüber hinaus haben auch die o.g. Varianten des PTC einen jeweils spezifischen Einfluss auf die Prognose (30).

2.3.3 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom machte in Deutschland im Jahr 2019-2020 etwa 5-7% aller malignen Schilddrüsentumore aus und steht somit in der Häufigkeit hinter dem papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom (s. Abbildung 2.3, (5)). Das MTC geht von den C-Zellen aus und ist ein neuroendokriner Tumor, der Calcitonin und das Carcinoembryonale Antigen sezerniert. (31)

Das histologische Erscheinungsbild des MTC weist eine große Vielfalt auf, die das gesamte Spektrum der Schilddrüsenmalignome nachahmen kann. Dies ist u.a. auf die verschiedenen Varianten des MTC zurückzuführen (11). Es gibt neben der klassischen Form neun weitere Varianten des medullären Karzinoms, u.a. die papilläre, die follikuläre und onkozytäre Variante (11). Obwohl die Subtypen des MTC weniger Auswirkungen auf die Prognose haben, ist die Diagnose derer wichtig, um eine Verwechslung mit anderen Tumoren zu vermeiden. Überwiegend hat das MTC ein solides, lobuläres, trabekuläres oder inselförmiges Wachstumsmuster. Makroskopisch zeigt der graugelbe Tumor mit Durchmessern von 0,1cm bis zur Einnahme der gesamten Schilddrüse meist ein dennoch indolentes Wachstum (11). Klinisch werden erhöhte Calcitonin-Konzentrationen im Blut beobachtet. Das MTC kommt zu etwa 80% sporadisch vor und hat zu ca. 20% einen familiären Ursprung. Während die sporadische Variante ein mittleres Erkrankungsalter von 40-60 Jahren aufzeigt, betrifft das familiäre MTC meist jüngere Menschen im Alter von 35 Jahren. Darüber hinaus werden bei dem MTC häufig genetische Mutationen beobachtet. (11, 25, 31)

Auch das MTC hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65-90% und einer 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 45-85% eine gute Prognose. Diese variiert jedoch stark je nach Krankheitsstadium, Patientenalter bei Erstdiagnose, TNM-Stadium sowie dem Vorhandensein von Metastasen. Bei etwa 75% der Patienten mit klinisch palpablem

MTC werden zervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. (11) Darüber hinaus haben 15-20% der Patienten Fernmetastasen bei Erstdiagnose, womit sich die 10-Jahres-Überlebensrate auf 10-40% reduziert (31).

2.3.4 Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) hat einen Anteil von 2-4% an den malignen Schilddrüsentumoren in Deutschland im Jahr 2019-2020 (s. Abbildung 2.3, (5)). Der hoch aggressive Tumor geht von undifferenzierten follikulären Schilddrüsenzellen aus und gehört nach der WHO aus dem Jahr 2022 zu den malignen Follikelzell-abgeleiteten Schilddrüsenneoplasmen. Die Patienten erkranken üblicherweise in höherem Alter und Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. (4, 11)

Histologisch ähneln die hellen, pleomorphen Zellen des ATC den Osteoklasten und es kann in mehreren Variationen bzw. in Kombination derer auftreten (4, 11). Makroskopisch auffällig ist das weitreichende invasive Wachstum mit Eindringen in Nachbarstrukturen innerhalb von Wochen. In den meisten Fällen ist bei der Erstdiagnose bereits eine Infiltration von Karotisgefäßen, Larynx, Trachea und Oesophagus zu erkennen (4, 25). Dies erklärt die typischen klinisch auftretenden Symptome wie Dysphagie, Schmerzen und Atembeschwerden. Bei einem Drittel werden bei Erstdiagnose Fernmetastasen diagnostiziert, wovon Lunge, Knochen und Gehirn am häufigsten betroffen sind. (11, 25, 28, 30)

Laut Kato et al. macht das ATC trotz der geringen Erkrankungsrate an Schilddrüsenkarzinomen von etwa 2% dennoch etwa 40% der Gesamtmortalität der bösartigen Neubildung der Schilddrüse aus (25). Die Langzeitüberlebensrate des aggressiven Karzinoms ist gering und die Patienten weisen eine durchschnittliche Überlebensdauer von 6 Monaten nach der Erstdiagnose auf. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10-20%. (11, 25)

2.3.5 Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom

In der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2017 wird die Epidemiologie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PDTC) je nach Region von 0,3% (Japan) bis zu 4-6,7% (Europa) angegeben. (11)

Der von den follikulären Zellen ausgehende maligne Tumor zeigt eine geringe follikuläre Differenzierung und stellt sich morphologisch und verhaltenstypisch zwischen das anaplastische und die differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Das mittlere Alter bei

Erstdiagnose liegt zwischen 55 und 63 Jahren. Selten sind junge Patienten betroffen und wie auch bei den bereits genannten Schilddrüsenkarzinomen liegt der Verteilungsschwerpunkt beim weiblichen Geschlecht. (11, 30)

Histologisch finden sich viele unterschiedliche Erscheinungsbilder, beispielsweise das insuläre Karzinom, das sich durch Tumornester mit innen liegenden Follikelstrukturen aus kleinen und uniformen Zellen charakterisiert. Makroskopisch werden solide braungraue Tumore mit einer durchschnittlichen Größe von 5 cm dokumentiert (4, 11). Häufig wird bei dem invasiv wachsendem Tumor Angioinvasion (60-90%) und perithyroideale Weichgewebsbeteiligung (60-70-%) beobachtet. In 15-65% der Fälle treten lokale Lymphknotenmetastasen und in 40-70% Fernmetastasen auf, meist Lunge und Knochen betreffend. (11, 28)

Die Prognose des PDTC ist wesentlich geringer als die der follikulären, papillären und medullären Schilddrüsenkarzinome. Laut der American Thyroid Association (ATA) lag bei einer Untersuchung von 152 Patienten die an einem PDTC erkrankten die 5-Jahres-Überlebensrate bei 72% und nach 10 Jahren bei 46% (32). Bei der insulären Variante liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 25-35% (28). Die schlechte Prognose und Überlebenszeit von durchschnittlich 5 Jahren lässt sich unter anderem damit erklären, dass das PDTC nur wenig auf die Radiojodtherapie reagiert und Rezidive häufig nach den ersten 3 Jahren nach Erstdiagnose auftreten. (11)

2.4 Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Dieses Kapitel beinhaltet die Klassifikation und Gliederung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen, die TNM-Stadien und das Staging der UICC.

2.4.1 Histologische Subtypen nach WHO, ARP und ATA

Ein wichtiger Faktor für die Therapiewahl und Prognose ist die Unterteilung des FTC in seine histologischen Subtypen. Die Klassifikation erfolgt durch die WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs 2017 (11) bzw. 2022 (4), das American Registry of Pathology (dt. Amerikanisches Register für Pathologie, ARP) 2015 (33) und die American Thyroid Association (dt. Amerikanischer Schilddrüsenverband, ATA) 2016 (32).

Die WHO gliedert in der Klassifikation vom Jahr 2017 und 2022 das follikuläre Schilddrüsenkarzinom histologisch in drei Subtypen: das minimalinvasive (miFTC, engl.: minimally invasive FTC), bekapselt-angioinvasive (eaFTC, engl.: encapsulated angioinvasive FTC) und grobinvasive (wiFTC, engl.: widely invasive FTC) Karzinom (4, 11). Das miFTC weist alleinig Kapselinvasionen und somit keine Angioinvasion auf. Demgegenüber besitzt das eaFTC ausschließlich Gefäßeinbrüche, die in limitiert (<4 Gefäßeinbrüche) oder umfangreich (≥4 Gefäßeinbrüche) gegliedert werden können. Die breit-invasive Variante kennzeichnet sich durch die Ausbreitung in das Schilddrüsenparenchym und/oder das extrathyroidale Weichgewebe mit ausgedehnter vaskulärer Beteiligung. (4, 7, 8, 11)

Tabelle 2.4: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach der WHO (World Health Organisation) Classification of Tumors of Endocrine Organs vom Jahr 2017 und 2022 (4, 7, 8, 11).

Subtyp	Abkürzung	Histologische Merkmale
(1) Minimalinvasiv	miFTC	Alleinig Kapselinvasion
(2) Bekapselt-angioinvasiv	eaFTC	Alleinig Angioinvasion
a. Limitierte Angioinvasion (<4 Gefäßeinbrüche)		
b. Umfangreiche Angioinvasion (≥4 Gefäßeinbrüche)		
(3) Breit-invasiv	wiFTC	Kapsel- und Angioinvasion

Eine ähnliche Klassifikation erschien im Jahr 2015 von dem ARP (33). Hier wird das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in zwei Hauptgruppen gegliedert: in das minimalinvasive und das breit-invasive FTC. Der minimalinvasive Subtyp wird noch weiter gegliedert in „minimalinvasiv mit Kapselinvasion“, „minimalinvasiv mit limitierter Angioinvasion (<4 Gefäße)“ und „minimalinvasiv mit umfangreicher Angioinvasion (≥4 Gefäße)“.

(33)

Tabelle 2.5: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach dem ARP (American Registry of Pathology) aus dem Jahr 2015 (33).

Subtyp	Weitere Untergliederung
(1) Minimalinvasiv	a. mit Kapselinvasion b. mit limitierter Angioinvasion (<4 Gefäße) c. mit umfangreicher Angioinvasion (≥ Gefäße)
(2) Breit-invasiv	Keine

Die ATA definierte im Jahr 2016 eine weitere Klassifikation und unterteilt das FTC in drei Subtypen: das gut differenzierte FTC mit alleiniger Kapselinvasion, das bekapselt-minimalinvasive FTC mit geringer Angioinvasion und das weitreichend-angioinvasive FTC (s. Tabelle 2.6, (32)).

Tabelle 2.6: Klassifikation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in die histologischen Subtypen nach der ATA (American Thyroid Association) mit Risikostratifizierung aus dem Jahr 2016 (32).

Subtyp	Risikostratifizierung	Histologische Merkmale
(1) Gut differenziert mit Kapselinvasion	Niedrigrisiko	Alleinig Kapselinvasion, keine Angioinvasion
(2) Bekapselt-minimalinvasiv mit geringer Angioinvasion	Niedrigrisiko	Geringe, intrakapsuläre Gefäßinvasion; keine Kapselinvasion
(3) Weitreichend-angioinvasiv	Hochrisiko	>4 Gefäßeinbrüche oder extrakapsuläre Angioinvasion, mit/ohne Kapselinvasion

Das gut differenzierte FTC mit Kapsel- und ohne Gefäßinvasion gehört mit einer Rezidivrate von 0%-7% zu den „Low-Risk“-Tumoren. Bei dem bekapselt-minimalinvasiven FTC mit geringer Angioinvasion werden die Gefäßeinbrüche als „geringe Anzahl

von Herden, die auf intrakapsuläre Gefäße beschränkt sind“ definiert. Auch dieser Tumor hat eine niedrige Rezidivrate von 0%-5% und gehört laut ATA zu den Niedrigrisikotumoren. Demgegenüber steht das weitreichend-angioinvasive FTC mit mehr als vier Gefäßeinbrüchen oder extrakapsulärer Angioinvasion. Es wird als Hochrisikotumor angesehen, unabhängig davon, ob eine Kapselinvasion vorliegt. Ist die vaskuläre Invasion stark ausgeprägt, steigt das Risiko für Fernmetastasen auf bis zu 30%-55%. (32)

In dieser Arbeit wird die Klassifikation des FTC nach der WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs 2017 bzw. 2022 (4, 11) verwendet und somit im Folgenden von jenen Subtypen gesprochen, wie in Tabelle 2.4 beschrieben.

2.4.2 TNM-Klassifikation

Die internationale Vereinigung gegen Krebs (engl. Union for international cancer control, UICC) ruft seit 1950 internationale Komitees zusammen zur Klassifikation bösartiger Tumore. Im Jahr 2017 erschien unter Zusammenarbeit mit dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) die 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore. (34)

Das TNM-System bietet nicht nur den Klinikern Unterstützung bei der Behandlungsplanung, sondern gibt auch Hinweise auf die Prognose und ermöglicht die Auswertung der Behandlungsergebnisse sowie den Informationsaustausch. Dies trägt langfristig zur Erforschung von Krebserkrankungen bei. Die Einteilung in die organspezifischen Stadien erfolgt in erster Linie unter Berücksichtigung der anatomischen Ausbreitung. (34)

Zur Klassifikation verwendet die UICC drei grundlegende Elemente, die für jedes Organ individuell angepasst werden:

- 1) T Die anatomische Ausbreitung des Primärtumors
- 2) N Das Fehlen oder Vorhandensein sowie die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen
- 3) M Das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Diesen drei Komponenten werden Zahlen angefügt, die je nach Krebserkrankung eine definierte Bedeutung haben, um die Ausbreitung tumorspezifisch zu gliedern. Da die Befunde zusätzlich histopathologisch bestätigt werden sollten, gibt es ein klinisches sowie pathologisches TNM-Stadium. Hierfür werden Präfixe angefügt. Dem auf klinischer Diagnostik basierenden klinischen Befund wird ein „c“ (cTNM) vorgesetzt. Die

pathologische Klassifikation, die eine histopathologische Untersuchung erfordert, erhält als Präfix ein „p“ (pTNM). (34)

Die TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkrebses setzt die histopathologische Diagnosesicherung in die verschiedenen Schilddrüsenkarzinome voraus. Die UICC gliedert diese in das PTC (einschließlich der follikulären Variante), FTC (eingeschlossen des onkozytären Karzinoms), MTC, PDTC und UTC. Die Ausbreitung des Primärtumors wird bestimmt durch die klinischen Untersuchungen, Endoskopie, bildgebenden Verfahren und die postoperative histopathologische Klassifikation. Die im Folgenden beschriebene TNM-Klassifikation der Schilddrüse bezieht sich gleichermaßen auf das PTC, FTC, onkozytäre Karzinom, PDTC und das UTC. (s. Tabelle 2.7-Tabelle 2.9, (34))

Bei der Schilddrüse stimmen laut UICC die klinischen cT- und cN-Befunde mit den histopathologischen pT- und pN-Kategorien überein, weshalb diese gemeinsam aufgeführt werden. Die Gliederung des T-Stadiums wird in Tabelle 2.7 und des N-Stadium in Tabelle 2.8 beschrieben.

Tabelle 2.7: T-Stadien für Schilddrüsenkrebs nach der UICC 8. Auflage 2017. Hierbei wird das cT- und pT-Stadium zusammengefasst. (34)

T-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm mit Begrenzung auf die Schilddrüse
T1a	- Größte Tumorausdehnung ≤ 1 cm
T1b	- Größte Tumorausdehnung > 1 cm bis ≤ 2 cm
T2	Größte Tumorausdehnung > 2 cm bis ≤ 4 cm mit Begrenzung auf die Schilddrüse
T3	Größte Tumorausdehnung > 4 cm mit Begrenzung auf die Schilddrüse oder Tumor mit extrathyroidaler Ausbreitung in die Muskulatur (M. sternohyoideus, M. sternothyroideus oder M. omohyoideus)
T3a	- Größte Tumorausdehnung > 4 cm mit Begrenzung auf die Schilddrüse
T3b	- Tumor jeglicher Größe mit extrathyroidaler Ausbreitung in die Muskulatur (M. sternohyoideus, M. sternothyroideus oder M. omohyoideus)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion in eine oder mehrere der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus, N. recurrens
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis

Die UICC verwendet bei der Unterteilung in die N-Stadien die Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom nach Robbins et al. (35). Eine weitere Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten erfolgt durch Dralle et al., die sich wie folgt aufbaut: Kompartiment I (bestehend aus Ia zervikozentral rechts und Ib zervikozentral links), Kompartiment II (zervikolateral rechts), Kompartiment III (zervikolateral links) und Kompartiment IV (bestehend aus IVa oberes infrabrachiocephales Mediastinum rechts und IVb oberes infrabrachiocephales Mediastinum links) (36). Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Klassifikation nach Dralle et al. von 1994 verwendet.

Tabelle 2.8: N-Stadien für Schilddrüsenkrebs nach der UICC 8. Auflage 2017. Hierbei wird das cN- und pN-Stadium zusammengefasst. (34, 35)

N-Stadium	
NX	Die regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1a	Lymphknotenmetastasen in Level VI (d.h. in den prä- und paratrachealen, eingeschlossen präalaryngealen Lymphknoten) oder in den oberen mediastinalen Lymphknoten
N1b	Lymphknotenmetastasen in anderen uni-, bi- oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV oder V nach Robbins et al. (35)) der in retropharyngealen Lymphknoten
pN0	Sind die entnommenen Lymphknoten, die der üblichen Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten nicht entsprechen, tumorfrei, so soll pN0 klassifiziert werden: Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten

Die Vorgehensweise zur Klassifizierung des cM-Stadiums beinhaltet die klinische Untersuchung und ggf. bildgebende Verfahren, eine pM-Klassifikation wird nicht aufgeführt. Da alleinig die klinische Untersuchung ausreichend ist, sollte auf die Bezeichnung MX im Allgemeinen verzichtet werden, da dies eine unzureichende klinische Diagnostik bedeuten würde. Die M-Klassifizierung gliedert sich wie in Tabelle 2.9 beschrieben.

Tabelle 2.9: M-Stadium für Schilddrüsenkrebs nach der UICC 8. Auflage 2017. Es wird alleinig die cM-Stadieneinteilung verwendet. (34)

M-Stadium	
cMX	Das Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
cM0	Keine Fernmetastasen vorhanden
cM1	Fernmetastasen vorhanden
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

Die in dieser Arbeit verwendeten TNM-Klassifikationen beziehen sich auf die 8. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumore der UICC (34). Klassifiziert wurde immer der initiale Primärtumor bei Erstdiagnose mit histopathologischer Diagnosesicherung. Als Fernmetastasenrezidiv angesehen wurden alle Tumorformationen, die mehr als sechs Monate nach der totalen Thyreoidektomie festgestellt wurden.

2.4.3 Gliederung der Tumorstadien

Obwohl die TNM-Klassifikation es ermöglicht, die anatomische Ausdehnung des Tumors zu beschreiben, haben auch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Prognose der Krebserkrankung. Hierfür wurde von der UICC und dem AJCC die Einteilung in die tumorspezifischen Stadien eingeführt. Bei Schilddrüsenkrebs wird der Faktor des histologischen Subtyps zusätzlich berücksichtigt und für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, also das FTC und PTC, eine eigene gemeinsame Stadiendefinition eingeführt.

Weitestgehend lässt sich sagen, dass die Tumore bei den Patienten ≥ 55 Jahren mit Beschränkung auf das Ursprungsorgan in die Stadien I oder II klassifiziert werden. Bei einer ausgedehnten lokalen Ausbreitung, besonders mit Beteiligung der Lymphknoten, werden die Tumore den Stadien II bis IVA zugeordnet. Sind Fernmetastasen vorhanden, wird der Tumor in das Stadium IVB eingeordnet. Liegt das Patientenalter unter 55 Jahren wird der Tumor immer in Stadium I eingeteilt, außer es liegen Fernmetastasen vor, wodurch der Tumor dann in Stadium II klassifiziert wird. (34, 37)

Im Rahmen vorliegender Arbeit wurde diese Stadieneinteilung nicht verwendet. Zur Vervollständigung wird die Einteilung in die Tumorstadien nach dem UICC und AJCC in Tabelle 2.10 beschrieben (34, 37). Für die Einteilung in die histologischen Subtypen s. Kapitel 2.3.

Tabelle 2.10: Einteilung der Tumorstadien differenzierter Schilddrüsenkarzinome (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom) nach dem UICC und AJCC. Eigene Darstellung modifiziert aus (34, 37).

Alter	Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
<55 Jahre	Stadium I	Jedes T	Jedes N	M0
	Stadium II	Jedes T	Jedes N	M1
≥55 Jahre	Stadium I	T1a, T1b, T2	N0	M0
	Stadium II	T3	N0	M0
		T1, T2, T3	N1	M0
	Stadium III	T4a	Jedes N	M0
	Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

2.5 Genetischer Hintergrund

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kann über eine BRAF V600E-Mutation mittels Feinnadelaspiration meist präoperativ bestätigt werden und eine RET/PTC-Mutation begünstigt das Auftreten eines PTC (8, 38). Demgegenüber sind die genetischen Veränderungen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms weniger gut beschrieben. Darüber hinaus liegen die am häufigsten vorhandenen Genveränderungen des FTC ebenfalls bei dem follikulären Adenom vor, was somit eine definitive Unterscheidung zum Karzinom verhindert (8, 38).

Das FTC hat im Vergleich zum PTC eine signifikant höhere Anzahl an numerischen Chromosomenanomalien mit einer Rate an zytogenetischen Veränderungen von 65% (11, 39, 40). Bei 20% pro Chromosomenarm ist ein Heterozygotieverlust erkennbar, während dies bei 6% des follikulären Adenoms und bei 2,5% des PTC gegeben ist (11, 39, 40). Die am häufigsten vertretenen Mutationen im follikulären Schilddrüsenkarzinom sind RAS-Punktmutationen und PAX8-PPAR γ -Genfusionen, die auch im follikulären Adenom zu finden sind (8, 11, 38, 39).

Bei der RAS-Punktmutation sind drei Gene involviert: H-RAS, K-RAS und N-RAS (38-40). Mit einem Vorhandensein in 15% bis 40% der FTC ist eine N-RAS-Mutation am verbreitetsten (38). Diese Gene kodieren für Proteine, die sich an der Zellmembran befinden und bei der Signalkaskade der Tyrosinkinase- und G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mitwirken. Durch eine Mutation tritt eine Aktivierung der nachgeschalteten Signalwege auf (38-40).

Diese RAS-Punktmutationen sind in 18-52% der FTC und in 24-53% der follikulären Adenome vertreten (38, 40). Die RAS-positiven FTC zeigen unterschiedliche Invasivitäten, eine Häufigkeit im fünften Lebensjahrzehnt, im Vergleich zu den Tumoren ohne Mutation eine größere Tumorausdehnung sowie werden sie mit einer Erhöhung des Metastasierungspotenzials und der Sterblichkeit assoziiert (38, 40). Aufgrund von Hinweisen, dass die RAS-positiven Adenome anfällig sind für eine maligne Entartung, wird bei der RAS-Punktmutation eine Adenom-Karzinom-Sequenz vermutet (39). In diesen Fällen könnte bei den Patienten trotz prämaligen Stadiums mittels einer chirurgischen Entfernung ein malignes Voranschreiten verhindert werden (39).

Als Teil der Paired-Box-Transkriptionsfaktoren ist PAX8 (Paired-Box-Gene-8) für die physiologische Entwicklung und Differenzierung der Schilddrüse notwendig (40-42). Es steuert die Expression schilddrüsenpezifischer Gene, beispielsweise dieser, die

für Thyreoglobulin, die Schilddrüsenperoxidase und den Natriumjod-Symporter kodieren (41, 42). PPAR γ (engl. peroxisome proliferator-activated receptor gamma) reguliert den Fettstoffwechsel, ist entzündungshemmend und zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass es ein Tumorsuppressorgen sein könnte (41, 42).

Eine PAX8-PPAR γ -Genfusion entsteht durch eine Translokation der Chromosomen 2 und 3, indem eine PAX8-Mutation zu einer Fusion mit PPAR γ führt (41, 42). Durch diese genetische Veränderung entstehen Fusionsproteine und PPAR γ verliert seine Funktion einer wachstumshemmenden Kontrolle (41, 42). Eine PAX8-PPAR γ -Genfusion liegt bei 30-35% der FTC vor (41, 42). Charakteristisch für diese genetische Veränderung ist ein jüngeres Patientenalter, eine häufigere Gefäßinvasion und einer offensichtlich invasiven Histologie² (11, 40).

Trotz Vorhandensein von mRNA-Expressionsanalysen mehrerer schilddrüsenassoziiertter Gene gibt es keinen molekularen Marker für eine zuverlässige präoperative Differenzierung vom follikulären Adenom zum Karzinom (8). Aufgrund dessen muss bei der Planung der chirurgischen Strategie auf die klinischen Risikofaktoren ausgewichen werden (8).

² „Overtly invasive histology“: laut Nikiforova et al. (35) vollständig oder teilweise abgekapselte Tumore mit mehreren (mindestens drei, typischerweise mehr als fünf) Bereichen mit Kapsel- und Gefäßinvasion mit Beschränkung auf die Schilddrüse. Die kapsuläre Invasion zeigt sich als breite Ausdehnung durch die Tumorkapsel und die Angioinvasion findet sich meist in mehreren konsekutiven Blutgefäßen.

2.6 Diagnostik

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom äußert sich überwiegend als szintigraphisch „kalter Knoten“, weshalb das prominenteste Symptom der körperlichen Untersuchung ein schmerzloses Wachstum von einem bis zu mehreren Zentimetern ist (11). Bei großen Tumoren können durch das lokale Wachstum entstandene Verdrängungssymptome auftreten, wie beispielsweise Dysphagie, Dyspnoe, Druckempfindungen oder Stimmchwäche (11). Ist der Tumor bereits unbemerkt in einem so fortgeschrittenen Stadium, dass Metastasen vorliegen, können Knochenfrakturen oder Knoten in der Lunge als initiales Symptom erkennbar sein. In diesen Fällen wird der Tumor in der Schilddrüse meist sekundär, nach der pathologischen Aufarbeitung der Metastase, entdeckt (6, 11).

Zur Beschreibung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird, wie auch bei dem PTC, die Sonographie als wichtige bildgebende Methode verwendet: eine nicht-invasive, kostengünstige und leicht zugängliche Methode, deren Qualität jedoch vom Bediener abhängig ist (43).

Aufgrund sehr ähnlicher sonographischer Merkmale liefert auch der Ultraschall keine definitive Abgrenzung vom follikulären Adenom zu Karzinom (43). Jedoch deuten laut Sillery et al. folgende Merkmale auf das Vorhandensein eines follikulären Karzinoms hin: eine größere Tumorausdehnung (mittlere Größe: FTC = 11,75 mL, Adenom = 5,95 mL), ein hohes Patientenalter (mittleres Patientenalter: FTC = 59,5 Jahre, Adenom = 46,5 Jahre), das männliche Geschlecht (Anteil Männer: FTC = 50%, Adenom = 19,2%), das Fehlen eines sonographischen Halos³ und zystischer Veränderungen und ein hypoechogenes Erscheinungsbild (43).

Weiterhin kann die Sonographie dafür verwendet werden, Patienten mit Malignitätsverdacht für eine Feinnadelpunktion (Abk. FNP) zu selektieren, diese zu planen und gezielt durchzuführen (44). Da der Ultraschalluntersuchung und der damit verbundenen Risikobeurteilung eine so zentrale Rolle zugesprochen wird, hat die European Thyroid Association (Abk. ETA) Leitlinien zur Ultraschall-Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten erstellt (44).

³ Halo: Ein Halo umgibt als dünner Rand verminderter Echogenität die Neoplasie und wird meist als Darstellung der Tumorkapsel angesehen. Eine intakte Kapsel ist ein Merkmal zur Unterscheidung vom follikulären Adenom zum follikulären Karzinom.

Diese Leitlinien wurden in dem evidenzbasierten Klassifikationsschema European Thyroid Imaging and Reporting Data System, kurz EU-TIRADS, zusammengefasst und umfassen standardisierte Berichte, Definitionen unterschiedlicher Risikoeinschätzungen für Malignität und die Indikationen für eine FNP, um somit die Reproduzierbarkeit und die Kommunikation der Ergebnisse zu verbessern (44).

Weitere Klassifikationssysteme sind die KwakTIRADS- und ACR-TIRADS-Klassifikationen, wobei laut Schenke et al. nach letzterer Klassifikation häufiger eine FNP durchgeführt wird als bei den anderen (45).

Ist ein szintigraphisch „kalter Knoten“ und die Indikation nach o.g. Klassifikationsschema gegeben, so ist die Feinnadelpunktion eine diagnostische Methode zur Beurteilung der Morphologie des Tumors (46). Liegt ein hyperfunktioneller, autonomer Knoten („heißer Knoten“) vor, so wird von einer FNP abgeraten, da autonome Adenome meist follikuläre Strukturen aufweisen (46).

Obwohl die FNP eine häufig verwendete Methode ist, stellt sich die Zytologie einerseits als „schwierig und fehleranfällig“ heraus (46). Andererseits gibt es auch hier keine eindeutige Unterscheidung zwischen benigner und maligner follikulärer Neoplasie. Dies lässt sich unter anderem damit begründen, dass eine durch die FNP entdeckte follikuläre Neoplasie allein nicht ausreichend für eine Diagnose eines FTC ist, da die Grenze von follikulärem Adenom zu Karzinom bei einer Kapsel- bzw. Angioinvasion gesetzt wird, was bei einer FNP nicht herausgefunden werden kann (6, 8, 11, 46).

Ein Vorteil der FNP ist die geringe Komplikationsrate mit dem Vorhandensein von milden Schmerzen bei 8,9% der Patienten, von Blutungen bei 0,3-2,3% und von wenigen Berichten über Metastasenstreuungen entlang des Nadelkanals (47).

Aufgrund der zentralen, aber auch herausfordernden Rolle der FNP bezieht sich die ETA auf ein nach Cibas und Ali et al. standardisiertes Klassifikationsschema, das sogenannte Bethesda System (48, 49). Diese Klassifikation ermöglicht eine standardisierte Terminologie, erleichtert die Kommunikation zwischen den Behandlern, gibt das Malignitätsrisiko für bestimmte Diagnosen an und verringert die mit der FNP verbundene Fehleranfälligkeit (49).

Das Bethesda System besteht aus sechs diagnostischen Kategorien, die die Histologie der FNP beschreiben (s. Tabelle 2.11, (48, 49)). Die Gliederung der Ergebnisse nach der ersten Kategorie bezeichnen sich als „nicht-diagnostisch, alleinig zystische Flüssigkeit“, die zweite gliedert „benigne“ (48, 49).

Besonders relevant für eine Orientierung zwischen Adenom und Karzinom sind die Kategorien drei „Atypie bzw. follikuläre Läsion von unbestimmter Signifikanz“ (engl. „atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)“) und vier „follikuläre Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie“ (engl. „follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN)“), während die fünfte Kategorie den „Verdacht auf Malignität“ und die sechste „maligne“ beschreibt (s. Tabelle 2.11, (6, 48, 49)).

Tabelle 2.11: Bethesda System (USA) der ETA nach Cibas et al., Klassifikationsschema der Feinnadelpunktion für Schilddrüsenkarzinome (48, 49).

Bethesda System (USA)	
I	Nicht-diagnostisch, alleinig zystische Flüssigkeit (engl.: Non-diagnostic; cystic fluid only)
II	Benigne
III	Atypie bzw. follikuläre Läsion von unbestimmter Signifikanz (engl.: atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance (AUS/ FLUS))
IV	Follikuläre Neoplasie / Verdacht auf follikuläre Neoplasie (engl.: follicular neoplasm / suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN))
V	Verdacht auf Malignität (engl.: suspicious of malignancy)
VI	Maligne

Mileva et al. beschreiben in einer Auswertung von 112 Knoten mit der Bethesda Kategorie III in 105 Patienten ein Ergebnis von 35 malignen (31,2%) und 77 benignen (68,8%) Tumoren. Bei den bösartigen Tumoren lag der Anteil von PTC bei 58,1% und von FTC bei 3,2%. Das follikuläre Adenom hatte einen Anteil von 50% bei den benignen Tumoren (50). Dass lediglich ein Drittel der Tumore, denen die Kategorie III des Bethesda Systems zugeschrieben wurde, Malignität aufwiesen, bestätigt die Problematik einer eindeutigen Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom (50).

Da die präoperative Diagnose zwischen follikulärem Adenom und dem FTC nicht eindeutig gestellt werden kann, kann zusätzlich während der Schilddrüsenoperation ein intraoperativer Schnellschnitt (intraoperativer Gefrierschnitt, engl. frozen section) durchgeführt werden (8). Jedoch liefert auch dieser lediglich eine zusätzliche Orientierung zu den bisherigen diagnostischen Methoden und keine definitive Unterscheidung

zwischen den beiden Tumorentitäten. Dies ist der Fall, da der Schnellschnitt die Beurteilung einer diagnosestellenden Angio- und Kapselinvasion nicht ermöglicht (7, 8). Dementsprechend kann eine eindeutige Charakterisierung der follikulären Neoplasie in benigne und maligne und die entsprechenden Subtypen des FTC erst postoperativ mittels Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebeschnitt erfolgen (7, 8). Dies setzt eine Hemithyreoidektomie mit Komplementierungsoperation voraus, es sei denn es liegen bereits eindeutige, klinische Hinweise für ein Karzinom vor, beispielsweise das Vorhandensein von Metastasen (7, 8). Dennoch kann eine intraoperative Schnellschnittzytologie von Vorteil sein, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen und um sicherzustellen, dass es sich um eine follikuläre Neoplasie und nicht um eine andere Tumorentität handelt (6-8).

Weitere diagnostische Methoden für Schilddrüsentumore sind die Untersuchung auf genetische Veränderungen (s. Kapitel 2.5), die Radionuklidzintigraphie und das PET/CT. Diese Methoden werden aufgrund der Vollständigkeit lediglich erwähnt, da sie für die Datenerhebung vorliegender Arbeit nicht verwendet wurden.

Aufgrund des Fehlens einer eindeutigen präoperativen Methode zur Diagnosestellung eines FTC, muss bei der Einschätzung des Malignitätspotentials und der damit verbundenen Behandlungsstrategie auf die klinischen Risikofaktoren, unter Berücksichtigung der gegebenen präoperativen Diagnostik, ausgewichen werden (7). Die klinischen Risikofaktoren sind eine große Tumorausdehnung, das Vorhandensein von Metastasen und ein hohes Patientenalter (7).

2.7 Therapie und Behandlungsmethoden

In diesem Kapitel werden die Therapie und die entsprechenden Behandlungsmethoden des follikulären Schilddrüsenkarzinoms beschrieben. Dabei wird auf die chirurgische Herausforderung aufgrund der eingeschränkten prä- und intraoperativen Diagnostik und auf die Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften bzgl. der Schilddrüsenresektion, der Lymphknotendissektion und der postoperative Radiojodtherapie eingegangen.

2.7.1 Chirurgische Herausforderung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Wie bereits in Kapitel 2.6 beschrieben, ist eine eindeutige prä- und intraoperative Diagnostik des FTC nur eingeschränkt möglich. Dies stellt den Chirurgen vor die Herausforderung, dass bei der Schilddrüsenoperation die Dignität, von der das strategische Vorgehen abhängt, noch nicht bekannt ist (7, 8). Dieses Dilemma kann mit einem zweizeitigen Operationsvorgehen gelöst werden, indem der initialen diagnostischen Operation ggf. eine Komplettierungsoperation je nach Dignität folgt (7, 8). Der initiale Eingriff muss so gestaltet werden, dass für den Fall eines postoperativen Malignitätsnachweises bereits intraoperativ ein Ausgangspunkt geschaffen wird, der eine möglichst risikoarme abschließende Operation ermöglicht (6-8).

Die Komplettierungsoperation definiert sich hierbei je nach Ausmaß des primären Eingriffs. Dementsprechend kann die Operation eine einseitige Rest-Lobektomie der noch nicht resezierten Schilddrüsenseite oder eine Restthyreoidektomie nach subtotaler Thyreoidektomie sein (51). Liegen Lymphknotenmetastasen vor, so kann die Komplettierungsresektion auch mit einer kompartment-orientierten, therapeutischen Lymphknotendissektion kombiniert werden (51).

Die Autoren F. Weber und H. Dralle betrachteten im Vergleich mehrerer Studien die Komplikationsrate bei primärer totaler Thyreoidektomie und zweizeitiger Komplettierungsoperation. Hierbei wurde das Vorhandensein einer passageren Hypokalzämie und passageren Parese, einer permanenten Hypokalzämie und permanenten Parese sowie eines Hämatoms aufgeführt (51).

Bei Sena et al. (52) und Li et al. (53) ergab sich eine vergleichbare Komplikationsrate zwischen primärer totaler Thyreoidektomie und zweizeitiger Komplettierungsoperation in o. g. Betrachtungspunkten. Im Vergleich hierzu zeigt sich bei den Autoren Muller et

al. (54) und Glockzin et al. (55) eine partiell höhere Komplikationsrate bei der Komplettierungsoperation gegenüber der primär totalen Thyreoidektomie. Die aufgeführten Publikationen beziehen sich im Einzelnen jedoch nicht alleinig auf das FTC, sondern auf die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, somit des PTC und FTC gemeinsam.

Unter Betrachtung der o. g. Studien führten F. Weber und H. Dralle auf, dass „in erfahrenen Händen Komplettierungsoperationen sicher durchgeführt werden [können], so dass letztendlich die Operationsentscheidung im Wesentlichen vom individuell-onkologischen Risiko des Tumors bestimmt wird“ (51).

Um die Komplikationsrate jedoch niedrig zu halten, sollte laut Weber et al. die zeitliche Orientierung des Komplettierungseingriffs gezielt gewählt werden (51). Ist die ipsilaterale Seite miteingeschlossen, sollte die Operation innerhalb von vier Tagen postoperativ stattfinden, um Operationsrisiken zu vermeiden. Falls dies nicht möglich ist, sollte ein Intervall von drei Monaten gewählt werden, da die Verzögerung der Operation innerhalb dieses Zeitraums zu keinem onkologischen Nachteil führt. Im Gegensatz dazu sollte eine zeitnahe Komplettierung erfolgen, wenn bei der primären Operation die Tumorsektion unvollständig war. Ist lediglich die kontralaterale Seite vom Komplettierungseingriff betroffen, gibt es keine Hinweise für ein erhöhtes Komplikationsrisiko (51).

Im Allgemeinen sollte zur Risikoverringerung bei dem Schilddrüseneingriff ein intraoperatives Neuromonitoring (IONM) des N. laryngeus recurrens durchgeführt werden. Bei dem IONM wird eine intraoperative visuelle Darstellung und weitreichende Funktionskontrolle des N. laryngeus recurrens durch Stimulation des N. vagus ermöglicht (56).

2.7.2 Operative Behandlungsempfehlungen

Ist der Malignitätsnachweis gegeben und der histologische Subtyp bekannt, kann das weitere Vorgehen entschieden werden. Hierfür haben die verschiedenen Fachgesellschaften Leitlinien erstellt und die Behandlungsstrategien den entsprechenden Subtypen und Risikomeerkmalen zugeordnet.

Die Fachgesellschaften und das Jahr der Veröffentlichung der entsprechenden Leitlinien listen sich wie folgt: Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK, engl.: German Association of Endocrine Surgeons) 2013 (57), British Thyroid Association (BTA) 2014 (58), European Society of Endocrine Surgeons (ESES) 2014 (59), American Thyroid Association (ATA) 2016 (32), Italian Thyroid Association (AIT) 2018

(60), European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 (61), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 (62) / 2022 (63).

Die Unterschiede zwischen den Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften ergeben sich aus dem sich ständig weiterentwickelten Wissens- und Kenntnisstand. Im Folgenden werden die operativen Behandlungsempfehlungen der Leitlinien der CAEK, BTA, ATA und ESES zur Übersicht in Tabelle 2.12 aufgeführt und die Unterschiede bzw. Merkmale der Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften für die Schilddrüsenresektion, Lymphknoten-Dissektion und Radiojodtherapie beschrieben. Bei den Behandlungsempfehlungen sollte bedacht werden, dass die Gesellschaften, die vor dem Jahr 2017 veröffentlichten, eine Adaption an die aktuelle Version der Subtyp-Klassifikation der WHO 2017 (11) und 2022 (4) erfolgte.

Tabelle 2.12: Operative Behandlungsempfehlungen des FTC der Fachgesellschaften entsprechend den Subtypen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nach der WHO 2017 (11) und 2022 (4). CAEK = Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, BTA = British Thyroid Association, ATA = American Thyroid Association, ESES = European Society of Endocrine Surgeons, LKD = Lymphknotendissektion, LK = Lymphknoten, ND = Neck-Dissection, RJT = Radiojodtherapie, V.a. = Verdacht auf.

Gesellschaft	miFTC alleinig Kapselinvasion	eaFTC bekapselt-angioinvasiv	wiFTC breit-invasiv
CAEK 2013 (57)	Hemithyreoidektomie / Thyreoidektomie bei multinodalen Knoten	Thyreoidektomie	Thyreoidektomie
Keine prophylaktische/therapeutische LKD bei prä- o. intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen (Resektionsausweitung je nach Lokalisation).			
Radiojodtherapie (RJT) bei Angioinvasion (unabhängig der Anzahl) und bei dem wiFTC.			
BTA 2014 (58)	Hemithyr./Thyreoidektomie, wenn Risikofaktoren gegeben sind: Alter >45 Jahre, LK-/Fernmetastasen, breit-invasiver Histologie, Angioinvasion, Größe >4cm. ⁴	Thyreoidektomie	Thyreoidektomie
Keine prophylaktische/therapeutische LKD bei prä- oder intraoperativem Nachweis von LK-Metastasen (bei V.a. LK-Beteiligung, FNP o. Gefrierschnitt vor therapeutischer LKD).			
Keine RJT bei: Größe <1cm, Uni-/Multifokalität, miFTC ohne Angioinvasion, keine Kapselinvasion. RJT-Indikation, wenn einer der folgenden Kriterien gegeben: Tumorgöße >4cm, jede Tumorgöße bei extrathyroidaler Ausbreitung, Fernmetastasen. Unsichere RJT-Indikation, wenn einer der folgenden Kriterien gegeben: große Tumorgöße, extrathyroidale Ausbreitung, breit-invasive Histologie, multiple LK-Beteiligung, große Größe beteiligter LK, hohes Verhältnis positiver zu negativen LK, extrakapsuläre LK-Beteiligung.			
ESES 2014 (59)	Hemithyr./Thyreoidektomie, wenn Risikofaktoren gegeben sind: Alter >45 Jahre, LK-/Fernmetastasen, Angioinvasion, Größe >4cm. ⁴	Thyreoidektomie	Thyreoidektomie
Keine prophylaktische/therap. LKD bei prä- oder intraoperativem Nachweis von LK-Metastasen.			
RJT-Indikation, wenn folgende Kriterien gegeben: Tumorgöße >4cm, Alter > 45 Jahre, extensive Angioinvasion, synchrone/metachrone Metastasen, positive LK, Rezidiv bei Follow-Up.			
ATA 2016 (32)	Lobektomie (Niedrig- bis Mittelrisiko: unifokal, <4cm, keine extrathyroidale Ausbreitung, keine LK-Metastasen) / Subtotale bzw. totale Thyreoidektomie ⁵	Subtotale / totale Thyreoidektomie (Hochrisiko: >4 Gefäße mit Angioinvasion, rechtfertigt aggressiveres Vorgehen)	Subtotale / totale Thyreoidektomie
Keine prophylaktische/therapeutische LKD bei prä- oder intraoperativem Nachweis von LK-Metastasen: Level VI-ND bei klinisch zentraler LK-Beteiligung mit totaler Thyreoidektomie, laterale ND bei Biopsie-bestätigten lateralen LK-Metastasen.			
RJT bei Hochrisiko DTC, wenn: Größe >4cm, extrathyroidaler Ausbreitung, Lokal-/Fernmetastasen, Alter >45 Jahre, kontralaterale Knoten, Bestrahlung im Hals-Kopf-Bereich, familiäres DTC.			

⁴ An dieser Stelle wird angemerkt, dass folgende Risikofaktoren ein miFTC ausschließen: Angioinvasion, breit-invasive Histologie. Ein Auftreten von LK-/Fernmetastasen ist bei dem miFTC selten.

⁵ Wenn die Gesamtstrategie eine RJT inkludiert; bilaterale Operation bei Tumoren zwischen 1-4cm mit Risikofaktoren: Alter >45 Jahren, kontralaterale Knoten, Bestrahlung im Hals-Kopf-Bereich, familiäres DTC (aufgrund geplanter RJT, erleichterter Follow-Up-Strategie, V.a. bilaterale Erkrankung).

Die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK, (56)) stützt sich bei der Wahl der Schilddrüsenresektion primär auf das histologische Erscheinen des FTC. So empfiehlt die CAEK-Fachgesellschaft beim miFTC eine Hemithyreoidektomie, bei einem miFTC mit multiplen bilateralen Knoten eine totale Thyreoidektomie, unabhängig von Risikofaktoren. Bei dem eaFTC und wiFTC wird zu einer totalen Thyreoidektomie geraten. Diese Empfehlungen stützen sich darauf, dass Metastasen bei dem wiFTC wesentlich häufiger sind als bei dem miFTC und bei dem miFTC meist nur bei initialer Fernmetastasierung auftraten (57). An dieser Stelle sollte bedacht werden, dass das miFTC sich durch das Fehlen einer Angioinvasion kennzeichnet und bei Vorhandensein von Fernmetastasen ggf. eine richtige Diagnostik hinterfragt werden kann.

Die BTA (58) und ESES (59) raten bei dem miFTC zu einer Hemithyreoidektomie. Liegen jedoch Risikofaktoren vor (Tumorgröße >4 cm, Alter >45 Jahre, Lymphknoten-/Fernmetastasen, Angioinvasion), so wird eine totale Thyreoidektomie empfohlen. Wie auch die CAEK schlagen die BTA und ESES bei einem eaFTC und wiFTC eine totale Thyreoidektomie vor (58, 59).

Im Vergleich dazu unterteilt die ATA die Risikofaktoren in Niedrig-/Mittel- und Hochrisikogruppen und orientiert hieran sowie an der Tumorgröße die Therapieempfehlung (32). Eine Hemithyreoidektomie empfiehlt die ATA bei einem miFTC mit Niedrig-/Mittelrisiko (unifokal, <4 cm, keine extrathyroidale Ausbreitung, keine LK-Metastasen). Zu einer subtotalen oder totalen Thyreoidektomie bei einem miFTC wird geraten, wenn die Gesamtstrategie eine RJT inkludiert oder eine Tumorgröße von 1 cm bis 4 cm in Kombination mit Risikofaktoren vorliegt (Alter > 45 Jahre, kontralaterale Knoten, Bestrahlung im Hals-Kopf-Bereich, familiäres DTC), entweder aufgrund einer geplanten RJT, einer dadurch erleichterten Follow-Up-Strategie oder einem Verdacht auf eine bilaterale Erkrankung. Bei Vorliegen von eaFTC und wiFTC empfiehlt die ATA eine subtotale oder totale Thyreoidektomie, wobei eine Angioinvasion bei mehr als vier Gefäßen ein aggressiveres Vorgehen rechtfertigt (32).

Somit ist die Basis der Behandlungsempfehlungen von BTA, ATA und ESES das Vorhandensein von klinischen und histologischen Risikofaktoren sowie die Einteilung in eine Tumorgröße unter oder über 4 cm. Liegt die Tumorgröße über 4 cm, raten alle drei Fachgesellschaften zu einer totalen (und ggf. subtotalen (ATA, (32))) Thyreoidektomie (s. Tabelle 2.12).

2.7.3 Lymphknotendissektion

Die American Academy of Otolaryngology entwickelte eine Unterteilung der Halslymphknoten nach Robbins in sieben Level (64). Die Lymphknotengruppe des Level Ia liegt submental, die Gruppe Ib submandibulär. Die kraniojugulären Lymphknoten werden dem Level II (unterteilt in IIa und IIb), die mediojugulären Lymphknoten dem Level III und die kaudojugulären Lymphknoten dem Level VI zugeordnet. Die Lymphknoten des lateralen Halsdreiecks werden auch Accessoriusgruppe genannt und gehören dem Level V (unterteilt in Va und Vb) an. Die Lymphknoten des Level VI sind das vordere Kompartiment und liegen parapharyngeal, retropharyngeal und praetracheal im vorderen Halsdreieck (64).

Eine zentrale Lymphknotendissektion (zentrale Neck-Dissection) besteht aus der Ausräumung des Levels VI, bei der lateralen Neck-Dissection werden die Lymphknoten aus den Level II-IV entfernt. Wird trotz fehlendem präoperativem (klinisch, radiologisch) oder intraoperativem Nachweis einer Lymphknotenbeteiligung dennoch eine Neck-Dissektion durchgeführt, so spricht man von einer prophylaktischen Lymphknotendissektion. Eine therapeutische Lymphknotendissektion beinhaltet die Resektion von Lymphknoten, die entweder durch eine präoperative klinische Untersuchung, eine radiologische Bewertung oder eine intraoperative Inspektion und Palpation als pathologisch eingestuft werden (65).

Die Fachgesellschaften führen in ihren Leitlinien keine Behandlungsempfehlung zu einer prophylaktischen Lymphknotendissektion auf, da aufgrund der primär hämatogenen Metastasierung des FTC eher Fernmetastasen einen entscheidenden Prognosefaktor darstellen, im Gegensatz zu Lymphknotenmetastasen. Zu einer therapeutischen Lymphadenektomie raten jedoch alle Fachgesellschaften, wenn ein prä- o. intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen gegeben ist (s. Tabelle 2.12, (32, 57-59)).

Darüber hinaus gibt die CAEK eine Ausweitung der therapeutischen Resektion je nach Lokalisation der Lymphknotenmetastasen an und empfiehlt eine zentrale Lymphadenektomie, wenn sich während eines Eingriffs ein Schilddrüsenkarzinom bestätigt, da im intraoperativen Schnellschnitt eine definitive Unterscheidung zwischen der follikulären Variante des PTC und einem FTC nur eingeschränkt möglich ist (57). Die BTA argumentiert bei einem Verdacht auf eine Lymphknotenbeteiligung die Prüfung auf

Notwendigkeit einer therapeutischen Lymphknotendisektion mittels FNP oder intraoperativem Gefrierschnitt (58). Die ATA empfiehlt eine zentrale Lymphadenektomie (Level IV) bei Patienten mit klinisch involvierten zentralen Lymphknoten in Kombination mit einer totalen Thyreoidektomie. Liegen durch eine Biopsie bestätigte Lymphknotenmetastasen vor, so sollte laut ATA eine zentrolaterale Lymphadenektomie durchgeführt werden (32). (s. Tabelle 2.12)

2.7.4 Postoperative Radiojodtherapie

Bei der postoperativen Radiojodtherapie (RJT) wird gezielt I^{131} als Natrium-Iodid systemisch appliziert. Da die Schilddrüse sowie die Schilddrüsenkarzinome Jod speichern, kann durch dieses Verfahren eine selektive Bestrahlung (empfohlen bei Aktivitäten zwischen 1 und 3,7 GBq) durchgeführt werden. Diese Therapie dient der vollständigen Eliminierung von verbliebenem Schilddrüsen- bzw. Schilddrüsentumorgebe nach der operativen Versorgung und ist somit eine adjuvante Therapie zur chirurgischen Resektion. Somit ermöglicht erst die Durchführung einer totalen Thyreoidektomie eine postoperative Radiojodtherapie, weshalb eine geplante RJT bei der chirurgischen Strategiewahl bedacht werden sollte (66, 67).

Die CAEK rät bei Vorliegen einer Angioinvasion, unabhängig der Anzahl an betroffenen Gefäßen, und/oder eines wiFTC zu einer postoperativen RJT (57). Die BTA (58) sieht keine Indikation zur RJT, wenn der Tumor kleiner als 1cm ist, uni-/multifokal, minimalinvasiv ohne Angioinvasion und ohne Kapselinvasion bzw. extrathyroidalem Wachstum. Eine unsichere Indikationsstellung gibt die BTA bei dem Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Kriterien an: große Tumorgöße, extrathyroidales Wachstum, breit-invasive Histologie, multiple und extrakapsuläre Lymphknotenbeteiligung und große Größe derer sowie eine hohe Rate von positiven zu negativen Lymphknoten. Definitiv zu einer RJT wird geraten, wenn eine Tumorgöße von mehr als 4 cm, eine weitreichende extrathyroidale Ausbreitung und Fernmetastasen gegeben sind (58). Die ESES stellt die Indikation zu einer RJT bei älteren Patienten (>45 Jahre), einer Tumorgöße von über 40 mm, extensiver Gefäßinvasion, dem Vorhandensein von synchronen oder metachronen Fernmetastasen, positiven Lymphknoten und einem Lokalrezidiv (59). Die ATA gibt die Empfehlung zu einer RJT, wenn ein Hochrisiko-DTC (bspw. ein eaFTC mit mehr als 4 Gefäßinvasionen), eine Tumorgöße von mehr als 4 cm, eine weitreichende extrathyroidale Ausbreitung, Lokal-/Fernmetastasen, ein Patientenalter von mehr als 45 Jahren, kontralaterale Schilddrüsenknoten, eine Kopf-Hals-Bestrahlung oder ein familiäres DTC vorliegen (32). (s. Tabelle 2.12)

Die European Thyroid Association (ETA) veröffentlichte im Jahr 2022 einen Konsensus zu der Frage, was die Indikationen für eine postoperative RJT bei DTC sind. Hierbei orientierte sich die ETA an der Risikoklassifizierung der ATA und kam zu dem Ergebnis, dass die Entscheidung zur RJT auf der Grundlage der individuellen Risikostratifizierung getroffen werden sollte (32). Demnach sollte eine RJT bei Patienten mit vorhandenen Prognosefaktoren für tumorspezifische Todesfälle bzw. Rezidive und bei Patienten der Hochrisikogruppe durchgeführt werden. In der Niedrig-/Mittelrisikogruppe kann eine RJT je nach den individuellen Risikofaktoren angezeigt sein (68).

Neben den o.g. Fachgesellschaften wurde auch von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) eine Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) im Jahr 2015 veröffentlicht. Bei der Frage, ob eine ablative Radioiodtherapie beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion empfehlenswert ist, betonte die DGN, dass bei diesem Tumor eine totale Thyreoidektomie onkologisch nicht unbedingt indiziert ist und deshalb im Falle von vorhandenem Rest-Schilddrüsengewebe keine RJT empfohlen wird. Die DGN beruft sich jedoch auf eine Studie, die auch bei dem miFTC ohne Angioinvasion eine niedrige Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie tumorassoziierten Todesfällen angibt. Aufgrund dessen bildet die Gesellschaft das Fazit „Nach totaler Thyreoidektomie kann die ablative Radioiodtherapie beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion durchgeführt werden“ (66). An dieser Stelle sollte beachtet werden, dass diese S1-Leitlinie nicht interdisziplinären Ursprungs ist und es diesbezüglich durchaus andere bspw. oben genannte Sichtweisen gibt.

2.7.5 Patientenaufklärung

Vor Therapiebeginn muss der Patient bei einem klinischen Verdacht auf ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom und/oder einem FNP-Ergebnis der Bethesda Klassifikation III bis IV über die eingeschränkte prä- und intraoperative Diagnostik (s. Kapitel 2.6) und die damit verbundene initial-diagnostische und ggf. darauffolgende Komplettierungsoperation aufgeklärt werden. Besonders sollte festgehalten werden, dass eine definitive Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und Karzinom und die Subtypisierung FTC erst durch eine postoperative Pathologie eindeutig möglich ist. Dem Patienten muss hierbei klar sein, dass die Entscheidung zum Strategiewechsel (bspw. von einer Hemithyreoidektomie zur totalen Thyreoidektomie) auch intraoperativ getroffen werden kann, wenn sich neue Befunde während der Operation ergeben. Diese Befunde können eine Angioinvasion, lokale Lymphknotenmetastasen, extrathyroidale

Ausbreitung und Multifokalität sein. Darüber hinaus muss aufgeklärt werden, dass das weitere therapeutische Vorgehen erst nach bestätigter Pathologie entschieden werden kann. (6, 7, 57)

2.8 Prognose

Die Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben der verschiedenen Krebserkrankungen sind vielfältig. Die UICC (69) erstellte für die verschiedenen Tumore der Organe jeweils ein Prognosefaktoren-Gitter. Die Faktoren werden danach gegliedert, ob sie als essenziell, zusätzlich oder neu/vielversprechend angesehen werden. Dabei wurde sich bei den „essenziellen Faktoren“ nach den jeweiligen Leitlinien orientiert und dienen als wichtiges Element zur Therapiewahl und -entscheidung. Für die ehemals gegliederten differenzierten Schilddrüsenkarzinome (FTC und PTC, nach WHO 2017) wurde ein gemeinsames Prognosefaktoren-Gitter erstellt. In der Tumor-bezogenen Kategorie liegen die Schwerpunkte bei dem TNM-Stadium, dem Thyreoglobulin-Wert nach der Behandlung, der Lokalisation der Metastasen sowie dem genetischen und molekularen Profil. Alter und Geschlecht werden als Wirt-bezogene Prognosefaktoren berücksichtigt. Ob ein Residualtumor, d.h. ein Resttumor nach der Behandlung vorhanden ist, wird durch die zusätzliche R-Kategorie beschrieben und stellt einen wichtigen umweltbezogenen Prognosefaktor dar. Des Weiteren wird in dieser Kategorie das Ausmaß der Resektion bei der Operation, die Jod-Ablation und das Vorhandensein endemischer Struma aufgeführt (s. Tabelle 2.13, (34, 69, 70)).

Tabelle 2.13: Prognosefaktoren-Gitter für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (das FTC und PTC) nach der UICC (69).

Kategorie	Prognosefaktoren Tumorbezogen	Wirtbezogen	Umweltbezogen
Essenziell	Extrathyroidale Ausbreitung (T-Status), M-Status, Thyreoglobulin nach Behandlung	Alter	Residualtumore: R0-2
Zusätzlich	N-Status, Lokalisation der Metastasen, BRAF-V600E-Mutation	Geschlecht	Ausmaß der Resektion, Jod-Ablation, Endemische Struma
Neu/vielversprechend	Molekulares Profil		

Wie auch bei dem Prognosegitter der UICC wird in der Literatur das follikuläre Schilddrüsenkarzinom häufig mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom zusammengefasst (bspw. Park et al. (9)).

Doch es gibt wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Tumorentitäten. Nicht nur in der Häufigkeit und der Histopathologie hat das FTC ein anderes Auftreten als

das PTC (S. Kapitel 2.12.3.1), sondern auch hinsichtlich der Prognose. Das FTC zeigt eine niedrigere tumorspezifische Überlebensrate bzw. eine höhere tumorspezifische Mortalitätsrate und ein aggressiveres Verhalten als das PTC (und die folliculäre Variante des PTC). Aufgrund der primär hämatogenen Metastasierung werden häufiger Fernmetastasen bei dem FTC als bei dem primär lymphogen-metastasierendem PTC festgestellt (10, 71). Neben der tumorspezifischen Prognose zeigen sich auch deutliche Unterschiede bei den Prognosefaktoren zwischen FTC und PTC (72). Darüber hinaus lässt sich das PTC präoperativ diagnostizieren, während die prä- und intraoperative Diagnostik des FTC deutlich eingeschränkt ist (s. Kapitel 2.6, (8)). Diese unverkennbaren Unterschiede zwischen dem folliculären und papillären Karzinom verlangen eine separate Betrachtung beider.

Neben der TNM-Klassifikation der AJCC (s. Kapitel 2.4.2, (37)), erstellten verschiedene Fachgesellschaften weitere Prognosescore-Systeme für das FTC: AGES (engl.: Age, Grade, Extent, Size; dt.: Alter, Grad, Ausweitung, Größe), MACIS (engl.: Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size; dt.: Metastasen, Alter, Vollständigkeit d. Resektion, Invasion, Größe), AMES (engl.: Age, Metastases, Extent, Size; dt.: Alter, Metastasen, Ausweitung, Größe), EORTC (engl.: European Organization for Research and Treatment of Cancer) (67, 73, 74).

Inwieweit diese Scores eine bedeutsame Aussage zu der Prognose treffen können, wurde in einer Analyse von D'Avanzo et al. 2004 untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass alle Scoring-Systeme statistisch signifikante Prädiktoren der Prognose sind und nützliche prognostische Überlebensinformationen liefern. Das genaueste aller Systeme stellt das MACIS dar, gefolgt von (in absteigender Reihenfolge) AGES, EORTC, AMES und TNM (74).

Verschiedenste Studien untersuchten die prognostischen Einflussfaktoren des FTC. Hierbei wurde das Auftreten von Fern- (FM) und Lymphknotenmetastasen (LKM), das Gesamt- (OS, engl.: Overall-survival) bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS, engl.: disease free-survival), die tumorspezifischen Todes- (CSD, engl.: cause specific-death) bzw. Überlebensraten (CSS, engl.: cause specific-survival) und das Fernmetastasen-freie Überleben (DMFS, engl.: distant metastases free-survival) berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Veröffentlichungen sind in Tabelle 2.14 festgehalten.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das DFS haben laut uni- und multivariaten Analysen eine breit-invasive Histologie, die Tumorgöße sowie das Vorhandensein von

Fern-/ Lymphknotenmetastasen und extrathyroidaler Ausbreitung. Sind ein erhöhtes Patientenalter, Lymphknotenmetastasen und Angioinvasion gegeben, hat dies einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen. Ein große Tumorgöße, ein fortgeschrittenes Alter, die operativen Schnittränder und das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven stellten sich als Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben heraus. Einen weniger relevanten Einfluss hat das weibliche Geschlecht auf die Prognose des FTC (s. Tabelle 2.14).

Die Wichtigkeit der Betrachtung von Fernmetastasen bei der Prognose zeigt auch eine Studie von Varadarajan et al. (75), bei der im Jahr 2017 59 Patienten mit Gesichtsknochenmetastasen statistisch ausgewertet wurden. In seltenen Fällen betreffen die Metastasen das orofaziale System. Von diesen 1-2% begründet sich der Großteil auf das FTC. Mit 35 Fällen macht die Mandibula den Hauptanteil aus, davon waren 21 auf das FTC zurückzuführen. Von dem FTC gingen 2 von 6 Maxilla-, 4 von 9 Orbita- und 7 von 11 Sinusmetastasen aus. Nach operativer Versorgung, Radiojodtherapie und/oder Strahlentherapie zeigte sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 79%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betraf 16%. Somit lässt sich beobachten, dass das FTC einen großen Anteil an den seltenen Knochenmetastasen des Gesichtsbereichs einnimmt und dass das Auftreten derer die Prognose deutlich verschlechtert (75).

Zusätzlich zu den in Tabelle 2.14 aufgeführten Prognosefaktoren wird der Einfluss des genetischen Hintergrunds auf die Prognose in verschiedenen Veröffentlichungen diskutiert. Nicolson et al. stellten fest, dass in multivariaten Analysen Mutationsbelastungen und in univariaten Analysen Treiber-Mutationen für FTC und Krebs einen statistisch signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben haben (38).

Laut Duan et al. hat das Vorhandensein von EIF1AX- und TERT-Promoter-Mutationen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (76). Darüber hinaus zeigen sich bei einer gegebenen RAS-Mutation unterschiedliche Invasivitäten, eine Häufigkeit im fünften Lebensjahrzehnt, eine größere Tumorgöße, erhöhte Metastasierungs- und Sterblichkeitsraten sowie einen Verdacht auf eine Anfälligkeit von RAS-positiven Adenome zur malignen Entartung (s. Kapitel 2.5, (38-40)). Bei Patienten mit einer PAX8-PPARgamma-Translokation wurde dahingegen eine Häufigkeit im vierten Lebensjahrzehnt, eine primär minimalinvasive bzw. angioinvasive Histologie und eher kleineren Tumorgößen festgestellt. (77)

Bei Betrachtung der Subtypen des FTC (nach 4. Edition, WHO 2017 (11) und 5. Edition, WHO 2022 (4)) zeigen sich nicht nur hinsichtlich der Histopathologie und Häufigkeit Unterschiede (s. Kapitel 2.3), sondern auch bezüglich der Prognose.

Eine Analyse von 1.200 Patienten mit miFTC und 4.208 Patienten mit wiFTC beschrieb eine 10-Jahres-Überlebensrate des wiFTC von 86,5% (Asari et al.: 10-Jahres-Überlebensrate des wiFTC = 53,6% (78)). Die des miFTC lag bei Abwesenheit von Risikofaktoren bei 96,8%, vergleichbar mit dem Überleben der US-Population. Außerdem waren die miFTC-Patienten jünger (Medianes Alter: 49 Jahre), während die wiFTC-Patienten durchschnittlich 52,3 Jahre alt waren (79). Lymphknoten- und Fernmetastasen treten bei dem miFTC weitaus seltener auf als bei dem wiFTC.

Goffredo et al. beschreibt eine Rate an Lymphknotenmetastasen bei dem miFTC von 0.9% und dem wiFTC von 3.6% bzw. an Fernmetastasen bei dem miFTC = 0.5% und dem wiFTC von 8.9 % (79). Asari et al. geben das Auftreten von Fernmetastasen bei dem miFTC mit einem Anteil von weniger als 10% an, demgegenüber haben bei Erst-diagnose ein Drittel der Patienten mit wiFTC bereits Fernmetastasen (78).

Viele Studien beziehen sich bei der Betrachtung der nach Subtypen gegliederten Prognose weitestgehend auf die Unterteilung in miFTC und wiFTC. Die Berücksichtigung aller drei Subtypen nach der WHO 2017 und 2022, also einschließlich des eaFTC, ist nur begrenzt gegeben. Yamazaki et al. untersuchten die Prognosefaktoren von 264 Patienten mit eaFTC (80). Die krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten ohne Metastasen bei Erstdiagnose (n = 251) bei 84,1%, bei den Patienten mit einer Angioinvasion von 1 bzw. ≥ 4 Gefäßen bei 94,5% bzw. 82,1%. In multivariaten Analysen zeigte sich, dass ein Alter ≥ 55 Jahre und eine Gefäßbeteiligung von ≥ 2 Gefäßen einen negativen Einfluss auf die Prognose haben (80).

Die unterschiedliche Prognose der Subtypen zeigt, dass die Prognosefaktoren nicht nur allgemein für das FTC untersucht werden sollten, sondern auch Subtyp-spezifisch. Die Einflussfaktoren des miFTC und wiFTC sind in Tabelle 2.15 und Tabelle 2.16 aufgeführt. So sind bei dem miFTC ein höheres Alter, die Tumorgöße und vorhandene Angioinvasion und Fernmetastasen signifikante Einflussfaktoren auf das CSS und DFS (s. Tabelle 2.15). Einen Einfluss auf das CSS und DFS des wiFTC haben vor allem die Tumorgöße und das Auftreten von Fernmetastasen, gefolgt von Angioinvasion und einem fortgeschrittenen Patientenalter (s. Tabelle 2.16).

Tabelle 2.14: Prognosefaktoren des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nicht Subtyp-spezifisch von 2008-2021. Autoren: Alfalah et al. (81), Asari et al. (78), O'Neill et al (82), Sugino et al. (71), Kim et al. (83), Podda et al. (84), Rios et al. (85), Su et al. (86), Nicolson et al. (38), Duan et al. (76), Wang et al. (87). Eigene Darstellung modifiziert aus Staubitz et al. (7, 8).

Autoren	Alfalah et al.	Asari et al.	O'Neill et al.	Sugino et al.	Kim et al.	Podda et al.	Rios et al.	Su et al.	Nicolson et al.	Duan et al.	Wang et al.
Jahr	2008	2009	2011	2011	2014	2015	2015	2018	2018	2019	2021
Patientenzahl	70	207	124	134	204	71	66	204	39	51	92
Medianes/ Mittleres FU	52 Mo	86 Mo	40 Mo	150 Mo	55 Mo	113/125 Mo	99 Mo	77 Mo	69 Mo	56 Mo	92 Mo
Hohes Alter	-	- +	⊕	+ + ⊕	+ ⊕		+ ⊕	⊕	+ ⊕	-	⊕
Männlich	-	- - -	-	- - -	-		+ ⊕	-	-	-	+
Weiblich	-	- - -	-	- - -	-		-	-	-	-	-
Tumorgroße	+	- + ⊕	-	- - + ⊕	+ ⊕	⊕	+ ⊕	⊕	-	-	+
Breit invasive Histologie		+ + ⊕		+ - + ⊕	⊕		+ ⊕		+ ⊕	+	+
Angioinvasion			⊕	- - -	-		+ ⊕		+ ⊕		
Kapselinvasion				+ -							⊕
Multifokalität		+ - +						-			
Extrathyr. Ausbreitung							⊕	+ ⊕			⊕
Schnittträger								⊕ ⊕			
LK-Metastasen		+ ⊕	⊕	+ -	+ ⊕			+ ⊕		+	⊕
Fernmetastasen	-	⊕		⊕	⊕			⊕ ⊕			⊕
Lokalrezidiv								⊕ ⊕			
Endpunkt	LKM	LKM FM DFS	FM _{FU}	FM FM _{FU} CSS DMFS	CSS	DFS	DFS	OS CSD	CSS	DFS	CSS

(-) = analysierte, aber nicht als prognostisch relevant bestätigte Faktoren, (+) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in univariaten Analysen, (⊕) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in multivariaten Analysen. LK = Lymphknoten, FU = Follow-Up, Mo = Monate, LKM = Lymphknotenmetastasen, FM = Fernmetastasen, FMFU= Fernmetastasen während Follow-Up diagnostiziert, DFS = Disease-free survival, OS = overall-survival, CSD = cause-specific death, CSS = cause-specific survival, DMFS = distant metastasis-free survival.

Tabelle 2.15: Prognosefaktoren des minimalinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinoms 2009-2021. Autoren: Asari et al. (78), Sugino et al. (88), Ito et al. (89), Kim et al. (83), Stenson et al. (90), Dai et al. (91), Yamazaki et al. (92). Eigene Darstellung modifiziert aus Staubitz et al. (7, 8).

Autoren	Asari et al.	Sugino et al.	Ito et al.	Kim et al.	Stenson et al.	Dai et al.	Yamazaki et al.
Jahr	2009	2012	2013	2014	2016	2019	2021
Patientenzahl	127	251	285	165	58	186	478 (alle) / 458 (Mo)
Medianes/ Mittleres FU	86 Mo	86 Mo	117 Mo	55 Mo	140 Mo	109Mo	92 Mo
Hohes Alter	+	+	⊕	-	+	⊕	+
Männlich	-	-	-	-	⊕	-	-
Weiblich	-	-	-	-	-	+	-
Tumorgröße	+	-	⊕	-	-	⊕	-
Angioinvasion	-	-	⊕	⊕	+	⊕	-
Kapselinvasion	-	+	-	-	+	-	-
Multifokalität	-	-	-	-	-	-	-
LK-Metastasen	-	-	-	-	-	-	-
Fermetastasen	+	-	⊕	⊕	-	+	+
RNA H19 Expression	-	-	-	-	-	+	-
Endpunkt	DFS	CSS	DFS	DFS	CSD	FM _{FU}	CSS
			DMFS				DFS

(-) = analysierte, aber nicht als prognostisch relevant bestätigte Faktoren, (+) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in univariaten Analysen, (⊕) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in multivariaten Analysen. LK = Lymphknoten, FU = Follow-Up, Mo = Monate, LKM = Lymphknotenmetastasen, FM = Fermetastasen, FMFU = Fermetastasen während Follow-Up diagnostiziert, DFS = Disease-free survival, OS = overall-survival, CSD = cause-specific death, CSS = cause-specific survival, DMFS = distant metastasis-free survival.

Literaturdiskussion

Tabelle 2.16: Prognosefaktoren des breit-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinoms 2009-2021. Autoren: Asari et al. (78), Ito et al. (93), Kim et al. (83), Ito et al. (94). Eigene Darstellung modifiziert aus Staubitz et al. (7, 8).

Autoren	Asari et al.		Ito et al.		Kim et al.	Ito et al.
Jahr	2009		2013		2014	2021
Patientenzahl	80		70/79		39	119 (M0)
Medianes/ Mittleres FU	86 Mo		117 Mo		55 Mo	76 Mo
Hohes Alter	+	+	-	-	-	-
Männlich	+	-	-	-	-	-
Weiblich			-	-		-
Tumorgroße	-	⊕	⊕	-	-	-
Angioinvasion					-	⊕
Oxyphil						-
Multifokalität	-	-			-	
LK-Metastasen	-	-			-	
Fernmetastasen		⊕		⊕	⊕	
Endpunkt	DFS	CSS	DFS	CSS	DFS	RFS

(-) = analysierte, aber nicht als prognostisch relevant bestätigte Faktoren, (+) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in univariaten Analysen, (⊕) = bestätigt signifikante Einflussfaktoren in multivariaten Analysen. LK = Lymphknoten, Mo = Monate, DFS = Disease-free survival, CSS = cause-specific survival, RFS = recurrens-free survival.

3 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird die Vorgehensweise der Datenerhebung, die Patientenauswahl mit den entsprechenden Untersuchungsparametern sowie die statistische Auswertung beschrieben.

3.1 Erhebung der Patientendaten und Patientenauswahl

Die Patientendaten in vorliegender Arbeit wurden retrospektiv ermittelt und betrachtet. Die notwendigen Informationen und Daten wurden aus dem Kollektiv der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz entnommen. Dieses bezieht sich überwiegend auf Arztbriefe und Berichte der endokrinen Chirurgie, Nuklearmedizin, Pathologie und Radiologie sowie Operations- und Laborbefunde. Die Daten stammen meist von internen Berichten, aber auch intern vorliegende Befunde von extern wurden zur Datensammlung verwendet. Seit 2007 liegen die Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz mittels der Unternehmenssoftware SAP (95) in digitaler Form vor. Für die Daten der Jahre davor wurde auf das interne Archiv zurückgegriffen. Um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu gelangen, wurden die Daten von 146 Patienten zusammengetragen, die sich von September 1993 bis August 2021 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in der Sprechstunde vorstellten. Es ergab sich ein Erhebungszeitraum von etwa 28 Jahren.

Einschlusskriterien für die Teilnahme am Patientenkollektiv ist die histologisch gesicherte Diagnose eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) sowie die leitliniengerechte Therapie der Patienten. Zu berücksichtigendes Ausschlusskriterium war demnach die alleinige Erkrankung an einem anderen Schilddrüsenkarzinom als dem FTC, bspw. auch der follikulären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) sowie Patienten, die sich zur Zweitmeinung ohne weitere Behandlung an der Universitätsmedizin Mainz einfanden.

Darüber hinaus ergänzte das Krebsregister Rheinland-Pfalz (RLP) in Zusammenarbeit mit dem Mortalitätsregister das Datenkollektiv. Es konnten Daten für 82 von den insgesamt 146 Patienten dieser Arbeit ermittelt werden. Die Daten von 60 dieser Patienten konnten wiederum zur Ergänzung und Vervollständigung verwendet werden. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 41,1% ($60/146 = 0,411$). Ausgeschlossen sind Patienten, die der Speicherung ihrer Daten im Krebsregister widersprochen haben, ebenso wurden Duplikate entfernt sowie Patientendaten mit noch offenen Rückfragen

an den Melder. Stand des Datensets des Krebsregisters RLP inklusive Fremdmeldungen ist der 16.06.2021. Eingeschlossen sind hiervon die Sterbedaten des Mortalitätsregisters bis zum 31.05.2020, vereinzelt auch zu einem späteren Zeitpunkt mittels Leichenschauschein. Da das Krebsregister im Jahr 2016 neu gegründet wurde, liegen die Meldungen ab dem 01.01.2016 vor. Übermittelt wurden je nach Vorhandensein das Sterbedatum, die monokausale Todesursache, die Grundleiden, die Begleiterkrankungen sowie die Tumorinformationen. Aus diesen gesammelten Meldungen und Informationen definierte das Krebsregister ebenfalls den Primärtumor (96).

Der Datensatz dieser Arbeit wurde metrisch, nominal und ordinal erhoben und mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (13) dokumentiert und gegliedert.

Die patientenbezogenen Daten setzen sich aus dem Namen, Vornamen, Geburtsdatum, Geschlecht, der Patientennummer und Fallnummer der internen initialen Schilddrüsenoperation zusammen. Vor der statistischen Kontrolle und Auswertung wurden diese Informationen pseudonymisiert.

Neben der Gliederung der internen und externen Therapie in initialen und sekundären Schilddrüseneingriff mit jeweiligem Datum, finden sich auch die Informationen zu der Art der Operation wieder. Somit stehen 21 Kodierungen für unter anderem Hemi-, Subtotale-, Totale- und/oder Rest-Thyreoidektomie, Resektionen von Lokalrezidiven und Kombinationsformen. Um das Ausmaß des operativen Vorgehens zu dokumentieren, wurde beschrieben ob und in welcher Form Resektionen an Muskulatur, Gefäßen, Trachea, Nerven, Thymus sowie Oesophagus vorgenommen wurden. Auch die initialen bzw. sekundären Lymphknoteneingriffe von intern und extern wurden erfasst, genauso wie die postoperativen Komplikationen beispielsweise in Form einer Rekurrensparese. Ob diese bereits vor der Operation vorlag, wurde ebenfalls festgehalten.

Die leitliniengerechte Therapie schließt neben der operativen Versorgung ggf. auch eine Radiojodtherapie ein, deren Anwendung ebenfalls dokumentiert wurde. Hierbei wurde die Anzahl, die Kumulativdosis sowie die erste und letzte Radiojodtherapie festgehalten.

Zur Charakterisierung des Tumors lag der Schwerpunkt bei der histopathologischen Sicherung eines FTC und ggf. zusätzlicher Schilddrüsentumore und einer Thyreoiditis. Ebenso wurden die Subtypen des FTC nach der aktuellen WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs 2017 (11) und 2022 (4) mittels der Pathologieberichte gegliedert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Einteilung in miFTC, eaFTC und

wiTFC anhand den von der WHO vorgegebenen Kriterien erfolgte (s. Tabelle 2.4). Lag somit eine Subtypisierung vor 2017 vor, wurde diese anhand dessen in die aktuelle Version überführt.

Des Weiteren wurden auch die FTC mit onkozytärem Anteil miteinbezogen. Nach der neuen Klassifikation der WHO 2017 und 2022 wird, unabhängig des Ausmaßes des onkozytären Anteils, diese Art von Tumor als eigene Entität, als onkozytäres Karzinom, definiert (s. Kapitel 2.3). Da diese Tumore vor 2017 noch als FTCs galten und in dementsprechenden Vergleichsstudien enthalten sind, wurde sich für die Inklusion der „onkozytären FTC“ vor 2017 entschieden.

Auch das Vorhandensein und Ergebnis einer Feinnadelaspiration und die Fokalität wurde zusammengetragen. Die Einteilung in die TNM-Stadien erfolgte entsprechend der Union for international cancer control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) nach der 2017 erschienenen 8. Auflage der TNM-Klassifikation Maligner Tumore (34). Diesbezüglich wurde die Tumorgroße, die entnommenen tumorfreien und tumorbefallenen Lymphknoten sowie die initialen Fern- und Lokalmetastasen bzw. Metastasenrezidive berücksichtigt. Dokumentiert wurden Weichgewebs-, Knochen-, Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen.

Die von den Pathologen gekennzeichneten „NX“-Patienten wurden mit den „N0“-Patienten zusammengeführt. Das NX-Stadium wurde gegliedert, wenn klinisch kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen bestand und somit auch keine Lymphknoten entnommen wurden, die der Pathologe befunden konnte. Demgegenüber konnte das MX-Stadium bei wenigen Patienten nicht zu M0 überführt werden, da die klinische Diagnostik unklar war. Diese wurden als „MX“-Patienten belassen, mit dem Hinweis, dass manche dieser eigentlich einen M0-Status haben könnten.

Das Auftreten von Lokalrezidiven wurde mit dem Datum der Rezidivoperation festgehalten. Ergänzt wurde dies durch die Jodspeicherung und den Thyreoglobulin-Spiegel (TG-Wert) sowie durch die letzte negative Radiojodszintigraphie. Es wurde immer der höchste TG-Wert in ng/mL dokumentiert, unabhängig davon an welchem Punkt der Patient in der Therapie stand. Lag ein TG-Wert unterhalb der Nachweisgrenze, wurde ein TG-Wert = 0 ng/mL verwendet. Wenn vorhanden, wurden die Testergebnisse der PAX8/PPAR γ -Translokation, der BRAF V600E-Mutation und des RET/PTC1-Nachweises dokumentiert. Abschließend wurden die Überlebens- bzw. Sterberaten der Patienten mit Bezug auf die Todesursache und -datum erfasst.

3.2 Datenkontrolle und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden über RStudio der public benefit corporation Posit (14) mittels dataquieR (97), ein Package der Universitätsmedizin Greifswald, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, euCanSHare und nfdi4health, auf Vollständigkeit und systematische Fehler geprüft. Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mit RStudio sowie mit der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Statistics Version 29 der Softwarefirma IBM (15).

Zunächst wurden für die deskriptive bzw. beschreibende Statistik einfache Balken- und Kreisdiagramme unter Angabe von Anzahl (n), Mittelwert, Minimum, Maximum, Medianwert, Standardfehler und Spannweite erstellt. Die explorative Statistik erfolgte unter Anwendung statistischer Verfahren, die im Folgenden aufgelistet werden, sowie mittels einfacher und gruppierter Balkendiagramme, Boxplots und Kreuztabellen. Die jeweiligen verwendeten Tests werden im Ergebnisteil unter der entsprechenden Graphik angegeben. Hierbei wurde das Signifikanzniveau $p = <0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

3.2.1 Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Kolmogorov-Smirnov-Test dient zur Prüfung metrischer Variablen auf Normalverteilung. Dies ist notwendig für darauffolgende statistische Verfahren. Dieser Test nimmt die Nullhypothese an, dass die Variablen normalverteilt sind. Liegt der p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 wird von einer Normalverteilung ausgegangen. Demgegenüber wird die Nullhypothese bei einem Wert von unter 0,05 verworfen und keine Normalverteilung erwartet.

3.2.2 T-Test, Levene-Test, Welch-Test

Liegt laut Kolmogorov-Smirnov-Test eine Normalverteilung vor, so wird als Mittelwertvergleich der t-Test verwendet. Der t-Test ist ein parametrischer Test für zwei Stichproben, d.h. es findet ein paarweise Vergleich statt. Dieser prüft, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen zwei Vergleichsgruppen gibt. Die Nullhypothese des t-Tests lautet, dass es keinen Unterschied bzw. Effekt gibt. Liegt also ein p-Wert von $<0,05$ vor, so kann die Alternativhypothese, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gibt, angenommen werden. Des Weiteren wird der T-Wert aufgeführt, der bei einer Zahl größer Null angibt, dass der erste Mittelwert größer als der zweite ist.

Bei der Verwendung des t-Tests wird im gleichen Rahmen geprüft, ob es zwischen den Vergleichsgruppen eine Varianzgleichheit gibt. Dies erfolgt mittels des Levene-Tests. Die Nullhypothese des Levene-Tests besagt, dass die Varianzen gleich sind. Ist ein p größer 0,05 gegeben, kann man von einer Varianzgleichheit ausgehen und man verbleibt bei der Auswertung in der Spalte des t-Tests. Liegt die Signifikanz jedoch unter 0,05 unterscheiden sich die Varianzen. Ist dies der Fall, verwendet man den Welch-Test, der die Differenz der Standardabweichungen berücksichtigt.

3.2.3 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

Die einfaktorielle Varianzanalyse (engl. Analysis of Variance, ANOVA) ist ein parametrischer Mittelwertvergleich und wird verwendet, wenn mehr als zwei Stichproben vorliegen. Diese Teststatistik setzt also einen paarweisen Vergleich nicht als Bedingung und ist damit die Erweiterung des t-Tests unter Vermeidung einer Alphafehlerkumulierung. Die Voraussetzungen der ANOVA sind eine Normalverteilung und eine Homogenität der Varianzen.

3.2.4 Mann-Whitney-U-Test

Gibt der Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung der metrischen Variablen an, so können t-Test und ANOVA nicht verwendet werden. Als Pendant des t-Tests wird der Mann-Whitney-U-Test (Mann & Whitney, 1947) gewählt. Dies ist ein Test für zwei Stichproben (paarweise Vergleich), der Ränge, Rangsummen und einen mittleren Rang bildet und die Ergebnisse auf einen Unterschied zwischen den zwei Vergleichsgruppen testet. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen Unterschied gibt. Dies wird mit einer asymptotischen Signifikanz (zweiseitig) kleiner 0,05 verworfen und es kann die Alternativhypothese angenommen werden. Die Berechnung der Effektstärke der Signifikanz ergibt sich aus $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$. Ist der r -Wert $< 0,1$, ist die Effektstärke schwach, liegt er zwischen 0,1 und 0,5, geht man von einer mittleren Effektstärke aus und bei einem Wert größer 0,5 spricht man von einem starken Effekt.

3.2.5 Kruskal-Wallis-Test

Liegt keine Normalverteilung und mehr als zwei Stichproben vor, so wird der parameterfreie Kruskal-Wallis-Test als Rangfolgenvergleich gewählt. Dieser Test ist die Erweiterung der ANOVA und untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Rängen von mehr als zwei Gruppen gibt. Der Kruskal-Wallis-Test ähnelt im Vorgehen dem Mann-Whitney-U-Test, beschränkt sich aber nicht auf einen paarweisen

Vergleich. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Es kann bei einem p kleiner 0,05 von der Alternativhypothese ausgegangen werden.

3.2.6 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist eine statistische Methode, die von E.L. Kaplan und Paul Meier zur Berechnung zeitabhängiger Ereignisse unter bestimmten Einflussfaktoren entwickelt wurde. Bei diesem Verfahren wird die Zeitdifferenz zwischen zwei Daten, beispielsweise dem initialen Operations- und dem Todesdatum, berechnet und entsprechend der Größe nummeriert und gegliedert. Diese Zeitspannen werden im nächsten Schritt an ein Ereignis gekoppelt, das nach dieser Zeitdauer eingetreten war oder nicht, zum Beispiel das Auftreten von Rezidiven. Je nach Anzahl eingetretener Ereignisse, wird in einem Graphen auf der y-Achse das kumulative Überleben gegen die auf der x-Achse beschriebenen Zeitspanne aufgetragen. Somit lässt sich für verschiedene Ereignisse ein Gesamtüberleben vergleichen. Können bestimmte Ereignisse jedoch nicht vollständig erfasst werden, hat dies zur Folge, dass der genaue Zeitpunkt nicht bekannt ist. Diese Fälle werden in der Kaplan-Meier-Kurve mittels eines Kreuzes zensiert. Zur Prüfung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Überlebenskurven von zwei oder mehr Vergleichsgruppen wird auf den Log Rank Test zurückgegriffen. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen zeitlichen Unterschied zwischen den Kurven bis zum angegebenen Ereignis gibt. Dies kann bei einem p -Wert von $<0,05$ verworfen werden und man kann somit die Alternativhypothese und deren Aussage eines signifikanten Unterschieds annehmen.

3.2.7 Kontingenzkoeffizient, Phi-Koeffizient, Chi²-Test

Zur Untersuchung von nominal skalierten Variablen auf statistische Signifikanz wurden Kreuztabellen erstellt unter Verwendung von Phi-Koeffizient, Kontingenzkoeffizient und Chi²-Test. Der Phi-Koeffizient wird bei einem paarweisen Vergleich als Zusammenhangsmaß verwendet. Der Kontingenzkoeffizient ist ein Korrelationskoeffizient, der prüft, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen zwei oder mehr nominalen Variablen gibt. Bei beiden Teststatistiken ist ein Zusammenhang zwischen den Vergleichsgruppen gegeben, wenn die Nullhypothese mit einer näherungsweisen Signifikanz von $p = <0,05$ verworfen wird. Zur Vollständigkeit wurde auch der Chi²-Hypothesentest verwendet, ebenfalls um zu testen, ob die Variablen statistisch abhängig voneinander sind.

3.3 Literaturrecherche

Für die systematische Literaturrecherche wurde die Internet-Datenbank PubMed des National Center for Biotechnology Information - National Library of Medicine (98) und die Suchmaschine Google Scholar (99) verwendet. Um zielorientierte Suchergebnisse zu erhalten, wurden themenspezifische englischsprachige Schlagwörter angewandt. Außerdem wurde auf die Universitätsbibliothek der Universität Mainz (100) zurückgegriffen. Das erhaltene Literaturkollektiv wurde je nach Relevanz und Themenschwerpunkt in die Diskussion eingebracht. Zur Erstellung einer Literaturdatenbank diente das Literaturverwaltungs- und Zitierprogramm Endnote Version X9 (101).

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der deskriptiven und explorativen Statistik der für vorliegenden Arbeit erhobenen Daten aufgeführt. Alle Daten beziehen sich auf das follikuläre Schilddrüsenkarzinom als Schwerpunkt dieser Arbeit. Im Anhang findet sich die verwendete Syntax der statistischen Tests entsprechend des statistischen Auswertungsprogramms SPSS (s. Kapitel 8).

4.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik dient der Beschreibung des Patientenkollektivs und des Datensatzes. Im Folgenden wird auf die in dieser Arbeit statistisch erhobenen und analysierten Daten eingegangen.

4.1.1 Patientenkollektiv

Die retrospektive Evaluation dieser Arbeit bezieht sich auf insgesamt 146 Patienten die an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (bed. intern) betreut wurden (s. Kapitel 3). Für die Erhebung der Patienteninformationen vor 2007 musste auf das Archiv zurückgegriffen werden. Dies betraf 51 der 146 Patienten (35%). Ab dem Jahr 2007 wurden die Daten der weiteren 95 Patienten (65%) mittels der Unternehmenssoftware SAP (95) ermittelt.

Die dokumentierte Zeitspanne zwischen der ersten internen Schilddrüsenoperation im September 1993 und der letzten am 24.08.2021 liegt bei etwa 28 Jahren. Von den 146 Patienten wurden 6 alleinig extern operiert. 83 der 146 Patienten wurden initial intern und 63 (einschließlich der 6 alleinig extern operierten Patienten) initial extern operiert. Wurden die Patienten initial extern operiert bedeutet dies, dass die erste Schilddrüsenoperation nicht an der Universitätsklinik Mainz durchgeführt wurde und die dazugehörigen Informationen den Patientenakten aufgrund der internen Weiterbehandlung zu entnehmen waren.

Das Alter der Patienten lag bei der initialen Schilddrüsenoperation, entsprechend intern oder extern, bei durchschnittlich 55,31 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten mit einem Alter von 10 bis 88 Jahren (Mittelwert 55,31 Jahre, Spannweite 78 Jahre, Std.-Fehler Mittelwert 1,36). Die Geschlechterverteilung zeigte mit 57% (83 Patientinnen) eine vermehrte Häufigkeit des weiblichen gegenüber dem männlichen Geschlecht mit 63 Patienten (43%), das diverse Geschlecht kam nicht vor.

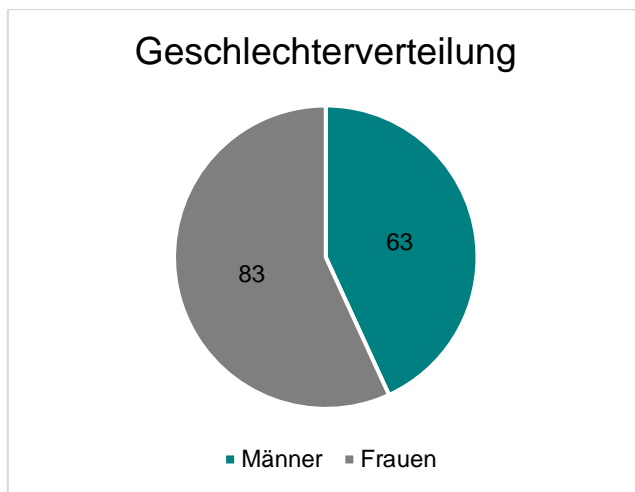


Abbildung 4.1: Geschlechterverteilung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, Frauen: 83 (57%), Männer: 63 (43%), n = 146.

Betrachtet man die initiale Tumorgöße, so lag diese bei einer Durchschnittsgröße von 4,23 cm bei n = 107. Bei 107 Patienten wurde eine Tumorspanne von 11,1 cm (0,9-12 cm) mit einem Median von 3,8 cm ermittelt. Bei den verbleibenden 40 Patienten konnten keine Angaben zur Tumorgöße erhoben werden. Liegt bei diesen 40 Patienten jedoch eine Angabe zum T-Stadium vor, so kann auf die ungefähre Größe zurückgeschlossen werden.

Die tumortragende Seite war bei 65 der Erkrankten (45%) rechts, bei 53 Patienten (36%) links, bei zwölf (8,2%) beidseits, bei sechs (4,1%) im Isthmusbereich und bei zehn Patienten (6,8%) gab es keine Angabe zur tumortragenden Seite.

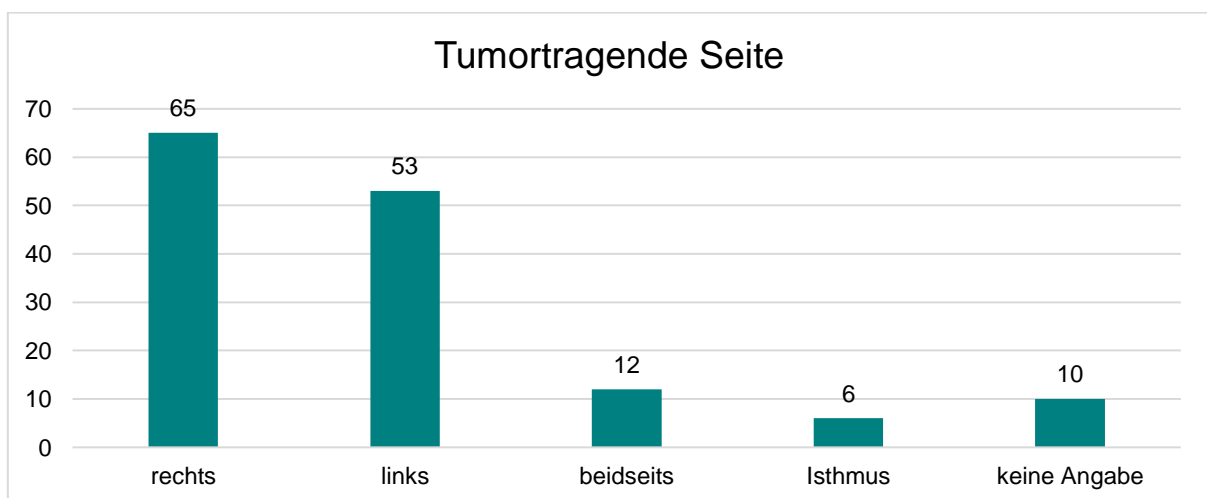


Abbildung 4.2: Tumortragende Seite der behandelten Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom intern und extern, n=146.

Ein Einschlusskriterium der Patienten für diese Arbeit war unter anderem die histopathologische Sicherung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms (s. Kapitel 3.1). Somit war die Hauptdiagnose bei allen Patienten ein FTC. Zusätzlich lag bei sechs Patienten

ein follikuläres Adenom und bei elf Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vor. Bei diesen Patienten wurde bei der Datenerhebung berücksichtigt, dass alle in diese Arbeit einfließenden Angaben sich allein auf das FTC beziehen.

Ebenfalls wurde vermerkt, ob bei den Patienten eine Begleiterkrankung der Schilddrüse zusätzlich zum Schilddrüsenkarzinom bestand. Bei 64% (93 Patienten) kamen keine weiteren Erkrankungen vor, elf Patienten (7,5%) litten an der chronischen Schilddrüsenentzündung Hashimoto-Thyreoiditis. Die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow wurde bei vier Patienten (2,7%) festgestellt und bei acht Patienten (5,5%) war die Angabe eine Thyreoiditis ohne weitere Informationen gegeben. Bei den restlichen 30 Patienten (21%) war es nicht möglich rückwirkend herauszufinden, ob eine Begleiterkrankung vorlag. Da bei diesen Patienten keine Angaben hierzu gemacht wurden, kann davon ausgegangen werden, dass keine weitere o. g. Erkrankung zusätzlich zum Schilddrüsenkarzinom gegeben war.

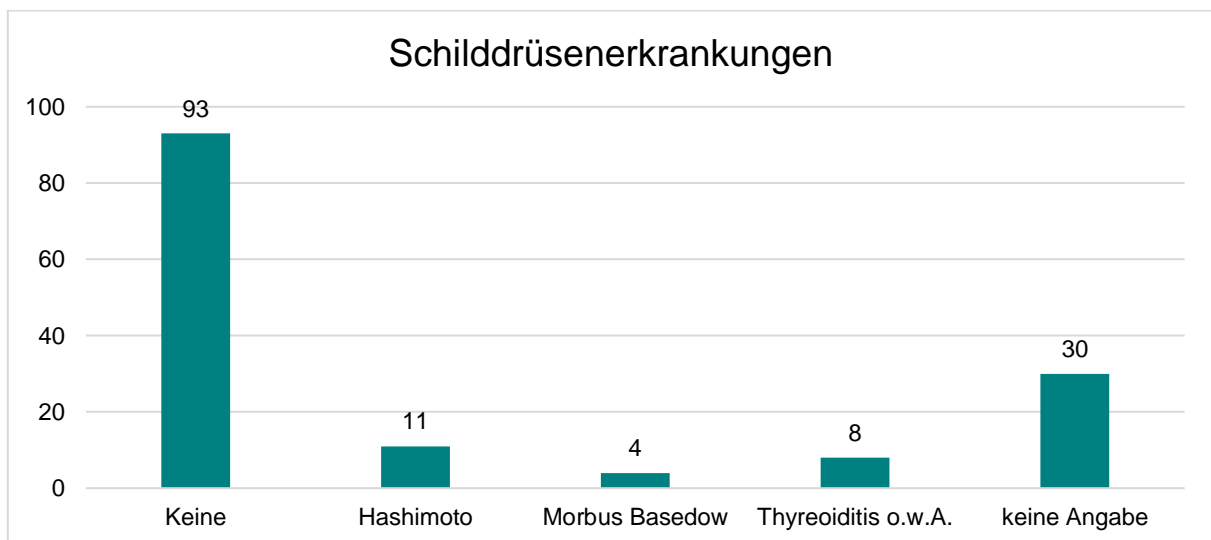


Abbildung 4.3: Nebendiagnostische Schilddrüsenerkrankungen zur Hauptdiagnose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Bei 93 (64%) keine weitere Schilddrüsenerkrankung, bei 11 (7,5%) Hashimoto-Thyreoiditis, bei vier (2,7%) Morbus Basedow, bei 8 (5,5%) Thyreoiditis ohne weitere Angabe, bei 30 (21%) gab es keine Angabe, n = 146.

Das FTC wird in verschiedene Subtypen unterteilt (s. Kapitel 2.4.1), wobei bei dieser Arbeit die Gliederung nach der WHO 2017 und 2022 (s. Kapitel 3.1) verwendet wird (11). Bei 27 Patienten (24%) wurde das FTC als minimalinvasives FTC (miFTC), bei 46 Patienten (32%) das bekapselt-angioinvasive (eaFTC) und bei 38 Patienten (26%) das breit-invasive FTC (wiFTC) klassifiziert.

Es wurde ebenfalls dokumentiert, ob bei dem Tumor onkozytäre Zellen vorlagen. Dies war bei 49 Patienten (34%) der Fall, während bei 82 Patienten (56%) kein histopathologischer Hinweis für onkozytäre Zellen gegeben war. Bei 15 Patienten (10%) gab es

hierzu keine Angaben. Nach der neuen WHO-Klassifikation von 2017 (11) und 2022 (4) werden die FTC mit onkozytärem Anteil, ungehindert in welchem Ausmaß dieser Anteil vorliegt, als eigenständiger Tumor gegliedert (s. Kapitel 2.3). Lag in vorliegender Dissertation ein FTC mit partiell onkozytärem Anteil vor, so wurde dieser zur Vollständigkeit inkludiert (s. Kapitel 3.1).

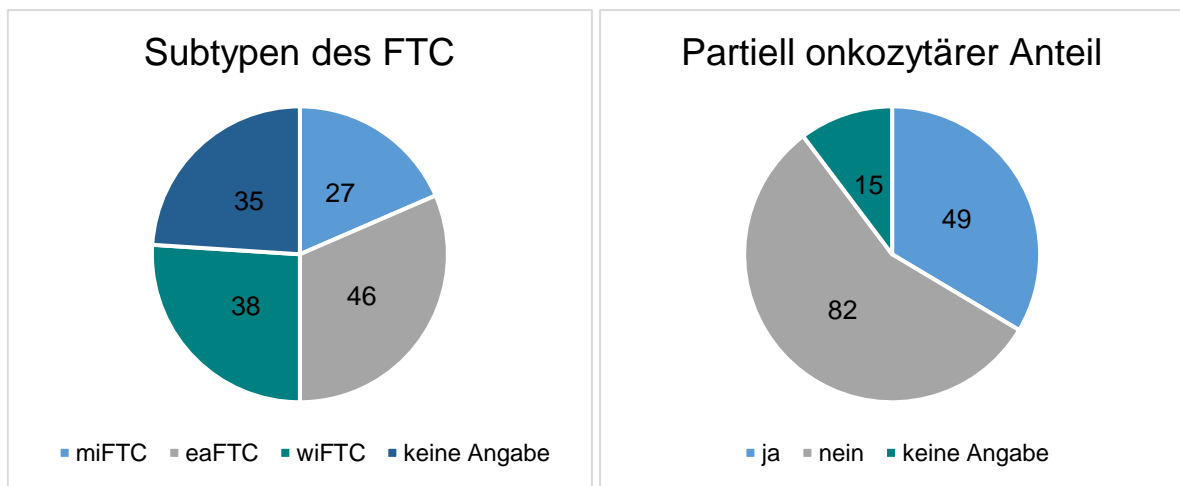


Abbildung 4.4: Verteilung der histopathologischen Subtypen und onkozytärem Anteil, Subtypen nach der WHO 2017 und 2022 (4, 11): miFTC = minimalinvasives FTC, eaFTC = bekapselt-angioinvasives FTC, wiFTC = breit-invasives FTC.

Neben der Einteilung in die histologischen Subtypen, wird das FTC auch in die TNM-Stadien nach der UICC und AJCC (s. Kapitel 2.4.2 und 3.1, (34)) gegliedert. Der Tumor wurde bezüglich des T-Stadiums bei einem Patienten (0,7%) als T1a, bei 16 Patienten (11%) als T1b, bei 50 Patienten (34%) als T2, bei 33 Patienten (23%) als T3a, bei 17 Patienten (12%) als T3b, bei 15 Patienten (10%) als T4a und bei drei Patienten (2,1%) als T4b klassifiziert. Für vier Patienten (2,7%) wurde Tx gegliedert. Bei sieben Patienten (4,8%) gab es keine Angabe zum T-Status (s. Abbildung 4.5).

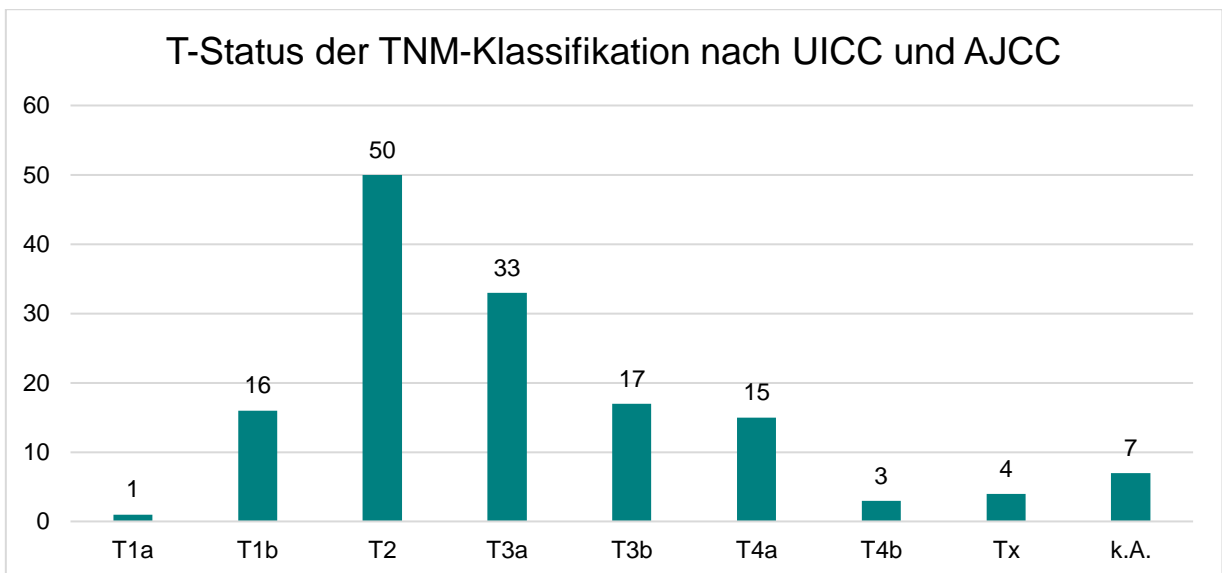


Abbildung 4.5: T-Status der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC (34), k.A. = keine Angabe, n = 146.

Das N-Stadium wurde bei 85 Patienten (58%) mit N0, bei zwei Patienten (1,4%) mit N1a, bei vier Patienten (2,7%) mit N1b und bei 40 Patienten (27%) mit Nx angegeben. Als N1 ohne weitere Angaben wurden 10 Patienten (6,8%) gegliedert. Ob bei Erstdiagnose Metastasen vorhanden waren, wurde mittels des M-Status definiert. Hier ergaben sich für 114 Patienten keine Metastasen (M0, 78%), bei 23 Patienten wurden Metastasen festgestellt (M1, 16%). Bei sechs Patienten (4,1%) wurde Mx angegeben, obwohl diese Angabe theoretisch klinisch nicht gestellt werden sollte (s. Kapitel 2.4.2), bei drei Patienten (2,1%) konnte rückwirkend das initiale M-Stadium nicht festgestellt werden.

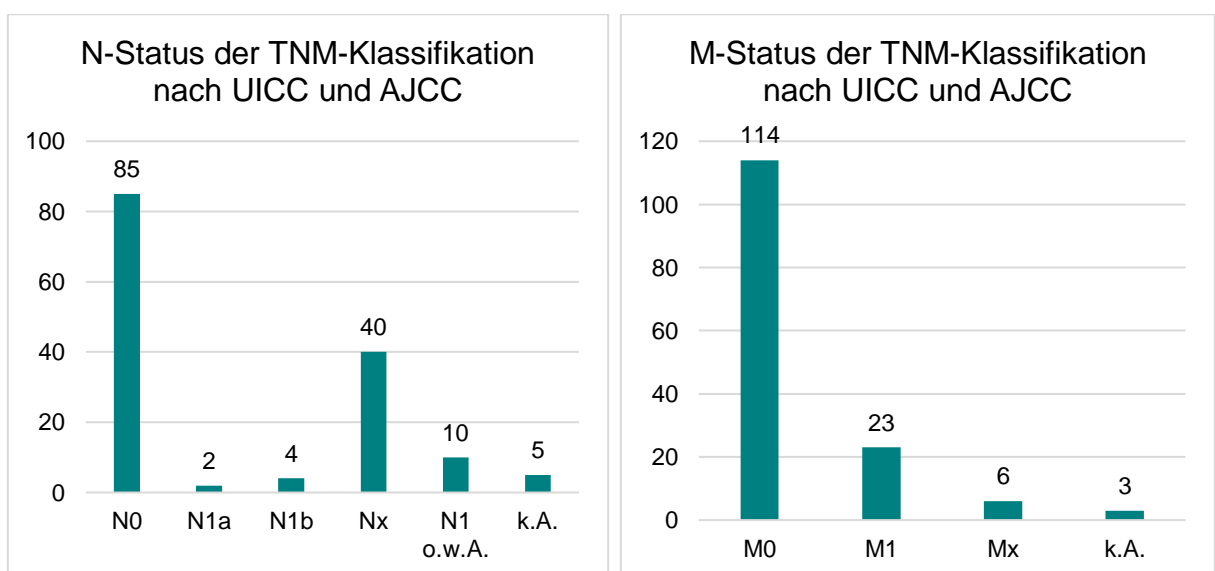


Abbildung 4.6: N- und M-Status der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC (34), k.A. = keine Angabe, n = 146.

Ergebnisse

Von den M1-Patienten wurde ebenfalls dokumentiert, in welchen Organen Metastasen vorhanden waren. Initiale ossäre Fernmetastasen lagen bei neun Patienten (6,2%) vor. Bei zwölf der Patienten (8,3%) wurden Lungenmetastasen diagnostiziert und sechs Patienten (4,1%) hatten lokale Weichgewebismetastasen. Demgegenüber wurde bei keinen Patienten initial Lebermetastasen festgestellt. (s. Tabelle 2.1)

Tabelle 4.1: Organverteilung der Metastasen bei Erstdiagnose (M-Status) , Anzahl und Prozentsatz für n = 146, k.A. = keine Angabe.

	Knochen	Lunge	Weichgewebe	Leber
Ja	9 (6,2%)	12 (8,3%)	6 (4,1%)	0 (0%)
Nein	126 (86%)	124 (85%)	129 (88%)	135 (92%)
k.A.	11 (7,5%)	10 (6,9%)	11 (7,5%)	11 (7,5%)

Im Verlauf wurden postoperativ Metastasenrezidive dokumentiert, bedeutend Metastasen die sechs Monate nach Erstdiagnose und initialer Operation auftraten, unabhängig davon, ob der initiale M-Status M1 oder M0 vorlag. Von den 146 Patienten hatten 51 (35%) ein Metastasenrezidiv, 78 (53%) kein erneutes Auftreten von Metastasen und für die übrigen 17 Patienten (12%) konnten diesbezüglich keine Daten erfasst werden. Von den 51 Patienten mit Metastasenrezidiv hatten 18 (12% von 146 Patienten) ossäre und 29 (20%) pulmonale Metastasen. Bei 17 Patienten (12%) traten Metastasen im lokale Weichgewebe und bei vier Patienten (2,7%) in der Leber auf. (s. Tabelle 4.2)

Tabelle 4.2: Organverteilung der Metastasenrezidive, Anzahl und Prozentsatz für n = 146, k.A. = keine Angabe.

	Knochen	Lunge	Weichgewebe	Leber
Ja	18 (12%)	29 (20%)	17 (12%)	4 (2,7%)
Nein	111 (76%)	100 (68%)	112 (77%)	125 (86%)
k.A.	17 (12%)	17 (12%)	17 (12%)	17 (12%)

Falls genetische Tests vorgenommen wurden, wurde das Ergebnis dieser festgehalten. Ob eine PAX8-PPAR γ Genfusion vorhanden war, wurde bei 27 Patienten getestet, wovon dies bei drei positiv (2,1%) und bei 24 negativ (16%) war. Demnach wurde auf diese Genfusion bei 119 Patienten (82%) nicht getestet. Von 40 auf BRAF

Ergebnisse

V600E getesteten Patienten waren 39 (27%) negativ, (einer positiv, 0,7%) und bei 106 Erkrankten wurde kein Test durchgeführt bzw. gab es keine Angabe. Es wurden zwölf Patienten (8,2%) auf eine RET/PTC-Mutation negativ getestet und bei 134 Patienten (92%) wurde diesbezüglich kein Test durchgeführt.

Tabelle 4.3: Analyse und Ergebnisse des genetischen Hintergrunds: PAX8-PPAR γ , BRAFV600E, PET/PTC. Anzahl und Prozentsatz für n = 146.

	PAX8-PPAR γ	BRAFV600E	RET/PTC
Positiv	3 (2,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Negativ	24 (16%)	39 (27%)	12 (8,2%)
Kein Test	119 (82%)	106 (73%)	134 (92%)

Es wurden keine weiteren Mutationsanalysen bei diesen Tumoren durchgeführt.

4.1.2 Diagnostik und Therapie

Präoperativ wurde bei 37 Patienten eine Feinnadelpunktion (FNP) durchgeführt, wovon acht (5,5%) benigne, sieben (4,8%) malignitätsverdächtig und drei (2,1%) maligne waren. Bei 14 Patienten (9,6%) stellte sich eine follikuläre Neoplasie dar und fünf Feinnadelpunktionen (3,4%) waren nicht auswertbar. Keine FNP wurde bei 49 Patienten (34%) durchgeführt und bei 60 Patienten (41%) gab es zu diesem diagnostischen Verfahren keine Angaben.

Betrachtet man die Operationsstrategien der ersten internen Schilddrüsenoperationen, so wurden 28 Hemithyreoidectomien (13 rechts, 15 links), 40 totale Thyreoidectomien, 21 Restthyreoidectomien (sieben rechts, vier links, zehn beidseits), 30 Lokalrezidivresektionen (13 rechts, zehn links, sieben beidseits), acht subtotaler Thyreoidectomien (vier beidseits, zwei rechts, zwei links), drei Hemithyreoidectomien rechts mit gleichzeitiger subtotaler Thyreoidectomie links, zwei Resektionen des Isthmus, vier Metastasenrezidivresektionen und vier Lokalrezidivresektionen mit gleichzeitiger Restthyreoidectomie durchgeführt. Bei 83 Patienten war dies der interne initiale Eingriff, 63 der 146 Patienten wurden zuerst extern und sechs Patienten alleinig extern operiert. (s. Abbildung 4.7.)

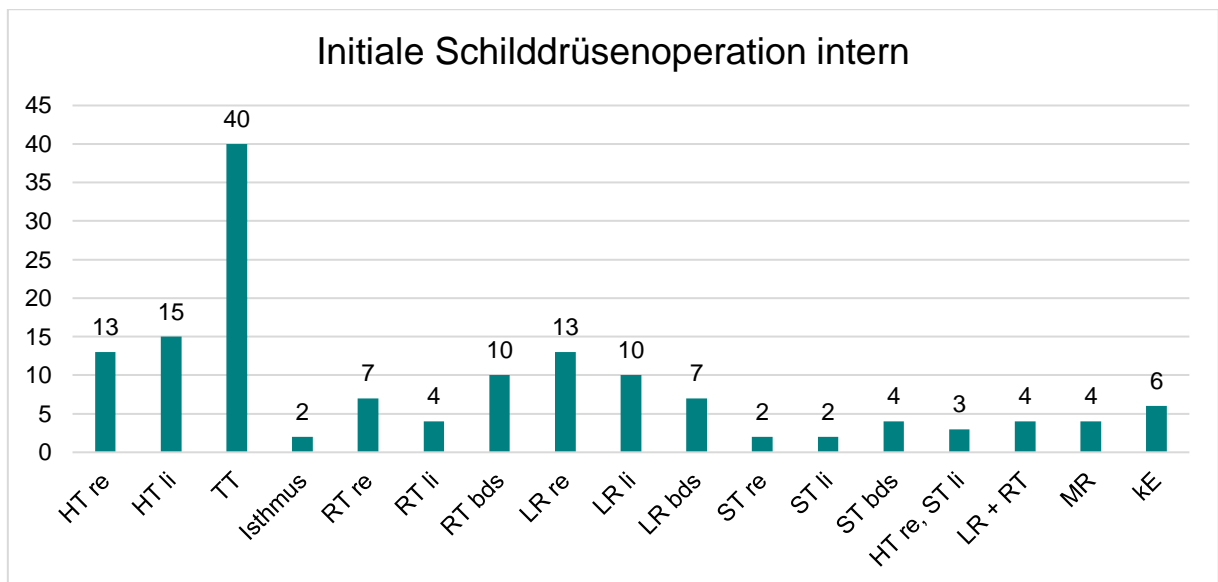


Abbildung 4.7: Initiale Schilddrüsenoperationen intern, n = 146, HT = Hemithyreoidektomie, TT = Totale Thyreoidektomie, RT = Restthyreoidektomie, LR = Lokalrezidivresektion, ST = Subtotale Thyreoidektomie, MR = Metastasenrezidivresektion, re = rechts, li = links, bds = beidseits, kE = kein Eingriff.

Bei den externen initialen Schilddrüsenoperationen wurden sieben Hemithyreoidektomien (vier rechts, drei links), 26 totale Thyreoidektomien, 17 subtotale Thyreoidektomien (fünf rechts, zwei links, zehn beidseits), eine Hemithyreoidektomie links mit gleichzeitiger subtotaler Thyreoidektomie rechts, acht Hemithyreoidektomien rechts mit gleichzeitigen Restthyreoidektomien links und vier Hemithyreoidektomien links mit gleichzeitigen Restthyreoidektomien rechts operiert. Wie bereits oben erwähnt wurden 83 Patienten initial intern operiert und werden hier unter „kein Eingriff“ aufgeführt. (s. Abbildung 4.8)

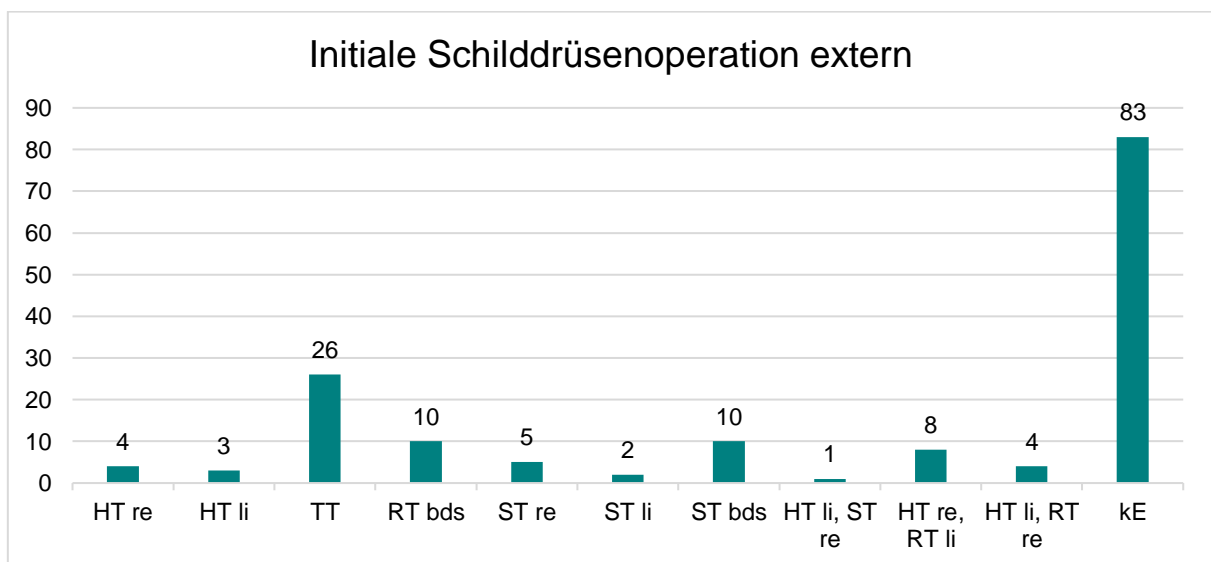


Abbildung 4.8: Initiale Schilddrüsenoperation extern, n=146, HT = Hemithyreoidektomie, TT = Totale Thyreoidektomie, RT = Restthyreoidektomie, ST = Subtotale Thyreoidektomie, re = rechts, li = links, bds = beidseits, kE = kein Eingriff.

Im Vergleich zu den initialen Operationen, stehen die sekundären Schilddrüsenoperationen intern. Der Zeitraum der internen sekundären Schilddrüsenoperationen lag vom 17.02.1995 bis zum 24.06.2021. Es wurden 38 Restthyreoidektomien (13 rechts, 14 links, elf beidseits) ausgeübt, 15 Lokalrezidive (sieben rechts, sechs links, zwei beidseits) und zwei Metastasenrezidive entfernt. Bei 90 Patienten wurde intern kein sekundärer Eingriff und bei einem Patienten lediglich eine Tracheostomie durchgeführt. (s. Abbildung 4.9)

Betrachtet man die internen und externen Schilddrüsenoperationen in Zusammenschau, so wurde bei 66 Patienten eine einzeitige totale Thyreoidektomie bei der initialen Operation durchgeführt. Bei 73 Patienten musste eine zweite Operation erfolgen, bei 28 dieser Patienten folgte auf eine Hemithyreoidektomie eine Restthyreoidektomie. Keine totale Thyreoidektomie bzw. eine alleinige Hemithyreoidektomie wurde bei sieben Patienten durchgeführt.

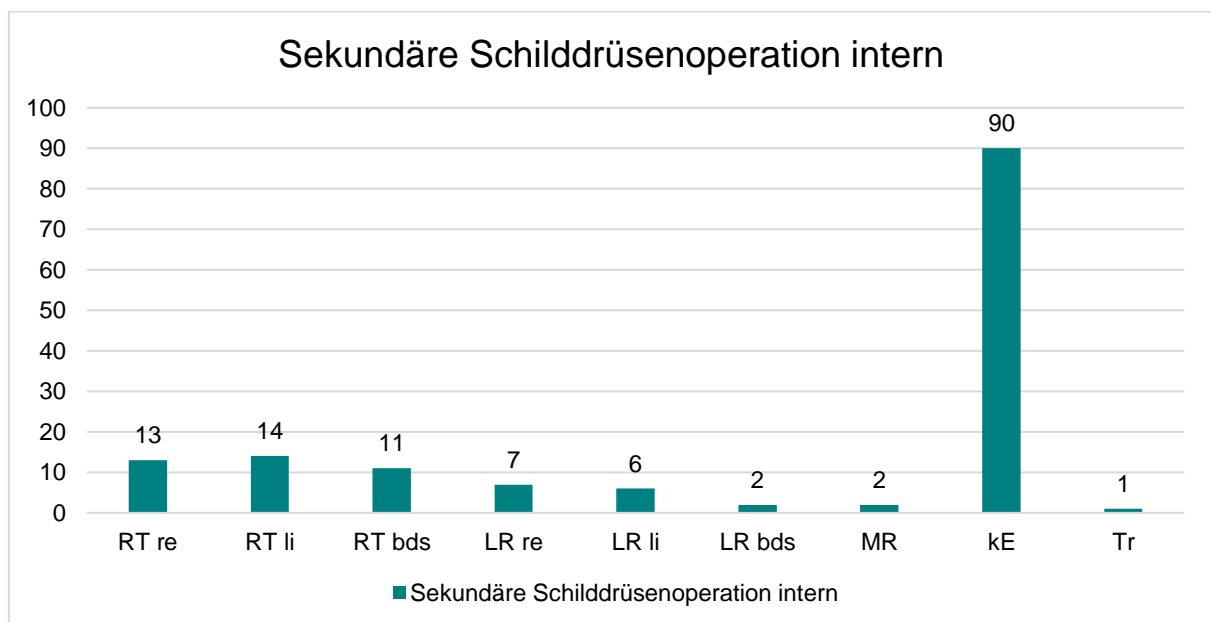


Abbildung 4.9: Sekundäre Schilddrüsenoperationen intern , n = 146, RT = Restthyreoidektomie, LR = Lokalrezidivresektion, MR = Metastasenrezidivresektion, re = rechts, li = links, bds = beidseits, kE = kein Eingriff, Tr = Tracheostomie.

Je nach Tumorausprägung wurden ggf. bei den Operationen zusätzliche Resektionen an Muskulatur, Thymus, Gefäßen, Nerven, Trachea und Oesophagus durchgeführt. Betrachtet man die Resektionen der lokalen Muskulatur, so wurde sechsmal eine en-bloc Resektion der vorderen Halsmuskulatur rechts, siebenmal links, achtmal beidseits und dreimal partiell durchgeführt. Die gerade Halsmuskulatur wurde links dreimal und

beidseits zweimal reseziert. Der M. sternothyroideus wurde rechts dreimal und links einmal entfernt und eine präalaryngeale Resektion wurde einmal durchgeführt. 105 Patienten gab es keine Resektionen der Muskulatur und bei sieben Patienten konnten keine Informationen diesbezüglich herausgefunden werden.

Insgesamt wurden 26 Thymusresektionen durchgeführt. Von diesen wurde eine transzervikale Resektion 23-mal und eine Resektion der Thymuszunge rechts und links jeweils einmal dokumentiert. Bei einem Patienten wurde eine Thymusresektion beschrieben, jedoch ohne weitere Angaben. Somit wurden 113 Patienten ohne Thymusresektion behandelt und zu sieben Patienten gab es keine Informationen hierzu. Bei 14 der durchgeführten Operationen mussten Adhäsiolysen vorgenommen werden und die Vena Jugularis interna musste rechts bei drei Patienten und links bei 6 Patienten entfernt werden. Eine Operation beinhaltete eine Resektion der Venae jugulares interna und externa links. In den verbleibenden Fällen wurde entweder keine Resektion vorgenommen (115 Patienten) oder es wurde keine Resektionen großer Gefäße dokumentiert (7 Patienten).

Von den 146 Patienten wurden bei 122 keine Trachearesektionen operiert, bei 14 wurde ein Shaving der Trachea und in drei Fällen eine zirkuläre Vollwandresektion mit Rekonstruktion durchgeführt. Bei den restlichen sieben Patienten wurden diesbezüglich keine Informationen erfasst.

Betrachtet man die Nervenresektionen, so wurde der N. laryngeus recurrens fünfmal rechts und siebenmal links und der N. vagus links einmal entfernt. Ein Shaving des N. laryngeus recurrens musste rechts einmal durchgeführt werden. Eine Entfernung von beiden Nerven N. vagus und N. laryngeus recurrens links musste ebenfalls einmal operiert werden. Bei 89% der Patienten (Anzahl: 124) musste keine Nervenresektion erfolgen, bei sieben Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Während 134 der Patienten keinen Eingriff an der Speiseröhre hatten, musste bei 12 Patienten die Oesophagusmuskulatur partiell reseziert werden.

Darüber hinaus wurden initial intern und extern sowie sekundär intern Lymphknoten-eingriffe durchgeführt und dokumentiert. Die ersten internen Lymphknotenresektionen erfolgten in 27 Fällen zentral, in einem Fall mediastinal und selektiv, in sechs Fällen in Level K1a und sieben K1b, bei zwei Patienten in Level K2 und vier in K3. Die Level K4a und K4b wurden nicht operiert. Kombinationsformen wurden bei zehn Patienten durchgeführt, welche in Abbildung 4.10 genauer aufgeführt sind. Eine modifizierte

Ergebnisse

Neck-Dissection erfolgte bei jeweils einem Patienten links bzw. beidseits. Bei 81 Patienten erfolgte initial intern keine Lymphknotenoperation und zu sechs Patienten gab es hierzu keine Angaben. (s. Abbildung 4.10)

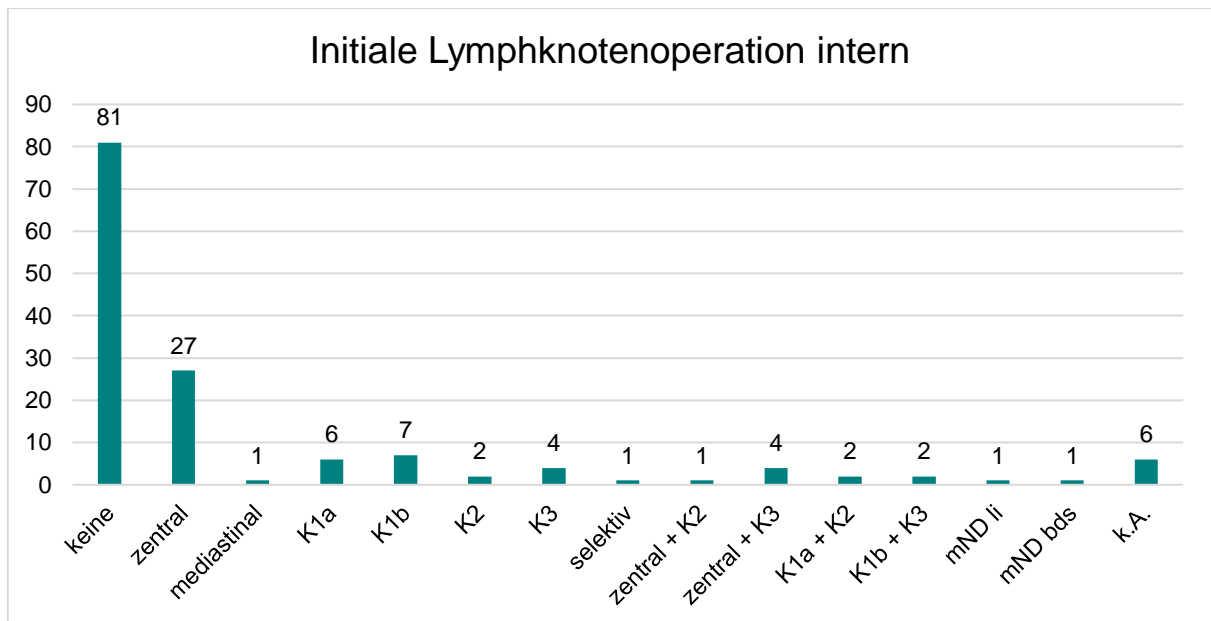


Abbildung 4.10: Initiale Lymphknotenoperationen intern, n = 146, re = rechts, mND = modifizierte Neck-Dissection, li = links, bds = beidseits, k.A. = keine Angabe.

Bei 98 Patienten erfolgte extern keine initiale Lymphknotenoperation, für 27 Patienten konnten aus den externen Berichten keine Angaben zu einem Lymphknoteneingriff ermittelt werden. Bei den verbleibenden Patienten wurden acht zentrale, zwei mediastinale und zwei selektive Eingriffe operiert sowie bei jeweils einem Patienten in den Kompartimenten K1, K2 und K3. Eine Kombination aus Level K2 und K3 wurde in einem Fall durchgeführt. Von den insgesamt fünf modifizierten Neck-Dissections waren zwei rechts, eine links und zwei beidseits. (s. Abbildung 4.11)

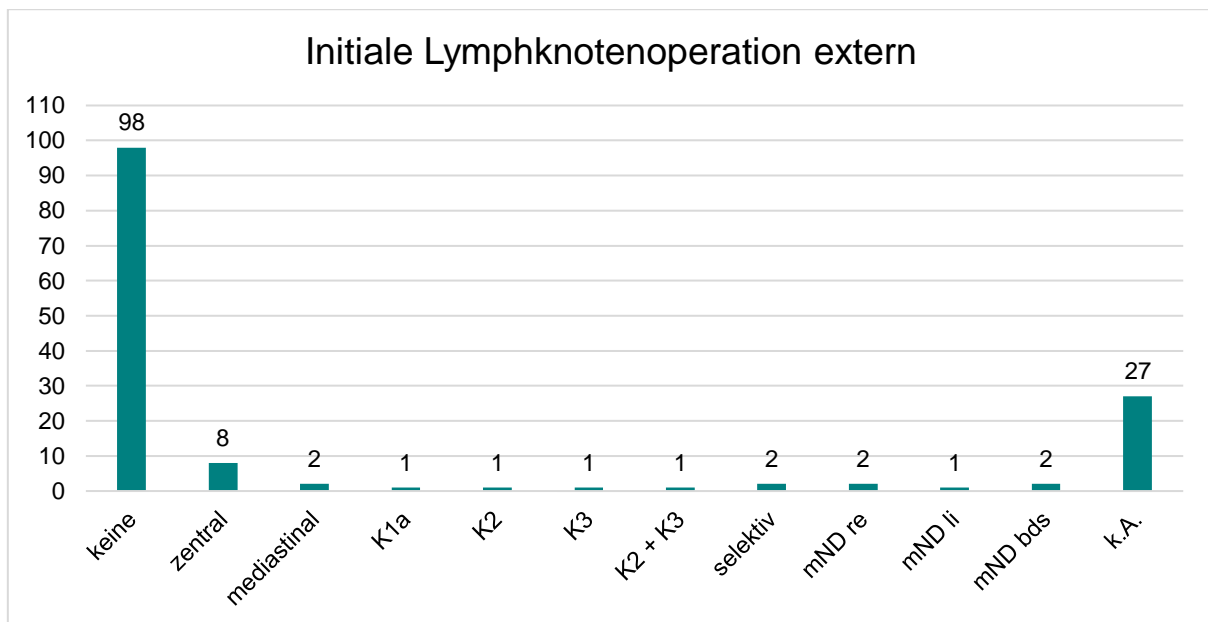


Abbildung 4.11: Initiale Lymphknotenoperationen extern, n = 146, mND = modifizierte Neck-Dissection, re = rechts, li = links, bds = beidseits, k.A. = keine Angabe.

In 113 Fällen erfolgte intern keine zweite Lymphknotenoperation. Demgegenüber wurden sekundär elf Patienten zentral, einer mediastinal, drei selektiv, vier in Level K1a, einer in K1b und vier in K3 operiert. Eingriffe in den Kompartimenten K2 mit K3, K1a mit K2 bzw. modifizierte Neck-Dissections links und beidseits wurden bei jeweils einem Patienten durchgeführt. (s. Abbildung 4.12)

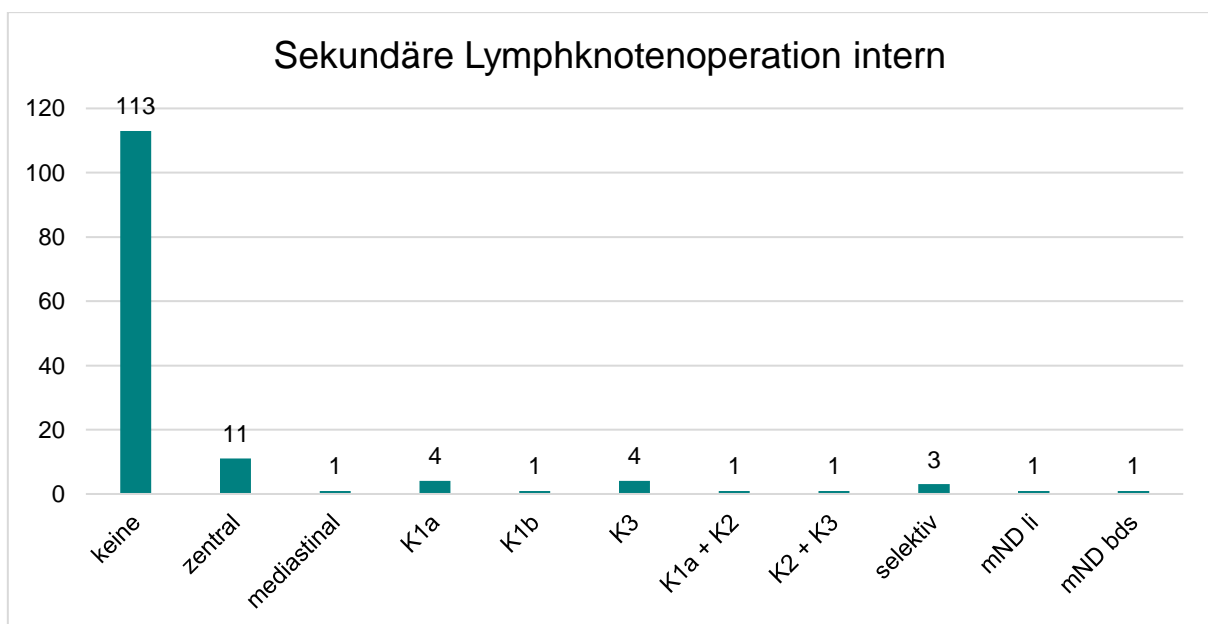


Abbildung 4.12: Sekundäre Lymphknotenoperation intern, n = 146, mND = modifizierte Neck-Dissection, li = links, bds = beidseits.

Im Verlauf wurden auch die Lokalrezidive und die dazugehörigen Operationen dokumentiert. Von den 146 Patienten traten bei 45 (31%) ein bis mehrere Lokalrezidive auf, 89 Patienten (61%) hatten kein Rezidiv und bei zwölf Patienten (8,2%) konnte diesbezüglich keine Angabe gefunden werden. Die Rezidivoperationen intern und extern lagen von Dezember 1990 bis August 2021 bei einer Zeitspanne von etwa 30 Jahren. Bei 27 Patienten (20%) wurde ein Rezidiv, bei sechs Patienten (4,5%) wurden zwei und bei drei Patienten (2,2%) drei Rezidivoperationen durchgeführt. Vier Rezidivoperationen mussten bei einem Patienten (0,7%), fünf bei zwei (1,5%) und sechs bei fünf Patienten (3,7%) durchgeführt werden. Bei einem Patienten (0,7%) erfolgten sieben Rezidiveingriffe. (s. Abbildung 4.13)

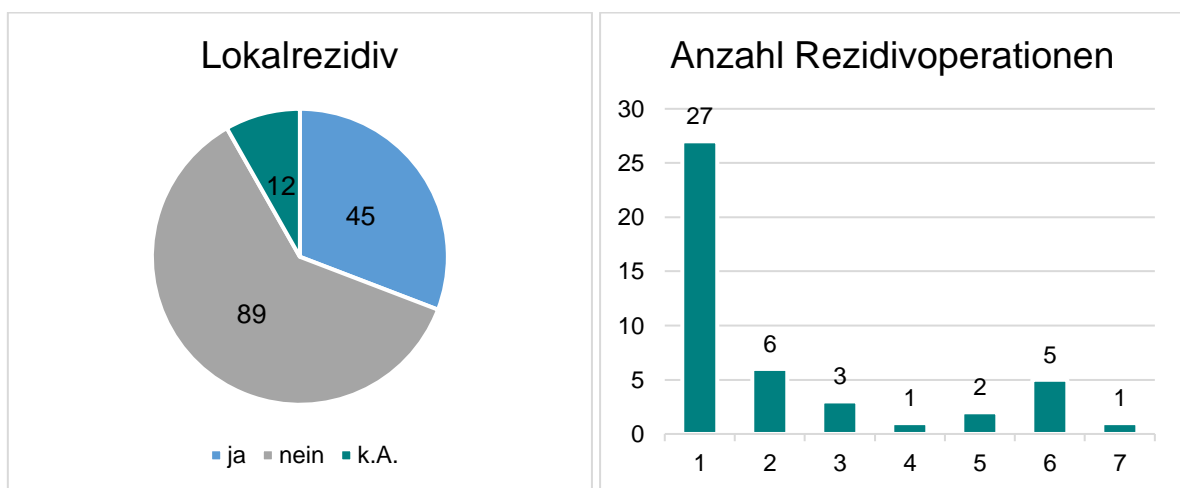


Abbildung 4.13: Verteilung der Lokalrezidive, Kreisdiagramm links: Anzahl an Lokalrezidiven für n = 146; Balkendiagramm rechts: Anzahl der Rezidivoperationen der 45 Patienten mit Lokalrezidiv; k.A. = keine Angabe.

Je nach Subtyp und Tumorstadium wurden die Patienten zusätzlich zur operativen Therapie mit einer oder mehrerer Radiojodtherapien (RJT) behandelt. Von den 146 Patienten wurden 119 (82%) mit einer RJT behandelt, bei zehn Patienten (6,8%) war eine geplant, jedoch gab es keine weiteren Angaben zur Durchführung und bei 14 Patienten erfolgte keine Radiojodtherapie, zum Teil bei Z. n. Hemithyreoidektomie. Bei den übrigen drei Patienten (2,1%) gab es zu dieser Therapieform keine Angabe. Von den 119 Patienten wurde bei 39 Patienten eine, bei 43 Patienten zwei, bei 19 Patienten drei und bei sechs Patienten vier Radiojodtherapien durchgeführt. Eine fünfte, sechste und siebte Therapie mit Radiojod erfolgte bei jeweils drei Patienten und ein Patient musste mit acht RJT behandelt werden. Bei den übrigen zwei Patienten gab es keine Angabe zur Anzahl der Durchführung. Darüber hinaus wurde die kumulative Strahlendosis in der Radioaktivitätseinheit Bequerel (Abk. Bq) gemessen. Diese konnte für 88 der 119 therapierten Patienten erfasst werden und lag bei einer Spannweite von 57,67

Bq mit einem Minimalwert von 1,73 Bq bis zu einem Maximalwert von 59,40 Bq. Der Medianwert ergab 7,8 Bq mit einem Mittel von 12,5 Bq. Am häufigsten vertreten war die Dosis von 3,7 Bq, die bei 28 Patienten verwendet wurde, die alle eine einmalige Radiojodtherapie erhielten.

Es wurde immer der höchste TG-Wert in ng/mL dokumentiert, unabhängig davon an welchem Punkt der Patient in der Therapie stand. Lag ein TG-Wert unterhalb der Nachweisgrenze, wurde ein TG-Wert = 0 ng/mL verwendet.

Im Verlauf wurden die Jodspeicherung und der Thyreoglobulin-Wert (TG-Wert) festgehalten, falls diesbezüglich Daten vorhanden waren. Dies konnte für 49 Patienten ermittelt werden. Der Median lag bei 34,88 ng/mL, der Mittelwert bei 440,09 ng/mL bei einer Spannweite von 0 ng/mL bis 5500 ng/mL. Nach erfolgreicher operativer Versorgung und ggf. Radiojodtherapie liegt üblicherweise der TG-Wert unter der Nachweisgrenze und es sollte keine Jodspeicherung mehr vorhanden sein. Bei 20 Patienten (14%) gab es einen erhöhten TG-Wert in Kombination mit fehlender Jodspeicherung. Dies ist vereinbar damit, dass der Tumor kein Jod mehr speichert bzw. entdifferenziert ist. Bei 85 Patienten (58%) konnte dies ausgeschlossen werden und für 41 Patienten (28%) konnten keine Daten ermittelt werden.

4.1.3 Komplikationen und Todesdaten

Eine häufige Komplikation bei chirurgischen Eingriffen an der Schilddrüse ist die Rekurrensparese (s. Kapitel 2.7.1). Ob diese bereits vor der ersten internen Operation vorlag, wurde bei 144 der 146 Patienten (zwei Patienten/1,4% k. A.) dokumentiert. 125 Patienten (86%) hatten keine präoperative Rekurrensparese, je acht Patienten (5,5%) hatten eine Lähmung rechts bzw. links, zwei Patienten (1,4%) hatten eine beidseitige Parese und ein Patient (0,7%) litt an einer funktionelle Dysphonie. Ob bei der internen Therapie zusätzliche Komplikationen auftraten wurde bei 139 der 146 Patienten (sieben Patienten/4,8% k. A.) festgehalten. Keine internen Komplikationen traten bei 125 Patienten (89%) auf, während bei zwei Patienten (1,4%) eine Rekurrensparese rechts, bei sechs Patienten (4,3%) links und bei zwei Patienten (1,4%) beidseits auftrat. Für jeweils einen Patienten (je 0,7%) wurde postoperativ eine veränderte Stimme, eine inkomplette Rekurrensparese rechts bzw. links und eine funktionelle Dysphonie dokumentiert.

Zuletzt wurden die Todesdaten bis zum Follow-Up der Patienten festgehalten. Von den 146 verstarben 39 Patienten. Dies ergibt einen Anteil von etwa einem Viertel (27%).

Ergebnisse

Somit überlebten bis zum Follow-Up 107 Patienten (73%). Der Tod war in 22 Fällen (15%) allein durch das follikuläre Schilddrüsenkarzinom geschuldet. Bei 15 Patienten (10%) wurde eine andere Todesursache mit angegeben und bei zwei Patienten (1,4%) wurde der Tod ohne die dazugehörige Ursache dokumentiert (s. Abbildung 4.14). Das erste Todesdatum lag im November 1997 und das aktuelle im Dezember 2020. Das Todesalter konnte für 38 der 39 verstorbenen Patienten herausgefunden werden und ergab bei einer Spannweite von 42 Jahren mit Altersangaben von 48 bis 90 Jahren einen Mittel- von 74,92 und einen Medianwert von 76,5 Jahren. (s. Tabelle 4.4)

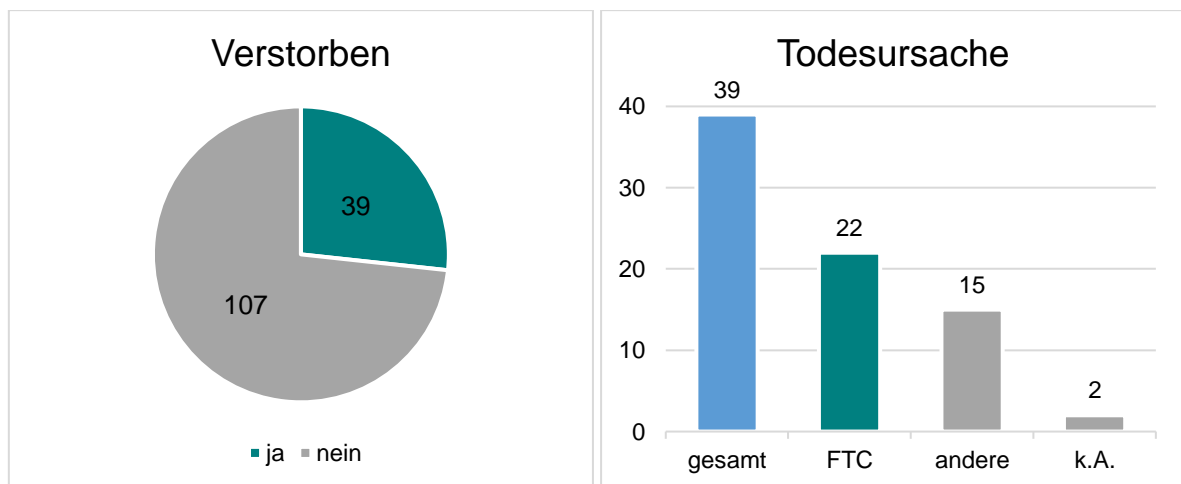


Abbildung 4.14: Todesdaten: verstorben und Todesursache, Kreisdiagramm: verstorbene Patienten für $n = 146$; Balkendiagramm: Verteilung der Todesursache der 39 verstorbenen Patienten, k. A. = keine Angabe.

Das Alter beim Follow-Up ergab einen Mittelwert von 63,82 Jahren bei einer Spannweite von 76 Jahren (Minimum: 14 Jahren, Maximum: 90 Jahre), wobei hier das Todesalter als Follow-Up inkludiert wurde (s. Tabelle 4.4).

Betrachtet man nun die Überlebensraten, so können diese in zwei Gruppen unterteilt werden: die Zeitspanne zwischen der initialen Operation und dem Follow-Up und die Spanne zwischen der initialen Operation zum Todesdatum. Die Zeit zum Follow-Up konnte für 145 der 146 Patienten ermittelt werden mit Werten von unter Jahr bis zu 61 Jahren sowie einem Median- und Mittelwert von 5 bzw. 8,17 Jahren. Im Vergleich dazu lag die Zeitspanne zwischen der ersten Operation und dem Todesdatum bei 59 Jahren (Minimum: <1 Jahr, Maximum: 59 Jahre) mit einem Median- und Mittelwert von 7,5 und 11,34 Jahren. (s. Tabelle 4.4)

Demgegenüber steht das rezidivfreie Überleben, bedeutet der Zeitraum zwischen einer kurativen Operation und ggf. dem Auftreten eines Rezidivs. Von den 146 Patienten

Ergebnisse

erkrankten 45 an einem Rezidiv. Für 43 dieser Patienten konnte die Zeitspanne ermittelt werden. Diese lag bei 52 Jahren (Minimum: <1 Jahr, Maximum: 52 Jahre) und einem Median- bzw. Mittelwert von 3 und 6,72 Jahren. (s. Tabelle 4.4)

Tabelle 4.4: Überlebensspannen zu Follow-Up, Todesdatum und Rezidivbildung; Anzahl entsprechend der Gesamtanzahl, der verstorbenen und der an einem Rezidiv erkrankten Patienten; OP = initiale Operation intern/extern, FU = Follow-Up, TD = Todesdatum, Rez = Rezidiv

	OP – FU	OP – TD	OP - Rez	Alter bei FU	Alter bei TD
Anzahl	145/146	38/39	43/45	146/146	38/39
Median	5 Jahre	7,5 Jahre	3 Jahre	66 Jahre	76,5 Jahre
Mittel	8,17 Jahre	11,34 Jahre	6,72 Jahre	63,82 Jahre	74,92 Jahre
Spannweite	61 Jahre	59 Jahre	52 Jahre	76 Jahre	42 Jahre
Min.	<1 Jahr	<1 Jahr	<1 Jahr	14 Jahre	48 Jahre
Max.	61 Jahre	59 Jahre	52 Jahre	90 Jahre	90 Jahre

Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 98,62% bei zwei verstorbenen Patienten unter einem Jahr ($143/145 = 0,9862$). Mit 15 verstorbenen Patienten unter fünf Jahren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 89,66% ($130/145 = 0,9866$). Die 10- und 15-Jahres-Überlebensraten belaufen sich auf 86,2% ($125/145 = 0,8620$) bzw. 80% ($116/145 = 0,8$) und die 20-Jahres-Überlebensrate ergibt bei 31 verstorbenen Patienten 78,62% ($114/145 = 0,7862$). Hierbei beziehen sich die Angaben auf die Gesamtzahl für $n = 145$, da für einen verstorbenen Patienten kein Todesdatum und somit keine Zeitspanne ermittelt werden konnte.

4.2 Explorative Statistik

In diesem Kapitel wird die explorative Statistik beschrieben, die mittels Boxplots und Mittelwert- und Rangfolgenvergleichen, Kreuztabellen sowie Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt wurde.

4.2.1 Metrische Variablen: Darstellung mit Boxplots und Signifikanztests

Die explorative Statistik der metrischen Variablen Tumormgröße und Alter bei initialer Operation wurden gegen verschiedene nominale Variablen aufgestellt. Zunächst wurden die metrischen Variablen mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Im Folgenden wurden entsprechende Mittelwert- und Rangfolgenvergleiche durchgeführt. Für das Alter bei initialer Operation wurde der t-Tests bzw. die einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) gewählt. Bei der Tumormgröße erfolgten die Signifikanztests mittels Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-H-Test.

Die Signifikanz lag bei dem Alter bei einem Wert von 0,106 und zeigt somit eine Normalverteilung. Die Tumormgröße ist bei einem Signifikanz-Wert von $<0,001$ nicht normalverteilt.

Betrachtet man die Überlebens- bzw. Sterbezahlen in Bezug zur Tumormgröße, so zeigt sich laut Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Zusammenhang mittlerer Effektstärke (Asymptotische Signifikanz (2-seitig) = $<0,001$). Während die Patienten, die bis zum Follow-Up nicht verstarben, zumeist unter einer Tumormgröße von 5 cm liegen mit einem Median- und Mittelwert von 3,5 cm bzw. 3,65 cm, sind die Zahlen bei den verstorbenen deutlich höher. Nicht nur Median- und Mittelwert (6,5 cm und 6,34 cm), sondern auch die Spannweite liegt in einem größeren Zentimeterbereich. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Tumormgröße negativ mit der Überlebensrate korreliert. (s. Abbildung 4.15)

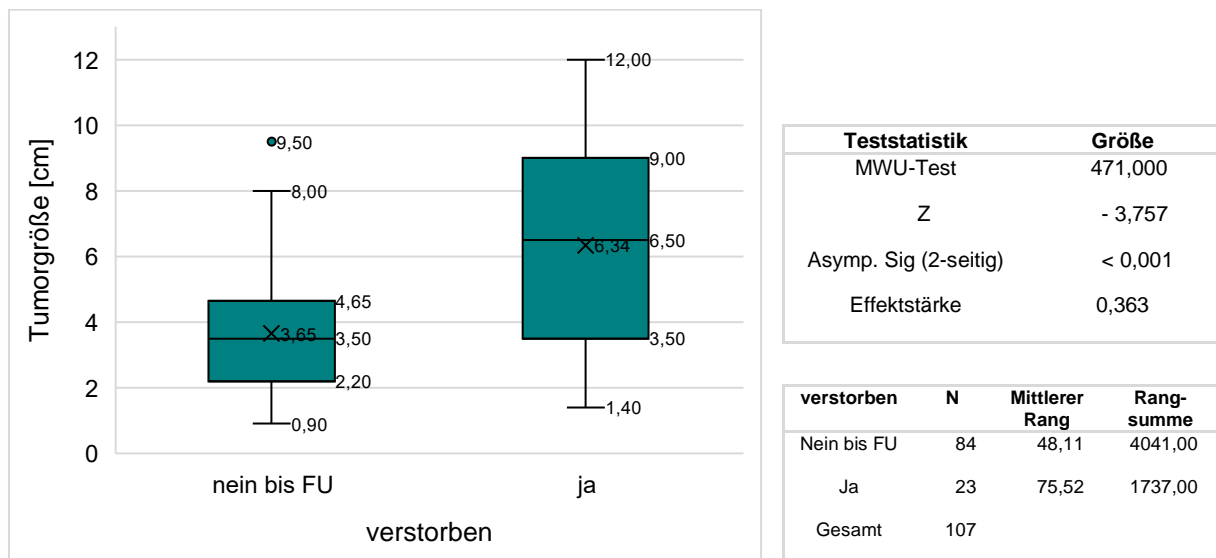


Abbildung 4.15: Darstellung der Tumorgöße über Variable verstorben. Links: Boxplot für verstorben = ja; nicht verstorben bis zum Follow-Up = nein bis FU, FU = Follow-Up. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests (Abk. MWU-Test). n = 107, bei 39 Patienten keine Angabe der Tumorgöße.

Um im Vergleich hierzu das rezidivfreie Überleben zu untersuchen, wurde das Auftreten von lokoregionären Rezidiven der Tumorgöße gegenübergestellt. Die Tumorgöße ist bei den rezidivfreien Patienten signifikant geringer als bei den Patienten mit Lokalrezidiv (Asymp. Sign. (2-seitig) = 0,002, Effektstärke = 0,3107). Trotz breiter Spannweite der Tumorgöße bei den Patienten ohne Lokalrezidiv (0,9 cm bis 12 cm), liegen die meisten Patienten bei einer Größe unter bzw. bei 5cm mit einem Median- und Mittelwert von 3,5 cm bzw. 3,89 cm. Unter Betrachtung der gegebenen Daten und des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests, ist die Tumorgöße ein negativ signifikanter Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben. (s. Abbildung 4.16)

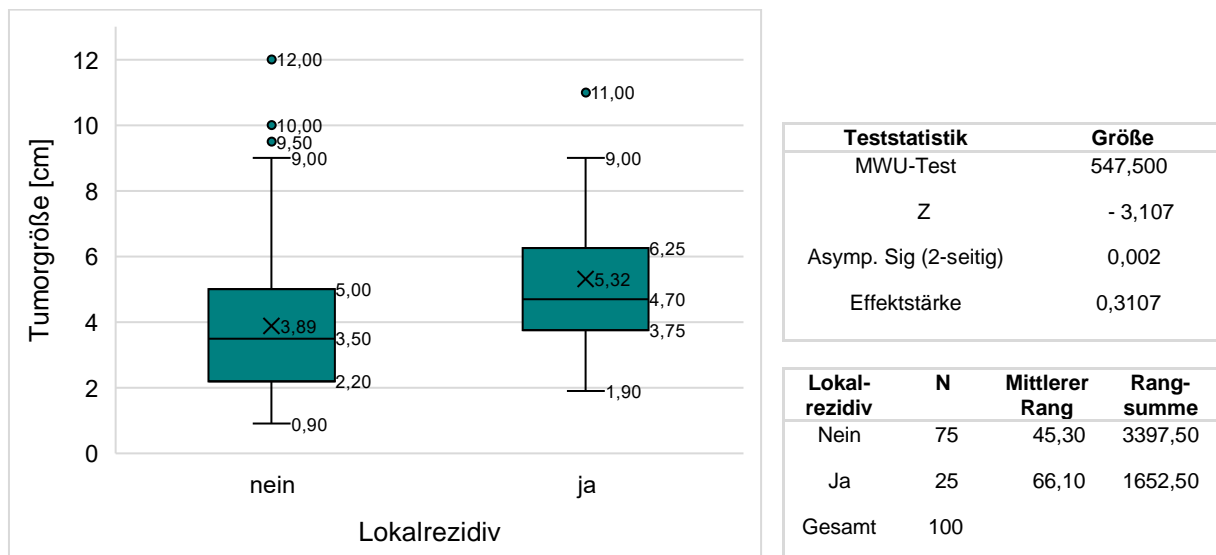


Abbildung 4.16: Darstellung der Tumorgröße über Variable Lokalrezidiv. Links: Boxplot für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bis zum Follow-Up. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests (Abk. MWU-Test). n = 100, bei 46 Patienten keine Angabe zur Tumorgröße bzw. zu einem Lokalrezidiv.

Im Anschluss wurden die oben aufgeführten Variablen dem Patientenalter gegenübergestellt. Laut t- und Levene-Test hat das Alter bei initialer Operation einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sterbe- bzw. Überlebensdaten (p-Wert von <math><0,001</math>, T-Wert von -3,589). Die verstorbenen Patienten haben einen signifikant höheren Mittelwert als die Patienten, die bis zum Follow-Up noch lebten. Diese Tendenz ist auch am entsprechenden Boxplot erkennbar. Der reelle Einfluss dessen sollte jedoch zurückhaltend betrachtet werden, da die Patienten, die bei initialer Operation ein niedrigeres Alter hatten, natürlicherweise länger leben. Somit kann man davon ausgehen, dass das Patientenalter nicht entscheidend für dieses Outcome ist. (s. Abbildung 4.17)

Im Vergleich hierzu wurde auch das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bzgl. des Alters bei initialer Operation betrachtet. Hier zeigten der t- und Levene-Test (unter Verwendung des Welch-Tests, da die Varianzen der Vergleichsgruppen ungleich sind: Levene-Test Signifikanz = 0,002), einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Variablen. Infolgedessen kann man davon ausgehen, dass ein höheres Alter bei initialer Operation mit einem vermehrten Auftreten von Lokalrezidiven zusammenhängt. Diese Tendenz ist ebenfalls im dazugehörigen Boxplot graphisch zu erkennen. (s. Abbildung 4.18)

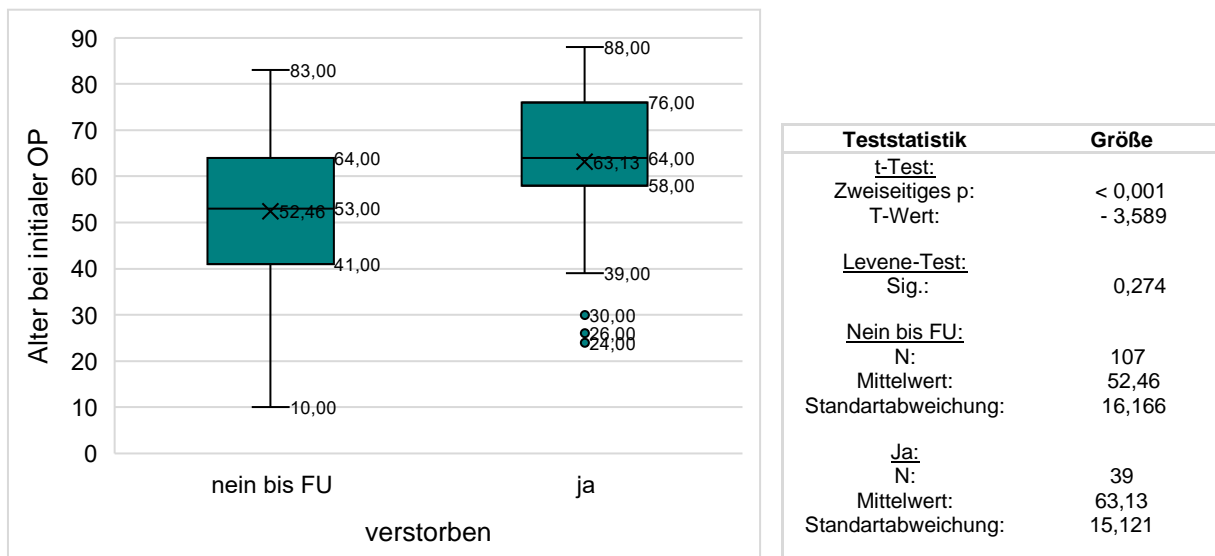


Abbildung 4.17: Darstellung des Patientenalters über Variable verstorben. Links: Boxplot für verstorben = ja; nicht verstorben bis zum Follow-Up = nein bis FU. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Tests für n = 146.

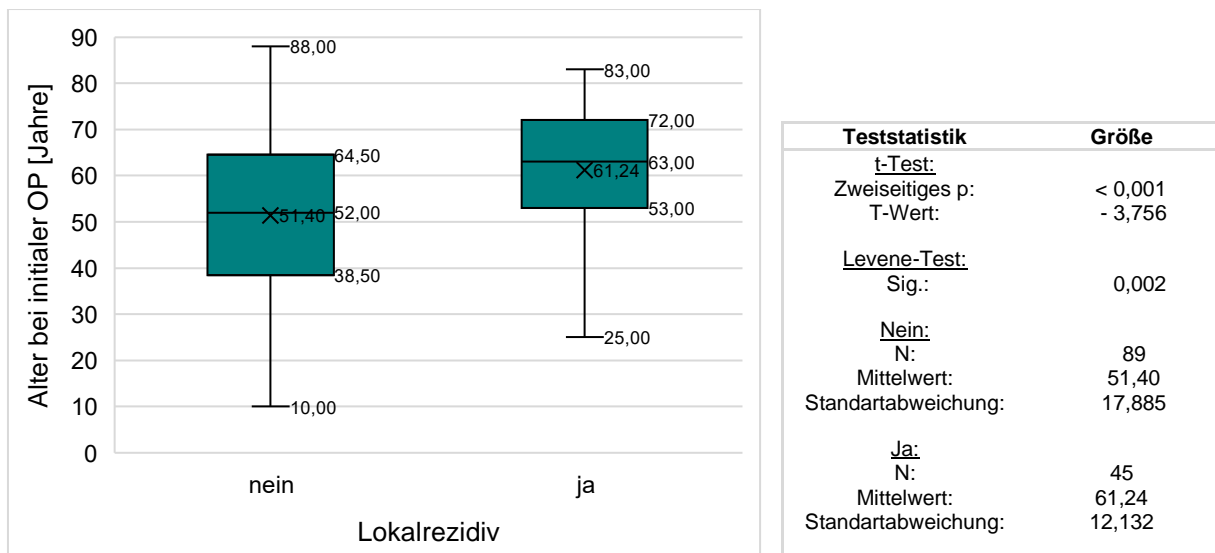


Abbildung 4.18: Darstellung des Patientenalters über Variable Lokalrezidiv. Links: Boxplot für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bis zum Follow-Up. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Tests. n = 134, bei 12 Patienten keine Angabe zu einem Lokalrezidiv.

Des Weiteren wurde die Geschlechterverteilung als Vergleichsgruppe für die metrischen Variablen gewählt. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von 0,035 zwischen der Tumorgroße und des Geschlechtes (für n=107 Patienten, 39 Patienten k. A. der Tumorgroße). Es zeigt sich, dass das weibli-

Ergebnisse

che Geschlecht (Mittlerer Rang = 48,31 cm, n = 59) eine signifikant geringere TumorgroÙe im Vergleich zum männlichen hat (Mittlerer Rang = 61 cm, n = 48). Während die TumorgroÙe bei den Frauen zumeist unter 5cm liegt, ist der Tumor bei Männern meist bei einer Varianz von etwa 3cm bis 6cm. Die Effektstärke beträgt 0,203 und liegt im schwach bis mittleren Bereich. Im Gegensatz dazu hat das Alter bei der initialen Operation keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Geschlechterverteilung. Der t-Test ergab ein zweiseitiges p von 0,239 (Levene-Sign. = 0,021, T-Wert = -1,181, n = 146, Mittelwert Frauen = 53,94 Jahre, Mittelwert Männer = 57,11 Jahre).

Auch wurden die Subtypen (s. Kapitel 2.4.1) des follikulären Schilddrüsenkarzinoms bezüglich der TumorgroÙe und des Alters auf Signifikanz geprüft. Betrachtet man die TumorgroÙe, so ist im entsprechenden Boxplot bereits eine Tendenz mit größerer Größe zum invasiveren Subtyp erkennbar. Dieser Zusammenhang bestätigt sich ebenfalls im Kruskal-Wallis-H-Test mit einer zweiseitigen Signifikanz von <0,001. Auffällig ist auch, dass die TumorgroÙe beim minimalinvasiven FTC hauptsächlich unter 4cm liegt mit einem Mittel von 2,82cm. Demgegenüber steigt die mittlere TumorgroÙe des eaFTC auf 4,36cm und die des wiFTC auf 5,4cm. Auch steigen die Maximalgrößen der Subtypen entsprechend ihrer Invasivität von 6,5cm bei dem miFTC, 9,5cm bei dem eaFTC und 12,0cm bei dem wiFTC, während die Minimalgrößen annähernd gleichbleiben und im Allgemeinen kaum unter 1cm liegen. (s. Abbildung 4.19)

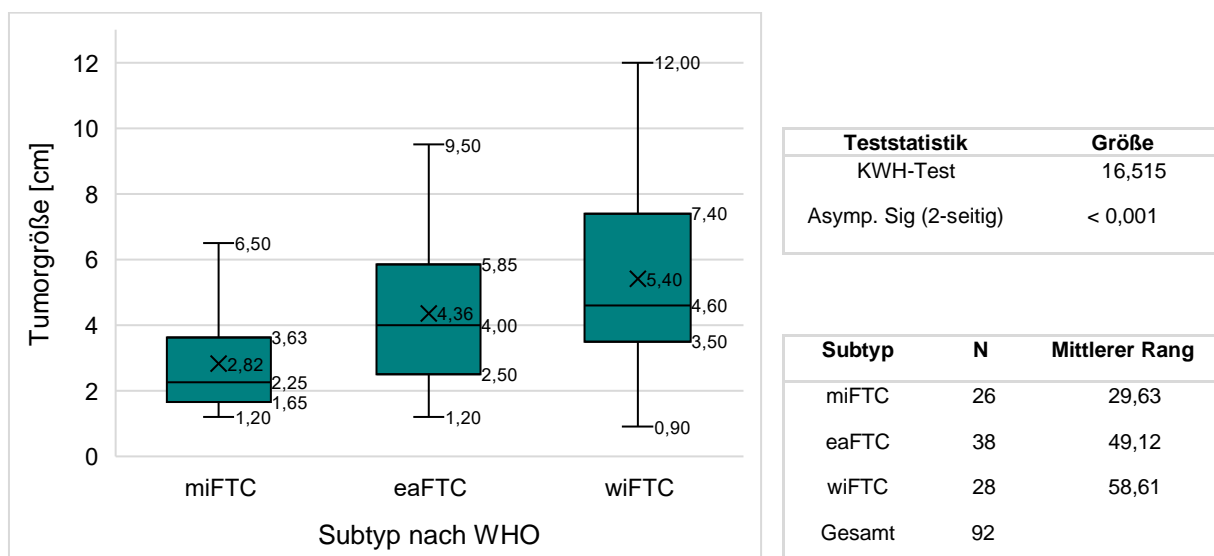


Abbildung 4.19: Darstellung der TumorgroÙe über Variable Subtyp nach WHO. Links: Boxplot bzgl. Subtypen. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-H-Tests (Abk. KWH-Test). N = 92, bei 54 Patienten keine Angabe zum Subtyp bzw. zur TumorgroÙe.

Demgegenüber besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den Subtypen des FTC. Mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) konnte

eine Signifikanz von 0,161 und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der entsprechenden Subtypen festgestellt werden ($n = 111$, 35 Patienten k. A. des Subtyps).

Ebenfalls wurde untersucht, ob ein Einfluss zwischen dem Alter bei initialer Operation bzw. der Tumorgröße und dem TNM-Stadium besteht. Zunächst wurde das Patientenalter untersucht. Betrachtet man den T-Status zum Patientenalter, so lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennen. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab eine Signifikanz von 0,133 für $n = 139$ (sieben Patienten ohne Angabe des T-Stadiums). Auffällig ist jedoch, dass die meisten Patienten mit T4a und T4b über 60 Jahre alt sind, während in den Stadien T1a, T1b und T2 Altersgruppen zwischen zehn und 15 Jahren vertreten sind. Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hat das Alter auf das N- und M-Stadium, jedoch ist eine Tendenz zu einem höheren Alter bei N1 und M1 erkennbar. Der t-Test ergab für den N-Status zwischen den Vergleichsgruppen N0 ($N0 = N0 + NX$, $n = 125$, Mittelwert = 53,94 Jahre) und N1 ($N1 = N1a, N1b$ und $N1$ o. w. A., $n = 16$, Mittelwert = 64 Jahre) eine Signifikanz von 0,299 für $n = 141$. Bei dem M-Status lag das zweiseitige p des t-Tests bei 0,097 mit einem Mittelwert bei M0 von 54,18 Jahren ($n = 114$) und bei M1 von 60,52 Jahren ($n = 23$) bei insgesamt 137 Patienten ($MX = 6$ Patienten, k. A. = 3 Patienten).

Nachfolgend wurde die Tumorgröße zur TNM-Klassifikation betrachtet. Da das T-Stadium unter anderem mittels der Tumorgröße festgelegt wird, zeigt sich definitionsgemäß ein signifikanter Zusammenhang, weshalb die entsprechende Statistik an dieser Stelle nicht aufgeführt wird. Auch ist kein signifikanter Einfluss zwischen der Tumorgröße und dem N-Status erkennbar. Dies zeigt das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests mit einer asymptotischen zweiseitigen Signifikanz von 0,874 und mittleren Rängen von 53,83 cm für N0 und 55,33 cm für N1 ($n = 107$, $N0 = 95$, $N1 = 12$, 39 Patienten k. A. von Tumorgröße und/oder N-Status).

Im Gegensatz dazu besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem M-Status und der Tumorgröße. Im in Abbildung 4.20 gezeigten Boxplot wird deutlich, dass die Patienten ohne Metastasen deutlich kleinere Tumorgrößen vorweisen als diese mit Metastasen. Darüber hinaus liegt die Tumorgröße bei den M0-Patienten in den meisten Fällen unter 5 cm. Auch der Mann-Whitney-U-Tests gibt eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von 0,002 mit mittlerer Effektstärke an. Vergleicht man die Rangwerte, so liegt der mittlere Rang für M0 bei einem deutlich geringeren Wert von 48,76 als für M1 mit 74,70. (S. Abbildung 4.20)

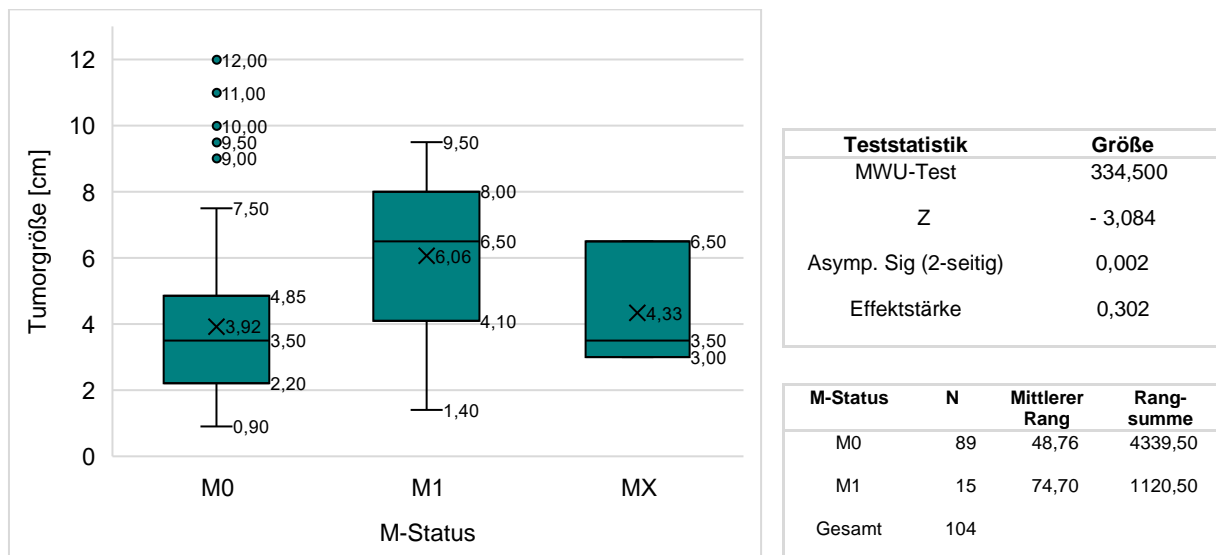


Abbildung 4.20: Darstellung der Tumorgröße über Variable M-Status. Links: Boxplot, n = 107. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests (Abk. MWU-Test) für M0 und M1, n = 104, MX = 3 Patienten, keine Angabe der Tumorgröße bzw. des M-Status = 39 Patienten.

Aufgrund der Signifikanz des M-Status zur Tumorgröße wurde anschließend das Auftreten von Fernmetastasenrezidiven zu den metrischen Variablen Alter und Größe auf Signifikanz geprüft. Zunächst wurde das Alter bei initialer Operation betrachtet. Der t- bzw. Welch-Test ergab für die Mittelwertgleichheit ein zweiseitiges p von 0,001 (Levene-Test Sign. = 0,012) für die Mittelwerte von 50,59 Jahren bei keinem Metastasenrezidiv und 59,78 Jahren bei Auftreten eines Metastasenrezidivs (n = 129). Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein höheres Alter bei initialer Operation ein Einflussfaktor für das Auftreten von Metastasenrezidiven ist.

Auch die Tumorgröße spielt eine signifikante Rolle bei der Entstehung von Metastasenrezidiven. So liegt der Mittel- und Medianwert bei den Patienten ohne Metastasenrezidiv bei 3,67 cm bzw. 3,20 cm, demgegenüber bei den Patienten mit Metastasenrezidiv bei 5,55 cm bzw. 5,10 cm. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte eine zweiseitige asymptotische Signifikanz von <0,001 mit mittlerer bis starker Effektstärke von 0,416. Dementsprechend wird angenommen, dass eine größere Tumorgröße einen Einfluss auf die Entstehung von Fernmetastasenrezidiven hat. Zwar sind bei beiden Vergleichsgruppen nahezu alle Tumorgrößen vorhanden, weshalb nicht eindeutig von der Tumorgröße auf ein Metastasenrezidiv geschlossen werden kann, aber es fällt auf, dass die Patienten ohne Rezidiv zumeist in einer Spanne von 2,05 bis 4,5 cm liegen, während diese mit Rezidiv sich meist in einem Bereich von 4,00 bis 7,25 cm bewegen. (s. Abbildung 4.21)

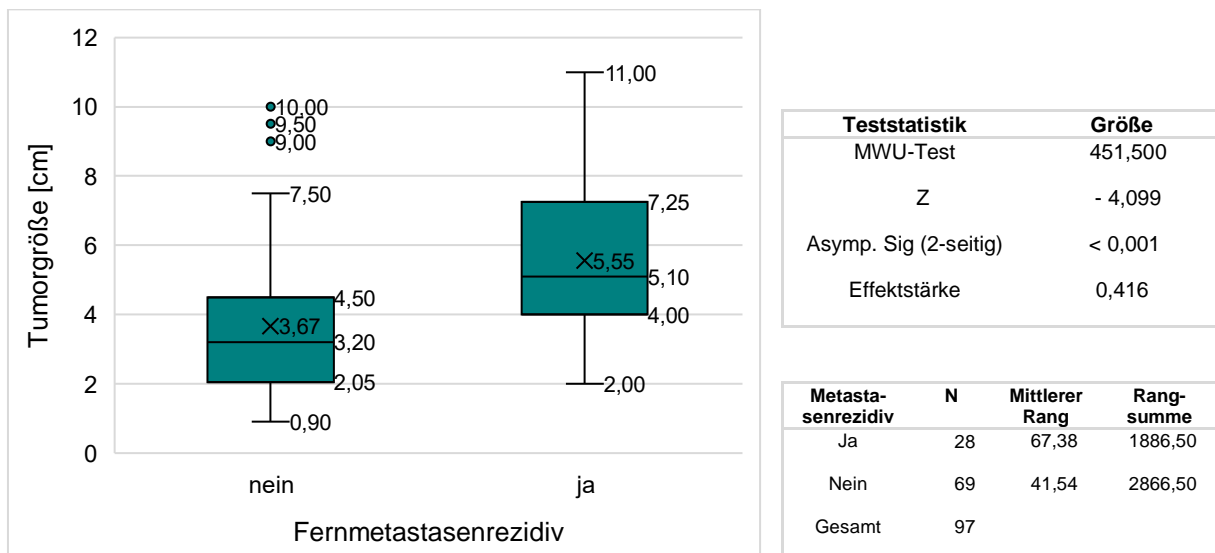


Abbildung 4.21: Darstellung der Tumorgröße über Variable Fernmetastasenrezidiv. Links: Boxplot. Rechts: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests (Abk. MWU-Test), n = 94, keine Angabe der Tumorgröße bzw. des Metastasenrezidivs = 49 Patienten.

Anschließend wurde zur oben aufgeführten univariaten Analyse eine multivariate Analyse der Einflussfaktoren in Form von gruppierten Boxplots durchgeführt. Besonders deutlich wird in Abbildung 4.22, dass die Patienten mit einem miFTC kein Lokalrezidiv aufweisen. Ebenfalls zu erkennen ist eine Tendenz zu einer größeren Tumorgröße bei den Patienten mit Lokalrezidiv und eaFTC bzw. wiFTC.

Unter Betrachtung der Abbildung 4.23 zeigt sich ein Einfluss des Geschlechtes auf die Tumorgröße zum Subtyp. Deutlich wird, dass die männlichen Patienten mit einem wiFTC eine größere Tumorgröße aufweisen als die Frauen mit einem wiFTC. Darüber hinaus ist erkennbar, dass die Frauen bei einem minimalinvasivem FTC zumeist unter 4cm Tumorgröße liegen, während die Männer mit einem miFTC diese Größe häufiger überschreiten.

Auch wurde untersucht, ob das Vorhandensein von Fernmetastasenrezidiven einen Einfluss auf die Tumorgröße und den Subtyp hat. In Abbildung 4.24 wird sichtbar, dass bei allen Subtypen die Patienten mit größerer Tumorgröße eher zu einem Metastasenrezidiv neigen. Ebenso steigt die Patientenanzahl und deren Tumorgröße mit Vorhandensein eines Metastasenrezidivs zum invasiveren Subtyp. So kam die Kombination von einem minimalinvasiven Subtyp mit Fernmetastasenrezidiv alleinig bei einem Patienten mit einer Tumorgröße von 4,5 cm vor. Fünf Patienten mit eaFTC hatten ein Metastasenrezidiv mit einem Mittelwert von 5,52 cm (Gesamtspanne 2,9 cm bis 8 cm).

Ergebnisse

Bei 17 Patienten mit einem wiFTC lag ein Metastasenrezidiv vor mit einer mittleren Tumorgröße von 6,07 cm (Gesamtspanne 3,5 cm bis 11 cm). (s. Abbildung 4.24)

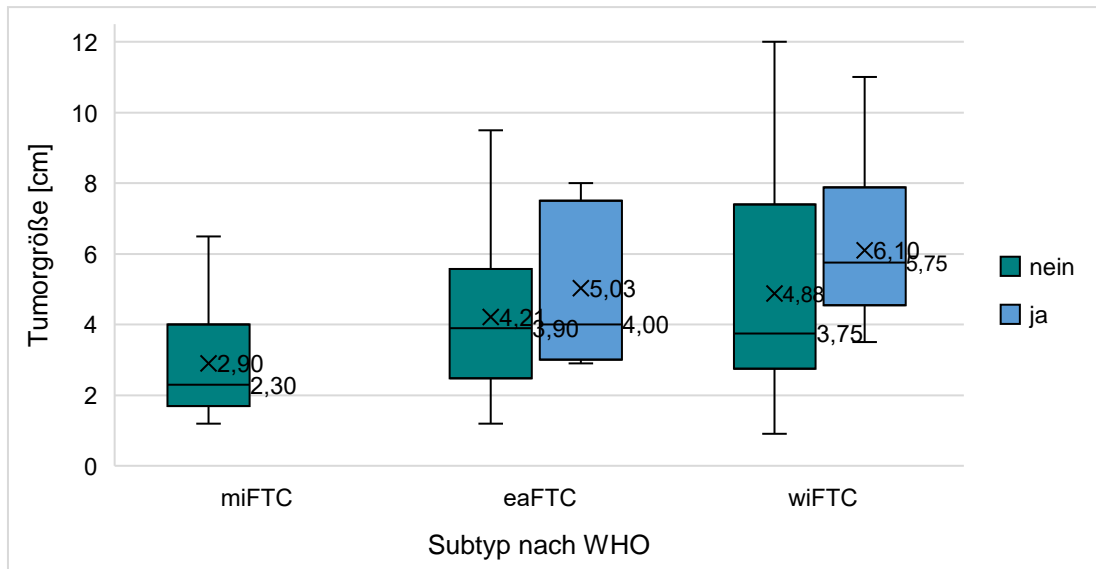


Abbildung 4.22: Gruppiertes Boxplot: Tumorgroesse, Subtyp, Lokalrezidiv. Subtyp nach WHO; Legende: Lokalrezidiv vorhanden = ja, nicht vorhanden = nein; n = 88, fehlende Angaben = 58 Patienten.

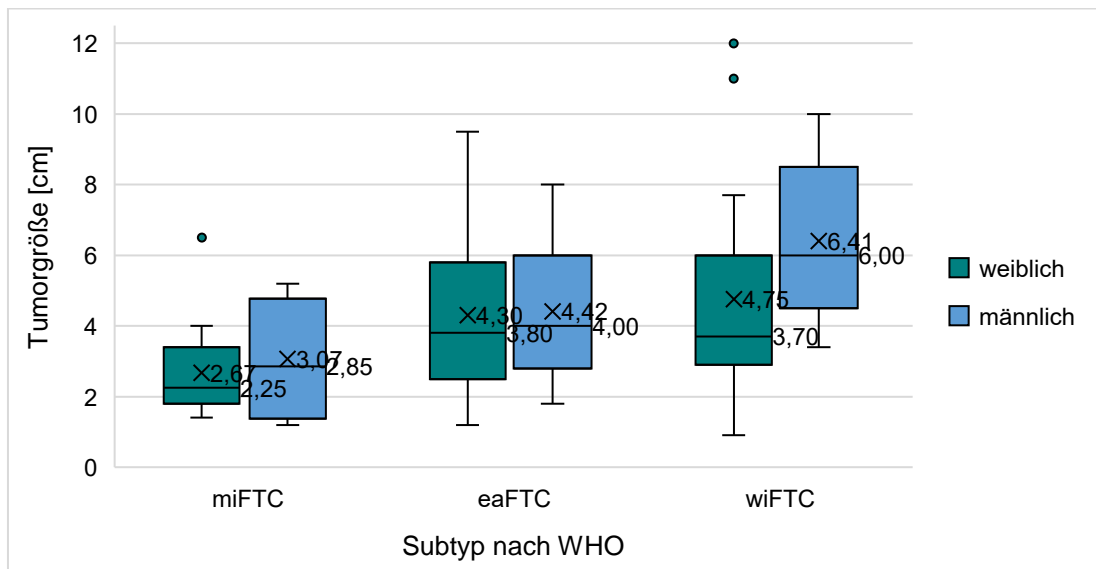


Abbildung 4.23: Gruppiertes Boxplot: Tumorgroesse, Subtyp, Geschlecht. Subtyp nach WHO; Legende: Geschlecht männlich/weiblich; n = 92, fehlende Angaben = 54 Patienten.

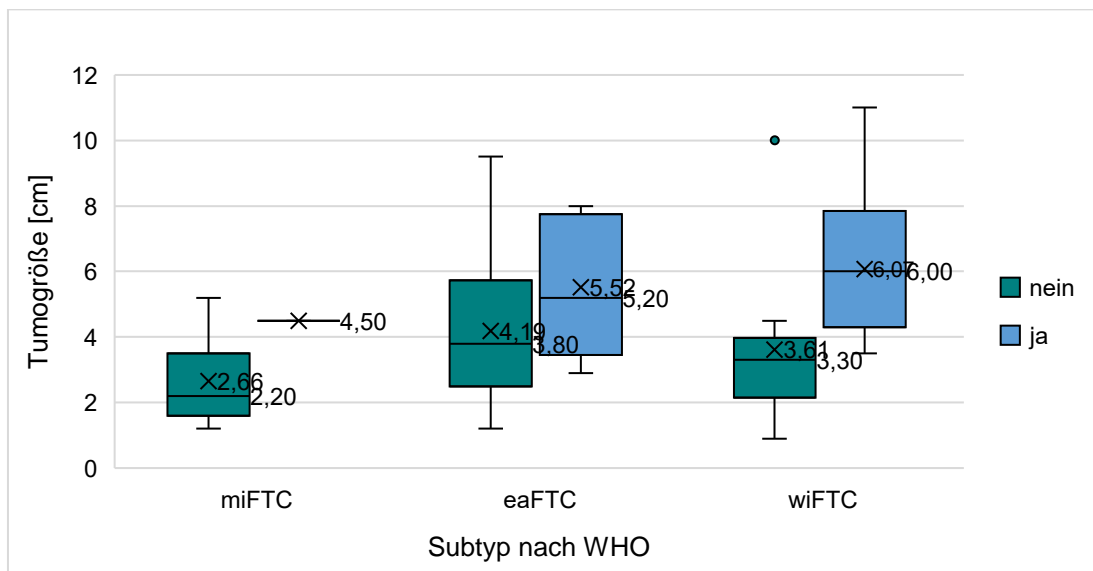


Abbildung 4.24: Gruppierter Boxplot: Tumorgröße, Subtyp, Fernmetastasenrezidiv. Subtyp nach WHO; Legende: Fernmetastasenrezidiv vorhanden = ja, nicht vorhanden = nein; n = 86, fehlende Angaben = 60 Patienten.

Abschließend wurden die Variablen Alter bei initialer Operation und Tumorgröße in Kombination untersucht. An dieser Stelle wurden als Grenzwerte die Tumorgröße <4cm und das Alter <45 Jahren gewählt. Von den insgesamt 146 Patienten liegen 21 Patienten innerhalb dieser Kriterien. Auffällig ist, dass bei Betrachtung dieser 21 Patienten die Subtypen nach der WHO weitestgehend gleich verteilt sind. Es hatten sieben Patienten ein miFTC, sechs ein eaFTC, sieben ein wiFTC und bei einem war der Subtyp nicht bekannt. Somit lag bei 13 Patienten eine Angioinvasion vor. Trotz dieses Anteils an Gefäßbeteiligung, hatten alle Patienten bis zum Follow-Up keine initialen Fernmetastasen (M0 = 21), kein lokoregionäres Rezidiv und nur bei einem Patienten wurden initial Lymphknotenmetastasen diagnostiziert (N1 = 1, N0 = 12, NX = 8). Darüber hinaus hatte ein Patient ein Fernmetastasenrezidiv im lokoregionären Weichgewebe und bei 20 Patienten konnten keine Fernmetastasenrezidive festgestellt werden. Auch die Operationsart wurde dokumentiert. Bei den 21 Patienten wurde zweimal eine alleinige Hemithyreoidektomie, elfmal eine Hemithyreoidektomie in Kombination mit einer Restthyreoidektomie, fünfmal eine totale Thyreoidektomie, zweimal eine Subtotale Thyreoidektomie mit Restthyreoidektomie und einmal eine Resektion des Isthmus in Kombination mit einer Restthyreoidektomie durchgeführt. Somit wurde bei 14 Patienten eine zweizeitige Thyreoidektomie operiert. (S. Tabelle 4.5)

Ergebnisse

Tabelle 4.5: Patienten mit TumorgroÙe <4cm und Alter bei initialer OP <45 Jahre über die Variablen Subtyp nach WHO 2017 und 2022, N-Status, M-Status, Lokalrezidiv, Fernmetastasenrezidiv und Operationsart. OP = Operation, HT = Hemithyreoidektomie, RT = Restthyreoidektomie, TT = Totale Thyreoidektomie, ST = Subtotale Thyreoidektomie, n = 21.

Variable		Anzahl an Patienten
Subtyp nach WHO 2017/2022	miFTC	7
	eaFTC	6
	wiFTC	7
	keine Angabe	1
N-Status	N0	12
	NX	8
	N1	1
M-Status	M0	21 (alle)
Lokalrezidiv	Kein Rezidiv	21 (alle)
Fernmetastasenrezidiv	Kein Rezidiv	20
	Lokales Weichgewebe	1
Operationsart	HT	2
	HT + RT	11
	TT	5
	Isthmus + RT	1
	ST + RT	2

4.2.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Zur Beurteilung der Einflussfaktoren auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Das Gesamtüberleben definiert sich über die Zeit zwischen der ersten Operation bis zum Follow-UP, das rezidivfreie Überleben über die Zeit zwischen erster Operation bis ggf. zur Entstehung des ersten Rezidivs. Die Analysen erfolgten unter Betrachtung von TNM-Status, Subtyp, Geschlecht, Alter und TumorgroÙe. Lag bei dem TNM-Stadium das Stadium MX vor, so wurden initial keine Fernmetastasen beschrieben, weshalb ggf. von M0 ausgegangen werden kann. Dennoch wurden M0 und MX in vorliegender Dissertation aufgrund unklarer klinischer Diagnostik nicht zusammengeführt (s. Kapitel 3.1: Erhebung der Patientendaten und Patientenauswahl). Die Überlebenskurven wurden mittels des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft. Im Folgenden werden die entsprechenden Analysen und deren Ergebnisse aufgeführt.

Zunächst wurden die Überlebenskurven bzgl. des Geschlechtes betrachtet. Die Kurve des Gesamtüberlebens zum Geschlecht wird in Abbildung 4.25 dargestellt, in der sich keine Tendenz zu einem bestimmten Geschlecht äußert. Dies bestätigt der Log Rank

Ergebnisse

Test mit einem p-Wert von 0,739. Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen feststellen. Ähnliche Ergebnisse sind auch beim geschlechterspezifischen rezidivfreien Überleben zu erkennen. Zwar lässt sich in der Überlebenskurve eine leichte Tendenz des weiblichen Geschlechtes zu besseren Überlebensdaten vermuten, dies widerlegt jedoch der Log Rank Test mit einem p-Wert von 0,111. Das Geschlecht hat dementsprechend keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. (s. Abbildung 4.26)

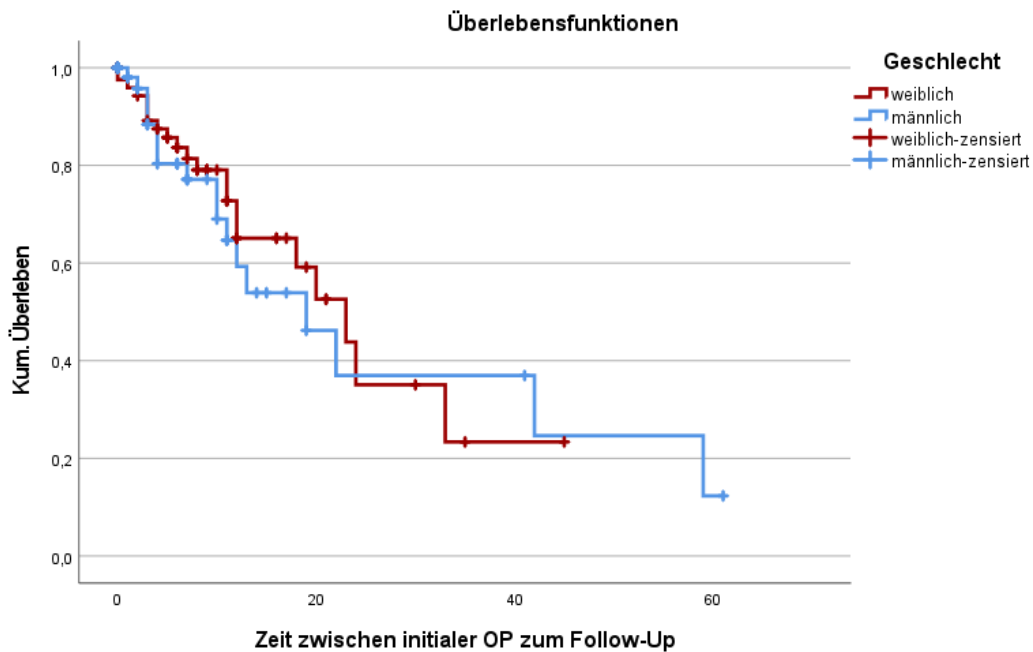


Abbildung 4.25: Darstellung Gesamtüberleben zum Geschlecht mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve, $n = 145$, weiblich = 82, männlich = 63, Log Rank Test: Signifikanz = 0,739.

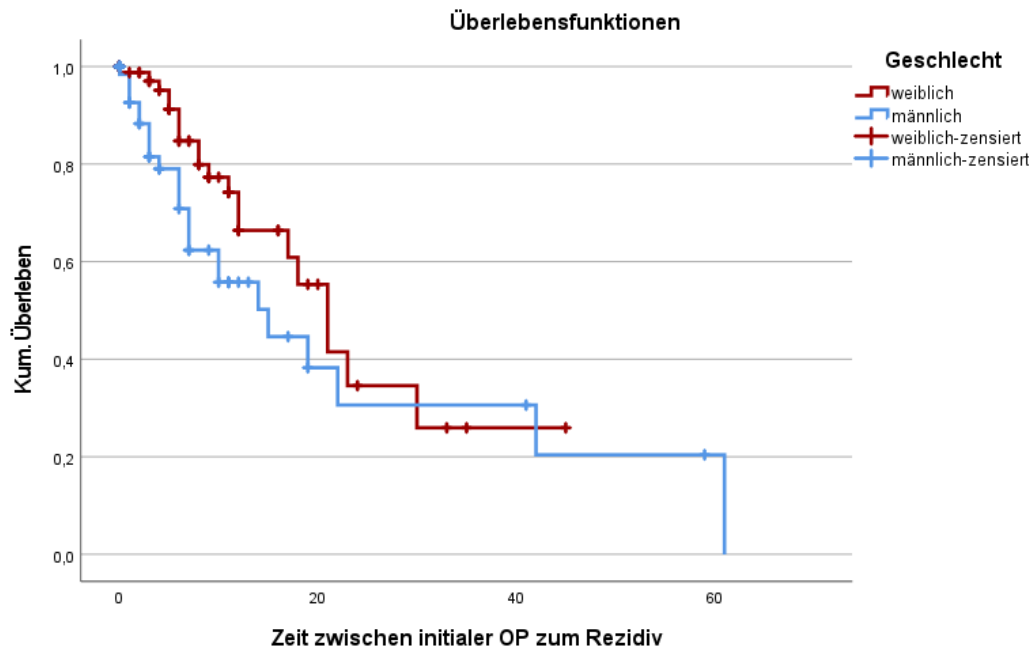


Abbildung 4.26: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Geschlecht mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 145$, weiblich = 82, männlich = 63, Log Rank Test: Signifikanz = 0,111.

Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 4.2.1 wurden die Variablen Alter bei initialer Operation und Tumorgöße in die Kaplan-Meier-Analysen miteinbezogen. Hierfür wurden als Vergleichsgruppen die Patienten mit einem Alter <45 bzw. ≥ 45 Jahren und einer Tumorgöße <4 cm bzw. ≥ 4 cm gewählt. Die Analyse des Alters bei initialer Operation zum Gesamtüberleben ergab eine Signifikanz von $p < 0,001$. Wie bereits bei Abbildung 4.17 beschrieben sollte das Alter an dieser Stelle jedoch zurückhaltend als Einflussfaktor gesehen werden, da die jüngeren Patienten natürlicherweise länger leben. Demgegenüber zeigte sich in Abbildung 4.18 ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Ein ähnliches Ergebnis ist auch in Abbildung 4.27 deutlich zu erkennen, in der die Patienten unter 45 Jahren ein besseres kumulatives rezidivfreies Überleben aufzeigen als die Patienten ≥ 45 Jahre. Der Unterschied ist mit einem p von $<0,001$ hoch signifikant.

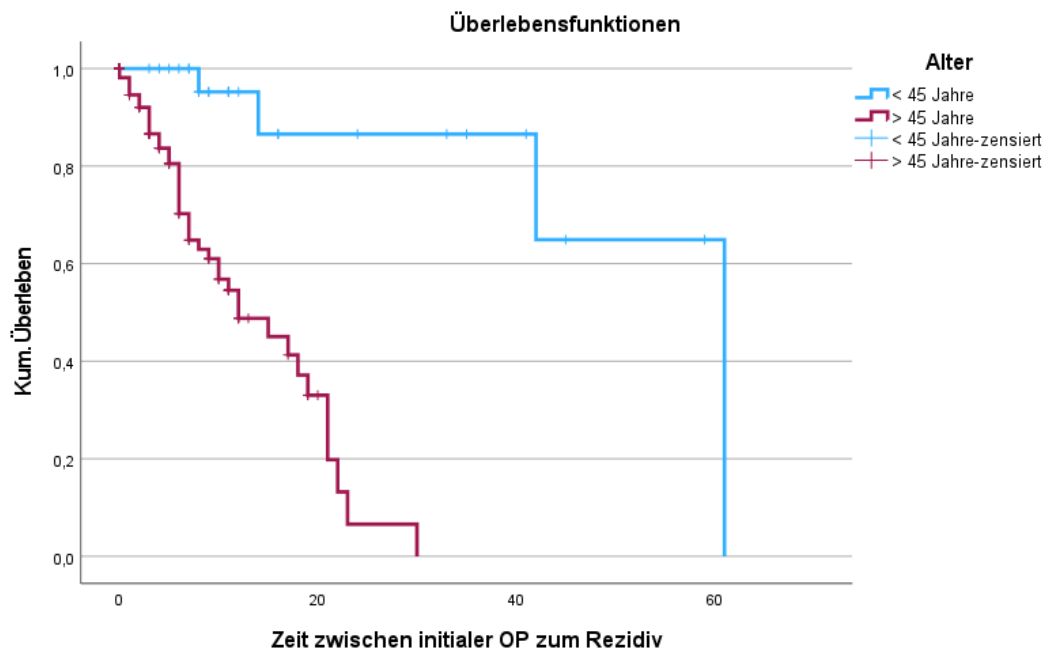


Abbildung 4.27: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Alter bei initialer Operation mittels Kaplan-Meier-Kurve, Cut-Off = 45 Jahre, n = 145, <45 Jahre = 37, ≥45 Jahre = 108, Log Rank Test: Signifikanz < 0,001.

In den Kurven von Tumorgröße zum Gesamtüberlebens lassen sich bei den Patienten unter 4 cm bessere Überlebensraten annehmen als bei denen ≥4 cm. Der Log Rank Test ergab jedoch einen Signifikanzwert von 0,057. Dieser liegt im Grenzbereich der statistischen Signifikanz, weshalb die Tumorgröße bei dieser Anzahl von Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt. (s. Abbildung 4.28) Darüber hinaus hat die Tumorgröße mit dem Cut-Off von 4 cm laut Kaplan-Meier-Kurve und Log Rank Test keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Dies ist in Abbildung 4.29 zu erkennen. Der Log Rank Test ergab eine Signifikanz von 0,163.

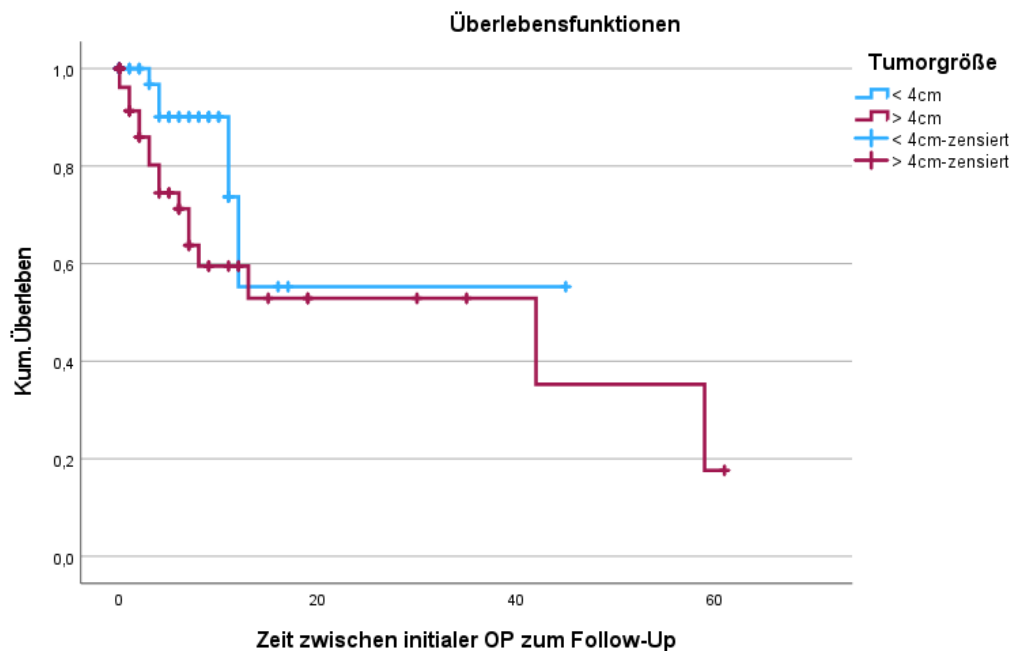


Abbildung 4.28: Darstellung des Gesamtüberlebens zur Tumorgröße mittels Kaplan-Meier-Kurve, Cut-Off = 4cm, n = 107, <4cm = 55, ≥4cm = 52, k. A. = 39, Log Rank Test: Signifikanz = 0,057.

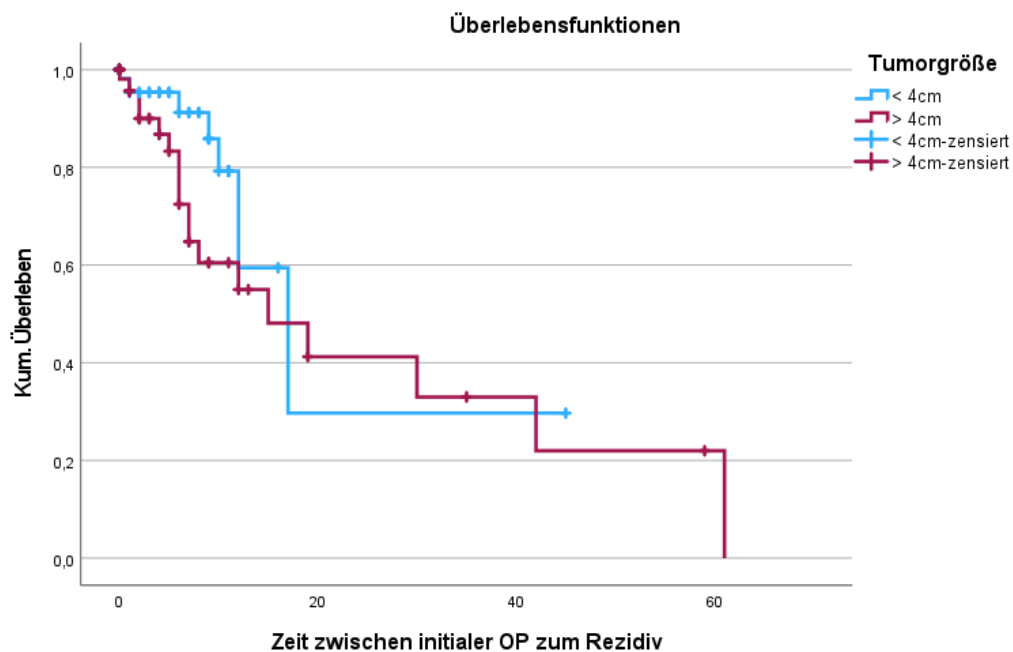


Abbildung 4.29: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zur Tumorgröße mittels Kaplan-Meier-Kurve, Cut-Off = 4cm, n = 107, <4cm = 55, ≥4cm = 52, k. A. = 39, Log Rank Test: Signifikanz = 0,163.

In Abbildung 4.30 ist das Gesamtüberleben der verschiedenen Subtypen nach der WHO 2017 und 2022 aufgezeigt. Der Log Rank Test ergab mit einem p von 0,603 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Dennoch sind Tendenzen erkennbar. Das eaFTC neigt zu besseren Überlebensdaten gegenüber des wiFTC, besonders ab einer Zeitspanne von etwa 20 Jahren. Die Kurven

Ergebnisse

lassen vermuten, dass ein Einfluss erst im Langzeitverlauf mit regelmäßigem Follow-Up erkennbar sein wird.

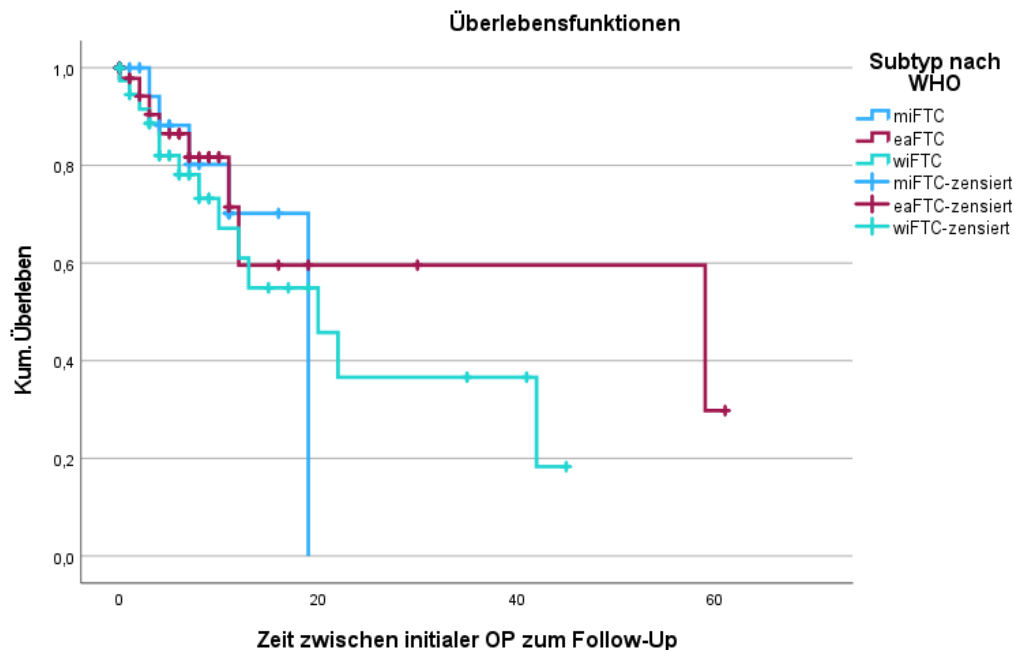


Abbildung 4.30: Darstellung des Gesamtüberlebens zum Subtyp nach WHO mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 111$, miFTC = 27, eaFTC = 46, wiFTC = 38, k. A. = 35, Log Rank Test: Signifikanz = 0,603.

Im Vergleich dazu steht das rezidivfreie Überleben bzgl. der Subtypen. In der in Abbildung 4.31 gezeigten Kaplan-Meier-Kurve ist deutlich zu erkennen, dass die Patienten mit miFTC in einer Zeitspanne von über 20 Jahren keine Rezidive aufweisen. Demgegenüber stehen die Patienten mit eaFTC und wiFTC. In beiden Gruppen ist das Auftreten von lokoregionären Rezidiven gegeben, wobei das eaFTC deutlich bessere Überlebenskurven hat als das wiFTC. Der Log Rank Test bestätigt die Signifikanz dessen mit einem p von 0,006. Somit kann man davon ausgehen, dass der Subtyp nach der WHO ein Einflussfaktor für das rezidivfreie Überleben ist, bei dem mit invasiverem Subtyp und somit dem Vorhandensein von Angioinvasion eher lokoregionäre Rezidive entstehen.

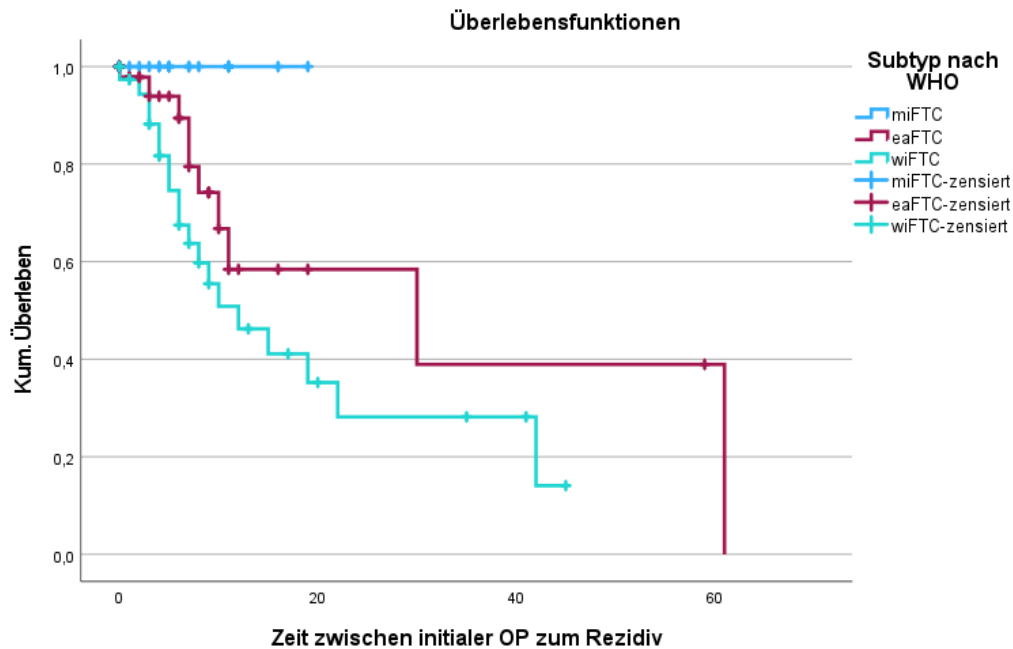


Abbildung 4.31: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum Subtyp nach WHO mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 111$, miFTC = 27, eaFTC = 46, wiFTC = 38, k. A. = 35, Log Rank Test: Signifikanz = 0,006.

Des Weiteren wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven bzgl. des TNM-Stadiums erstellt. Zunächst wurde das Gesamtüberleben betrachtet. Beim T-Status ergab der Log Rank Test mit einem p von 0,005 ein signifikantes Ergebnis. Auffällig ist, dass die Patienten mit T4a und T4b wesentlich stärker abfallende Kurven aufzeigen als diese mit niedrigerem T-Stadium. Die Patienten mit T1a und T1b haben demgegenüber sehr gute Überlebenszahlen. Die Tumorstadien T2 und T3a haben in den ersten ca. 15 Jahren ein sehr ähnliches kumulatives Überleben, wobei das Stadium T2 besonders zu Beginn sehr gute Zahlen aufweist und ab etwa 20 Jahren unterhalb der Kurven von T3a und T3b liegt. (s. Abbildung 4.32)

Bei Betrachtung des N-Stadiums fällt auf, dass die Patienten mit einem Status von N0 und NX ein deutlich besseres kumulatives Überleben haben als diese mit N1. Trotz zu Beginn ähnlichem Verlauf, fällt die Kurve der N1-Patienten sehr schnell ab im Vergleich zu denen mit N0 und NX. Die Überlebenszahlen unterscheiden sich laut Log Rank Test signifikant mit einem p von 0,031. Die Patienten mit N0 und NX wurden zusammengefasst, da bei den Patienten ohne klinische Anzeichen von Lymphknotenmetastasen zumeist kein Lymphknoteneingriff durchgeführt wird und somit pathologisch NX statt klinisch N0 klassifiziert wurde. Die Vergleichsgruppe N1 setzt sich zusammen aus allen Patienten mit den Stadien N1a, N1b und N1 ohne weitere Angaben. (s. Abbildung 4.33)

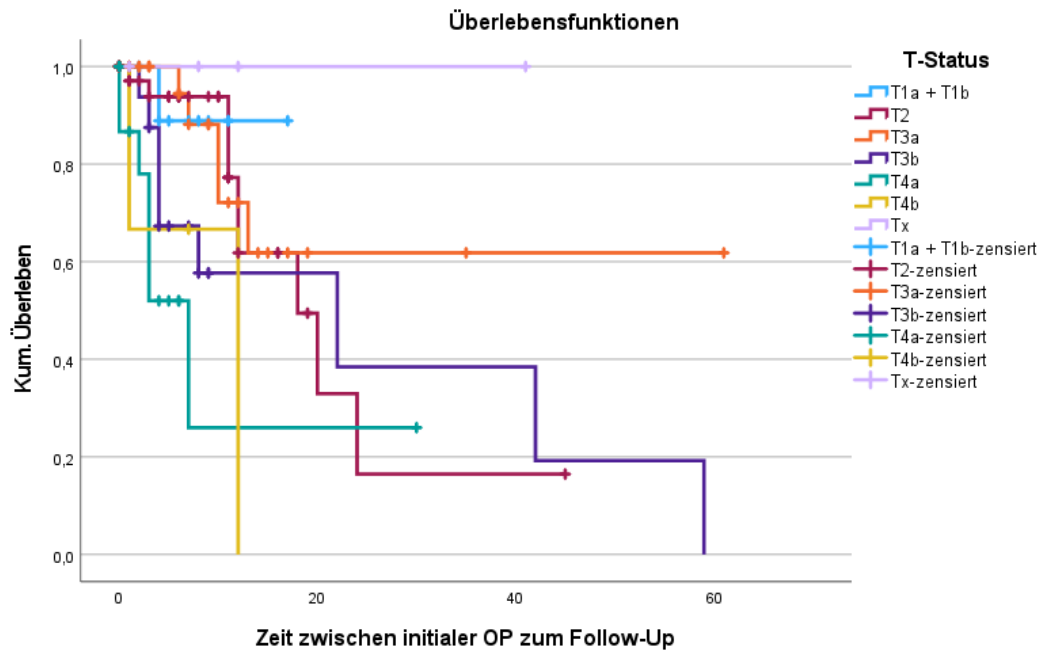


Abbildung 4.32: Darstellung des Gesamtüberlebens zum T-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 138$, T1a+1b = 17, T2 = 50, T3a = 32, T3b = 17, T4a = 15, T4b = 3, TX = 4, k. A. = 8, Log Rank Test: Signifikanz = 0,005.

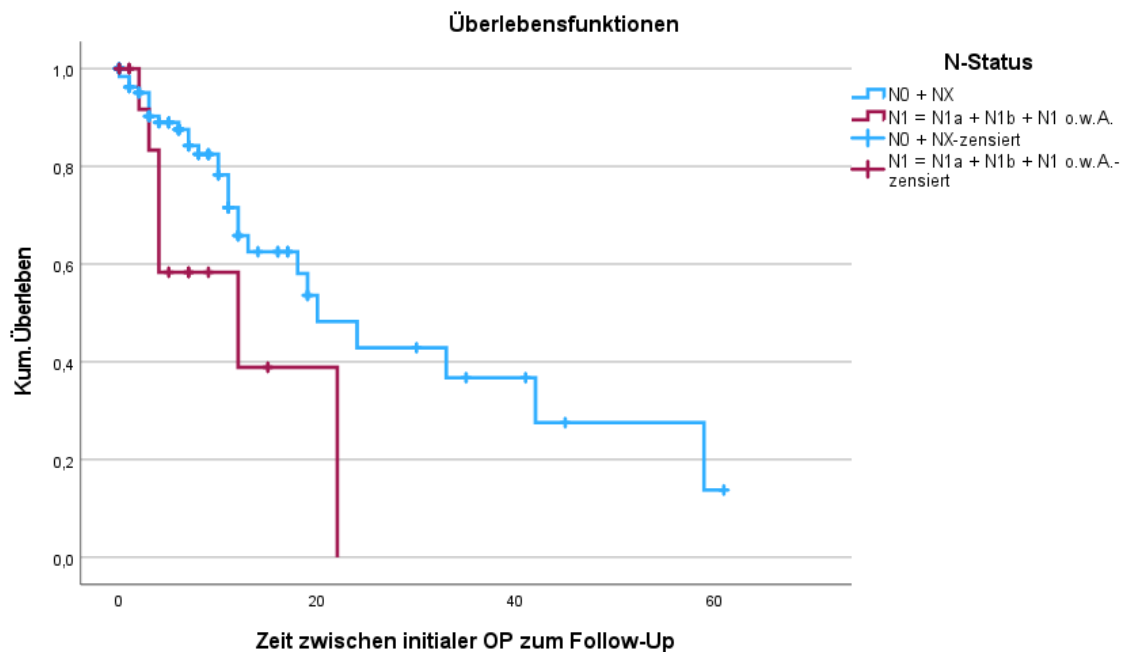


Abbildung 4.33: Darstellung des Gesamtüberlebens zum N-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 140$, N0 + NX = 124, N1 (N1a, N1b, N1 o. w. A.) = 16, k. A. = 6, Log Rank Test: Signifikanz = 0,031.

Ebenfalls ein signifikanter Unterschied ist bei dem M-Status gegeben. Deutlich zu erkennen sind die besseren Überlebensdaten der M0- und MX-Patienten gegenüber den M1-Patienten. Die Patienten ohne Nachweis von Metastasen haben nicht nur ein hö-

heres, sondern auch ein längeres kumulatives Überleben als die Patienten mit Metastasen. Dies bestätigt sich durch den Log Rank Test, der mit einem p von $<0,001$ einen hoch signifikanten Unterschied feststellen lässt. (s. Abbildung 4.34)

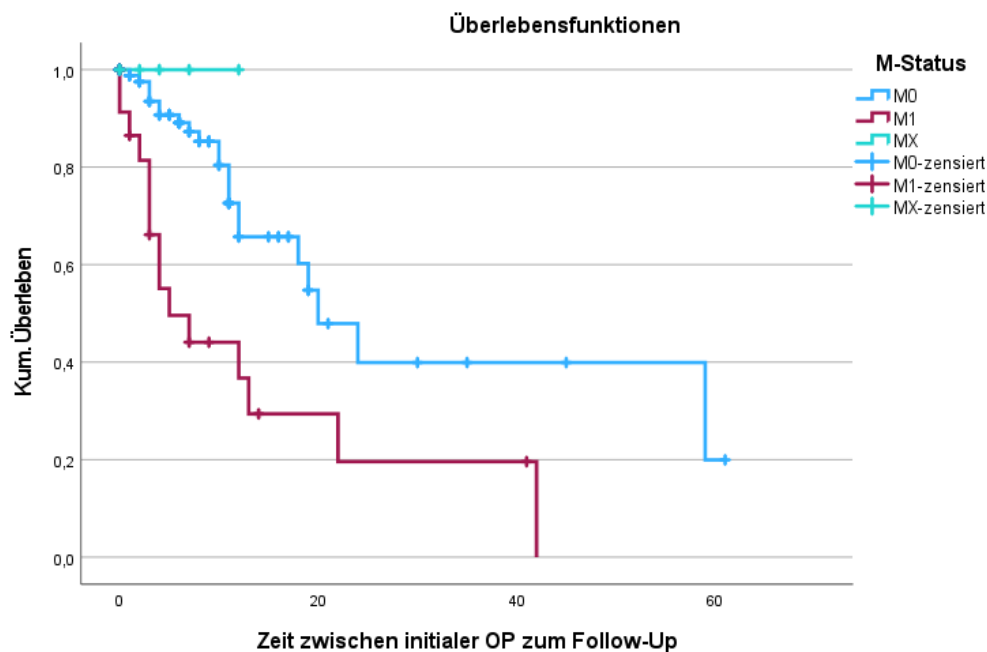


Abbildung 4.34: Darstellung des Gesamtüberlebens zum M-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 142$, $M0 = 113$, $M1 = 23$, $MX = 6$, $k. A. = 4$, Log Rank Test: Signifikanz = $<0,001$.

Im Folgenden wird das rezidivfreie Überleben zum TNM-Stadium dargestellt. Bei Betrachtung des T-Status in Abbildung 4.35 ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Vergleichsgruppen zu erkennen. Auch der Log Rank Test zeigt mit einem p-Wert von 0,166, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden kann. Jedoch ist im Gesamten eine Tendenz vom höheren Tumorstadium zur kürzeren Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven erkennbar. Besonders das Stadium T4a hat eine stärker abfallende Kurve im Vergleich zu den anderen T-Stadien, wohingegen die Stadien T1a und T1b innerhalb der ersten 15 Jahre keine Rezidive aufweisen.

In Abbildung 4.36 ist das rezidivfreie Überleben des N-Status aufgeführt. Trotz weniger Fallzahlen an Patienten mit N1 ($n = 16$) ist eine Tendenz zu besseren Überlebensdaten bei den Patienten mit N0 und NX ($n = 124$) zu erkennen. Es lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve also annehmen, dass die Patienten mit N1 schneller Rezidive entwickeln als diese ohne Lymphknotenmetastasen. Der Log Rank Test gibt jedoch eine Signifikanz von 0,511 an. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen bestätigen.

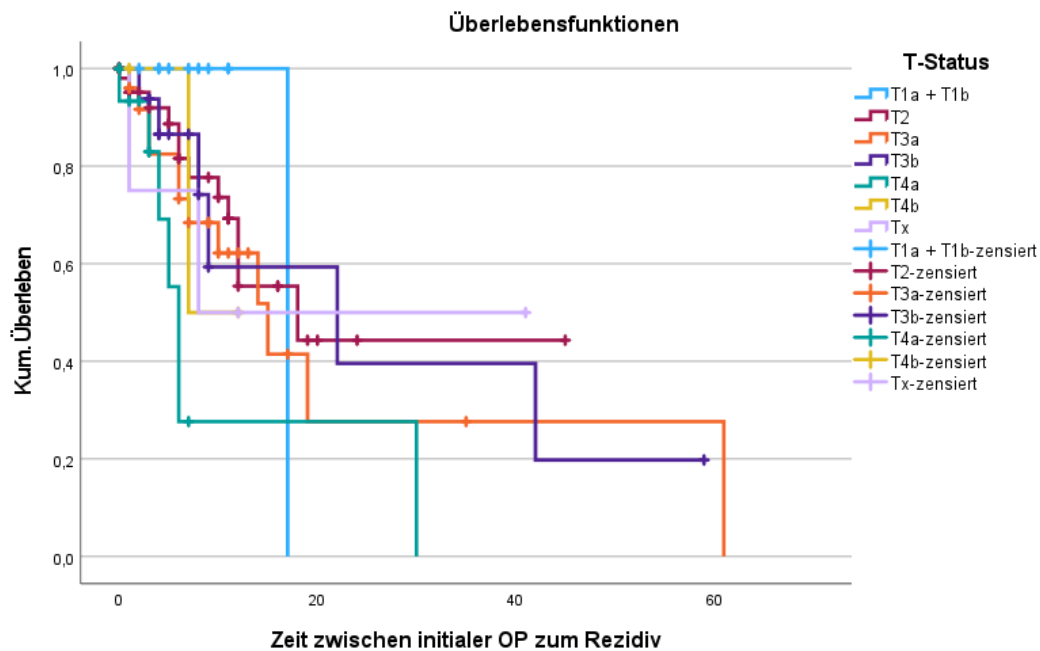


Abbildung 4.35: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum T-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 138$, T1a+T1b = 17, T2 = 50, T3a = 32, T3b = 17, T4a = 15, T4b = 3, Tx = 4, k. A. = 8, Log Rank Test: Signifikanz = 0,166.

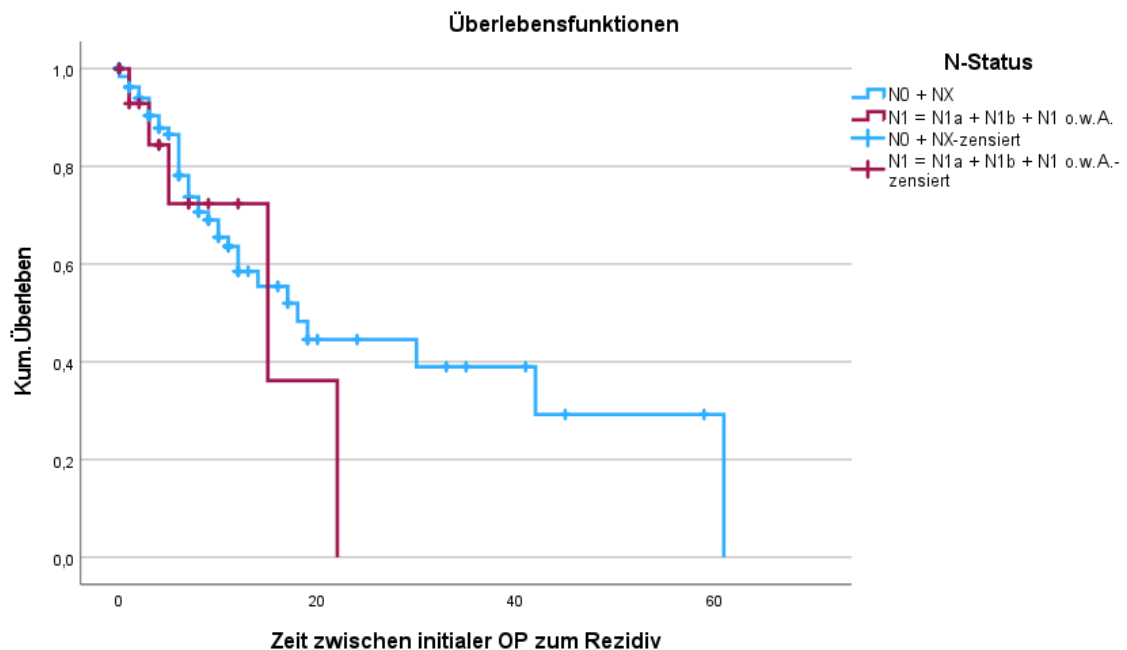


Abbildung 4.36: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum N-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 140$, N0 (N0 + NX) = 124, N1 (N1a, N1b, N1 o. w. A.) = 16, Log Rank Test: Signifikanz = 0,511.

Zuletzt wurde das rezidivfreie Überleben für die M-Stadien dargestellt. Besonders deutlich ist, dass die Kurven der Patienten mit Metastasen (M1) und ohne Metastasen (M0) einen weitestgehend gleichen Verlauf aufzeigen. Demgegenüber ist ein schneller Abfall der Kurve der Patienten mit MX erkennbar. Es kann dementsprechend davon

ausgegangen werden kann, dass sich das Stadium MX negativ auf das Auftreten von Rezidiven auswirkt und die betroffenen Patienten schneller Rezidive entwickeln. Dies bestätigt sich durch das Ergebnis des Log Rank Tests mit einer Signifikanz von $p = 0,008$. (s. Abbildung 4.37)

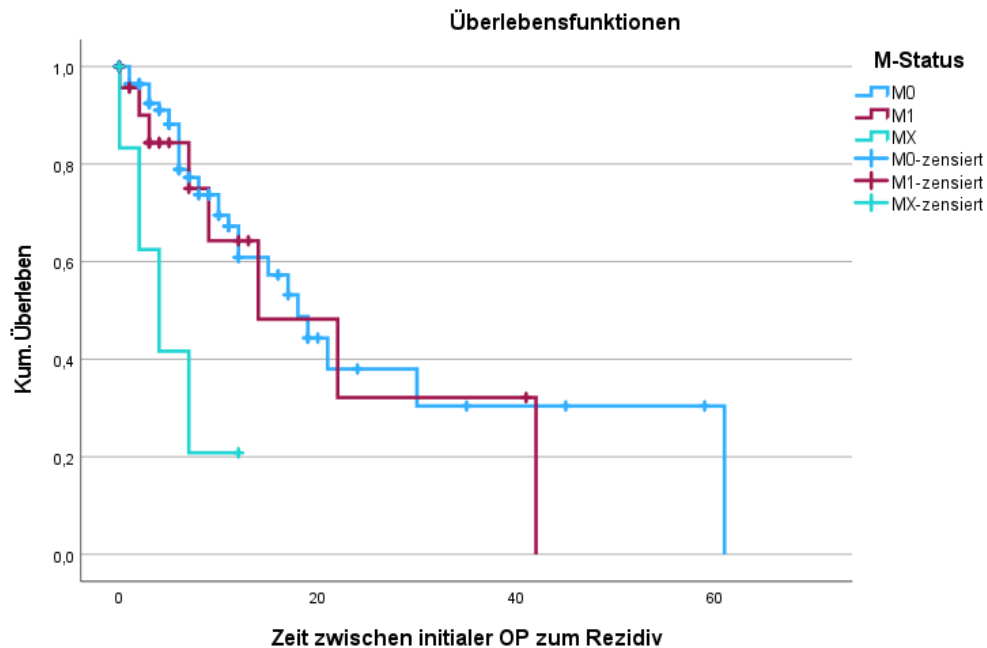


Abbildung 4.37: Darstellung des rezidivfreien Überlebens zum M-Status mittels Kaplan-Meier-Kurve, $n = 142$, $M0 = 113$, $M1 = 23$, $MX = 6$, $k. A. = 4$, Log Rank Test: Signifikanz = $0,008$.

4.2.3 Kreuztabellen

Zur Analyse der nominalen Variablen auf Signifikanz wurden Kreuztabellen mittels Kontingenzkoeffizient, Phi-Koeffizient und χ^2 -Test gewählt. Die Ergebnisse dessen werden im Folgenden aufgeführt bzw. beschrieben.

Zunächst wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Durchführung einer zweizeitigen Thyreoidektomie, die tumortragende Seite, das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs und die Sterbezahlen untersucht. Bei keinen dieser Variablen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Bei Betrachtung der Durchführung von zweizeitigen Schilddrüseneingriffen wurde untersucht, ob bei einem Geschlecht häufiger eine zweizeitige Thyreoidektomie operiert wurde, als beim anderen. Mit einer asymptotischen Signifikanz (zweiseitig) von $0,737$ im χ^2 -Test und einer näherungsweisen Signifikanz von $0,737$ im Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden.

Ergebnisse

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der tumortragenden Seite. Hier ergab die Auswertung aller Teststatistiken eine Signifikanz von 0,524, das bedeutet kein Geschlecht neigte statistisch signifikant zu einer bestimmten Seite bei der Entstehung des Tumors. Des Weiteren nimmt laut durchgeführten Analysen das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines lokoregionären Rezidivs. Der Chi²-Test sowie der Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient ergaben eine Signifikanz von $p = 0,123$. Vergleicht man die Sterbezahlen hinsichtlich des Geschlechtes, so sind 21 von 83 Frauen und 18 von 63 Männern verstorben. Die Teststatistiken Chi²-Test, Phi- und Kontingenzkoeffizient ergaben einen p-Wert von 0,685. Somit lässt sich kein Unterschied und demnach auch kein Zusammenhang zwischen den Sterbezahlen und den unterschiedlichen Geschlechtern feststellen.

Nachfolgend wurde betrachtet, ob sich eine zweizeitige Thyreoidektomie auf die Entstehung von lokoregionären Rezidiven auswirkt. Die Analysen der vorliegenden Arbeit ergaben keine statistische Signifikanz. Wie in Tabelle 4.6 erkennbar, ist jedoch schon bei geringen Fallzahlen eine Tendenz zur häufigeren Entstehung von Lokalrezidiven bei zweizeitiger Thyreoidektomie vorhanden. Dementsprechend könnte davon ausgegangen werden, dass ein zweizeitiger Eingriff ein prognostischer Faktor für das rezidivfreie Überleben ist.

Tabelle 4.6: Zweizeitige Thyreoidektomie und die Entstehung von Lokalrezidiven. Darstellung der Häufigkeiten und Teststatistiken Chi²-Test, Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient. TT = Totale Thyreoidektomie, n = 134, k. A. = 12.

Teststatistik	Wert	Asymp. Sign. (2-seitig)	Näherungsweise Sign.
Chi ² -Test	4,940	0,085	
Phi-Koeffizient	0,192		0,085
Kontingenzkoeffizient	0,189		0,085

Zweizeitige Thyreoidektomie	Lokalrezidiv		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	35	25	60
Ja	49	20	69
Keine TT	5	0	5
Gesamt	89	45	134

Es konnte kein signifikanter Einfluss einer zweizeitigen Thyreoidektomie auf die Sterbezahlen sowie die Entstehung von Fernmetastasenrezidiven und eines Tumors ohne Jodspeicherung festgestellt werden. Betrachtet man die Sterbezahlen, so sind 21 der

Ergebnisse

65 Patienten mit einzeitiger und 18 der 74 Patienten mit zweizeitiger Thyreoidektomie verstorben. Dies ergibt laut o.g. durchgeführten Teststatistiken einen p-Wert von 0,149, womit sich kein Zusammenhang zwischen den Sterbezahlen und dieser Art des Eingriffs bestätigen lässt. Auch bei der Entstehung von Fernmetastasenrezidiven und Bildung von Tumoren ohne Jodspeicherung zeigt sich mit einer Signifikanz von $p = 0,167$ bzw. $p = 0,402$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne zweizeitiger Thyreoidektomie.

Auch stellte sich heraus, dass bei Betrachtung der Sterbezahlen zum Vorhandensein eines Tumors ohne Jodspeicherung das Signifikanzniveau nicht erreicht wird ($p = 0,097$). Dennoch ist eine Tendenz zu höheren Sterberaten erkennbar. Im Vergleich dazu ist ein Tumor ohne Jodspeicherung ein signifikanter Faktor hinsichtlich der Subtypen nach der WHO. Bei betrachtetem Patientenkollektiv hatten 18 von 96 Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom ohne Jodspeicherung. Zu den weiteren 50 Patienten gab es diesbezüglich keine Angabe. Die Anzahl an jodrefraktären Tumoren steigt mit invasiverem Subtyp mit einer Signifikanz von $p = 0,014$ laut Chi²-Test, Phi- und Kontingenzkoeffizient. (s. Tabelle 4.7)

Tabelle 4.7: Tumor ohne Jodspeicherung zu Subtypen nach der WHO. Darstellung der Häufigkeiten und Teststatistiken Chi²-Test, Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient, $n = 96$, $k. A. = 50$.

Teststatistik	Wert	Asymp. Sign. (2-seitig)	Näherungsweise Sign.	
Chi ² -Test	8,591	0,014		
Phi-Koeffizient	0,299		0,014	
Kontingenzkoeffizient	0,287		0,014	

Tumor ohne Jodspeicherung	Subtyp nach WHO			
	miFTC	eaFTC	wiFTC	gesamt
Nein	21	36	21	78
Ja	1	6	11	18
Gesamt	22	42	32	96

Infolgedessen wurden die Subtypen nach der WHO (2017) als Einflussfaktor auf den M-Status sowie die Sterbezahlen untersucht. Bei beiden Variablen wurde in den Teststatistiken das Signifikanzniveau von 0,05 knapp nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch mit einem p von 0,055 bei dem M-Status und einem p von 0,085 bei den Sterbezahlen eine Tendenz zu höheren Zahlen mit invasiverem Subtyp. Somit entstanden bei ledig-

Ergebnisse

lich zwei von 27 Patienten mit miFTC und vier von 46 mit eaFTC Metastasen, demgegenüber hatten elf von 38 Patienten mit wiFTC einen M1-Status. Im Vergleich dazu starben 5 von 27 Patienten mit miFTC, 8 von 46 mit eaFTC und 14 von 38 mit wiFTC. Es lässt sich also vermuten, dass der Subtyp ein prognostischer Faktor für die Entstehung von Metastasen ist und einen Einfluss auf die Sterbezahlen nimmt.

Dass das Vorhandensein eines Lokalrezidivs einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, lies sich mit Chi²-Test, Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient nicht statistisch signifikant feststellen. Von den 89 Patienten ohne lokoregionärem Rezidiv verstarben 24, im Vergleich dazu starben elf der 45 Patienten mit Lokalrezidiv. Die Teststatistiken ergaben einen p-Wert von 0,754 und erreichten somit das Signifikanzniveau von 0,05 nicht.

In einer anschließenden Analyse wurde der M-Status der Entstehung von Lokalrezidiven und den Sterbezahlen gegenübergestellt. Die Ergebnisse der Teststatistiken ergaben mit einem p von 0,129 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit M1 bzw. M0 und der Entstehung eines lokoregionären Rezidivs. Demgegenüber erwies sich der M-Status als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Die Fallzahlen zeigen, dass die Patienten mit Metastasen (M1) eine vergleichsweise höhere Sterberate aufweisen als diese mit einem Status von M0. Auch wurde mit einem p-Wert von <0,001 ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen M0 und M1 im Hinblick auf das Gesamtüberleben bestätigt. Ähnliche Ergebnisse zeigen die in Abbildung 4.34 und Abbildung 4.37 aufgeführten Analysen.

Tabelle 4.8: M-Status und Sterbezahlen über die Variable verstorben ja/nein. Darstellung der Häufigkeiten und Teststatistiken Chi²-Test, Phi-Koeffizient und Kontingenzkoeffizient, n = 143, k. A. = 3.

Teststatistik	Wert	Asymp. Sign. (2-seitig)	Näherungsweise Sign.
Chi ² -Test	23,227	< 0,001	
Phi-Koeffizient	0,403		< 0,001
Kontingenzkoeffizient	0,374		< 0,001

M-Status	verstorben		Gesamt
	ja	nein	
M0	22	92	114
M1	15	8	23
MX	0	6	6
Gesamt	37	106	143

5 Diskussion: Einflussfaktoren auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben

Ziel dieser Arbeit ist es, die Einflussfaktoren auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben bei 146 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom nach leitliniengerechter Therapie zu untersuchen. Die 1-/5-/10-/15- und 20-Jahresüberlebensraten lagen bei 98,62%, 89,66%, 86,2%, 80% und 78,62% bei einem mittleren Follow-Up von 8,17 Jahren bzw. 98 Monaten. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung und Literatur gegenübergestellt.

5.1 Tumorgroße

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit zeigen einen statistisch signifikanten Einfluss der Tumorgroße auf das Gesamtüberleben ($p = <0,001$). Die Patienten, die bis zum Follow-Up nicht verstarben, lagen meist bei einer Tumorgroße unter 5 cm und im Durchschnitt bei 3,65 cm. Die verstorbenen Patienten erreichten demgegenüber einen Mittelwert von 6,34 cm. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve ist jedoch lediglich eine Tendenz der Patienten mit Tumoren <4 cm zum besseren Gesamtüberleben gegenüber denen mit Tumoren ≥ 4 cm erkennbar. Der Log Rank Test ergab hierbei eine Signifikanz im Grenzbereich mit einem p-Wert von 0,057 (s. Abbildung 4.28). Der Einfluss der Tumorgroße auf das Gesamtüberleben stellte sich auch in der Veröffentlichung von Sue et al. 2018 in multivariaten Analysen heraus. Die Autoren zeigten bei einer Tumorgroße von >4 cm einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben und kleinere Tumorgroßen sagten ein signifikant besseres Overall-Survival voraus (86). Ähnliche Ergebnisse zeigen die Analysen von Kim et al. (83) und Wang et al. (87) bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, während Nicolson et al. (38) keinen Einfluss der Tumorgroße auf das CSS feststellen konnten.

Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens hatten die Patienten mit lokoregionärem Rezidiv im Mittel etwa 1,5cm größere Tumore als die Patienten ohne Lokalrezidiv. Die Tumorgroße ist bei den rezidivfreien Patienten somit signifikant kleiner als bei denen mit lokoregionärem Rezidiv ($p = 0,002$). Dementsprechend könnte man davon ausgehen, dass die Tumorgroße ein negativer Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben ist. Dies bestätigt sich in der Kaplan-Meier-Analyse mit gewähltem Cut-Off bei <4 cm / ≥ 4 cm jedoch nicht als statistisch signifikant (Log Rank Test $p = 0,163$), auch wenn eine leichte Tendenz erkennbar scheint. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen somit lediglich dar, dass ein größerer Tumor wahrscheinlicher zu einem Rezidiv führt, sich

dies jedoch nicht auf das rezidivfreie Überleben auswirkt. Wichtig anzufügen ist an dieser Stelle die geringe Stichprobengröße, die eine ggf. vorhandene statistische Signifikanz nicht unbedingt nachweisen kann. Die diesbezügliche Bedeutung der Tumorgröße wird auch in der Literatur festgehalten. So stellten Asari et al. 2009 (78) und Podda et al. 2015 (84) in multivariaten und Rios et al. 2015 (85) in univariaten Analysen fest, dass die Tumorgröße einen negativen Effekt auf das Disease-free Survival (DFS) nimmt. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Arbeit von Duan et al. kein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Patientengruppen mit Tumorgrößen von <2 cm, 2 cm bis 4 cm und >4 cm. An dieser Stelle sollte jedoch bedacht werden, dass die Gliederung in diese drei Untergruppen eine geringe Patientenzahl in den Vergleichsgruppen mit sich zieht und eine Tendenz zu einem besseren DFS bei einem Cut-Off von einer Tumorgröße ≤ 4 cm erkennbar ist (≤ 4 cm: $n = 40$, > 4 cm: $n = 11$). (76)

Auch zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht eine geringere mittlere Tumorgröße aufweist als das männliche. Frauen liegen zumeist unter einer Größe von 5 cm, während Männer häufiger Tumorgrößen von 3 cm bis 6 cm erreichen. Setzt man dies in den Zusammenhang des Einflusses der Tumorgröße auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben, so könnte von einer Tendenz eines besseren Überlebens von Frauen als von Männern ausgegangen werden. In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven dieser Arbeit bestätigte sich dies für das Gesamtüberleben nicht. Auch zeigte die Überlebenskurve des rezidivfreien Überlebens lediglich eine Tendenz des weiblichen Geschlechtes zu besseren Überlebensdaten ohne Signifikanz (Abbildung 4.25, Abbildung 4.26). Bei Betrachtung der aktuellen Literatur werden ebenfalls kontroverse Ergebnisse festgestellt. Während die Analysen von Rios et al. (85), Su et al. (86) und Wang et al. (87) zeigen, dass das männliche Geschlecht einen negativen Einfluss auf das DFS, den Cause-Specific Death (CSD) bzw. das Cause-Specific Survival (CSS) hat, konnten andere Autoren dies nicht bestätigen (38, 76, 78, 83). Somit sollte der Einfluss des Geschlechtes auf die Tumorgröße und dementsprechend auf das Gesamtüberleben kritisch betrachtet, aber dennoch bedacht werden.

Insbesondere bei der Betrachtung der drei Subtypen des FTC nach der WHO 2022 (minimalinvasives FTC = miFTC, bekapselt-angioinvasives FTC = eaFTC, breit-invasives FTC = wiFTC, s. Kapitel 2.4.1, (11)) hat die Tumorgröße eine große Bedeutung. So zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang von größerer Tumorgröße zum invasiveren Subtyp mit einem p-Wert von $< 0,001$. Die miFTC haben eine mittlere Größe von 2,82 cm und liegen meist unter 4 cm, während

das eaFTC und das wiFTC Mittelwerte von 4,36 cm bzw. 5,40 cm aufweisen. Ebenfalls steigen auch die Maximalwerte entsprechend der Invasivität des Subtyps von 6,5 cm beim miFTC, über 9,5 cm beim eaFTC auf bis zu 12,0 cm beim wiFTC. Dennoch kann aufgrund der starken Varianz der Tumorgrößen innerhalb der Subtypgruppen von der Tumorgröße nicht definitiv auf den Subtyp geschlossen werden, sondern lediglich von einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ausgegangen werden. Liegt ein großer Tumor vor, steigt die Wahrscheinlichkeit für einen invasiveren Subtyp und eine Angioinvasion und die Operationsstrategien kann dementsprechend angepasst werden (s. Abbildung 4.19). Auch Asari et al. (78) und Goffredo et al. (79) stellten im Jahr 2009 bzw. 2013 eine größere Tumorgröße bei dem wiFTC fest im Vergleich zu dem miFTC. Bei diesen Veröffentlichungen sollte berücksichtigt werden, dass nicht die aktuelle WHO-Klassifikation vom Jahr 2017 verwendet und somit das eaFTC nicht eingeschlossen wurde. In Betrachtung der Ergebnisse vorliegender Arbeit sowie des aktuellen Wissensstandes verschiedener Studien besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und den Subtypen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Dementsprechend resultiert ein schnelleres Tumorwachstum mit invasiverem Subtyp und damit verbunden, unter Betrachtung des bereits genannten Einflusses der Tumorgröße auf das Überleben der Patienten, ein negativer Einfluss auf die Prognose des FTC.

Auch wurde die Tumorgröße dem TNM-Stadium gegenübergestellt. Es konnte kein Einfluss der Tumorgröße auf das N-Stadium bzw. die Entstehung einer initialen Lymphknotenbeteiligung (N1) festgestellt werden ($p = 0,874$). Im Literaturvergleich kamen Asari et al. zu einem ähnlichen Ergebnis, bei dem das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei initialer Diagnose nicht durch die Tumorgröße, jedoch durch Multifokalität und breit-invasive Histologie beeinflusst wird (78). Im Gegensatz dazu konnten Alfalah et al. einen Einfluss der Tumorgröße auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen unabhängig des Zeitpunktes in univariaten Analysen feststellen (81). Bei Vergleich dieser Studien sollte bedacht werden, dass unterschiedliche Ziele in den einzelnen Veröffentlichungen gestellt wurden. Somit untersuchte Alfalah et al. die Einflussfaktoren auf das allgemeine Auftreten von Lymphknotenmetastasen und konnte lediglich die Tumorgröße als solchen identifizieren (81). Ein Vergleich dessen mit dem initialen N-Status dieser Arbeit und den Ergebnissen von Asari et al. sollte dementsprechend nur bedingt geschehen. In diesem Rahmen besteht somit kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem initialen N-Stadium, jedoch zwischen Tumorgröße und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen im Allgemeinen.

Jedoch kommt der Tumorgröße eine Relevanz zur Entstehung initialer Fernmetastasen (M1) zu. So zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die metastasenfrenen Patienten zumeist bei einer Tumorgröße unter 5 cm lagen und im Vergleich zu den Patienten mit Metastasen signifikant kleinere Tumorgrößen vorweisen ($p = 0,002$, s. Abbildung 4.20). Dieser Zusammenhang bestätigt sich auch in Kombination mit der bereits aufgeführten Analyse von Tumorgröße zum Subtyp. Da mit größerer Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit für einen invasiveren Subtyp und damit das Auftreten einer Angioinvasion steigt, entstehen dementsprechend auch eher Metastasen je größer der Tumor (s. Abbildung 4.19). Diese Ergebnisse entsprechen auch denen der Arbeit von Sugino et al. im Jahr 2011. Die Autoren stellten in den Patientengruppen mit einer Tumorgröße ≥ 5 cm, einem wiFTC sowie dem Vorhandensein von Angioinvasion signifikant mehr präoperative Fernmetastasen (M1) fest. (71)

Nicht nur ist die Tumorgröße ein negativ-signifikanter Einflussfaktor auf den initialen Metastasenstatus, sondern auch bzgl. des Auftretens von Fernmetastasenrezidiven. So erreichten in dieser Arbeit die Patienten ohne Metastasenrezidive eine mittlere Tumorgröße von 3,67 cm und einer Quartil-Spanne von 2,05 cm bis 4,5 cm. Diese mit Metastasenrezidive hatten einen Mittelwert von 5,55 cm bei einer Quartil-Spanne von 4,00 cm bis 7,25 cm. Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zeigt einen p-Wert von $<0,001$. Dies geht mit den bereits genannten Ergebnissen der höheren Wahrscheinlichkeit mit größerem Tumor zum invasiveren Subtyp und somit zur Entstehung einer Gefäßbeteiligung und damit mit der Bildung von Fernmetastasenrezidiven einher. Vorausgegangene Untersuchungen zeigten in univariate Analysen von Asari et al. (78) und multivariate Analysen von Dai et al. (91) ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Tumorgröße auf die Entstehung von Fernmetastasenrezidiven. Sugino et al. befassten sich in ihrer Veröffentlichung 2011 mit der Frage nach den Prognosefaktoren für die Entstehung von Fernmetastasen sowie für die Tumormortalität des FTC. Auch deren Ergebnisse zeigten einen negativen Einfluss großer Tumorgrößen auf das Fernmetastasen-freie Überleben der Patienten in multivariaten Analysen (71).

Auch wurden in vorliegender Arbeit multivariaten Analysen für die Tumorgröße gegliedert nach den Subtypen durchgeführt. Hierbei stellte sich eine Tendenz bei größerer Tumorgröße und invasiverem Subtyp zum häufigeren Auftreten von Lokalrezidiven (s. Abbildung 4.22) und Fernmetastasenrezidiven (s. Abbildung 4.24) heraus. Des Weiteren zeigte das männliche Geschlecht eine größere Tumorgröße bei dem miFTC als das weibliche Geschlecht (s. Abbildung 4.23). Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei

Sugino et al. im Jahr 2011 (71), bei Ito et al. im Jahr 2013 (93) und bei Dai et al. im Jahr 2019 (91) festgestellt werden.

Unter zusammenfassender Betrachtung der oben genannten Ergebnisse in Gegenüberstellung zur aktuellen Literatur, lässt sich die Tumorgöße als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben, die Subtypen des FTC sowie die Entstehung von initialen und rezidivierenden Fernmetastasen festhalten. Weniger relevant scheint der Einfluss der Tumorgöße auf das Geschlecht und die Entstehung einer initialen Lymphknotenbeteiligung zu sein.

5.2 Alter bei initialer Operation

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit ergaben bei den metrischen Teststatistiken sowie bei den Kaplan-Meier-Überlebenskurven einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters bei initialer Operation auf das Gesamtüberleben. Das Alter wurde im Gesamten sowie mit einem Cut-Off bei $<45/\geq 45$ Jahre betrachtet. Wie bereits oben genannt (s. Beschreibung zu Abbildung 4.17), geht die Signifikanz des höheren Alters zur geringeren Überlebensdauer überwiegend mit der Tatsache einher, dass jüngere Patienten natürlicherweise länger leben als ältere. Dennoch wird das Alter in multiplen Veröffentlichungen in univariaten (38, 83) und multivariaten (71, 86, 87) Analysen als Einflussfaktor auf das tumorspezifische bzw. Gesamtüberleben festgehalten.

Jedoch lässt sich bei dem Einfluss des Alters auf das Auftreten von Lokalrezidiven, also auf das Disease-free Survival (DFS), eine Aussage treffen. Der Levene-Test ergab eine Signifikanz von 0,002 (s. Abbildung 4.18) und in der Kaplan-Meier-Kurve ist ein deutlich besseres rezidivfreies Überleben der Patienten <45 Jahre erkennbar als bei denen ≥ 45 Jahre (Log Rank Test: $p = <0,001$, s. Abbildung 4.27). Im Rückschluss bedeutet dies, dass die Patienten dieser Arbeit häufiger ein Lokalrezidiv entwickelten, wenn sie ein höheres Alter bei der initialen Operation hatten. Auch Asari et al. und Rios et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem DFS in univariaten Analysen feststellen. Im Patientengut von Asari et al. hatte keiner der 37 Patienten ≤ 45 Jahren ein Lokalrezidiv, während sieben von den 90 Patienten über 45 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten ($p = 0,04$, (78)). Rios et al. definierten ein Alter >45 Jahren ebenfalls als schlechten Prognosefaktor auf das DFS mit einer Signifikanz von $p = 0,0035$. Hierbei hatten die Patienten ≤ 45 Jahre ein 5-Jahres-DFS von 83% und nach 10, 15 und 20 Jahren von je 72%. Die Patienten >45 Jahre hatten

ein DFS von 50% nach fünf und von je 35% nach zehn, 15 und 20 Jahren (85). Abweichend davon gaben Duan et al. in ihrer Arbeit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem DFS an ($p=0,425$, $n=51$ Patienten, (76)). Das von den Autoren gewählte Cut-off von $<55/ \geq 55$ Jahren könnte hierbei die Ursache für die Diskrepanz sein und lässt einen Vergleich zu den anderen Arbeiten eingeschränkt. Dies könnte zeigen, dass eine Abgrenzung des Alters bei 45 Jahren, im Gegensatz zu 55 Jahren, eine prognostische Aussage erlauben könnte. Andererseits wählten die UICC/AJCC in der 8. Edition des TNM-Staging eine Erhöhung des Cut-off-Alters von 45 auf 55 Jahre (34).

Auch zeigte sich das Alter als negativen Einflussfaktor auf das Auftreten von Fernmetastasenrezidiven. Hierbei lag das mittlere Alter bei den Metastasen-freien Patienten bei etwa 51 Jahren, das der Patienten mit Fernmetastasen bei etwa 60 Jahren ($p = 0,001$). Asari et al. bestätigten mit einem p von 0,007 ebenfalls den Einfluss des Alters auf das Auftreten von Fernmetastasenrezidiven in univariaten Analysen. Von deren 164 Patienten >45 Jahren hatten 36 Patienten Metastasen (22%), während dies lediglich bei 2 der 43 Patienten ≤ 45 Jahren (4,2%) auftrat (78). Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse von Sugino et al. (71) und O'Neill et al. (82) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Fernmetastasenrezidiven in multivariaten Analysen.

Keinen Einfluss hatte das Alter auf die verschiedenen Subtypen sowie auf das TNM-Stadium. Zwar ist eine Tendenz des höheren Alters zu T4a/b, N1 und M1 erkennbar, diese lässt sich in den statistischen Tests jedoch nicht signifikant bestätigen. Auch Alfalah et al. konnten lediglich die Tumorgröße als Einflussfaktor auf Lymphknotenbeteiligung feststellen (81). Besic et al. untersuchten im Jahr 2005 ob das Patientenalter einen Einfluss auf das TNM-Staging hat und konnten keinen Zusammenhang zwischen den Faktoren feststellen (102). Hierbei sollte jedoch vermerkt werden, dass die 6. Ausgabe der TNM-Klassifikation 2002 verwendet wurde.

Somit stellt sich das Patientenalter bei initialer Operation als Einflussfaktor auf das Auftreten von lokoregionären Rezidiven sowie Fernmetastasenrezidiven heraus. Wo hingegen kein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Subtypen des FTC sowie dem TNM-Stadium zu vermerken ist.

Aufgrund der Ergebnisse der Analysen der metrischen Variablen erfolgte eine Kombination der Tumorgröße und des Patientenalters. Von den 146 Patienten dieser Arbeit

hatten 21 eine Tumorgöße unter 4cm und ein Alter unter 45 Jahren. Trotz gleichmäßiger Verteilung an Subtypen und einer damit verbundenen Gefäßbeteiligung bei 13 Patienten, traten bei den 21 Patienten keine initiale Fernmetastasen ($M1 = 0$) auf. Jeweils nur ein Patient der 21 hatte eine initiale Lymphknotenbeteiligung ($N1 = 1$, $N0 = 20$) bzw. ein Fernmetastasenrezidiv. Alle Patienten dieser Gruppe waren Rezidiv-frei. Dies bestätigt, dass die Kombination aus einem jungen Alter und einer kleinen Tumorgöße einen wesentlichen positiven Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. (s. Tabelle 4.5)

5.3 Subtypen

Die Datenanalyse konnte keinen statistisch signifikanten Einfluss der Subtypen des FTC auf das Gesamtüberleben feststellen (s. Abbildung 4.30). Zwar deutet sich ein besseres Überleben der Patienten mit eaFTC gegenüber denen mit wiFTC an, jedoch lässt sich kein besseres Outcome der Patienten mit miFTC nachweisen. Dies könnte überwiegend der Tatsache geschuldet sein, dass die Patienten mit miFTC aufgrund häufiger vollständiger Genesung kürzere Follow-Up-Zeiten aufweisen. Somit konnte die Überlebensanalyse in vorliegender Arbeit nicht vollständig erfasst werden und sollte nur beschränkt zur Interpretation herangezogen werden. Die Relevanz des Subtyps auf die Überlebensraten hebt sich jedoch deutlich in Analysen anderer Arbeiten hervor. Wie bereits in Kapitel 2.8 aufgezeigt, haben im Vergleich zum wiFTC die Patienten mit miFTC eine deutlich bessere 10-Jahres-Überlebensrate (miFTC = 96,8%, wiFTC = 86,5%, (79)). Auch Asari et al. geben bessere Überlebensraten der Patienten mit miFTC gegenüber denen mit wiFTC an (78).

Im Gegensatz dazu konnte bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens ein Zusammenhang zwischen den Subtypen und der Entstehung von Lokalrezidiven festgestellt werden (Log Rank Tests: $p = 0,006$, Abbildung 4.31). Keiner der Patienten mit miFTC entwickelte ein lokoregionäres Rezidiv in der beobachteten Zeitspanne von 20 Jahren. Bei den eaFTC-Patienten traten gegenüber den Patienten mit miFTC seltener und zu einem späteren Zeitpunkt Lokalrezidive auf. Dies bestätigt den negativen Einfluss des invasiveren Subtyps auf die Entstehung von lokoregionären Rezidiven. Die geringe Rate an Lokalrezidiven bei miFTC stellten auch Yamazaki et al. im Jahr 2021 fest: von den 458 Patienten mit miFTC und initialem M0-Status hatten lediglich 33 Patienten (7,2%) ein lokoregionäres Rezidiv (92). Ähnliche Ergebnisse stellen Haugen et al. in den ATA-Leitlinien für Schilddrüsenknoten dar. Bekapselte, minimalinvasive follikuläre

Schilddrüsenkarzinome mit nur geringer Anzahl an Angioinvasion werden mit einer Rezidivrate von 0%-5% beschrieben. Demgegenüber haben FTCs mit extensiver Angioinvasion ein hohes Risiko für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven und werden als „High-Risk“-Tumore gegliedert. (32) An dieser Stelle sollte bedacht werden, dass ein FTC mit Angioinvasion laut der WHO 2017 nicht mehr als miFTC klassifiziert werden sollte (11, 103). Darüber hinaus wird das FTC in den meisten Veröffentlichungen in miFTC und wiFTC unterteilt und das eaFTC nicht berücksichtigt. An diesem Punkt setzt vorliegende Arbeit an, in der alle drei Subtypen nach der WHO 2017 in die Statistik einfließen.

Außerdem lässt sich eine Tendenz des invasiveren Subtyps zu höheren Sterbezahlen ($p = 0,085$) und häufigerem Auftreten von Fernmetastasenrezidiven ($p = 0,055$) feststellen, wie an den p -Werten jedoch erkennbar ohne statistische Signifikanz. Besonders der Einfluss des invasiveren Subtyps zu Fernmetastasenrezidiven erklärt sich aus der Tatsache, dass das eaFTC und das wiFTC eine Angioinvasion aufweisen. Ein Vergleich zur Literatur fällt an dieser Stelle schwer, da die meisten Veröffentlichungen einerseits lediglich das miFTC und wiFTC nach einer älteren Version der WHO analysierten und andererseits häufiger die einzelnen Subtypen zu weiteren Einflussfaktoren untersuchen (Vgl. Tabelle 2.15, Tabelle 2.16). Der Vergleich der Subtypen untereinander zu einem Einflussfaktor fehlte bisher.

5.4 TNM-Stadium

Betrachtet man das Patientenkollektiv hinsichtlich der Verteilung der T-Stadien nach der UICC bzgl. des Gesamtüberlebens, so grenzt sich auf den ersten Blick kein T-Stadium deutlich von den anderen ab. Der Zusammengang der T-Stadien wird lediglich deutlich im Vergleich der Patienten mit T1a bzw. T1b mit sehr guten Überlebenszahlen gegenüber denen mit T4a bzw. T4b, die stark abfallende Überlebenskurven aufzeigen. Zwischen den weiteren T-Stadien lässt sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens feststellen (s. Abbildung 4.32). Im Gegensatz dazu sind N- und M-Status signifikante Prognosefaktoren bzgl. des Gesamtüberlebens. Es stellen sich bei den Patienten mit N0 und NX wesentlich bessere Überlebensraten dar als bei den Patienten mit Lymphknotenbeteiligung ($p = 0,031$, Abbildung 4.33). Genauso zeigt sich ein hochsignifikanter Einfluss des M-Status auf das Gesamtüberleben mit deutlich besseren Überlebenskurven der M0- gegenüber den M1-Patienten ($p = <0,001$, s. Abbildung 4.34). So weisen die Patienten mit einem Stadium von M1 höhere Sterbezahlen auf als diese mit M0 ($p = <0,001$, s. Tabelle 4.8). Die Relevanz des Vorhandenseins

von Metastasen beschrieben bereits Sugino et al. (71), Wang et al. (87) und viele weitere Autoren (29, 78, 83, 86). Doch zeigt das TNM-Staging besonders bei der Gliederung des T-Stadiums Grenzen, allein durch die Tatsache, dass PTC und FTC nicht differenziert betrachtet werden. Auch Wang et al. (104) stellten in ihrer Analyse von 9.242 Patienten <55 Jahren mit DTC im Jahr 2022 die Gliederung der TNM-Stadien in Frage. Hierbei stellte sich heraus, dass lediglich die Stadien T3 und T4 unabhängig signifikante Prognosefaktoren für das CSS darstellten.

Des Weiteren lässt sich in vorliegender Arbeit kein statistisch signifikanter Einfluss des TNM-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben bzw. das Auftreten von lokoregionären Rezidiven feststellen (s. Abbildung 4.35, Abbildung 4.36, Abbildung 4.37). Während weder das T- noch das M-Stadium einen Einfluss zu nehmen scheinen, sollte bedacht werden, dass bei der Analyse des N-Status trotz geringer Fallzahlen bereits eine Tendenz erkennbar ist. Auch Wang et al. bestätigten den Einfluss der Lymphknotenmetastasen, besonders des N1b-Status, als Prognosefaktor (104).

5.5 Geschlecht

Wie bereits in Kapitel 5.1 angeschnitten, kann der Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben trotz größerer Tumorgröße bei Männern nicht bestätigt werden. In weiteren Analysen zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem Auftreten von lokoregionären Rezidiven ($p = 0,123$) sowie den Sterbezahlen ($p = 0,685$). Auch im Literaturvergleich konnten verschiedenste Autoren das Geschlecht nicht als Prognosefaktor für unterschiedlichen Überlebensanalysen feststellen (s. Tabelle 2.14, (38, 71, 76, 78, 83)). Wohingegen Rios et al. (85) ein deutlich besseres DFS von Frauen (10-Jahres-DFS = 64%) im Vergleich zu Männern (10-Jahres-DFS = 19%) nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu stellte sich bei den Analysen von Su et al. (86) heraus, dass das weibliche Geschlecht ein höheres Risiko und höhere Fallzahlen für FTC-spezifische Todesraten hat. Des Weiteren konnte in vorliegender Arbeit kein Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der Häufigkeit der Durchführung von zweizeitigen Thyreoidektomien festgestellt werden. Auch tendierte kein Geschlecht zu einer tumortragenden Seite. Diese Ergebnisse und der Vergleich zur Literatur stellt das Geschlecht als Einflussfaktor auf die Tumorcharakteristik, den Verlauf und die Prognose in Frage. Dennoch sollte bedacht werden, dass Männer häufiger zu größeren Tumoren neigen (s. Kapitel 5.1) und dies ggf. einen Einfluss auf das Outcome nehmen kann.

5.6 Zweizeitige Thyreoidektomie

Es deutet sich ein Einfluss der Operationsstrategie auf die Prognose des rezidivfreien Überlebens an. Trotz fehlender statistischer Signifikanz, vermutlich aufgrund zu geringer Fallzahlen, zeigt sich eine Tendenz zur höheren Rate an lokoregionären Rezidiven bei Durchführung einer zweizeitigen Thyreoidektomie (s. Tabelle 4.6). Dies ließe sich damit erklären, dass bei primärer Operation nicht onkologisch radikal genug vorgegangen wird, da präoperativ keine sichere Diagnosestellung der Dignität gegeben ist. Keinen Einfluss hatte die Durchführung einer zweizeitigen Thyreoidektomie auf die Sterbezahlen, die Entstehung von Fernmetastasenrezidiven sowie eines Tumors ohne Jodspeicherung. Zwar empfehlen die Fachgesellschaften die Orientierung der Operationsstrategie anhand des Risikoverhalten des Tumors (s. Kapitel 2.7.2), doch eine Betrachtung der Operationsstrategie auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben sowie auf weitere Einflussfaktoren ist in der Literatur bisher nicht gegeben.

5.7 Tumor ohne Jodspeicherung

Lag ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom ohne Jodspeicherung vor, so hatte dies in vorliegender Arbeit trotz geringen Fallzahlen bereits eine Tendenz zu höheren Sterberaten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,097$). Signifikant zeigte sich, dass je invasiver der Subtyp, desto höher die relative Anzahl an Tumoren ohne Jodspeicherung ($p = 0,014$, s. Tabelle 4.7). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass das Vorhandensein von jodrefraktären Tumoren mit einer höheren Invasivität des Subtyps korreliert. Da zu der Eigenschaft, ob ein Tumor Jod speichert, keine direkten Daten gefunden wurden, ist hier ein Vergleich zu anderen Studien nur schwer möglich.

5.8 Lokoregionäres Rezidiv

Die Analysen in vorliegender Arbeit ergaben keinen statistisch signifikanten Einfluss des Auftretens von Lokalrezidiven auf das Gesamtüberleben. 24 von 89 Patienten ohne Lokalrezidiv verstarben gegenüber von elf der 45 Patienten mit vorhandenem lokoregionären Rezidiv ($p = 0,754$). Dies steht im Kontrast zur Veröffentlichung von Su et al., die in multivariaten Analysen das Auftreten von lokoregionären Rezidiven als dominanten unabhängigen Prognosefaktor für das Overall-Survival sowie den Cause-specific Death feststellten (86). Diese Differenz kann mit der Tatsache einhergehen, dass ein Großteil der Patienten in vorliegender Arbeit im Intervall der letzten zehn bis 15 Jahre behandelt wurde und somit das Auftreten von Lokalrezidiven, gegenüber den

Todesfällen, noch nicht vollständig erfasst werden kann. Anhand der Ergebnisse von Su et al. kann jedoch deutlich von einem Einfluss eines Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben ausgegangen werden.

6 Zusammenfassung

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) kann zumeist trotz multipler Diagnosemethoden präoperativ nicht eindeutig von dem follikulären Adenom abgegrenzt werden. Darüber hinaus kann eine Klassifizierung des Karzinoms in die entsprechenden Subtypen nach der WHO 2017 bzw. 2022, das minimalinvasive, bekapselt-angioinvasive und breit-invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom, erst postoperativ erfolgen. Dies bringt den Chirurgen in ein Dilemma der Behandlungsplanung und des möglichen intra- bzw. postoperativen Strategiewechsels. Zur Unterstützung der Therapiemethode werden klinische Prognosefaktoren wie das Patientenalter, die Tumorgröße und das Vorhandensein von Fernmetastasen herangezogen. Eine weitere Herausforderung ist, dass in der Literatur häufig das FTC und PTC als differenzierte Schilddrüsenkarzinome zusammen betrachtet werden. Eine gesonderte Beurteilung des FTC sowie die Vertiefung in dessen Subtypen nach der aktuellen Version der WHO 2017/2022 liegt selten vor. Ziel dieser Arbeit war es, an genau diesen Stellen anzusetzen und die prognostischen Einflussfaktoren auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben der Patienten mit FTC zu analysieren.

Hierzu wurde ein Patientenkollektiv von 146 Patienten gewählt, die von 1993 bis 2021 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz behandelt und betreut wurden. Analysiert wurden sowohl tumorbezogene als auch patientenbezogene Prognosefaktoren.

Es zeigte sich, dass die Tumorgröße (Cut-off $<4\text{cm}$ / $\geq 4\text{cm}$) einen signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das Auftreten von lokoregionären Rezidiven, initialen Fernmetastasen und Fernmetastasenrezidiven hat. Ebenso steigt mit größerer Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit zum invasiveren Subtyp und damit auch zur Angioinvasion. Des Weiteren weist das weibliche Geschlecht zumeist eine geringere Tumorgröße auf als das männliche, jedoch ohne Beeinflussung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens. Eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem initialen N-Stadium konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Betrachtung des Alters bei initialer Operation wird deutlich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Patienten unter 45 Jahren und einem besseren Disease-free Survival sowie einem geringeren Auftreten von Fernmetastasenrezidiven besteht. Im Gegenzug hierzu zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben, die Subtypen sowie das TNM-Stadium. Bei Kombination einer Tumorgröße unter 4cm sowie einem Alter unter 45 Jahren ergab sich eine sehr gute Prognose für die Patienten.

Die Signifikanz der Subtypen auf das rezidivfreie Überleben wurde deutlich, indem mit invasiverem Subtyp häufiger Rezidive auftraten. Dagegen war kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festzustellen, vermutlich aufgrund der diesbezüglich geringen Datenmenge. Es zeigte sich mit invasiverem Subtyp eine Tendenz zu höheren Sterbezahlen, Fernmetastasenrezidiven und statistisch signifikant zum Auftreten von jodfreien Karzinomen. Ebenfalls wurde das TNM-Stadium betrachtet. Während das T-Stadium keine statistische Bedeutung für das Gesamtüberleben hat, sind N- und M-Stadium hierfür signifikante Prognosefaktoren. Ein Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben ließ sich nicht feststellen. Kein statistisch signifikantes Ergebnis, doch eine Tendenz zur höheren Rate an Lokalrezidiven, ergab die Durchführung einer zweizeitigen Thyreoidektomie, jedoch ohne Einfluss auf die Sterberaten und dem Auftreten von Fernmetastasenrezidiven.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen den genetischen Grundlagen des FTC und der Prognose war die Datenmenge in vorliegender Arbeit nicht ausreichend. Dies ermöglicht den Ausblick, zukünftig die genetischen Eigenschaften von follikulären Karzinomen zu analysieren und einen Einfluss dessen zu beurteilen. Auch würde die Möglichkeit einer Erfassung des langfristigen Werdegangs von vollständig genesen Patienten eine umfassende statistische Beurteilung ermöglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die aktuelle Strategie bei unsicherer präoperativer Diagnose zu einer initialen Hemithyreoidektomie und bei Malignität folgenden Restthyreoidektomie eine gute Möglichkeit ist, die Herausforderung der Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms anzugehen. Folgt man den Ergebnissen vorliegender Arbeit, so kann zur Strategieplanung die Tumorgöße (ggf. in Kombination mit dem Patientenalter) sowie das Vorhandensein von Fern- und Lymphknotenmetastasen herangezogen werden. Als Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben stellen sich die Tumorgöße, der N- und M-Status sowie das Vorhandensein von Fernmetastasenrezidiven heraus. Einen Einfluss auf die rezidivfreie Prognose nehmen Tumorgöße, Patientenalter und die Unterteilung in die Subtypen nach der WHO 2017/2022. Die individuelle Betrachtung dieser Prognosefaktoren und der damit verbundenen Risikokonstellationen der Patienten ermöglichen eine Anpassung der Therapie bzgl. der chirurgischen Radikalität und der postoperativen Versorgung.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten [Website], aktualisiert am: 13.09.2022, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html, Zugriff am 01.10.2022.
2. Jung CK et al: Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach, Seoul, Korea, Korean Endocrine Society, EnM, 2022. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>.
3. Baloch, Z.W., Asa, S.L., Barletta, J.A. et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 33, 27–63 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Endocrine and Neuroendocrine tumours, vol. 8. 5th edn. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2022) <https://tumourclassification.iarc.who.int>.
5. Robert Koch Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten [Website], aktualisiert am: 07.12.2023, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html.
6. Bartsch D, Holzer K (Hrsg.): Endokrine Chirurgie; Kapitel: Zielke A, Follikuläres Schilddrüsenkarzinom, 1. Auflage, Springer Reference Medizin, Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2023, 137-53.
7. Staubitz J, Musholt PB, Musholt TJ: The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms, Mainz, Elsevier, Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism 2019.
8. Staubitz J, Musholt T: Current surgical management of follicular thyroid carcinoma, Mainz, *Annals of Thyroid*, 2020.
9. Park H, Park J et al.: Clinical Course from Diagnosis to Death in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer, Seoul, Korea, *Cancers*, 2020.
10. Liu Z, Zeng W, Huang L et al.: Prognosis of FTC compared to PTC and FVPTC: findings based on SEER database using propensity score matching analysis, Wuhan, China, *Am J Cancer Res*, 2018.
11. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4. Auflage, WHO 2017, 10: 65-72, 81-108.
12. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) (ed.): Leitlinie: Operative Therapie maligner Schilddrüsenenerkrankungen. AWMFonline 2012, URL: http://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, Zugriff am 30.03.2021.
13. Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel, Version 16.0, <https://www.microsoft.com/de-de/microsoft-365/excel>, Zugriff am: 28.11.2022.
14. Posit PBC, Allaire JJ: RStudio, <https://posit.co/>, Zugriff am: 28.11.2022.
15. IBM Company: IBM SPSS Statistics, <https://www.ibm.com/de-de/spss>, Zugriff am: 01.12.2022.
16. WHO, Global Cancer Observatory: Cancer Today [Website], 2020, URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>, Zugriff am 01.10.2022.
17. Robert Koch Institut (RKI): Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, Berlin, RKI 2021, 126-9.
18. Statistisches Bundesamt: Diagnose- und Todesursachenstatistik für Deutschland [Website], aktualisiert am 30.11.2020, URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>, Zugriff am 07.03.2021.
19. Robert Koch Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten [Website], aktualisiert am: 29.11.2021, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html, Zugriff am 02.10.2022.
20. Tuttle MR, Douglas BW, Byrd D et al.: Thyroid Carcinoma, *National Comprehensive Cancer Network* 2010, 1128-274, DOI: 10.6004/jnccn.2010.0093.
21. Rudolf Hörmann: Schilddrüsenkrankheiten Leitfaden für Praxis und Klinik, 4. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, 2005, 121-52.

22. J. Feldkamp: Schilddrüse 2019, 24. Konferenz über die menschliche Schilddrüse, 1. Auflage, Henning-Symposium Heidelberg, Lehmanns Media, 2020, 173-7.
23. H. Schatz, M. Weber: Endokrinologie - Diabetologie - Stoffwechsel, Neues über Hormone und Metabolismus im Jahr 2019, 8. Ausgabe, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, 2020.
24. Marischler C: BASICS Endokrinologie, 3. Auflage, Elsevier 2020, 56-71.
25. Kato H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M: Classification and General Considerations of Thyroid Cancer, Kitasato University School of Medicine Japan, JSciMed Central 2015, 1-7.
26. Spinass GA, Fischli S: Endokrinologie und Stoffwechsel, 2. Auflage, Thieme, 2011, 32-54.
27. Wexler JA: Approach to the Thyroid Cancer Patient with Bone Metastases, Washington Hospital Center, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C., J Clin Endocrinol Metab 2011.
28. Tumorzentrum München: Manual: Endokrine Tumoren, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 4. Auflage, München, Zuckschwerdt Verlag 2017, 7-8.
29. Do MY, Rhee Y, Kim DJ et al.: Clinical Features of Bone Metastases Resulting from Thyroid Cancer: A Review of 28 Patients over a 20-year Period, South Korea, Endocrine Journal 2005, 52(6): 701-707.
30. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea). 2020;35(4):696-715.
31. Angelousi A, Hayes AR, Chatzellis E, Kaltsas GA, Grossman AB. Metastatic medullary thyroid carcinoma: a new way forward. Endocrine-related cancer. 2022;29(7):R85-r103.
32. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid 2016, 26(1): 1-133, S.44.
33. Rosai J, DeLellis RA, Carcangiu ML, Frable WJ, et al.: Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands, Arlington, VA: American Registry of Pathology 2015, 21(4): 1-492.
34. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Union for International Cancer Control (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 8. Auflage, WILEY-VCH, 2016, 2-21, 69-73.
35. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE et al.: Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134: 536 – 538.
36. Dralle H, Damm I, Scheumann GFW et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. Surg Today 1994; 24: 112 – 121.
37. Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 8. Auflage, Springer Verlag 2017, 881-98.
38. Nicolson NG, Murtha TD, Dong W et al.: Comprehensive Genetic Analysis of Follicular Thyroid Carcinoma Predicts Prognosis Independent of Histology, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, Clinical Research Article, Endocrine Society, 2018.
39. Nikiforov Y, Yip L, Nikiforova M: New Strategies in Diagnosing Cancer in Thyroid Nodules: Impact of Molecular Markers, University of Pittsburgh, Pennsylvania, American Association for Cancer Research, 2013.
40. Nikiforova M, Lynch R, et al.: RAS Point Mutations and PAX8-PPAR γ Rearrangement in Thyroid Tumors: Evidence for Distinct Molecular Pathways in Thyroid Follicular Carcinoma, University of Cincinnati, Ohio, 2003.
41. Raman P, Koenig R: PAX8-PPAR γ fusion protein in thyroid carcinoma, University of Michigan, Ann Arbor, MI, Nat Rev Endocrinol, 2014.
42. Zhang Y, Yu J et al.: Genomic binding and regulation of gene expression by the thyroid carcinoma-associated PAX8-PPAR γ fusion protein, Oncotarget Vol. 6, No. 38, University of Michigan, Ann Arbor, MI, 2015.
43. Sillery J, Reading C et al.: Thyroid Follicular Carcinoma: Sonographic Features of 50 Cases, Department of Endocrinology, Mayo Clinic, Rochester, MN, American Roentgen Ray Society, AJR Am J Roentgenol 2009.

44. Russ G, Bonnema S, Erdogan M et al.: European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS, Pierre and Marie Curie University, Paris, European Thyroid Journal, 2017.
45. Schenke S et al.: Diagnostic Performance of Different Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS and ACR TI-RADS) for Risk Stratification of Small Thyroid Nodules (≤ 10 mm), Magdeburg Universitätsklinik, Journal of Clinical Medicine, 2020, <https://doi.org/10.3390/jcm9010236>.
46. Dalquen P, Rashed B, Hinsch A et al.: Feinnadelaspiration (FNA) der Schilddrüse, Universitätsspital Basel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Der Pathologe 37, 2016, 465-72.
47. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M: vFine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules—indications, procedures and interpretation, Germany, Deutsches Ärzteblatt Int, 2016, 113:353–9.
48. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference: The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA. PMID: 19846805.
49. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Simoes M: European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics, European Thyroid Journal, European Thyroid Association, 2017.
50. Mileva M, Stoilovska B, et al.: Thyroid cancer detection rate and associated risk factors in patients with thyroid nodules classified as Bethesda category III, Skopje, Macedonia, Radiology and Onkology, 2018, 52(4):370-76.
51. Weber F, Dralle H: Komplettierungsoperation nach nichttotaler Thyreoidektomie beim postoperativ diagnostizierten follikulären Schilddrüsenkarzinom, Universitätsklinikum Essen, Deutschland, Der Chirurg 2020, Band 91, Heft 12, Springer Medizin Verlag GmbH, 2020.
52. Sena G, Gallo G et al.: Total thyroidectomy vs completion thyroidectomy for thyroid nodules with indeterminate cytology/follicular proliferation: a single-centre experience. BMC Surg 19(1):87. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0552-2>.
53. Li YJ, Wang YZ, Yi ZB, Chen LL, Zhou XD: Comparison of completion thyroidectomy and primary total surgery for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Oncol Res Treat 38(10):528–531. <https://doi.org/10.1159/000440690>, 2015.
54. Muller S, Senne M et al.: Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer—a retrospective analysis. World J Surg Oncol 15(1):190. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1261-x>.
55. Glockzin G, Hornung M et al.: Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. World J Surg 36(5):1168–1173. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1484-5>.
56. Dralle H, Lorenz K et al.: Intraoperatives Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie, Empfehlungen der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, CAEK, Halle, Deutschland, Der Chirurg, Springer-Verlag, 2013.
57. Dralle H, Musholt T, Schabram J et al.: German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors, Germany, Langenbecks Arch Surg, Springer Verlag, 2013.
58. Perros P, Colley S, Boelaert K et al.: British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer, Clinical Endocrinology, Clinical Journal of the Society for Endocrinology and the Endocrine Society of Australia, Wiley Blackwell, Vol 81 Suppl 1, 3rd Edition, 2014.
59. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW et al.: Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), Langenbecks Arch Surg, Springer-Verlag, 2014.
60. Pacini F, Basolo F et al.: Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, Italian Society of Endocrinology (SIE), Journal of Endocrinological Investigation, Italy, 2018.
61. Filetti S, Durante C et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, e European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology, Oxford University Press, 2019.

62. Haddad R, Nasr C et al.: NCCN Guidelines Insights Thyroid Carcinoma, Version 2.2018, National Comprehensive Cancer Network, J Natl Comp Canc Netw, Vol 16 Nr 12, 2018.
63. Haddad R, Bischoff L et al.: NCCN Clinica Practice Guideline in Oncology, Version 2.2022, National Comprehensive Cancer Network, J Natl Compr Canc Netw, Volume 20 Issue 8, 2022.
64. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al.: Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, American Medical Association, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, Vol 128, 2002.
65. Elteley A, Terris D: Neck Dissection in the Surgical Treatment of Thyroid Cancer, Endocrine Head and Neck Surgery, Otolaryngology Department, Medical College of Georgia, Endocrinol Metab Clin N Am, Elsevier Inc., 2018.
66. Dietlein M, Echner W et al.: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Göttingen, 2015.
67. Ciarallo A, Rivera J: Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update, Montreal, Kanada, American Roentgen Ray Society, 2020.
68. Pacini F, Fuhrer D et al.: 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?, European Thyroid Association, Bioscientifica Ltd, European Thyroid Journal, 2022.
69. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH: Prognostic factors in cancer, International Union Against Cancer (UICC), 3. Auflage, New York, Wiley, 2006.
70. O'Sullivan B, Brierley J, D'Cruz A, Fey M, Pollock R et al.: Manual of Clinical Oncology, 9. Auflage, Wiley-Blackwell Oxford, 2015.
71. Sugino K, Ito K et al.: Prognosis and Prognostic Factors for Distant Metastases and Tumor Mortality in Follicular Thyroid Carcinoma, Tokyo, Japan, THYROID, Vol 21, Nr 7, Mary Ann Liebert Inc., 2011.
72. C Passler, C Scheuba, G Prager et al.: Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region, Society for Endocrinology, Vienna, Austria, Endocrine-Related Cancer, 2004.
73. Teo KW, Yuan NK et al.: Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer, Singapore, Ann R Coll Surg Engl, 2017.
74. D'Avanzo P, Ituarte P, Treseler E et al.: Prognostic Scoring Systems in Patients with Follicular Thyroid Cancer: A Comparison of Different Staging Systems in Predicting the Patient Outcome, Thyroid, Vol 14, Issue 6, 2004.
75. Varadarajan VV, Pace EK, Patel V, Sawhney R et al.: Follicular thyroid carcinoma metastasis to the facial skeleton: a systematic review, BMC Cancer 2017, 17 (1): 1-8.225.
76. Duan H, Liu X, Ren X et al.: Mutation profiles of follicular thyroid tumors by targeted sequencing, Peking, China, Diagnostic Pathology, 2019.
77. Nikifora MN, Biddinger PW, Caudill CM et al.: PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses, Am J Surg Path, 2002. 26(8):1016-23.
78. Asari R, Koperek O, Scheuba C et al.: Follicular Thyroid Carcinoma in an Iodine-Replete Endemic Goiter Region: A Prospectively Collected, Retrospectively Analyzed Clinical Trial, Annals of Surgery, 2009.
79. Goffredo P, Cheung K et al.: Can Minimally Invasive Follicular Thyroid Cancer be Approached as a Benign Lesion? A Population-Level Analysis of Survival Among 1,200 Patients, Monza, Italy, Society of Surgical Oncology, Ann Surg Oncol, 2013.
80. Yamazaki H, Kato R, Sugino K et al.: Encapsulated Angioinvasive Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Impact of the Extent of Vascular Invasion, Tokyo, Japan, Society of Surgical Oncology, Ann Surg Oncol, 2022.
81. Alfalah H, Cranshaw I, Jany T et al.: Risk Factors for Lateral Cervical Lymph Node Involvement in Follicular Thyroid Carcinoma, Lille, France, Springer Verlag, World J Surg, Socie ´te ´ Internationale de Chirurgie, 2008. .

82. O'Neill CJ, Vaughan L et al.: Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion, Elsevier Ltd, Eur J Surg Oncol, 2011.
83. Kim HJ, Sung JY, Oh YL et al.: Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma, Seoul, Korea, Head Neck, Wiley Online Library, 2014.
84. Podda M, Saba A, Porru F et al.: Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors, Cagliari, Italy, World Journal of Surgical Oncology, 2015.
85. Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B et al.: Prognostic factors of follicular thyroid carcinoma, Spain, Endocrinol Nutr, 2015.
86. Su DH, Chang TC, Chang SH: Prognostic factors on outcomes of follicular thyroid cancer, Taipei, Taiwan, Journal of the Formosan Medical Association, Science Direct, 2018.
87. Wang Z, Mo C, Chen L et al.: Application of competing risk model in the prognostic prediction study of patients with follicular thyroid carcinoma, Fujian Province, China, Italian Society of Surgery (SIC), Updates in Surgery, 2022.
88. Sugino K, Kameyama K et al.: Outcomes and Prognostic Factors of 251 Patients with Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma, Tokyo, Japan, Mary Ann Liebert Inc., 2012.
89. Ito Y, Hirokawa M et al.: Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: Extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis, the Japan Endocrine Society, Endocrine Journal, 2013.
90. Stenson G, Nilsson IL, Mu N et al.: Minimally invasive follicular thyroid carcinomas prognostic factors, Sweden, Springer-Verlag, Endocrine, 2016.
91. Dai Y, Miao Y, Zhu Q et al.: Expression of long non-coding RNA H19 predicts distant metastasis in minimally invasive follicular thyroid carcinoma, Shandong, China, Taylor & Francis Group, Bioengineered, 2019.
92. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R et al.: Outcomes for Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma in Relation to the Change in Age Stratification in the AJCC 8th Edition, Tokyo, Japan, Society of Surgical Oncology, Ann Surg Oncol, 2021.
93. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H et al.: Distant metastasis at diagnosis and large tumor size are significant prognostic factors of widely invasive follicular thyroid carcinoma, Kobe, Japan, The Japan Endocrine Society, Endocrine Journal, 2013.
94. Ito Y, Hirokawa M, Fujishima M et al.: Prognostic significance of vascular invasion and cellproliferation activity in widely invasive follicular carcinoma of the thyroid, Hyogo, Japan, The Japan Endocrine Society, Endocrine Journal, 2021.
95. SAP SE: Softwarekonzern, Walldorf, Baden-Württemberg, <https://www.sap.com/germany/index.html>, Zugriff am: 28.11.2022.
96. Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH: <https://www.krebsregister-rlp.de/>, Zugriff am: 28.11.2022.
97. Universitätsmedizin Greifswald, Deutsche Forschungsgemeinschaft, euCanSHare, nfdi4health: dataqualityR, <https://dataquality.ship-med.uni-greifswald.de/index.html>, Zugriff am: 01.12.2022.
98. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine: PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?otool=ideubmlib>, Zugriff am: 28.11.2022.
99. Google LLC: Google Scholar, <https://scholar.google.de/>, Zugriff am: 28.11.2022.
100. Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Universitätsbibliothek, <https://www.ub.uni-mainz.de/de>, Zugriff am: 28.11.2022.
101. Clarivate Analytics: EndNote, 1988, <https://endnote.com/>, Zugriff am: 28.11.2022.
102. Besic N, Zgajnar J et al.: Patient's Age a Prognostic Factor for Follicular Thyroid Carcinoma in the TNM Classification System?, Ljubljana, Slovenia, Mary Ann Liebert Inc., Thyroid, 2005.
103. Theurer S, Rawitzer J, Schmid KW: Pathologie und molekulares Profil differenzierter Schilddrüsenkarzinome, H. Dralle, Essen, Springer Medizin Verlag GmbH, Chirurg, 2020.
104. Wang W, Bai N, Li X: A critical analysis of the current TNM classification for differentiated thyroid carcinoma in young patients: Time for a change?, Frontiers in Endocrinology, China, 2022. .

8 Anhang

Im Folgenden wird die Syntax der Statistik von vorliegender Arbeit dargestellt. Verwendet wurden die in Kapitel 3.2.1 bis 3.2.7 beschriebenen statistischen Verfahren.

8.1 Syntax Mittelwertvergleiche

Tabelle 8.1: Syntax Mittelwertvergleiche mittels des Statistik Programms IBM SPSS Statistics.

<pre>EXAMINE VARIABLES=AltiniOP Groesse /PLOT BOXPLOT NPLOT /COMPARE GROUPS /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL. T-TEST GROUPS=Geschl(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=AltiniOP /ES DISPLAY(TRUE) /CRITERIA=CI(.95). USE ALL. COMPUTE filter_\$=(LokRez > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'LokRez > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0). FILTER BY filter_\$. EXECUTE. T-TEST GROUPS=LokRez(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=AltiniOP /ES DISPLAY(TRUE) /CRITERIA=CI(.95). FILTER OFF. USE ALL. EXECUTE. T-TEST GROUPS=verst(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=AltiniOP /ES DISPLAY(TRUE) /CRITERIA=CI(.95). USE ALL. COMPUTE filter_\$=(M_Rez > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Rez > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0). FILTER BY filter_\$. EXECUTE. T-TEST GROUPS=M_Rez(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=AltiniOP /ES DISPLAY(TRUE) /CRITERIA=CI(.95). USE ALL. COMPUTE filter_\$=(N_Status > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'N_Status > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0).</pre>	<pre>ONEWAY AltiniOP BY SubtyWHO /ES=OVERALL /MISSING ANALYSIS /CRITERIA=CILEVEL(0.95). FILTER OFF. USE ALL. EXECUTE. NPAR TESTS /M-W= Groesse BY Geschl(1 2) /MISSING ANALYSIS. USE ALL. COMPUTE filter_\$=(LokRez > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'LokRez > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0). FILTER BY filter_\$. EXECUTE. NPAR TESTS /M-W= Groesse BY LokRez(1 2) /MISSING ANALYSIS. USE ALL. COMPUTE filter_\$=(M_Rez > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Rez > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0). FILTER BY filter_\$. EXECUTE. NPAR TESTS /M-W= Groesse BY M_Rez(1 2) /MISSING ANALYSIS. USE ALL. COMPUTE filter_\$=(M_Status > 0). VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Status > 0 (FILTER)'. VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'. FORMATS filter_\$ (f1.0). FILTER BY filter_\$. EXECUTE. NPAR TESTS /M-W= Groesse BY M_Status(1 2) /MISSING ANALYSIS. FILTER OFF. USE ALL. EXECUTE. NPAR TESTS /M-W= Groesse BY verst(1 2) /MISSING ANALYSIS.</pre>
--	--

```
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Nges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(Nges > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
T-TEST GROUPS=Nges(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=AltiniOP
/ES DISPLAY(TRUE)
/CRITERIA=CI(.95).
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(M_Status > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
T-TEST GROUPS=M_Status(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=AltiniOP
/ES DISPLAY(TRUE)
/CRITERIA=CI(.95).
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Tges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(Tges > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
ONEWAY AltiniOP BY Tges
/ES=OVERALL
/MISSING ANALYSIS
/CRITERIA=CILEVEL(0.95).
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0).
```

```
VARIABLE LABELS filter_$(SubtyWHO > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Nges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(Nges > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
NPAR TESTS
/M-W= Groesse BY Nges(1 2)
/MISSING ANALYSIS.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(Todesurs > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
NPAR TESTS
/K-W=Groesse BY Todesurs(1 3)
/MISSING ANALYSIS.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(SubtyWHO > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
NPAR TESTS
/K-W=Groesse BY SubtyWHO(1 3)
/MISSING ANALYSIS.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Tges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(Tges > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
NPAR TESTS
/K-W=Groesse BY Tges(1 7)
/MISSING ANALYSIS.
```

8.2 Syntax Kreuztabellen

Tabelle 8.2: Syntax Kreuztabellen mittels des Statistik Programms IBM SPSS Statistics.

```
CORRELATIONS
/VARIABLES=AltiniOP Groesse LKtumbef AnzRezOP iOPRez
/PRINT=TWOTAIL NOSIG FULL
/MISSING=PAIRWISE.
```

```
CORRELATIONS
/VARIABLES=AltiniOP TodAltY initOPTD initOPFU
AltGebFU iOPRez
/PRINT=TWOTAIL NOSIG FULL
/MISSING=PAIRWISE.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$(LokRez > 0 (FILTER)).
VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
FORMATS filter_$(f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=LokRez BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
```

```
CORRELATIONS
/VARIABLES=Groesse initOPTD initOPFU AltGebFU
/PRINT=TWOTAIL NOSIG FULL
/MISSING=PAIRWISE.
```

```
CORRELATIONS
/VARIABLES=Groesse initOPTD initOPFU
AltGebFU iOPRez TodAltY AnzRezOP
/PRINT=TWOTAIL NOSIG FULL
/MISSING=PAIRWISE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Geschl BY Thyr2ztg
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SeiteTum > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SeiteTum > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Geschl BY SeiteTum
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Geschl BY Todesurs
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LokRez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Geschl BY LokRez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Thyr2ztg BY LokRez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
```

```
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SubtyWHO > 0 & M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 &
M_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=SubtyWHO BY M_Status
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SubtyWHO > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 (FIL-
TER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=SubtyWHO BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SubtyWHO > 0 & Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 &
Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=SubtyWHO BY Todesurs
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=M_Status BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(M_Status > 0 & Todesurs > 0).
```

```

/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=Thyr2ztg BY Todesurs
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(M_Rez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Rez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=Thyr2ztg BY M_Rez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=Thyr2ztg BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(TohneJod > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'TohneJod > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=Thyr2ztg BY TohneJod
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

CROSSTABS
/TABLES=TohneJod BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(TohneJod > 0 & Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'TohneJod > 0 &
Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Status > 0 &
Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=M_Status BY Todesurs
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(M_Status > 0 & LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Status > 0 & LokRez
> 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=M_Status BY LokRez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(onkozyt > 0 & LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'onkozyt > 0 & LokRez >
0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=onkozyt BY LokRez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(onkozyt > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'onkozyt > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=onkozyt BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(onkozyt > 0 & M_Rez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'onkozyt > 0 & M_Rez > 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=TohneJod BY Todesurs
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(TohneJod > 0 & SubtyWHO > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'TohneJod > 0 & Subty-
WHO > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=TohneJod BY SubtyWHO
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=onkozyt BY M_Rez
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS
/TABLES=Geschl BY verst
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CC PHI
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

8.3 Syntax Boxplots

Tabelle 8.3: Syntax Boxplots mittels des Statistik Programms IBM SPSS Statistics.

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LokRez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY LokRez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY verst
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Todesurs > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Todesurs > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY Todesurs
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0).
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY M_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY Geschl
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY Geschl
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Nges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Nges > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY Nges
/PLOT=BOXPLOT
```

```
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY SubtyWHO
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(M_Rez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Rez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY M_Rez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LokRez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$. EXECUTE.
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY LokRez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY verst
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY SubtyWHO
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(M_Rez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Rez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY M_Rez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY Nges
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY M_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY M_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(Tges > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Tges > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY Tges
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY Tges
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0 & LokRez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 & LokRez
> 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY SubtyWHO BY
LokRez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$(SubtyWHO > 0 & M_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 & M_Sta-
tus > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY SubtyWHO BY
M_Status
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(T_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'T_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY T_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY T_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(N_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'N_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY N_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=AltiniOP BY N_Status
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SubtyWHO > 0 & M_Rez > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 & M_Rez > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY SubtyWHO BY
M_Rez
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(SubtyWHO > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
EXAMINE VARIABLES=Groesse BY SubtyWHO BY
Geschl
/PLOT=BOXPLOT
/STATISTICS=NONE
/NOTOTAL.
```

```
NPAR TESTS
/K-W=Groesse Geschl BY SubtyWHO(1 3)
/MISSING ANALYSIS.
```

8.4 Syntax Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Tabelle 8.4: Syntax Kaplan-Meier-Überlebenskurven mittels des Statistik Programms IBM SPSS Statistics.

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(T_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'T_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
KM initOPFU BY T_Status
/STATUS=verst(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(N_Status > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'N_Status > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
```

```
KM initOPFU BY Altgr45
/STATUS=verst(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
KM initOPTD BY Tumgr4cm
/STATUS=verst(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
KM initOPTD BY Altgr45
/STATUS=verst(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
```

FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY N_Status
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(M_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY M_Status
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(SubtyWHO > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY SubtyWHO
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

FILTER OFF.
 USE ALL.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY Geschl
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(T_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'T_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPTD BY T_Status
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(N_Status > 0).

/COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(T_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'T_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY T_Status
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(N_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'N_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY N_Status
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(M_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY M_Status
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(SubtyWHO > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY SubtyWHO
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

FILTER OFF.
 USE ALL.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY Geschl
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN

VARIABLE LABELS filter_\$ 'N_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPTD BY N_Status
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(M_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'M_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPTD BY M_Status
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(SubtyWHO > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'SubtyWHO > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPTD BY SubtyWHO
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

FILTER OFF.
 USE ALL.
 EXECUTE.

KM initOPTD BY Geschl
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(T_Status > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'T_Status > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY Geschl
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

/PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

FILTER OFF.
 USE ALL.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY Tumgr4cm
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

KM initOPFU BY Altgr45
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(Tges > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'Tges > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$. EXECUTE.

KM initOPFU BY Tges
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

KM initOPTD BY Tges
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

KM initOPFU BY Tges
 /STATUS=LokRez(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

USE ALL.
 COMPUTE filter_\$=(Nges > 0).
 VARIABLE LABELS filter_\$ 'Nges > 0 (FILTER)'.
 VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
 FORMATS filter_\$ (f1.0).
 FILTER BY filter_\$.
 EXECUTE.

KM initOPFU BY Nges
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK
 /COMPARE OVERALL POOLED.

KM initOPTD BY Nges
 /STATUS=verst(2)
 /PRINT TABLE MEAN
 /PLOT SURVIVAL
 /TEST LOGRANK

Anhang

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

KM initOPFU BY Tumgr4cm
/STATUS=verst(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.

/COMPARE OVERALL POOLED.

KM initOPFU BY Nges
/STATUS=LokRez(2)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.

9 Danksagung

10 Lebenslauf