

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jakob R. Izbicki

**Erfahrungen und Ergebnisse
der cervikomediastinalen Lymphadenektomie
in einem Zentrum**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Vinzent Hermann Arndt
aus Hamburg

Hamburg 2018

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.10.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Alexandra König

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Thorsten Wiech

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	FRAGESTELLUNG	2
1.2	DIE GESCHICHTE DER ONKOLOGISCHEN CHIRURGIE	3
1.3	DIE BEHANDELTEN TUMORENTITÄTEN	5
1.3.1	DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM	5
1.3.2	DAS THYMOM	11
1.3.3	DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM	12
1.3.4	DAS CUP-SYNDROM	16
1.3.5	DER DSRCT	17
1.3.6	DAS DEDIFFERENZIERTES LIPOSARKOM	18
1.4	AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG ZUM AUSMAß DER LYMPHKNOTENDISSEKTION	18
1.4.1	DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM	18
1.4.2	DAS THYMOM	21
1.4.3	DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM	21
1.4.4	DAS CUP-SYNDROM	21
2	<u>PATIENTENGUT UND POSTOPERATIVE VERLAUFSBEOBACHTUNGEN</u>	22
2.1	CHIRURGISCHES VORGEHEN BEI CERVIKOMEDIASTINALER LYMPHADENEKTOMIE	22
2.2	KOMPLIKATIONEN DER CERVIKOMEDIASTINALEN LYMPHADENEKTOMIE	23
2.3	STUDIENDESIGN	25
2.4	STATISTISCHE ANALYSE	26
3	<u>ERGEBNISSE</u>	27
3.1	DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE PARAMETER	27
3.2	ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	28
3.3	KOMPLIKATIONEN	29
3.4	ERFASSTE OUTCOMEPARAMETER	30
4	<u>DISKUSSION</u>	32
4.1	DAS SENTINEL-LYMPHKNOTEN-KONZEPT	39
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	42
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	44

7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	53
8	DANKSAGUNG	54
9	LEBENS LAUF	55
10	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	56

1 Einleitung

Primäre mediastinale und cervikale Tumoren sind seltene Erkrankungen, die in 25%-50% der Fälle maligne entarten können. Bei Kindern kommen Tumore häufig im hinteren Mediastinum vor und gehen nicht selten von den Nervensträngen aus. Bei Erwachsenen hingegen finden sich häufig Schilddrüsentumore, Lymphome oder Thymome. Die meisten Mediastinaltumore im Erwachsenenalter treten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf.

Oberes Kompartiment: Epithelkörperchenadenome Thymome Schilddrüsenneoplasien Lymphome Keimzelltumoren	Vorderes Kompartiment: Thymome Schilddrüsenneoplasien Lymphome Lymphknotenmetastasen Keimzelltumoren Paragangliome
Mittleres (axiales) Kompartiment: Lymphome Lymphknotenmetastasen Paragangliome	Hinteres Kompartiment: Neurogene Tumoren Schwannome Neurofibrome Ganglioneurome Neuroblastome Paragangliome

Tabella 1 Lokalisation mediastinaler und cervikaler Malignome

Neben dem lokalen, infiltrativen Wachstum ist die Prognose maßgeblich durch die frühzeitige hämatogene und lymphonodale Disseminierung der Primärtumoren bestimmt. Der Lymphknotenbefall der regionalen Lymphknotenstationen stellt dabei für die Therapie einer Vielzahl solitärer Tumore einen wesentlichen und unabhängigen prognostischen Faktor dar. Der Chirurg bestimmt durch die Dissektion die Anzahl und Qualität der resezierten Lymphknoten. Diese charakterisiert sich hauptsächlich durch seine Radikalität und die Ausweitung der Lymphknotendissektion. Die Technik der Dissektion orientiert sich dabei an dem anatomischen, dem Tumor zugeordneten Lymphabflussgebiet und weniger an funktionellen Kriterien. Der Pathologe interveniert seinerseits wiederum in dieser Einstufung durch die Genauigkeit seiner Lymphknotenauswahl sowie dessen Präparation. Eine nicht zu unterschätzende Rolle

wird dabei der Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten zugeschrieben. So konnte für verschiedene Tumorentitäten gezeigt werden, dass die Anzahl der untersuchten Lymphknoten mit den nodal positiv klassifizierten Patienten und deren Überleben korreliert. Dieser Zusammenhang ist nicht nur für nodal positive, aber vor allem auch für nodal negative Patienten von Bedeutung, deren Diagnose durch die höhere Anzahl untersuchter Lymphknoten präziser wird.

Bei Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil und Entität werden Operationstechniken angewandt, die sich hinsichtlich ihrer Radikalität deutlich unterscheiden. Die Frage, welches Operationsausmaß dabei für welchen Patienten am sinnvollsten ist, war in der Vergangenheit immer wieder Auslöser kontroverser Diskussionen, die insbesondere durch das weitgehende Fehlen prospektiver Studien begründet sind.

1.1 Fragestellung

Die cervikomediastinale Dissektion über eine partielle oder komplette Sternotomie stellt bis heute keine Standardprozedur dar und bleibt somit in ihrer Indikation umstritten. Die Lymphknotendissektion selbst hingegen ist ein allgemein anerkanntes Verfahren der onkologischen Chirurgie. Einerseits geschieht dies zu diagnostischen Zwecken und einem exakten Staging, um eine adäquate individuelle Therapie im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes im interdisziplinären Konsens einleiten zu können und andererseits zu kurativen Zwecken, um eine weitere Metastasierung entlang des Lymphabflusses des betroffenen Organs zu verhindern (I. K. Park et al., 2013). Die Expertenmeinungen hinsichtlich Notwendigkeit und Indikation einer cervikomediastinalen Lymphadenektomie gehen immer noch sehr weit auseinander. Zum einen senkt eine ausgedehnte Lymphknotenausräumung die Metastasierungs- und Rezidivwahrscheinlichkeit des Tumors, zum anderen kann diese Operation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität ohne sicheren Benefit bezüglich Lebensqualität und Überleben verbunden sein. Signifikante Aussagen konnten bisher aufgrund zu kleiner oder fehlender Fallzahlen nicht getroffen werden. Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist, die Hamburger Patientengruppe trotz heterogener Entitäten bei niedriger Inzidenz der cervikomediastinalen Dissektionen vollständig zu erfassen und insbesondere hinsichtlich der Krankheitsverläufe in der Nachsorge zu charakterisieren. Das Outcome sollte dann anhand eines Vergleiches

mit bestehender Literatur mit Fällen ohne Durchführung einer cervikomediastinalen Dissektion bewertet werden.

1.2 Die Geschichte der onkologischen Chirurgie

Die historische Aufarbeitung der Geschichte der Lymphadenektomie zeigt, dass folgende Fragen seit etwa 100 Jahren die Medizin beschäftigen: Welche Auswirkungen hat die Lymphknotendissektion? Trägt sie zu einer Verminderung der Lokalrezidive bei? Kann durch die Lymphknotendissektion die Überlebensrate verbessert werden und ermöglicht sie ein genaueres Staging der Tumorausdehnung? Sowohl die Grundzüge der Metastasierungswege als auch deren Mechanismen wurden bereits in den 20er Jahren erläutert.

Theorien über die Entstehung und Ausbreitung von Tumoren gab es schon seit der Antike und diese beeinflussten maßgeblich deren Behandlungsweisen. Hippokrates (460-375 v. Chr.) begründete die Idee des Humoralismus, wobei körperliche Leiden und insbesondere auch Krebs durch ein Ungleichgewicht der „vier Körperflüssigkeiten“ erklärt wurde (Tracy, 2008). Hippokrates war es auch, der der Krankheit aufgrund ihrer krabbenartigen Ausbreitung im menschlichen Körper den Namen „carcinoma“ (dt. „Krebs“) gab (Hajdu, Vadmal, & Tang, 2015a).

Die allmähliche Ablehnung der humoralen Theorie über die Entstehung von Krankheiten, sowie die ersten öffentlichen Obduktionen in Bologna im Jahre 1315 markierten einen Wendepunkt hin zu einem rationaleren Denken und Fortschritt in der Wissenschaft und vor allem in der Medizin (Hajdu, Vadmal, & Tang, 2015b). Im 16. Jahrhundert war es der Arzt Ambrose Paré, geboren 1510, der als einer der Ersten erkannte, dass die axillären „Lymphdrüsen“ in den Ausbreitungsprozess des Mammakarzinoms miteingebunden sein müssen und entfernt werden sollten (Natarajan, Taneja, & Cady, 2005). John Hunter (1728-1793), der ‚Vater der Chirurgie‘, brachte einige neue Konzepte, auch in das Feld der Onkologie, ein und beschrieb Krebs als einen lokalen, heilbaren Prozess (Lawrence, 2008).

Obwohl Ärzte wie Hunter schon sehr fortschrittliche Herangehensweisen an die Behandlung von Krebserkrankungen hatten, blieb die Wissenschaft lange eine richtige Erklärung für die Entstehung von malignen Erkrankungen schuldig. Sie wurden über

die Jahrhunderte hinweg auch der Lymphe, ansteckenden Krankheiten und malignen Blasten zwischen normalem Gewebe zugeschrieben (American Cancer Society, 2011). Rudolf Virchow (1821-1902), der Begründer der mikroskopischen Pathologie, erkannte erstmals, dass alle Krebszellen auf normales menschliches Gewebe zurückgehen und chronische Reizung von Zellen zu deren Entartung führt (American Cancer Society, 2011). In seinen Ausführungen „Die krankhaften Geschwülste“ (1862/63) benennt er viele heute gebräuchliche Fachbegriffe, darunter „Hyperplasie“ und „Metaplasie“, sowie „Leukämie“ (Hajdu, Vadmal, & Tang, 2015c).

Das „Jahrhundert der Chirurgen“ begann mit der Einführung der allgemeinen Anästhesie 1846. Davor war die mögliche Operationszeit durch den Zustand des Patienten sehr begrenzt und ein guter Chirurg zeichnete sich vor allem durch Schnelligkeit und weniger durch Genauigkeit aus (American Cancer Society, 2011). Ab Mitte des 19. Jahrhunderts entwickelten die vier Ikonen der europäischen Chirurgie, Billroth, von Langenbeck, Kocher und von Volkmann, erste Operationen, welche die regionalen Lymphknoten miteinbezogen, von denen einige in ihren Grundzügen heute noch durchgeführt werden (Rinaldo, Ferlito, & Silver, 2008).

Theodor Billroth führte 1881 die erste erfolgreiche Teil-Gastrektomie durch und machte einige wesentliche Fortschritte auf dem Feld der Tumorpathologie (Lawrence, 2008). William Stewart Halsted entwickelte das Prinzip der radikalen Mastektomie mit anschließender Lymphknotendissektion in den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts (American Cancer Society, 2011). Ein weiterer großer Schritt der Onkologie war die Entdeckung und Anwendung von radioaktiven Strahlen durch Wilhelm Conrad Roentgen und Marie Curie in den Jahren 1896 und 1898 (Lawrence, 2008).

Als sich abzeichnete, dass mit Strahlentherapie alleine Krebsleiden nicht bekämpft werden konnten, wurde verstärkt auch auf dem Gebiet der Chirurgie geforscht. Vollbluttransfusionen wurden entwickelt, der Thorax wurde Teil des Operationsgebietes und Dr. Allen O. Whipple führte als Erster eine 2-Stufen-Pankreato-Duodenektomie durch (Lawrence, 2008). Im Jahre 1962 beschrieb George A. Sisson die erste mediastinale Lymphadenektomie (Liu et al., 2013). Bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde oft eine „explorative Operation“ benötigt, um die Diagnose eines Karzinoms stellen zu können. Durch den verbreiteten Einsatz von

moderner Schnittbildtechnik, Endoskopie, sowie laparoskopischer und thorakoskopischer Chirurgie konnten OP-assoziierte Komplikationen gesenkt und die onkologische Diagnostik und Therapie stark verbessert werden.

1.3 Die behandelten Tumorentitäten

In dieser Arbeit werden insbesondere folgende Tumorentitäten erläutert: das Schilddrüsenkarzinom, das Thymuskarzinom und das Ösophaguskarzinom, da diese Entitäten den größten Teil unserer Studienpopulation betreffen. Ferner werfen wir einen Blick auf die Kolibris der mediastinalen Manifestationen: das CUP (Cancer of unknown primary)-Syndrom, der DSRCT (Desmoplastic small round cell tumor) und das dedifferenzierte Liposarkom, da es zwar seltene, jedoch deshalb noch nicht ausreichend erfasste Erkrankungen sind. Bei dem duktalem Mammakarzinom, dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und dem Teratom handelt es sich nur um einzelne Entitäten, die deshalb statistisch nicht relevant sind. Alle Entitäten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, zeichnen sich durch eine intensive lymphogene Metastasierung aus.

1.3.1 Das Schilddrüsenkarzinom

1.3.1.1 Epidemiologie

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar der häufigste endokrine maligne Tumor, macht aber mit ca. 1% nur einen kleinen Teil aller Malignome in Deutschland aus. Er betrifft Frauen etwa 2 bis 3 mal so häufig als Männer, letztere haben jedoch eine schlechtere Prognose. Als gesicherte ätiologische Faktoren der Erkrankung gelten vor allem eine jodarme Ernährung sowie ionisierende Strahlung, wie zum Beispiel die Strahlenbelastung nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl oder auch aus medizinischen Gründen applizierte Bestrahlung (Bertelsmann & Blettner, 2002).

1.3.1.2 Histopathologie

Die häufigsten Malignome der Schilddrüse sind hoch differenziert, ähneln also histomorphologisch dem normalen Schilddrüsengewebe. Ihre Inzidenz ist steigend in den letzten Jahrzehnten, was aber vor allem durch bessere Diagnostik erklärbar ist. Histologisch lassen sie sich in papilläre und follikuläre Subtypen unterteilen, wobei auch Mischformen vorkommen. Aufgrund ihrer nahezu ausschließlich hämatogenen

Metastasierung wird die follikuläre Variante in dieser Studie nicht erwähnt. Außerdem wird in der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC bzw. AJCC nicht zwischen papillärem und follikulärem Subtyp unterschieden, da in mehreren Studien keine Überlebensunterschiede nachweisbar waren (Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, 2012). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) metastasiert frühzeitig in die lokoregionären Lymphknoten, wobei die Auswirkungen des Lymphknotenbefalls auf die Prognose noch nicht abschließend geklärt sind. Auch in höhergradig metastasierten Stadien ist es mit einer guten Prognose verbunden (Schneider & Chen, 2013)

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC, ca. 5%) entwickeln sich aus den parafollikulären C-Zellen und produzieren Calcitonin, was einen hervorragenden Diagnose- und Verlaufparameter darstellt. Etwa ein Viertel aller MTCs tritt familiär gehäuft auf und ist mit einer Mutation des RET-Protoonkogens assoziiert. Keimbahnmutationen dieses Gens bedingen das MEN2-Syndrom, welches mit einer fast hundertprozentigen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines MTC's verbunden ist. Aufgrund dieser Tatsache ist bei Nachweis der RET-Mutation eine prophylaktische komplette Thyreoidektomie bereits im Kindesalter indiziert (Skinner, Jeffrey, Dilley, & Owzar, 2005).

Im Gegensatz zu den hochdifferenzierten oben genannten Tumoren zeigt das anaplastische Karzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits meist einen lokal weit fortgeschrittenen Tumor, häufig Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten sowie in anderen Organen, vor allem in Lunge und Knochen und lässt sich aufgrund der fehlenden Ähnlichkeit zu normalem Schilddrüsengewebe nicht mit einer Radiojodtherapie behandeln (Patel & Shaha, 2006). Es ist mit einer äußerst ungünstigen 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) verbunden und entsteht häufig auf dem Boden einer bereits bestehenden Neoplasie (Schneider & Chen, 2013).

1.3.1.3 Diagnostik

Erste klinische Symptome, wie Heiserkeit und Luftnot, sind vor allem Folgen der lokalen Verdrängung. Neben klinischer Untersuchung und Anamnese umfasst die Basisdiagnostik eines festgestellten Knotens die Bestimmung der Schilddrüsenparameter fT3, fT4, Thyreoglobulin und TSH. In der Diagnostik des

medullären Schilddrüsenkarzinoms hat die Bestimmung des Calcitonins einen hohen Stellenwert, bei betroffenen Patienten ist es teils massiv erhöht (<100pg/ml). Die Calcitonin-Erhöhung im Serum korreliert zudem direkt mit dem Ausmaß des Tumorbefalls im Körper. Somit stellt dieser Wert einen sensitiven Parameter für mögliche Rezidive oder Fernmetastasen dar. Die Bestimmung der epithelialen Tumormarker CEA, Cytokeratin und Chromogranin A eignet sich ebenfalls zur präoperativen Einschätzung der kurativen Resektabilität und des Vorliegens möglicher Lymphknoten- und Fernmetastasen beim medullären Subtyp (Wilson & Pambakian, 1986). Der nächste Schritt in der Schilddrüsendiagnostik ist die Ultraschalluntersuchung, anhand derer die Indikation zur Feinnadelpunktion (FNP) gestellt und entsprechend weitere Diagnostik durchgeführt wird. Zusätzlich kann eine Szintigraphie als zusätzliches diagnostisches Mittel bei Unklarheit zur Differenzierung veranlasst werden. Zusammen sind Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelpunktion verlässliche Entscheidungskriterien für eine mögliche Thyreoidektomie (Sehovic, Begic, Juric, & Celam, 2013).

1.3.1.4 Staging

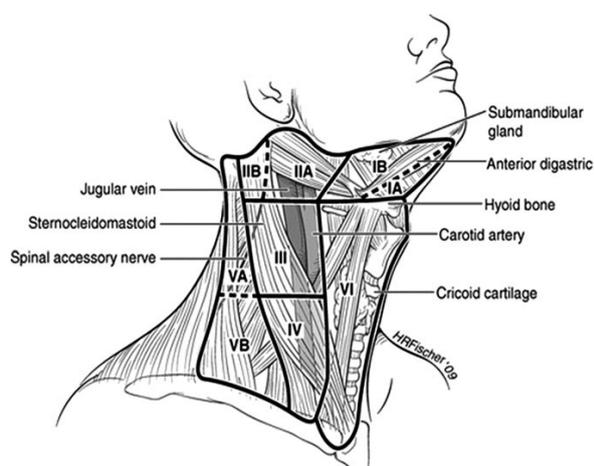


Abbildung 1 Lymphknotenlevel des Halses (Cooper et al., 2009)

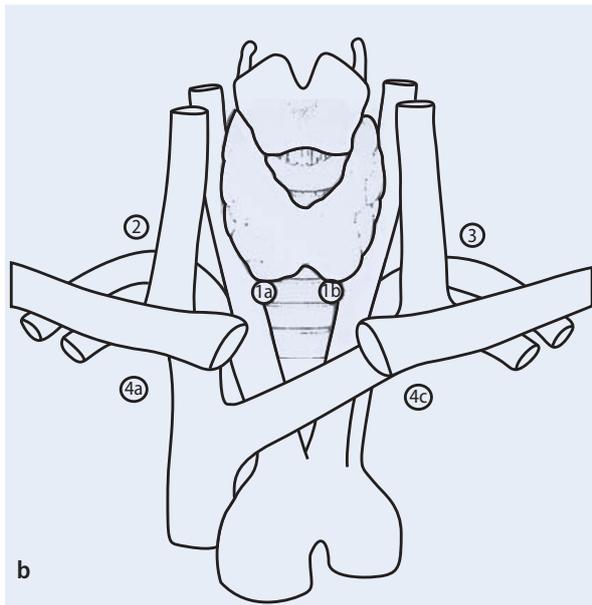


Abbildung 2 Lymphknotenkompartimente des Halses nach Dralle (Dralle et al., 1994)

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom beinhalten die meisten Staging-Systeme die Lymphknotenbeteiligung als binären Faktor, also nur als Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Befall. Die Lymphknoten des Halses werden allgemein in vier Kompartimente nach Dralle C1-C4 eingeteilt. Zudem folgt die Einteilung der UICC in die Gruppen 1-8, sowie in die allgemein gebräuchlichen Level I-VI. Das cervikozentrale Kompartiment C1 beinhaltet die paratrachealen und paraösophagealen Lymphknoten (Level VI; UICC Gruppe 8) sowie die submentalen und submandibularen Lymphknoten (Level I; UICC Gruppe 1-2). Die cervikolateralen Kompartimente (C2 rechts, C3 links) gliedern sich in die kranialen, medialen und kaudalen jugulären Lymphknoten (Level II-IV; UICC Gruppe 3-5), die dorsalen cervikalen sowie die supraclaviculären Lymphknoten (Level V; UICC Gruppe 6) auf. Das mediastinale Kompartiment C4 beschreibt alle Lymphknoten zwischen V. brachiocephalica und Trachealbifurkation im oberen anterioren und posterioren Mediastinum (Machens, Hinze, Thomusch, & Dralle, 2002).

1.3.1.5 Therapie



Clinical Presentation	Recommendation
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer > 4cm • Gross extrathyroidal extension (clinical T4) • Clinically apparent lymph node (clinical N1) or distant mets (clinical M1) 	Near-total or total thyroidectomy and excision of all primary tumor (unless with contraindications)
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer >1 cm or <4cm • No extrathyroidal extension • No lymph node mets (clinical N0) 	Near-total or total thyroidectomy, or lobectomy (risk stratification/enable RAI) (physician and patient preferences)
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer < 1 cm • No extrathyroidal extension • No lymph node mets (clinical N0) 	Lobectomy

Abbildung 3 Leitlinien der American Thyroid Association 2015 (American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules, n.d.)

Die operative Entfernung ist die Methode der Wahl für alle primären Läsionen der Schilddrüse. Dabei besteht prinzipiell die Möglichkeit der totalen Thyroidektomie oder einer Lobektomie beziehungsweise Hemithyroidektomie, also der einseitigen Entfernung eines Schilddrüsenlappens. Die Entscheidung hierfür muss anhand verschiedener Kriterien wie Patientenalter, Tumorgöße, Vorbestrahlung und möglichem Lymphknotenbefall gefällt werden. Während eine totale Thyroidektomie eine höhere postoperative Komplikationsrate aufweist, besteht bei einer reinen Lobektomie ein höheres Rezidivrisiko. Nur bei Vorliegen eines papillären Mikrokarzinoms (<1cm) wird die Durchführung einer Hemithyroidektomie empfohlen.

Im Falle einer totalen Thyroidektomie besteht bei papillären und follikulären Karzinomen postoperativ die Möglichkeit, potentiell verbliebene Tumorzellen mit einer Radiojodtherapie nach vorheriger TSH-Stimulation gezielt zu eliminieren und umliegendes Gewebe weitestgehend zu schonen. Die Indikation hierfür wird nach den ATA (American Thyroid Association) Richtlinien von 2015 anhand von Patientenalter, histologischem Subtyp und Invasivität gestellt. Darüber hinaus ist die Radiojodtherapie die beste Möglichkeit, chirurgisch nicht resektable Metastasen, vor allem in Lunge und

Knochen, zu behandeln. Zur Erfolgskontrolle wird 3 bis 6 Monate nach initialer Behandlung eine Ganzkörperszintigraphie mit radioaktivem Iod durchgeführt.

Zur pharmakologischen Ergänzung der Therapie stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib und Levatinib zur Verfügung, welche direkt gegen den VEGF-Rezeptor gerichtet sind.

1.3.1.6 Lymphkotendisektion

Table 3. Nodal metastasis of compartments by pT category: papillary thyroid carcinoma.

pT status	Total no.	No. of positive compartments resected (proportion of respective pT totals) ^a						
		Cervicocentral			Cervicolateral			Mediastinal compartment
		Ipsilateral	Contralateral	Total	Ipsilateral	Contralateral	Total	
Primary PTC								
pT1	14	2 (14)	1 (7)	2 (14)	4 (29)	0	NA	
pT2	6	2 (33)	1 (17)	3 (50)	1 (17)	NA	NA	
pT3	0	—	—	—	—	—	—	
pT4	11	5 (45)	2 (18)	5 (45)	4 (36)	1 (9)	NA	
Total ^b	31	9 (29)	4 (13)	10 (32)	9 (29)	1 (3)	NA	
Reoperative PTC								
pT1	21	4 (19)	1 (5)	4 (19)	1 (5)	NA	NA	
pT2	43	13 (30)	5 (12)	13 (30)	5 (12)	0	1 (2)	
pT3	11	3 (27)	1 (9)	3 (27)	2 (18)	1 (9)	1 (9)	
pT4	26	14 (54)	8 (31)	17 (65)	13 (50)	7 (27)	1 (4)	
Total ^b	101	34 (34)	15 (15)	37 (37)	21 (21)	8 (8)	3 (3)	

Numbers in parentheses are percents.

NA: not assessed (compartment not resected).

^aNumber of resected positive lymph node compartments per pT category divided by the respective pT population.

^bExcluding one pTX carcinoma.

Table 4. Nodal metastasis of compartments by pT category: medullary thyroid carcinoma.

pT status	Total no.	No. of positive compartments resected (proportion of respective pT totals) ^a						
		Cervicocentral compartment			Cervicolateral compartment			Mediastinal compartment
		Ipsilateral	Contralateral	Total	Ipsilateral	Contralateral	Total	
Primary MTC								
pT1	35	5 (14)	1 (3)	5 (14)	4 (11)	0	0	
pT2	16	5 (31)	4 (25)	6 (38)	6 (38)	3 (19)	2 (13)	
pT3	3	0	0	0	0	0	0	
pT4	14	10 (71)	9 (64)	12 (86)	13 (93)	8 (57)	7 (50)	
Total	68	20 (29)	14 (21)	23 (34)	23 (34)	11 (16)	9 (13)	
Reoperative MTC								
pT1	16	9 (56)	3 (19)	9 (56)	8 (50)	3 (19)	0	
pT2	59	32 (54)	17 (29)	36 (61)	29 (49)	11 (19)	11 (19)	
pT3	7	4 (57)	3 (43)	5 (71)	3 (43)	2 (29)	2 (29)	
pT4	11	10 (91)	4 (36)	10 (91)	6 (55)	4 (36)	5 (45)	
Total ^b	93	55 (59)	27 (29)	60 (65)	46 (49)	20 (22)	18 (19)	

Numbers in parentheses are percents.

^aNumber of resected positive lymph node compartments per pT category divided by the respective pT population.

^bExcluding one pTX carcinoma.

Abbildung 4 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in den cervikalen Kompartimenten nach Dralle (Machens et al., 2002)

Da bei papillären Schilddrüsenkarzinomen zum Zeitpunkt der Diagnose schon in bis zu 80% der Fällen ipsilaterale cervikozentrale Lymphknotenmetastasen zu finden sind, ist hier bei einer Tumorgröße von >10mm eine zentrale Neck Dissection (CND) indiziert (Zhang et al., 2012). Die Ausräumung der lateralen Halslymphknoten (LND) wird unter bestimmten Voraussetzungen, wie Tumorgröße, Alter und Geschlecht des Patienten aufgrund von häufig auftretenden Lokalrezidiven empfohlen (Ito et al., 2007). Da bei papillären Schilddrüsenkarzinomen mit einer Häufigkeit von ca. 9% sogenannte Skip-Metastasen, also befallene laterale Halslymphknoten unter Aussparung des

cervikozentralen Kompartiments, gefunden werden, (Lei et al., 2017), ist ein reiner Ausschluss einer zentralen Beteiligung nicht ausreichend. Als Risikofaktor für Lymphknoten-Skipping ist vor allem die Primärtumorlokalisation im oberen Teil der Schilddrüse nachgewiesen (Lei et al., 2017). Eine prophylaktische transsternale mediastinale Dissektion ist jedoch nicht indiziert und wird nur bei erwiesenem Befall empfohlen (Ito et al., 2007).

1.3.1.7 Prognose

Die Prognose von Schilddrüsenmalignomen ist stark vom jeweiligen histologischen Subtyp abhängig. Das papilläre Karzinom ist selbst bei ausgedehntem Befall von Umgebung und Lymphknoten mit einer guten Langzeitprognose assoziiert. Medulläre Karzinome haben mit einer 10-JÜR von ca. 72% eine gute Prognose. Aufgrund von bereits meist vor Diagnosestellung beginnender Umgebungsinfiltration und Fernmetastasierung sind anaplastische Schilddrüsenkarzinome mit einer äußerst ungünstigen 1-JÜR verbunden.

1.3.2 Das Thymom

1.3.2.1 Epidemiologie & Einteilung

Neoplasien des Thymus sind sehr seltene Erkrankungen (1-Jahres-Inzidenz 0,2-0,4/100.000), wovon außerdem etwa 75 Prozent benigne Tumoren sind. Ein Altersgipfel ist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr zu beobachten, grundsätzlich kann die Erkrankung aber in jeder Altersgruppe auftreten. Sie ist in bis zu 40 Prozent der Fälle mit der Myasthenia gravis assoziiert (Gumpp & Henß, 2014), weshalb bei Vorliegen einer therapierefraktären Myasthenie häufig eine Thymektomie durchgeführt wird.

Eingeteilt werden Thymome nach verschiedenen Kriterien, wie zum Beispiel den histologischen Subtypen A, B und C, wobei B3 und C malignen Formen entsprechen. Die weltweit anerkannte Masaoka-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung innerhalb des Thorax. Beide Klassifikationssysteme sind bei höherem Grad mit einer sinkenden 5-JÜR verbunden (Ammann, Möschel, & Wenzl, 2013).

1.3.2.2 Diagnostik & Therapie

Thymome wachsen oft lange asymptomatisch und häufig ist die Diagnose erst ein Zufallsbefund in einem anderweitig angefertigten Röntgen-Thorax oder Folge von Druck- und Infiltrationssymptomen im Brustkorb, wie Heiserkeit und Dyspnoe. Nach Abklärung und Staging mittels CT-Thorax wird die Indikation zur OP gestellt, wobei eine Punktion aufgrund möglicher Implantationsmetastasen nicht empfohlen wird (Ammann et al., 2013).

Eine vollständige R0-Resektion des Tumors beeinflusst die Prognose entscheidend (Zhao et al., 2013). Da dies aufgrund rascher lokaler Infiltration sonst oft nicht möglich ist, müssen manchmal umgebende Strukturen wie die Vena cava superior oder der Nervus phrenicus mitreseziert werden. Zugang der Wahl ist standardmäßig die komplette Sternotomie. Außer bei R0-resezierten Stadium-I-Tumoren ist eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie indiziert und eine neoadjuvante Behandlung kann potenziell nicht komplett resezierbare Thymome zugänglich machen (Ammann et al., 2013).

1.3.3 Das Ösophaguskarzinom

1.3.3.1 Epidemiologie

Der Anstieg des mittleren Sterbealters um 2 auf nunmehr 73 Jahre und leicht sinkende oder stagnierende Zahlen bei einigen Krebsarten zeigen zwar einen Teilerfolg der modernen onkologischen Therapie mit Tumorregister, Leitlinien und zertifizierten Krebszentren, jedoch ist immer noch Krebs mit 218.000 Opfern die zweithäufigste Todesursache. Das Ösophaguskarzinom rangiert in Deutschland derzeit an 11. Stelle der Krebstodesfälle mit einer Inzidenz von 4 bis 5 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner. Es werden verschiedene histologische Typen des Ösophaguskarzinoms beschrieben. Die beiden Haupttypen werden durch das Plattenepithelkarzinom sowie das Adenokarzinom repräsentiert.

Für das Plattenepithelkarzinom, welches bis in die achtziger Jahre mit 85 bis 90% den größten Anteil der Ösophaguskarzinome darstellte, stehen ätiologisch vor allem exogene Noxen, wie Alkohol, Zigarettenkonsum und in der Nahrung enthaltene Nitrosamine, im Vordergrund [Coia, L. R. et al.; 1994]. Männer sind von diesem histologischen Typ deutlich häufiger betroffen als Frauen [Blot, W. J.; 1994]. Das Plattenepithelkarzinom findet sich prinzipiell in allen Ösophagusabschnitten, wobei es

jedoch gehäuft im oberen thorakalen Abschnitt und im unteren thorakalen Abschnitt, jeweils im Bereich der Ösophagusengen, anzutreffen ist.

Dem Adenokarzinom des Ösophagus liegt eine grundsätzlich andere Genese zugrunde. Chronische inflammatorische Prozesse, bedingt durch Refluxkrankheit, sind bei dieser Tumorentität ätiologisch von großer Bedeutung. Sie sind daher meist im Bereich eines Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus) zu finden. In diesen Fällen ist das normale Plattenepithel des Ösophagus durch Zylinderepithel ersetzt. Es werden jedoch auch diätetische Faktoren, wie hohe Nahrungsanteile von tierischen Fetten, als pathogenetische Ursache diskutiert.

Das Ösophaguskarzinom gehört zu den außergewöhnlich aggressiven Tumoren, die zur frühzeitigen Tumorzell dissemination und Metastasierung neigen. Trotz erheblicher Fortschritte im interdisziplinären Management ist es bisher nicht gelungen, die frühe Rezidiv-Häufigkeit, Metastasierung und schlechte Prognose bedeutend positiv zu beeinflussen. (Parry et al., 2015).

1.3.3.2 Diagnostik

Das erste Symptom der Erkrankung ist sehr oft Dysphagie. Bei klinischem Verdacht und positiver Anamnese wird häufig zuerst eine Röntgendarstellung mit Ösophagusbreischluck durchgeführt. Eine Ösophagoskopie mit Probeexzision sichert die Diagnose. Weitere bildgebende Verfahren wie Endosonographie und CT werden für das Staging vorgenommen (Berghaus, n.d.). Bei Patienten, die für eine Operation geeignet sind, gilt die Ösophagektomie als Mittel der Wahl (Lmj et al., 2016).

1.3.3.3 Staging

Die lymphogene Tumorzellaussaat stellt einen äußerst wichtigen prognostischen Parameter dar. Es findet sich zum Zeitpunkt der operativen Intervention bereits in 60 bis 75% ein Lymphknotenbefall. Die genaue Kenntnis des Disseminationsmusters ist daher sowohl zur Beurteilung eines korrekten postoperativen Stagings als auch für die Abschätzung des Ausmaßes der Lymphadenektomie unabdinglich. Als weiterer prognostischer Faktor wird der sogenannte Lymphknotenquotient, das Verhältnis von befallenen Lymphknoten zu untersuchten Lymphknoten, diskutiert. Dieser reflektiert sowohl das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung als auch die Radikalität der

Lymphadenektomie. Er hat jedoch bisher keinen Eingang in die Klassifikation der UICC gefunden, da seine Bedeutung für die Prognose noch nicht abschließend geklärt ist.

Das lymphogene Metastasierungspotential des Ösophaguskarzinoms wird des Weiteren durch den hohen Anteil von Lymphknotenmetastasen schon bei frühen Primärtumorstadien untermauert. So finden sich bereits bei ca. 30% der Patienten mit pT1-Tumoren Tumorabsiedlungen in Lymphknoten.

Laut UICC sind für den cervikalen und den intrathorakalen Ösophagus verschiedene Lymphknoten als regionäre Lymphknoten definiert. So werden für den cervikalen Abschnitt ausschließlich die cervikalen Lymphknotengruppen (laterale cervikale, cervikale paraösophageale, tiefe cervikale, retropharyngeale und supraklavikuläre Lymphknoten) als regionäre Lymphknoten gewertet.

Regionäre Lymphknoten des intrathorakalen Ösophagus sind zum einen die mediastinalen Lymphknoten (obere thorakale paraösophageale, thorakale paratracheale, Lymphknoten an der Trachealbifurkation, mittlere thorakale paraösophageale, Lymphknoten am Lungenhilus, untere thorakale paraösophageale, diaphragmale sowie hintere mediastinale Lymphknoten), zum anderen die perigastrischen Lymphknoten (rechte cardiale, linke cardiale, Lymphknoten der kleinen Kurvatur, Lymphknoten der großen Kurvatur, suprapylorische, infrapylorische und Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra). Lymphknotenmetastasen am Truncus coeliacus werden als Fernmetastasen gewertet. So zeigen 44,1% der Patienten mit cervikaler Lokalisation des Karzinoms einen collaren Lymphknotenbefall, 50% einen Befall des mittleren, 5,9% einen Befall des unteren Mediastinums (Wu et al., 2015).

1.3.3.4 Lymphknotendisektion

Lymphadenektomie

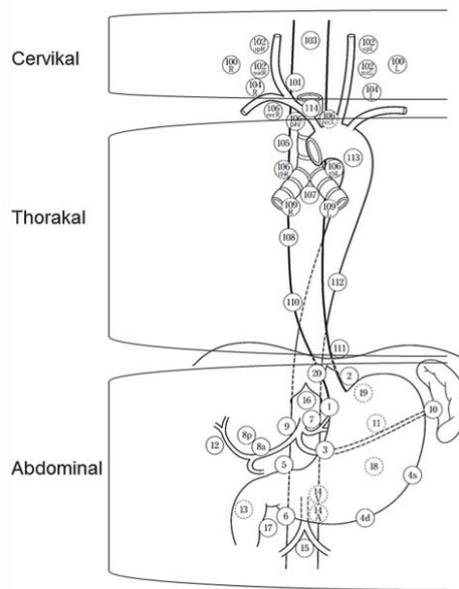


Abbildung 5 Einteilung der mediastinalen Lymphknotenresektion in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms (Hagens, Henegouwen, Cuesta, & Gisbertz, 2017)

Das Ausmaß der LAD richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors, wobei drei Felder regionärer Lymphknoten (abdominal, thorakal/mediastinal und zervikal) unterschieden werden (Abb. 6). Die Zweifeld-LAD mit Ausräumung des thorakalen und abdominalen Feldes stellt den Standard dar. Die Dreifeld-LAD schließt das zervikale Feld mit ein und ist nur bei den zervikalen Ösophaguskarzinomen oder individuell bei nachgewiesenen cervikalen Lymphknotenmetastasen indiziert.

Das Ausmaß der mediastinalen Lymphknotendisektion wird als Standard-LAD, erweiterte LAD und totale mediastinale LAD definiert. Die Standard-LAD beinhaltet die komplette Dissektion des unteren hinteren Mediastinums. Die erweiterte LAD ist durch die zusätzliche LAD rechts paratracheal einschließlich der Lymphknoten entlang des rechten Nervus recurrens und der Vena azygos definiert. Die totale LAD umfasst auch die LAD links paratracheal, entlang des linken Nervus recurrens und subaortal (Siewert et al 1996).

1.3.3.5 Therapie

Die Resektion des Tumors mit radikaler systematischer LAD gilt immer noch als Standardtherapie für Patienten, die einer kurativen Therapie zugeführt werden können. Dies umso mehr, als sich die postoperative Sterblichkeitsrate in den letzten Jahren deutlich verringert hat. Fortschritte in der operativen Strategie, eine strengere Selektion durch präoperative Evaluation der für die Operation geeigneten Patienten sowie eine Optimierung der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung haben dazu beigetragen.

Multimodale Behandlungsstrategien, welche im Rahmen von klinischen Studien zunehmend Eingang in die Behandlung des Ösophaguskarzinoms gefunden haben, konnten die 5-JÜR nur unwesentlich verbessern. Aktuelle Studien zeigten allerdings, dass die neoadjuvante Therapie in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien einen, wenn auch geringen, Überlebensvorteil bietet.

Im Anschluss an die radikale En-bloc-Resektion des Ösophagus wird von einigen Arbeitsgruppen eine adjuvante Radiochemotherapie favorisiert, wobei auch hier bislang keine eindeutig positiven Ergebnisse im Hinblick auf eine Prognoseverbesserung der Patienten in der Literatur zu finden sind.

1.3.3.6 Prognose

Obwohl durch verbesserte multimodale Behandlungsmethoden die Prognose von Malignomen der Speiseröhre verbessert werden konnte, steht das Ösophaguskarzinom in der weltweiten Statistik der durch Krebs verursachten Todesfälle an 6. Stelle (Parry et al., 2015). Es rezidiert in mehr als der Hälfte aller Fälle nach kurativer Resektion und die mediane Überlebenszeit beträgt in diesen Fällen lediglich 3 bis 10 Monate (Parry et al., 2015).

1.3.4 Das CUP-Syndrom

Karzinome bei unbekanntem Primarius (CUP) machen etwa 3 bis 5% alle Malignome weltweit aus und gehören damit zu den 10 häufigsten Tumorentitäten. Man definiert sie als histologisch gesicherte Tumormetastasen, für die trotz abgeschlossener

intensiver Diagnostik kein Primärtumor gefunden werden kann (Schmidt & Ulrich, 2014). Bei knapp der Hälfte aller Patienten wird histologisch ein mittel bis gut differenziertes Adenokarzinom diagnostiziert, bei weiteren 30% ein wenig bis undifferenziertes Karzinom (Pavlidis & Fizazi, 2009).

1.3.4.1 Diagnostik & Therapie

Die Diagnostik erfolgt nach klinischen Symptomen wie Gewichtsverlust oder palpablen Lymphknoten (Zhuang, Wu, Li, & Zhang, 2014). Der nächste diagnostische Schritt ist die Feinnadelbiopsie. Mit dieser minimalinvasiven Methode kann unter vernachlässigbar kleinem Risiko der Tumorausbreitung Material für eine weitere histopathologische und immunhistochemische Untersuchung gesammelt werden (Zhuang et al., 2014). Oberflächenantigene und andere Marker helfen bei der Typisierung des Malignoms, dazu dienen auch genetische Tests am Probenmaterial. Zusätzlich werden die üblichen radiologischen Untersuchungen (CT, MRT, PET-CT) vorgenommen, sowie eine symptomorientierte Endoskopie (Massard, Loriot, & Fizazi, 2011).

Eine möglichst präzise Zuordnung der Tumorentität ist entscheidend für eine genaue Therapieplanung. Die Einteilung erfolgt in Subgruppen, bei denen ein chirurgischer Eingriff entweder sinnvoll oder nicht sinnvoll erscheint. Zur letztgenannten Gruppe gehören Fälle mit multiplen Leber-, Lungen-, oder Knochenmetastasen (Pavlidis & Fizazi, 2009). Ein kennzeichnendes Merkmal des CUP ist seine relative Resistenz gegenüber Strahlentherapie und seine daraus resultierende schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von 3 bis 16 Monaten, je nach histologischer Subgruppe (Schmidt & Ulrich, 2014). Die chirurgische Behandlung des CUP-Syndroms hat sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Zielsetzung. Einerseits kann sie helfen, Probenmaterial zu gewinnen und ein genaues Staging vorzunehmen und andererseits kann sie für einzelne Subgruppen bei Entfernung aller lokalisierbarer Tumoranteile als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts das Gesamtüberleben deutlich verbessern (Schmidt & Ulrich, 2014).

1.3.5 Der DSRCT

Mit weniger als 500 Fällen seit der Erstbeschreibung 1991 zählt der desmoplastische kleine Rundzellentumor (DSRCT) zu den seltensten Tumorentitäten und betrifft

gehäuft junge Männer (m:w 6:1). Er ist assoziiert mit einer Translokation des ESWR1-WT Gen und tritt primär im Abdomen auf, hat jedoch die Tendenz, früh extraperitoneale Metastasen vor allem in Lunge und Leber zu setzen. Die Symptome sind unspezifisch und meist die Folge der abdominellen Tumormasse. Der DSRCT besitzt eine äußerst schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 17 bis 25 Monaten. Aufgrund der sehr kleinen Patientengruppen gibt es noch keine standardisierten Behandlungsschemata (Amroun, Vilcot, Mir, Domont, & Honore, 2015).

1.3.6 Das dedifferenzierte Liposarkom

Lipomatöse Tumoren stellen etwa 50% aller Weichteiltumoren dar und Liposarkome wiederum etwa 20% aller Weichteilsarkome (Dalal, 2008). Dedifferenzierte Liposarkome entstehen auf dem Boden gut differenzierter Sarkome, häufiger im Primarius als in Lokalrezidiven, und enthalten per definitionem mindestens einen nicht-lipogenen Anteil. Die Erkrankung tritt vor allem bei Männern jenseits des 60. Lebensjahrs auf (Nascimento, 2001). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei dedifferenzierten Liposarkomen ca. 44% (Dalal, 2008). Die Prognose wird maßgeblich beeinflusst von der Lokalisation des Tumors. Oberflächliche und an den Extremitäten gelegene Tumoren haben eine deutlich bessere Prognose als retroperitoneale Sarkome (Henricks, Chu, Goldblum, & Weiss, 1997). Eine vollständige chirurgische Resektion ist nach wie vor das wichtigste Standbein der Therapie (Thway et al., 2016).

1.4 Aktueller Stand der Forschung zum Ausmaß der Lymphknotendisektion

1.4.1 Das Schilddrüsenkarzinom

Die chirurgische Behandlung der Lymphknoten im Rahmen des Schilddrüsenkarzinoms ist noch immer ein sehr kontroverses Thema (Caglià et al., 2010). Während TSH-Suppression und Radio-Jod-Ablation vor allem supportive und diagnostische Zielsetzungen beim Verhindern eines Lymphknotenrezidivs verfolgen, bleibt die chirurgische Dissektion die tragende Säule bei der Behandlung von klinisch evidenten befallenen Lymphknoten (Caron & Clark, 2005). Zum besseren Verständnis der folgenden Erläuterungen muss zwischen prophylaktischer und therapeutischer LAD unterschieden werden. Während bei der prophylaktischen Dissektion auch klinisch unauffällige Lymphknoten entnommen werden, um einer möglichen

lymphogenen Metastasierung vorzubeugen, erfolgt bei der therapeutischen Dissektion die Entnahme nur nach vorher klinisch nachgewiesenem Tumorbefall. Vorweg genommen werden muss außerdem, dass bei der Behandlung des rein follikulären Schilddrüsenkarzinoms nur dann eine LAD empfohlen wird, wenn es zu einer Invasion des umgebenden Gewebes gekommen ist, da ansonsten eine lymphogene Metastasierung sehr unwahrscheinlich ist (Kayser, Tittelbach-Helmrich, Meyer, & Thomusch, 2011).

Lymphknotenmetastasierung ist ein üblicher Weg der Tumorausbreitung bei Schilddrüsenkarzinomen, wobei dies häufiger bei papillären und medullären als bei follikulären Varianten vorkommt (Machens, Holzhausen, & Dralle, 2004). Bisher wurde allgemein akzeptiert, dass regionäre Lymphknotenmetastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom zwar die Lokalrezidiv-Rate erhöhen, die Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nicht beeinflussen. Diese Annahme wird von einigen Studien angezweifelt, die darauf hindeuten, dass regionäre Lymphknotenmetastasen die Mortalität erhöhen. Deshalb besteht das Interesse, deren Rolle abschließend zu klären und damit standardisierte Behandlungsschemata festzulegen (M L White & Doherty, 2007).

Während über die prognostische Bedeutung des Lymphknotenbefalls und das Ausmaß der Lymphknotendissektion beim Schilddrüsenkarzinom nach wie vor diskutiert wird, ist die grundsätzliche Durchführung dieses Eingriffs unumstritten. Sie senkt die Auftretenswahrscheinlichkeit lokoregionärer Rezidive und Fernmetastasen (Mathonnet, 2006) und sollte deswegen akribisch und en-bloc erfolgen (Gimm & Dralle, 2007). Andererseits ist jeder chirurgische Eingriff mit Komplikationen verbunden, so kommt es bei Lymphadenektomien im Halsbereich gehäuft zu Fällen von Hypoparathyreoidismus und permanenten Nervenläsionen (Caglià et al., 2010). Diese Komplikationen treten jedoch vermehrt bei Rezidiveingriffen auf, was wiederum für eine ausgedehntere Lymphknotenausräumung im Rahmen der Erst-Operation spricht (Matthew L. White, Gauger, & Doherty, 2007).

Weil zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon 35 bis 80% der papillären oder medullären Karzinome eine Lymphknotenbeteiligung aufweisen, ist die Durchführung einer CND unumstritten (Gimm & Dralle, 2007) und bei einer Größe von mehr als 10mm immer empfohlen (Zhang et al., 2012). Zudem ist die präoperative Sicherung

eines rein follikulären Karzinoms, welches keine systematische LAD erfordert, meist nicht möglich.

Obwohl prognostisch nicht sicher geklärt, sprechen diverse Gründe außerdem für eine Dissektion des lateralen Kompartiments. Die Häufigkeit von sogenannten Skip-Metastasen, also der Befall der lateralen oder mediastinalen Lymphknoten bei gleichzeitig gesunden zentralen Lymphknoten, reicht bei den verschiedenen Tumorentitäten von 19 bis 21% (Machens et al., 2004). Auch treten ab einer Tumorgöße >1cm vermehrt bilateral befallene cervikale Lymphknoten auf, was ebenfalls für deren standardmäßige Ausräumung spricht (Moo et al., 2009). Empfohlen wird eine LND bei vorher sicher befallenen zentralen Halslymphknoten (Mathonnet, 2006).

Während der Umgang mit befallenen Halslymphknoten im Rahmen eines Schilddrüsenkarzinoms ausreichend untersucht und standardisiert wurde, ist die transsternale mediastinale LAD nach wie vor ein äußerst umstrittener Eingriff (Liu et al., 2013). Obwohl bis zu 30% der Patienten mit PTC nachweislich befallene Lymphknoten im oberen Mediastinum haben, ist ein Befall unterhalb der V. anonyma, welcher eine mediane Sternotomie zwingend erforderlich machen würde, selten. Eine transsternale mediastinale LAD solle daher nur bei präoperativ nachgewiesenem Befall durchgeführt werden, da eine prophylaktische Dissektion die chirurgische Belastung einer Sternotomie nicht rechtfertigt (Kikumori & Imai, 2011). Doch auch im Mediastinum kann es erwiesenermaßen zu Skip-Metastasen kommen, außerdem korreliert der Befall des Mediastinums mit kontralateraler Halslymphknotenbeteiligung, was im Umkehrschluss eine mediastinale Ausräumung bei kontralateralem zervikalen Befall indizieren würde (Ito & Miyauchi, 2007). Außerdem kommen Studien zu dem Schluss, dass eine transsternale mediastinale Lymphknotendissektion eine sichere Prozedur sei, wenn sie von erfahrenen Thoraxchirurgen durchgeführt wird (Liu et al., 2013). Eine Studie hat ergeben, dass beim PTC nicht signifikant mehr positive Lymphknoten bei mediastinaler Ausräumung durch Sternotomie gefunden werden als durch Kragenschnitt (Kikumori & Imai, 2011).

1.4.2 Das Thymom

Es existieren noch keine festen Leitlinien zur Durchführung einer LAD im Rahmen einer Thymektomie. Sicher scheint nur, dass eine ausgedehnte Dissektion für die Einschätzung der Prognose erforderlich ist und die vorderen mediastinalen und supraklavikulären Knoten entnommen werden sollten. Bisher führt ein positiver Lymphknotenstatus immer zu einem Stadium Masaoka IVb (I. K. Park et al., 2013). Außerdem kann der Lymphknotenstatus in der Frage einer möglichen adjuvanten Therapie ausschlaggebend sein, da ohne eine vollständige Lymphknotendissektion ein genaues Tumorstaging nicht möglich ist (Weksler, Pennathur, Sullivan, & Nason, 2015). Die Ausweitung des OP-Bereichs auf die Schilddrüse und die Halslymphknoten erfolgt unter anderem, um potenziell ektopes Thymusgewebe restlos mitzuentfernen.

1.4.3 Das Ösophaguskarzinom

Studien zufolge beeinflusst der Lymphknotenstatus maßgeblich die Prognose des Ösophaguskarzinoms. Wenn mindestens 3 Lymphknoten befallen sind, übersteigt das Risiko einer Systemerkrankung 50% und bei mindestens 8 positiven Lymphknoten endet die Krankheit meist letal (Talsma et al., 2012). Aufgrund des starken Einflusses der Anzahl an Lymphknotenmetastasen geht diese auch direkt in die TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms ein und nicht, wie sonst üblich, die Beteiligung verschiedener Lymphknotenstationen (Talsma et al., 2012). Lymphknotenmetastasen sind zudem eine häufige Form des Rezidivs beim Ösophaguskarzinom, deshalb ist eine sekundäre LAD ein entscheidender Eingriff (Nakamura et al., 2008). Operatives Vorgehen und Radiochemotherapie erzielen dabei ähnliche Ergebnisse, weswegen ein multimodales Vorgehen favorisiert wird (Nakamura et al., 2008).

1.4.4 Das CUP-Syndrom

Generell lässt sich für das CUP-Syndrom keine einheitliche Empfehlung für eine standardisierte Lymphknotendissektion festlegen. Da sich diese Tumoren aber meist erst durch eine Lymphadenopathie oder Fernmetastasen äußern, dient der Eingriff sowohl diagnostischen als auch kurativen Zwecken. Um bei unbekanntem Primarius ein wirksames Therapiekonzept aufstellen zu können, muss zunächst Probenmaterial für eine histologische und immunhistochemische Untersuchung gewonnen werden (Massard et al., 2011).

2 Patientengut und postoperative Verlaufsbeobachtungen

2.1 Chirurgisches Vorgehen bei cervikomediastinaler Lymphadenektomie

Nach partieller oder kompletter Sternotomie beginnt die cervikomediastinale Lymphadenektomie mit der Dissektion der paratrachealen Lymphknoten beider Seiten im oberen anterioren und posterioren Mediastinum einschließlich einer Resektion des Thymus. Sie beginnt an der Carina hoch zu den Lymphknotenpaketen zwischen der V. anonyma und der Clavicula, wobei der N. laryngeus recurrens beidseitig auf ganzer Länge disseziert wird. Die Lymphadenektomie wird nach oben fortgeführt bis zum zentral zervikalen Kompartiment zwischen den Karotiden, einschließlich der paratrachealen, infra- und suprathyroidalen und submandibulären Lymphknoten. Die Lymphadenektomie endet mit einer Dissektion des lateralen zervikalen Kompartiments, einschließlich der Lymphknoten zwischen der A. carotis und des M. trapezius ausgehend von der V. subclavia bis zum N. Hypoglossus auf der ventralen und dorsalen Seite des Plexus cervicalis (Izbicki, Rehders, Kutup, & Busch, 2009).

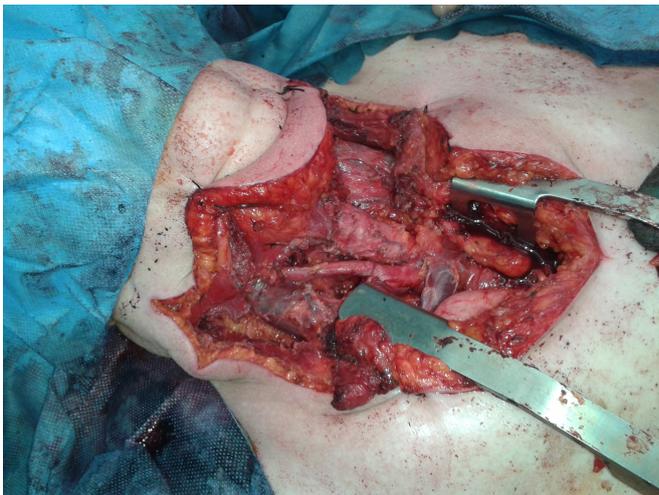


Abbildung 6 Operationssitus einer Neck Dissection einschließlich einer partiellen Sternotomie (Koenig, 2016)

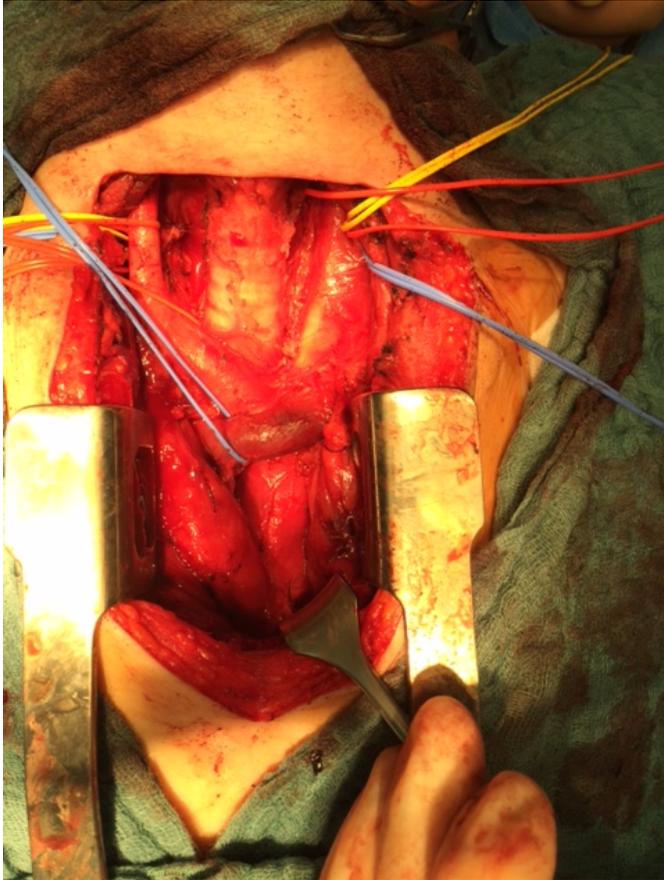


Abbildung 7 Cervikomedastinale Lymphknotendissektion bei partieller Sternotomie und Rippenspreizer in situ; Vessel Loops: gelb (N. vagus); rot (A. carotis communis); blau (V. jugularis interna) (Koenig, 2016)

2.2 Komplikationen der cervikomedastinalen Lymphadenektomie

Bei einer derart ausgedehnten Operation besteht das Risiko einer übermäßigen intraoperativen Blutung. Vor allem bei schon bestehender Tumordinfiltration benachbarter Gefäße und Organe kann es zu teils heftigen Arrosionsblutungen kommen. Außerdem sind Eingriffe im Bereich der Schilddrüse und des Mediastinums aufgrund der dort verlaufenden Gefäße immer mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Das Auftreten von schweren Hämorrhagien ist bei Rezidivoperationen aufgrund von Verwachsungen nach der primären Resektion wahrscheinlicher.

In der frühen postoperativen Phase muss auf weitere Komplikationen geachtet werden. Aufgrund der Sternotomie und einer möglichen Pleuraeröffnung kommt es hier oft zu Ergüssen und Pneumothoraces. Diese sind jedoch im stationären Setting mithilfe von Drainagen gut behandelbar. Die Eröffnung des Thorax begünstigt den Eintritt von Keimen und somit die Entstehung einer Pneumonie oder einer

postoperativen Wundinfektion. Eine sofortige antibiotische Behandlung ist dann indiziert.

Da die Patienten durch das Tumorgeschehen ohnehin schon massiv geschwächt sind und durch oben genannte Komplikationen pulmonal weiter eingeschränkt sein können, besteht bei vielen postoperativ eine respiratorische Insuffizienz. Diese muss mit atmungsunterstützenden Maßnahmen wie einer NIV, einer Intubation oder auch der Anlage eines Tracheostomas behandelt werden. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustands der Patienten gestaltet sich das Weaning jedoch oft schwierig.

Auch thromboembolische Ereignisse, wie Insult, Myokardinfarkt oder eine Lungenarterienembolie, müssen aufgrund ihrer hohen Letalität und drohender bleibender Schäden nach diesem Eingriff im Auge behalten werden.

Eine gefürchtete Komplikation nach thoraxchirurgischen Eingriffen und Neck Dissections stellt die Chylusfistel dar. Dabei kann durch traumatische (z.B. OP-assoziierte) oder atraumatische Einflüsse (z.B. Tumorwachstum) der Ductus thoracicus einreißen beziehungsweise undicht werden und langsam große Mengen Lymphflüssigkeit in den Thorax entleeren. Neben einer mechanischen Einschränkung der Lungenfunktion führt dies auch zu einem massiven Fett- und Vitaminverlust aus der Nahrung. Chylus selbst führt nicht zu einer Entzündungsreaktion, daher fehlen andere klinische Krankheitsparameter wie Schmerzen oder Fieber. Da ein Chylothorax unbehandelt mit einer sehr hohen Letalität verbunden ist, muss er bei entsprechender Anamnese differentialdiagnostisch immer in Betracht gezogen werden, auch wenn er mit ca. 0,5-1% bei thoraxchirurgischen Eingriffen zu den selteneren Komplikationen gehört (Bryant, Minnich, Wei, & Cerfolio, 2014). In Studien, welche speziell die Komplikationen von mediastinalen Lymphknotenentnahmen analysierten, beobachtete man jedoch weitaus höhere Inzidenzen von bis zu 8,4% (Liu et al., 2013). Als Therapieoptionen stehen sowohl konservative Maßnahmen, wie eine parenterale Ernährung mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT-Kost), um den Lymphfluss im Ductus thoracicus zu verringern, als auch operative Maßnahmen, wie eine Ligatur des Ductus thoracicus zur Verfügung (Bryant et al., 2014).

Bei allen Eingriffen im Bereich der Schilddrüse besteht ein erhöhtes Risiko für die Verletzung des N. laryngeus recurrens. Die Symptome reichen, je nach Grad des Traumas, von passagerer über persistierende Heiserkeit bis hin zu starker Dyspnoe. Hinzu kommt, dass bei Eingriffen im Mediastinum eine Phrenicus-Parese mit folgendem Zwerchfellhochstand droht. Um diesen Komplikationen vorzubeugen, sollten derartige Operationen immer unter Neuromonitoring ablaufen (Gough, 2014). Bei postoperativen Nervenschädigungen muss jedoch berücksichtigt werden, ob der Nerv aufgrund von Tumorinfiltration entfernt wurde, um eine R0-Resektion zu ermöglichen.

2.3 Studiendesign

Insgesamt wurden 1650 OP-Protokolle in unserer krankenhauseigenen Datenbank analysiert, um alle Patienten, welche sich zwischen März 2011 und Mai 2016 einer cervikomediastinalen Lymphadenektomie unterzogen haben, zu identifizieren. Nach Ausschluss von Patienten mit benignen Neoplasien, sowie von Patienten bei denen nur cervikale oder nur mediastinale Lymphknoten entnommen wurden, verblieben 28 Patienten zur weiteren Untersuchung in der Studie. Ein positives Ethikvotum wurde eingeholt.

Alle Patienten wurden präoperativ im Interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und evaluiert. Die Indikationen für die Operation waren zum großen Teil CT- (n=12) oder PET-CT- (n=9) basiert. Während man Feinnadel-Aspirationsbiopsien (n=2) und MRT (n=3) nur für die Diagnostik von Primäroperationen anwendete, wurden Eingriffe für rezidivierende Erkrankungen ausschließlich mithilfe der (PET-)CT indiziert. Aufgrund des Fehlens ausreichender Informationen bezüglich rezidivierender maligner Erkrankungen waren diese Indikationen individuelle patientenbasierte Konzepte.

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der intra- und postoperativen Morbidität und Mortalität der Lymphknotendissektion, sowie dem Outcome der malignen Erkrankung bezüglich der Prognose.

Als Komplikationen wurden definiert:

- Tod während des Krankenhausaufenthaltes
- Postoperative Pneumonie

- Postoperativer Pneumothorax
- Postoperativer Pleuraerguss
- Postoperative Wundheilungsstörung
- Postoperative Wundinfektion
- Postoperativer Stimmlippenstillstand oder Dysphagie
- akzidentielle Nervendurchtrennung
- Postoperative Chylusfistel
- Postoperative Blutung
- Postoperativer ischämischer Hirninfarkt
- Postoperative Lungenarterienembolie
- Postoperativer Schock
- Postoperative respiratorische Insuffizienz
- Postoperative Tracheostomaanlage
- Postoperative Re-Intubation

Postoperative Röntgenkontrollen wurden zur Messung von pulmonalen Komplikationen herangezogen. Komplikationen, welche den N. laryngeus recurrens betreffen, wurden durch prä- und postoperative HNO-Kontrollen evaluiert. Um den weiteren Verlauf nach dem Eingriff abschätzen zu können, übermittelte man den Hausärzten der Patienten einen Fragebogen, der vor allem die Erfassung der Langzeitkomplikationen und Tumornachsorge beabsichtigte. Schweigepflichtsentbindungen der betroffenen Patienten wurden postalisch eingeholt.

Zusätzlich zur Länge des Intensivstation- und Krankenhausaufenthalts wurde das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen sowie die Mortalität nach 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Die Daten wurden den elektronischen Patientenakten des UKEs sowie den Antworten der behandelnden Ärzte entnommen.

2.4 Statistische Analyse

Mithilfe von IBM® SPSS® Statistics Version 20.0.0 wurden alle eingeholten Daten ausgewertet. Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode errechnet. Aufgrund der kleinen Studienpopulation wurden keine signifikanten Ergebnisse in unserer Kohorte gefunden.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Parameter

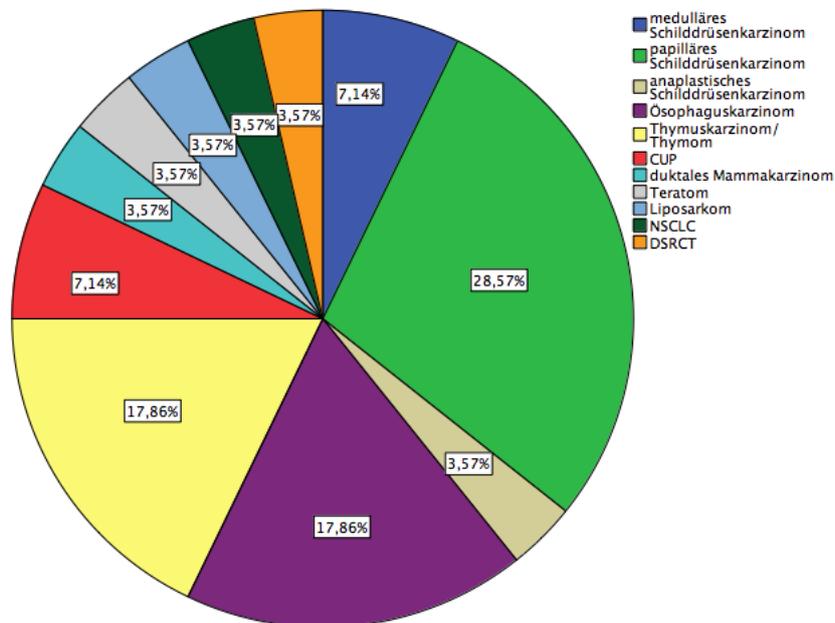


Abbildung 8 Verteilung der Tumorentitäten innerhalb der Studie

Während des Beobachtungszeitraums unterzogen sich 28 Patienten einer transsternalen cervikomediastinalen Lymphadenektomie aufgrund eines klinisch auffälligen Malignoms. Das mediane Alter der Patientengruppe war 60 Jahre (min:14; max:76; SD: +/- 16.458). 46,4% (n=13) waren weiblich und 54,6% (n=15) waren männliche Patienten. Die mediane Dauer des Intensivaufenthaltes waren 4 Tage (min: 2; max: 113). Die beobachteten Tumorentitäten waren papilläre (n=8), medulläre (n=2) und anaplastische (n=1) Schilddrüsenkarzinome, rezidivierende Ösophaguskarzinome (n=5), Thymome und Thymuskarzinome (n=5), Krebs mit unbekanntem Primarius (CUP; n=2). Mammakarzinom, Hodenkrebs, Liposarkom, NSCLC sowie DSRCT wurden jeweils einmal beobachtet. Für 50% der Patienten (n=14) war die cervikomediastinale Dissektion der erste Eingriff in der Behandlung ihrer malignen Erkrankung. Die andere Hälfte der Patienten wurde aufgrund von Lymphknoten- oder lokoregionären Rezidiven behandelt. 15 Patienten hatten ein initiales Tumorstadium von T3 oder höher. Zum Zeitpunkt des Eingriffs hatten 9 Patienten (32,1%) bereits Fernmetastasen entwickelt (M+): 7 pulmonale, 1 pleurale und 1 peritoneale Karzinose. Die peritoneale Karzinose wurde mit einem low-dose-CT detektiert. Alle Patienten wurden mithilfe der UICC-Kriterien evaluiert. 4 der 5 Patienten mit Thymuskarzinomen waren als Masaoka Stadium IV klassifiziert. 6

Patienten (21,4%) unterzogen sich einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dem Ziel einer präoperativen Tumorreduktion und somit einer besseren Operabilität. 50% der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom erhielten eine postoperative Radiojodtherapie.

UICC Stadium	Patientenanzahl
Undefiniert	3.6% (n=1)
I	7.1% (n=2)
II	17.9% (n=5)
III	25.0% (n=7)
IV	46.4% (n=13)

Tabelle 2 UICC-Klassifikation der Patientenkohorte

Die ASA-Klassifikation, welche zur Vorhersage der perioperativen Risiken herangezogen wird, wurde bei allen Patienten erhoben. Die Klassen waren II (n=4), III (n=21) und IV (n=3). 8 Patienten litten im Vorfeld ihrer Erkrankung schon an mindestens einer weiteren malignen Erkrankung, einer von ihnen wurden parallel aufgrund eines Rektumkarzinoms behandelt. 7 Patienten (25%) hatten außerdem eine diagnostizierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

3.2 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung

	Patientenanzahl (absolut)	Patientenanzahl (relativ)
Tumorbestandteile	n = 28	100%
Lymphknotenbefall (zerv./med.)	n = 17	60.7%
Lymphknotenbefall (mediastinal)	n = 9	32.1%
Lymphknotenbefall (zervikal)	n = 16	57.1%

Tabelle 3 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung

In allen 28 Fällen wurden maligne Bestandteile im Resektat durch die pathologische Untersuchung gefunden. Eine Lymphknotenbeteiligung in mindestens einem Areal, zervikal oder mediastinal, wurde in 17 (60,7%) Fällen diagnostiziert. Positive mediastinale Lymphknoten wurden in 9 (32,1%) Fällen beobachtet, cervikale

Lymphknoten waren bei 16 Patienten (57,1%) befallen. 8 (28,57%) Patienten wiesen einen Befall in beiden untersuchten Lymphknotenarealen auf. Insgesamt wurden 635 (median: 14; SD +/- 25.16) Lymphknoten reseziert, davon wurden 161 (median: 1; SD +/- 15.21) als maligne bewertet. Daraus ergibt sich eine Ratio von durchschnittlich 5,75 positiven bei 22,68 (25,3%) untersuchten Lymphknoten pro Patient.

Ein Durchschnitt von 1,1 (median: 0; SD +/- 2.63) bei 9.2 (median: 5; SD +/- 11.83) (12%) mediastinalen sowie von 3.8 (median: 1; SD +/-9.76) bei 12.5 (median: 6; SD +/-16.99) (30,4%) cervikalen Lymphknoten wurden histopathologisch als positiv bewertet.

	Befallene Lymphknoten	Untersuchte Lymphknoten	LNR
Insgesamt	161	635	25,3%
Durchschnitt pro Patient	5,75	22,68	25,3%
Mediastinal pro Patient	1,1	9,2	12%
Cervikal pro Patient	3,8	12,5	30,4%

Tabelle 4 Verteilung und Häufigkeit des Lymphknotenbefalls

3.3 Komplikationen

Es gab keinen intra- oder früh postoperativen Todesfall in der Studie. Ein Todesfall 3 Monate nach dem Eingriff wurde durch eine schwere Mediastinitis und Trachealneurose als Folge einer rezidivierenden Chylusfistel verursacht. 2 der 3 Patienten mit Chylusfistel konnten durch eine MCT-Diät erfolgreich behandelt werden. Jeweils ein Fall von Apoplex und Lungenarterienembolie wurden beobachtet. Nach der OP kam es zu 5 Fällen von Schock, 3 septischen, einem hypovolämischen und einem kardiogenen Schock. Die häufigsten Komplikationen waren pulmonaler Genese, dazu zählten Pneumonien (53,6%), Pleuraergüsse (50%) und respiratorische Insuffizienz (39,3%). Außerdem wurden 7 (25%) Fälle von klinisch unauffälligen Pneumothoraces verzeichnet. Es gab 7 Fälle von postoperativer Stimmlippenunbeweglichkeit oder Dysphagie, wovon 5 eine Folge absichtlicher Entfernung des Nerven bei Tumorinfiltration waren. 2 Fälle von postoperativer Stimmlippenminderbeweglichkeit waren vorübergehend und erholten sich nach kurzer Zeit wieder.

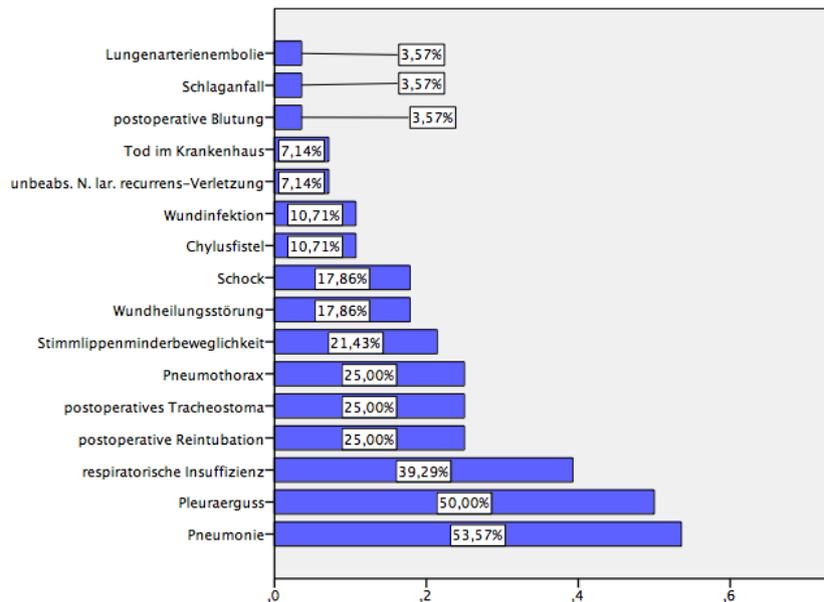


Abbildung 9 Auftretenshäufigkeit der postoperativen Komplikation (unbeabs.= unbeabsichtigt)

3.4 Erfasste Outcomeparameter

Zeit nach OP	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Verstorbene Patienten	n = 4	n = 8	n = 10
errechnete Überlebensrate	80,8%	69,2%	58,4%

Tabelle 5 Überlebensraten der Patienten (n=28) nach einer cervikomediastinalen Lymphknotendisektion

Um die Effektivität der Prozedur abschätzen zu können, wurde eine Überlebensanalyse nach 6, 12 und 24 Monaten mit dem Statistikprogramm SPSS erstellt. In einem 2-Jahres-Follow-Up überlebten 58,4% aller Patienten. Die Todesursachen waren größtenteils tumorassoziiert, einschließlich nicht näher definiertem „Tumorprogress“ (n=7), rezidivierenden Penumonien (n=2) und kardio-renalem Versagen (n=1). Zwei Patienten verstarben aufgrund innerer Blutungen und einer an Multiorganversagen (MOV) nach Mediastinitis in Folge einer rezidivierenden Chylusfistel. 20% der Patienten (n=2) mit einem negativen Lymphknotenstatus verstarben, einschließlich eines Patienten mit schwerer Mediastinitis. 13 (46,4%) Lymphknoten- oder lokoregionäre Rezidive wurden beobachtet. Fernmetastasen traten bei 12 (42,9%) Patienten auf, davon waren 7 pulmonale and 5 ossäre Metastasen. 4 Patienten entwickelten multiple Organmetastasen, wobei die Entstehungsorte hepatisch (n=3), suprarenal (n=2), retinal (n=1) and cerebral (n=1) waren. 5 Patienten mit einem präoperativen M0-Staging entwickelten Fernmetastasen

im Nachbeobachtungszeitraum, nach 6, 10, 10, 14 and 42 Monaten. Rezidive (lokoregionär, Lymphknoten-, oder Fernmetastasen) traten bei 30% der Patienten mit negativem und bei 70.6% der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus auf. Ein Mortalitätsgipfel wurde im ersten Jahr nach dem Eingriff beobachtet. Weitere Patienten verstarben 15, 22, 39 und 43 Monate postoperativ.

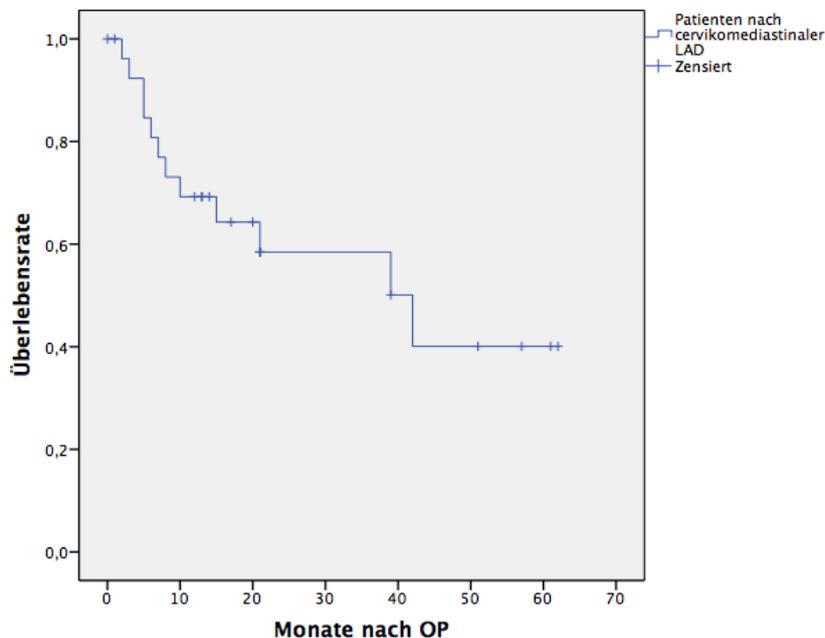


Abbildung 10 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse unserer Studienkohorte

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Zeitpunkt 0) befanden sich 28 Patienten in der Studie. Zensierte Patienten in der Kurve waren ausschließlich solche, welche den Beobachtungszeitraum der Studie nicht absolvieren konnten. Der Grund hierfür war, dass der Nachbeobachtungszeitraum an einem festgelegten Tag endete und die Operation der jeweiligen Patienten noch nicht die erforderliche Zeit zurücklag. Die Überlebensfunktion errechnete sich demnach aus den Verläufen aller Patienten, welche über den jeweiligen Zeitraum nachverfolgbar waren.

4 Diskussion

Der Umgang mit pathologischen Lymphknoten und die Sinnhaftigkeit und Ausdehnung deren Dissektion wird seit Jahren in der onkologischen Chirurgie diskutiert (Kikumori & Imai, 2011; Liu et al., 2013). Beim Schilddrüsenkarzinom sind Lymphknotenmetastasen ein häufiges Phänomen, vor allem beim papillären Subtyp (Machens et al., 2004). Im Allgemeinen haben gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome eine hervorragende Prognose, mit einer 10-JÜR von etwa 90% (Lundgren, Hall, Dickman, & Zedenius, 2006). Rezidive entstehen in etwa 5 bis 30% der Fälle, meist lokal oder in den cervikalen Lymphknoten, und verschlechtern die Prognose signifikant (Na'ara, Amit, Fridman, & Gil, 2016). Für rezidivierende lokoregionale Erkrankungen ist ein chirurgischer Eingriff das empfohlene Mittel der Wahl (Cooper et al., 2009). Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft von Lymphknotenbeteiligung gibt es jedoch immer noch keinen wissenschaftlichen Konsens (Czarnecka et al., 2010; Kikumori & Imai, 2011). So behaupten einige Experten, dass ein positiver Lymphknotenstatus keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Lin, Liou, Chao, Weng, & Ho, 1999), andere Autoren dagegen konnten zeigen, dass das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate bei lymphknotenpositiven Fällen signifikant schlechter sind (Baek et al., 2010). Zusätzlich ermöglicht die Untersuchung von Lymphknoten ein deutlich präziseres Staging und ein besseres Planen von weiteren multimodalen Behandlungsoptionen (Baek et al., 2010). Die Resektion mediastinaler Lymphknoten kann das Risiko einer tracheo-ösophagealen Infiltration senken, da positive Lymphknoten mit einem höheren Risiko für Lokalrezidive korrelieren (Machens et al., 2004) und zu einer entsprechenden Fistelbildung führen können. Ein weiteres Argument, welches für eine erweiterte Lymphknotenresektion spricht, ist das positive Outcome der Patientensubgruppe (n=5), die zum ersten Mal wegen eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurde. Kein Patient dieser Gruppe ist verstorben oder zeigt Anzeichen eines Tumorprogresses. 60% hatten ein initiales Staging von mindestens T3, was mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate als T1/2 assoziiert ist (Giles (Senyurek) et al., 2009). In dieser Gruppe wurden insgesamt 216 Lymphknoten untersucht, wovon die Pathologie 60 als entartet bewertete. Daraus ergibt sich eine Ratio von durchschnittlich 12 positiven bei 43,2 untersuchten Lymphknoten pro Patient. In 4 von 5 Fällen wurde ein Lymphknotenbefall festgestellt. Bei 3 Patienten (60%) traten nach der Operation Rezidive oder Metastasen auf, welche mit Radiojodbehandlung, Strahlentherapie beziehungsweise

einer weiteren Operation (n=2, 40%) therapiert wurden, was in allen Fällen zu einer Remission führte. Bei einer medianen Follow-Up-Zeit von 36 Monaten stellt die cervikomediastinale Lymphknotendisektion in dieser Subgruppe einen sinnvollen Eingriff mit einem guten Langzeitverlauf dar.

Kein Patient unserer Studie, der eine postoperative Radiojodtherapie erhalten hat, ist verstorben oder leidet an einem Rezidiv. In einem Fall entwickelte ein Patient 10 Monate nach dem Eingriff pulmonale Metastasen. Er wurde mit 7 Zyklen Radiojod und einer weiteren Lymphknotendisektion therapiert und befindet sich 52 Monate nach der initialen Operation in Remission. Diese Tatsachen unterstreichen aktuelle Publikationen, welche eine postoperative Radiojodtherapie vor allem bei fortgeschrittenen papillären Schilddrüsenkarzinomen als Ergänzung zu den chirurgischen Maßnahmen vorsehen (Mäenpää, 2014). Unsere Ergebnisse erreichen aufgrund zu kleiner Fallzahlen keine statistische Signifikanz. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass die cervikomediastinale Lymphadenektomie einen sicheren Eingriff bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms darstellt und dessen Prognose verbessert. Sie ist daher in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums zu empfehlen.

In der Therapie des Thymuskarzinoms ist ein multimodales Vorgehen, einschließlich vollständiger chirurgischer Resektion als Hauptstütze, weitestgehend akzeptiert, um eine kurative Behandlung zu ermöglichen (Okereke et al., 2012). Eine R0-Resektion ist dabei der wichtigste prognostische therapeutische Faktor, wie verschiedene große Studien belegen (Detterbeck & Parsons, 2004). Die Indikationen für Radio- und Chemotherapie hingegen scheinen deutlich weniger klar zu sein. Während präoperative Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorsektion bei der darauffolgenden Operation zu erhöhen scheint, wird eine postoperative Strahlentherapie nur bei Tumorresiduen empfohlen (Detterbeck & Parsons, 2004). Andernfalls könne das Risiko für Strahlenschäden wie Strikturen, Lungenfibrosen und Strahlenpneumonitiden nicht gerechtfertigt werden (Detterbeck & Parsons, 2004; Kondo, 2008). Derzeit gibt es weder einen Konsens noch eine Leitlinie zur Rolle der Lymphknotendisektion bei der Behandlung von Thymusmalignomen (I. K. Park et al., 2013). Als ein Grund dafür ist die Seltenheit dieser Erkrankung anzusehen (Kondo, 2008). Die 1-Jahres-Inzidenz beträgt nur 0,2-0,4/100.000 Personen (Gumpp & Henß, 2014). Obwohl ein positiver Lymphknotenstatus in der Masaoka-Klassifikation, die weltweit am meisten akzeptierte Einteilung von

Thymusmalignomen, die höchste Stufe IVb bedeutet, liegen nur für knapp 20% aller Thymektomien histopathologische Untersuchungen diesbezüglich vor (Hsin & Keshavjee, 2015). Unter allen Patienten einer groß angelegten Studie, bei denen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, wiesen 13,3% eine Lymphknotenbeteiligung auf (Hsin & Keshavjee, 2015). Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, dass befallene Lymphknoten die 5- und 10-JÜR signifikant reduzieren und man die Lymphknotendissektion daher als Standardprozedur integrieren sollte (Weksler et al., 2015). In einer Studie, in der die Patienten anhand der Durchführung und dem Ergebnis einer Lymphadenektomie eingeteilt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Prognose der Patienten, bei denen keine Lymphknoten untersucht wurden (Nx) sich langfristig derer annäherte, bei denen befallene Lymphknoten gefunden wurden (N1) (I. K. Park et al., 2013). Dies spricht dafür, dass die vollständige Untersuchung des Nodalstatus über die Planung von weiteren multimodalen Behandlungsschritten zu einer langfristigen Verbesserung der Prognose von Thymusmalignomen führt.

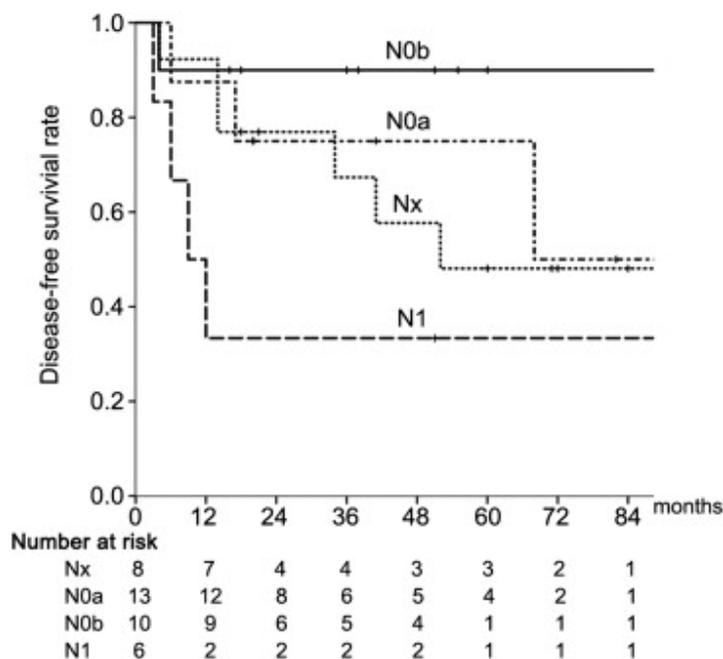


Abbildung 11 Überlebenskurven nach OP bei Patienten mit Thymuskarzinom abhängig vom Ausmaß und Ergebnis der Lymphknotendissektion (Nx: keine LAD; N0a: negativer Lymphknotenstatus nach begrenzter Resektion; N0b: negativer Lymphknotenstatus nach ausgedehnter Resektion; N1: positiver Lymphknotenstatus) (I. K. Park et al., 2013)

Dieses Ergebnis wird durch unsere Erkenntnisse unterstützt, da alle Patienten unserer Studie, deren Voraussetzung die Durchführung einer vollständigen LAD war, den Beobachtungszeitraum überlebt haben. In Zusammenschau dieser Ergebnisse und der bestehenden Literatur lässt sich schließen, dass die Durchführung einer

vollständigen LAD im Rahmen einer Thymektomie zu einer Prognoseverbesserung führt.

Eine weitere noch nicht vollständig geklärte Frage ist die Rolle der adjuvanten Therapie des Thymuskarzinoms, mitunter auch aufgrund eines ungenauen Stagings bei inadäquater Lymphknotendisektion (I. K. Park et al., 2013). Experten behaupten sogar, dass die Dissektion von mindestens 10 Lymphknoten für eine möglichst genaue Prognose und Planung des weiteren Vorgehens erforderlich sei (I. K. Park et al., 2013). In unserer Studie wurden durchschnittlich 31 Lymphknoten bei den Patienten der Thymusgruppe entnommen. Vier Patienten wiesen keinen Lymphknotenbefall auf, ein Patient zeigte eine Lymph Node Ratio (LNR) von 1/38. Es gab keinen Todesfall in dieser Patientengruppe. Kein Patient mit präoperativem M0-Staging entwickelte ein Rezidiv oder Fernmetastasen. In Anbetracht der Tatsache, dass 4 Patienten (80%) als Masaoka IV klassifiziert wurden, was eine erwartete 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von nur 28% bedeutet, lässt sich sagen, dass eine cervikomediastinale LAD einen positiven Effekt auf die Prognose von fortgeschrittenen Thymusmalignomen hat (Hosaka et al., 2010).

Ösophaguskarzinome haben selbst nach kurativer R0-Resektion eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit, mehr als die Hälfte aller Patienten erkranken innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Operation erneut (Parry et al., 2015). Mit einer medianen Überlebenszeit von 3 bis 10 Monaten und einer 2-JÜR von 7% ist die Prognose von rezidivierenden Ösophaguskarzinomen sehr schlecht (Parry et al., 2015). Diese Aussage wird durch unsere Studie bekräftigt, in der 2 von 5 Patienten innerhalb von 8 Monaten nach der Rezidiv-Operation verstarben. Daneben gilt die Anzahl metastatischer Lymphknoten als schlechter prognostischer Faktor (Nakamura et al., 2008). Angesichts dieser Tatsachen ist hervorzuheben, dass 3 Patienten (60%) immer noch am Leben sind und einer davon sogar nach 63 Monaten Nachbeobachtung keine Anzeichen eines Wiederkehrens der Erkrankung aufweist. Eine andere Studie gibt die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Behandlung im Falle eines rezidivierenden Ösophaguskarzinoms mit 4% an, was den Erfolg bei diesem Patienten umso mehr verdeutlicht (Parry et al., 2015). Wie auch bei diesem Patienten erfolgt, verbessert die Dissektion von mindestens 15 mediastinalen Lymphknoten die Gesamtüberlebensrate signifikant (Wang et al., 2014). Ein vergleichbar unerwartet positives Ergebnis wurde in einem japanischen Case Report beschrieben, worin ein Patient mit

fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und ausgedehnter lymphatischer Metastasierung mit einer multimodalen Behandlung, einschließlich kombinierter Radiochemotherapie nach kurativer Resektion, erfolgreich behandelt wurde (Shigemitsu et al., 2002).

Entscheidend für die Frage nach der Sinnhaftigkeit und damit der Indikation zur Durchführung einer ausgedehnten Lymphknotendisektion zur Behandlung von rezidivierenden Ösophaguskarzinomen, ist ein möglicher Überlebensunterschied zwischen chirurgischer und nicht-chirurgischer Therapie. In einer Studie, die das Outcome nach Rezidiv beim Ösophaguskarzinom untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass in der Subgruppe, in der das Rezidiv operativ entfernt worden war, ein signifikant besseres Überleben erreicht werden konnte, als in der Subgruppe, die nicht-chirurgisch (Radio- und/oder Chemotherapie) behandelt worden war.

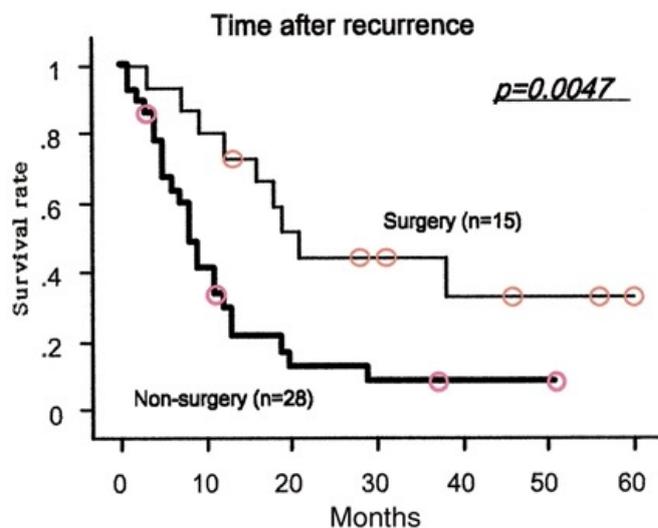


Abbildung 11 Vergleich zweier Gruppen (chirurgische/nicht-chirurgische Behandlung) nach Auftreten eines Ösophaguskarzinom-Rezidivs (Motoyama et al., 2006)

Das Ergebnis dieser Studie wird durch unsere Ergebnisse unterstützt, da innerhalb unserer Studie 3 von 5 Patienten (60%) die ersten 24 Monate nach Auftreten des Rezidivs eines Ösophaguskarzinoms überlebten. Hierdurch wurde ersichtlich, dass die Durchführung einer ausgedehnten LAD bei mehreren unserer Patienten mit ursprünglich sehr schlechter Prognose zu einem verlängerten Überleben geführt hat. Jüngere Studien zeigen, dass eine kombinierte Radiochemotherapie verglichen mit operativem Vorgehen bei der Behandlung eines rezidivierenden Ösophaguskarzinoms eine höhere Langzeitkomplikationsrate aufweist, insbesondere für tracheo-ösophageale Fisteln und Ösophagusperforationen (Chen et al., 2012). Sekundäre

Lymphadenektomien bei Rezidiv zeigen darüber hinaus niedrige Komplikationsraten und gute Langzeitergebnisse, vor allem bei zervikalem Befall (Watanabe et al., 2014). Auch innerhalb unserer Patientengruppe ergab sich mit einer Komplikationsrate von 20% ein nur gering ausgeprägtes perioperatives Risiko. Daraus lässt sich schließen, dass chirurgisches Vorgehen einschließlich Lymphknotendissektion die bevorzugte Behandlung bei rezidivierenden Ösophaguskarzinomen sein sollte.

Für CUP-Syndrome mit zervikalen Lymphknotenmetastasen wurde noch kein optimaler Behandlungsplan festgelegt (Zhuang et al., 2014). Ein Grund dafür ist das Fehlen von randomisierten Studien zum Vergleich verschiedener Therapieoptionen (Zhuang et al., 2014). Die Lymph Node Ratio (LNR), also der Anteil der befallenen Lymphknoten an allen resezierten Lymphknoten, wurde als unabhängiger Risikofaktor für das krankheitsfreie Überleben bestätigt (G. C. Park et al., 2014). Unsere Studie stützt diese Behauptung, da ein Patient mit einer LNR von 75/81 nur 2 Monate nach dem Eingriff ein Rezidiv entwickelte. Der andere Patient, welcher nur solitäre Tumorzellen in einem Lymphknoten aufwies, war für 42 Monate krankheitsfrei. In diesem speziellen Fall war es darüber hinaus ein äußerst komplizierter Eingriff, da der Tumor die Aorta und andere große thorakale Gefäße infiltrierte. Die Lymphknotendissektion gewährte dem Patienten ein unerwartet langes Überleben, welches ohne Operation höchstwahrscheinlich nicht mehr möglich gewesen wäre. Obwohl diese Tumorentität immer noch nicht vollständig erforscht ist, scheint eine LAD sowohl den letzten Schritt der Diagnostik mit dem Ziel, den Primarius zu lokalisieren, als auch den ersten Schritt der Therapie darzustellen (Zhuang et al., 2014). Aus den genannten Gründen sollte die Lymphknotendissektion einen zentralen Schritt in der Behandlung von Karzinomen bei unbekanntem Primarius darstellen.

Die Tatsache, dass es innerhalb der Studie keinen perioperativen Todesfall gab, unterstreicht die Sicherheit und Durchführbarkeit dieses Eingriffs. Der erste Todesfall wurde 74 Tage nach der Operation verzeichnet, als Folge einer rezidivierenden Chylusfistel mit schwerer Mediastinitis. Die Multimorbidität eines Großteils der Patienten erklärt die postoperativen Komplikationen zur Genüge. Das Vorliegen einer COPD, welche 25% aller Patienten betraf, erhöht postoperative Morbiditätsraten, im Wesentlichen für Pneumonie, respiratorisches Versagen und Sepsis, signifikant (Gupta et al., 2013; Qiang et al., 2015). Eine hohe ASA-Klassifikation, bei der 85,7%

der Patienten in Stufe III oder höher eingeordnet wurden, erhöht nachgewiesenermaßen das Risiko für postoperative Mortalität und Morbidität (Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, 2015). Eingriffe im Thorax, speziell unter Durchführung einer Sternotomie, stellen ebenfalls einen anerkannten Risikofaktor für pulmonale Komplikationen dar (Ferretti G, Brichon P, Jankowski A, 2009). In Anbetracht dieser Umstände scheint eine cervikomediastinale LAD kein erhöhtes Risiko für peri- und postoperative Komplikationen nach sich zu ziehen.

41,6% der Patienten verstarben in einer 2-Jahres-Follow-Up-Periode. Angesichts der fortgeschrittenen Tumorstadien und der Tumorentitäten mit schlechter Langzeitprognose, wie zum Beispiel nur ca. 7% über 2 Jahre beim rezidivierten Ösophaguskarzinom, erscheint die gemessene 2-Jahres-Überlebensrate von 58,4% jedoch vertretbar (Parry et al., 2015).

Daneben gab es auch unerwartet positive Verläufe. Der Zustand zweier Patienten mit bereits präoperativ festgestellten Lungenmetastasen schien sich bei entweder stabilen oder regredienten Metastasen wieder zu bessern. Ein Patient mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und multiplen Lungenmetastasen unterzog sich der Lymphknotendissektion, wobei ein cervikaler Lymphknotenbefall festgestellt wurde. Im Nachbeobachtungszeitraum erhielt er eine weitere Neck Dissection, Radiojod- und Strahlentherapie, woraufhin sein Zustand über 40 Monate Beobachtungszeitraum stabil blieb. Ein Teratom-Patient mit mehreren Fernmetastasen unterzog sich noch 3 weiteren Dissektionen und befindet sich mittlerweile, 22 Monate nach dem Eingriff, in Remission. In der Patientensubgruppe, welche das erste postoperative Jahr überlebten, verstarben nur 22% im Nachbeobachtungszeitraum. Der starke Rückgang der Mortalitätsrate nach den ersten 12 Monaten lässt darauf schließen, dass der Eingriff einen positiven Effekt auf den Langzeitverlauf von schweren malignen Erkrankungen haben kann. Einige Patienten mit einer kurzen erwarteten Überlebensprognose sind am Leben und auf dem Weg der Genesung. Unsere Arbeit konnte trotz geringer Fallzahl und heterogenen Patientengutes zeigen, dass die cervikomediastinale LAD eine sichere Methode darstellt, die überraschend gute Ergebnisse bezüglich des Überlebens in ausgewählten Patientensubgruppen zeigt.

4.1 Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept

Bei Tumorentitäten mit lymphogenem Metastasierungsmuster muss bei der Entwicklung von Behandlungsschemata auch vermehrt nach der individuellen Indikationsstellung zur chirurgischen Lymphadenektomie gefragt werden. Zur Klärung dieser Frage wurde Anfang der 1990er Jahre das Sentinel-Lymphknoten-Konzept (SLNK) entwickelt (Balalis & Thompson, 2014). Das SLNK basiert auf der Tumorbilogie bei lymphonodaler Metastasierung, wonach die Tumorzellen als Erstes mit der höchsten Wahrscheinlichkeit in einen spezifischen Lymphknoten disseminieren, den sog. SLN. (Pelizzo et al., 2006). Von hier aus erfolgt dann die Ausbreitung in weiter entfernt gelegene Lymphknoten und Lymphknotenstationen. Nach dem SLNK beginnt die weitere Metastasierung in andere Lymphknotenareale erst, wenn der SLN mit Tumorzellen infiltriert ist. Demnach sind tumorfreie SLN ein Hinweis für das Fehlen von Lymphknotenmetastasen und die mögliche Grundlage für weitere therapeutische Schritte.

Die Identifizierung des Sentinel-Lymphknotens erfolgt intraoperativ mittels Lymphabflussszintigraphie. Hierzu wird ein mit radioaktivem ^{99m}Technetium-markiertes Nanokolloid in den Tumor eingebracht und wandert dann entlang der Lymphabflussbahn des entsprechenden Organs in den Sentinel-Lymphknoten (Pelosi et al., 2004). Dieser wird anschließend mit szintigraphischen Aufnahmen bzw. einer Gammasonde sichtbar gemacht. Außerdem kann der Lymphabfluss mittels intratumoraler Injektion von Methylene- oder Isosulfanblau und darauffolgender Anreicherung des Farbstoffes im Sentinel-Lymphknoten veranschaulicht werden (Pond R. Kelemen, MD; Andre J. Van Herle, MD; Armando E. Giuliano, 1998). Häufig werden beide Methoden synchron angewandt, um die Rate falsch-negativer Ergebnisse weitestgehend zu minimieren. Nach intraoperativer Schnellschnittuntersuchung des Sentinel-Lymphknotens wird über eine weitere Lymphadenektomie entschieden. Da beide Techniken problematische Komponenten beinhalten, das Problem des radioaktiven Abfalls auf der einen Seite sowie die in bis zu 1% aller Fälle auftretenden schweren anaphylaktischen Reaktionen auf die Injektion von Isosulfanblau auf der anderen Seite, wird verstärkt an neuen Methoden geforscht um die Lymphabflussbahnen maligner Tumoren sichtbar zu machen. Hierbei wird momentan vor allem mit dem Fluoreszenzfarbstoff Indocyanin-Grün (ICG) gearbeitet. Dieser Farbstoff wird ebenfalls transtumoral injiziert und reichert sich entlang der Lymphbahnen des betroffenen Organs an und kann anschließend mit einem speziellen

Kamerafilter sichtbar gemacht werden. Hiervon erhofft man sich, die jeweiligen Vorteile der bisher angewandten Techniken zu vereinen, nämlich eine transdermale Detektierbarkeit des Farbstoffs ohne vorherige chirurgische Eröffnung sowie die gute biologische Verträglichkeit (Cloyd, Wapnir, Read, & Swetter, 2014).

Um das Problem der fehlenden diagnostischen Aussagekraft bezüglich des metastatischen Potenzials des SLN ohne dessen vorherige Exzision zu lösen, wird mittlerweile verstärkt an neuen Methoden der SLN-Detektion geforscht (Lockau, Neuschmelting, Ogirala, & Vilaseca, 2017). Neben Gadolinium-Kontrastmittelgestützten MRT-Aufnahmen steht hierfür vor allem die Positronen-Lymphographie zur Verfügung. Hierbei können Stoffwechselforgänge und veränderte Lymphabflusswege in potenziell malignen Lymphknoten unter Verwendung ^{18}F -FDG im PET-CT dargestellt werden. Diese Technik kann helfen, eine sehr genaue Indikationstellung zur anschließenden LAD zu ermöglichen (Lockau et al., 2017).

Das SLNK wurde bisher vor allem für das Mammakarzinom und das maligne Melanom untersucht und gilt als Goldstandard in deren Behandlung (Balalis & Thompson, 2014). Wie die ALMANAC-Studie 2006 belegte, treten die typischen Komplikationen einer axillärer Lymphknotendissektion in der Behandlung des Mammakarzinoms, wie Lymphödem und Bewegungseinschränkungen im Arm-Schulter-Bereich signifikant seltener auf, wenn mit dem SLNK gearbeitet wird, bei gleichzeitig nicht erhöhter Auftretenswahrscheinlichkeit von Lymphknotenrezidiven und lymphogenen Metastasen (Mansel et al., 2006). Bei der Behandlung des malignen Melanoms kann mithilfe der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bis zu 80% der Patienten eine Lymphknotendissektion erspart werden, einschließlich aller daraus resultierender Komplikationen (Han et al., 2016).

Für in dieser Arbeit behandelte Tumorentitäten ist das SLNK zwar noch kein etabliertes Vorhaben, es wird jedoch vermehrt nach geeigneten Konzepten gesucht, um den Patienten eine unnötige und ausgedehnte Lymphadenektomie zu ersparen und um gezielter und individueller vorgehen zu können. Durch das Verfahren der Sentinel-Lymphknotenbiopsie können auch im frühen Stadium Mikrometastasen detektiert und entsprechende therapeutische multimodale Strategien eingeleitet werden. Da eine Lymphknotendissektion am Hals aufgrund sensibler, dort verlaufender Strukturen wie Gefäß- und Nervenbahnen ein risikobehafteter Eingriff bleibt, könnten mithilfe des Sentinel-Lymphknotens eine präzisere Indikationsstellung zur Neck Dissection ermöglicht und unnötige Eingriffe vermieden werden. (Pelizzo et al., 2006).

Das bestehende Problem ist, dass sich einige Tumorentitäten nicht streng an die vorgegebenen Lymphabflusswege halten und sogenannte Skipmetastasen, d.h. das Überspringen des nächst gelegenen Kompartimentes, entstehen können. Dieses Phänomen sehen wir einerseits beim Ösophaguskarzinom und andererseits beim papillären Schilddrüsenkarzinom insbesondere bei jüngeren Patienten, was dazu führt, dass der Ausschluss eines Befalls eines möglichen Sentinellymphknotens keine ausreichende diagnostische Sicherheit bietet.

5 Zusammenfassung

Diese Studie wurde geplant, um die Ergebnisse einer cervikomediastinalen Lymphknotendissektion bei Patienten unterschiedlicher Entitäten zu objektivieren. Die fortgeschrittenen Tumorstadien und die teils sehr aggressiven Tumorentitäten ließen ein schlechtes Outcome bei zusätzlicher Patientenmorbidity erwarten. In Anbetracht der positiven Verläufe einiger Patientensubgruppen und einzelner Fälle, die trotz sehr fortgeschrittener Erkrankung selbst im metastasierten Stadium noch geheilt werden konnten, ist das Ergebnis der cervikomediastinalen Lymphknotendissektion sowohl bezüglich des Überlebens als auch der Komplikationen sehr vielversprechend. Wir konnten zeigen, dass die vollständige chirurgische Tumorresektion, einschließlich einer Dissektion aller verdächtiger Lymphknoten bzw. einer radikal systematischen Lymphadenektomie eine effektive Behandlung für fortgeschrittene und rezidivierende Tumorerkrankungen im cervikomediastinalen Bereich darstellen kann und die Stagingmodalitäten und damit die individuelle Therapie des Patienten verbessern. Weitere prospektive randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen müssen allerdings dringend erfolgen, um den Nutzen dieses Eingriffs weiter zu objektivieren und die Indikationsstellung auf einige wenige Tumorentitäten zu beschränken. Die individuelle, also die tatsächliche „Befall adaptierte“ Lymphadenektomie, wäre dabei ein großer Fortschritt und ist Gegenstand der momentanen Forschung. Zukunftsvision könnte dabei sein, dass man intraoperativ den befallenen Lymphknoten vom unauffälligen unterscheiden und damit eine individualisierte und patientenadaptierte Lymphadenektomie angepassten Ausmaßes durchführen kann. Aufgrund der Komplexität einerseits der interdisziplinären individuellen Indikationsstellung und andererseits des höchst anspruchsvollen chirurgischen Vorgehens sollte die cervikomediastinale Lymphknotendissektion nur in erfahrenen High-Volume-Zentren durchgeführt werden.

This study was designed to objectify the possible results of a cervicomedial lymphadenectomy in patients with different tumor entities. The advanced tumor stages and the aggressive tumor entities made a negative outcome expectable. But regarding the positive courses of several patient subgroups, or individual cases of advanced diseases, that seem to be cured even after being diagnosed with distant metastases, the outcome of the lymphadenectomy in terms of survival and postoperative complications is encouraging. Complete surgical resection, including a dissection of all preoperatively suspect lymph nodes or a radical systematic lymphadenectomy could be an effective treatment for advanced and recurrent malignancies in the cervicomedial area. Furthermore, it can improve the possibilities of exact tumor staging and thereby the individual therapy. Further prospective randomized and large scale studies are necessary to objectify the benefit of this procedure and determine the indication on fewer entities. The individual dissection, dependent on the actual lymph node infiltration, could be a great step in cancer treatment and is concern of current research. A vision of future could be to differ between healthy and malignant lymph nodes during the operation in order to adapt the extent of dissection individual to every patient. Due to the high complexity of the individual indications on the one hand and the demanding surgical procedures on the other hand, the cervicomedial lymph node dissection should only be performed in experienced high-volume centers.

6 Literaturverzeichnis

- American Cancer Society. (2011). The History of Cancer. *Cancer*. Retrieved from [www.cancer.net/patient/Advocacy and Policy/Treatment_Advances_Timeline.pdf](http://www.cancer.net/patient/Advocacy%20and%20Policy/Treatment_Advances_Timeline.pdf)
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules. (n.d.). Scientific Highlights: 2016 Asia Pacific conference on thyroid diseases - clinical features and management | Manage Thyroid Online. Retrieved February 26, 2018, from <https://www.exccemed.org/manage-thyroid-online/resources/scientific-highlights-2016-asia-pacific-conference-thyroid-diseases-clinical-features-and-management>
- Ammann, K., Möschel, M., & Wenzl, E. (2013). Thymom und Thymuskarzinom : Eine Homepage : Online-Datenbank mit. *Interdisz Onkol*, 5(1), 53–57.
- Amroun, K., Vilcot, L., Mir, O., Domont, J., & Honore, C. (2015). Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor : Multimodal Treatment Combining Chemotherapy , Surgery , and Radiotherapy is the Best Option, 1073–1079. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4123-6>
- Baek, S.-K., Jung, K.-Y., Kang, S.-M., Kwon, S.-Y., Woo, J.-S., Cho, S.-H., & Chung, E.-J. (2010). Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(2), 147–52. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0243>
- Balalis, G. L., & Thompson, S. K. (2014). Sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer: an essential step towards individualized care. *Annals of Surgical Innovation and Research*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1750-1164-8-2>
- Berghaus, A. (n.d.). Ösophagus. *Duale Reihe HNO*.
- Bertelsmann, H., & Blettner, M. (2002). Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs, 1–46.
- Bryant, A. S., Minnich, D. J., Wei, B., & Cerfolio, R. J. (2014). The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(1), 232-5-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.003>
- Caglià, P., Zappulla, E., Costa, S., Tracia, A., Veroux, M., Russo, V., & Borzi, L. (2010). Differentiated thyroid cancer : role of the lymph node dissection, 31(1), 293–295.
- Caron, N. R., & Clark, O. H. (2005). Papillary thyroid cancer: surgical management of

- lymph node metastases. *Current Treatment Options in Oncology*, 6(4), 311–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967084>
- Chen, Y., Lu, Y., Wang, Y., Yang, H., Xia, Y., Chen, M., ... Wang, J. (2012). Comparison of salvage chemoradiation versus salvage surgery for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiochemotherapy or radiotherapy alone. *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E*, 27(2), 134–40. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01440.x>
- Cloyd, J. M., Wapnir, I. L., Read, B. M., & Swetter, S. (2014). Indocyanine Green and Fluorescence Lymphangiography for Sentinel Lymph Node Identification in Cutaneous Melanoma, (April), 888–892. <https://doi.org/10.1002/jso.23745>
- Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Hauger, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., ... Tuttle, R. M. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167–214. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- Czarniecka, A., Jarzab, M., Krajewska, J., Chmielik, E., Szcześniak-Klusek, B., Stobiecka, E., ... Wloch, J. (2010). Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Research*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-3-8>
- Dalal, K. M. (2008). Diagnosis and Management of Lipomatous Tumors, (December 2007), 298–313. <https://doi.org/10.1002/jso.20975>
- Detterbeck, F. C., & Parsons, A. M. (2004). Thymic tumors. *Annals of Thoracic Surgery*, 77(5), 1860–1869. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.10.001>
- Dralle, H., Damm, I., Scheumann, G. F., Kotzerke, J., Kupsch, E., Geerlings, H., & Pichlmayr, R. (1994). Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today*, 24(2), 112–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8054788>
- Ferretti G, Brichon P, Jankowski A, C. M. (2009). Postoperative complications after thoracic surgery. *J Radiol*.
- Giles (Senyurek), Y., Tunca, F., Boztepe, H., Alagl, F., Terzioglu, T., & Tezelman, S. (2009). The long term outcome of papillary thyroid carcinoma patients without primary central lymph node dissection: Expected improvement of routine dissection. *Surgery*, 146(6), 1188–1195.

<https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.014>

- Gimm, O., & Dralle, H. (2007). [Lymphadenectomy for thyroid and lymph node carcinomas]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 78(3), 182, 184–8, 190–3. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1303-y>
- Gough, I. (2014). Avoiding recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 84(11), 895. <https://doi.org/10.1111/ans.12900>
- Gump, V., & Henß, H. (2014). Thymustumor (1). *Klinisches Krebsregister*, (August), 1–6.
- Gupta, H., Ramanan, B., Gupta, P. K., Fang, X., Polich, A., Modrykamien, A., ... Morrow, L. E. (2013). Impact of COPD on postoperative outcomes: results from a national database. *Chest*, 143(6), 1599–606. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1499>
- Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, K. J. (2015). ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.04.079>
- Hagens, E. R. C., Henegouwen, M. I. V. B., Cuesta, M. A., & Gisbertz, S. S. (2017). The extent of lymphadenectomy in esophageal resection for cancer should be standardized, 1994(3), 713–723. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.42>
- Hajdu, S. I., Vadmal, M., & Tang, P. (2015a). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 121(15), 2480–2513. <https://doi.org/10.1002/cncr.29365>
- Hajdu, S. I., Vadmal, M., & Tang, P. (2015b). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*, 121(15), 2480–2513. <https://doi.org/10.1002/cncr.29365>
- Hajdu, S. I., Vadmal, M., & Tang, P. (2015c). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 4. *Cancer*, 121(15), 2480–2513. <https://doi.org/10.1002/cncr.29365>
- Han, D., Thomas, D. C., Zager, J. S., Pockaj, B., White, R. L., & Leong, S. P. (2016). Clinical utilities and biological characteristics of melanoma sentinel lymph nodes. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(2), 174. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.174>
- Henricks, W. H., Chu, Y. C., Goldblum, J. R., & Weiss, S. W. (1997). Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *The American Journal of Surgical*

- Pathology*, 21(3), 271–81. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060596>
- Hosaka, Y., Tsuchida, M., Toyabe, S. ichi, Umezu, H., Eimoto, T., & Hayashi, J. ichi. (2010). Masaoka Stage and Histologic Grade Predict Prognosis in Patients With Thymic Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, 89(3), 912–917.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.11.057>
- Hsin, M. K. Y., & Keshavjee, S. (2015). Should lymph nodes be routinely sampled at the time of thymoma resection? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(3), 743–744. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.12.024>
- Ito, Y., Higashiyama, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., ... Miyauchi, A. (2007). Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: Validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World Journal of Surgery*, 31, 2085–2091. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9224-y>
- Ito, Y., & Miyauchi, A. (2007). Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World Journal of Surgery*, 31(5), 905–15. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0722-0>
- Izbicki, J. R., Rehders, A., Kutup, A., & Busch, C. (2009). Lymphatic Dissemination and Principles of Lymph Node Dissection.
- Kayser, C., Tittelbach-Helmrich, D., Meyer, S., & Thomusch, O. (2011). [Indication and extent of cervical lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 136(4), 364–73. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247462>
- Kikumori, T., & Imai, T. (2011). Insignificance of prophylactic upper mediastinal lymph node dissection by sternotomy for papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*, 58(12), 1093–1098.
- Kondo, K. (2008). Optimal therapy for thymoma. *The Journal of Medical Investigation : JMI*, 55(1–2), 17–28. <https://doi.org/JST.JSTAGE/jmi/55.17> [pii]
- Lawrence, W. (2008). History of Surgical Oncology, 1889–1900.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-68113-9_90
- Lei, J., Zhong, J., Jiang, K., Li, Z., Gong, R., & Zhu, J. (2017). Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma, 8(16), 27022–27033.
- Lin, J. D., Liou, M. J., Chao, T. C., Weng, H. F., & Ho, Y. S. (1999). Prognostic

- variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocrine-Related Cancer*, 6(1), 109–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732793>
- Liu, J., Wang, X., Liu, S., Liu, X., Tang, P., & Xu, Z. (2013). Superior Mediastinal Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma: Approaches and Outcomes. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 75(4), 228–239. <https://doi.org/10.1159/000353549>
- Lmj, B., Mughal, M., Ks, G., Best, L. M. J., Mughal, M., & Gurusamy, K. S. (2016). Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer (Review) Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011498.pub2>. Copyright
- Lockau, H., Neuschmelting, V., Ogirala, A., & Vilaseca, A. (2017). Dynamic 18 F-FDG PET- Lymphography for in Vivo Identification of Lymph Node Metastases in Murine Melanoma. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196303>
- Lundgren, C. I., Hall, P., Dickman, P. W., & Zedenius, J. (2006). Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*, 106(3), 524–531. <https://doi.org/10.1002/cncr.21653>
- Machens, A., Hinze, R., Thomusch, O., & Dralle, H. (2002). Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World Journal of Surgery*, 26(1), 22–28. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0176-3>
- Machens, A., Holzhausen, H.-J., & Dralle, H. (2004). Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Archives of Surgery*, 139(1), 43–45. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.1.43>
- Mäenpää, H. (2014). [Radioiodine in the treatment of generalized papillary and follicular thyroid carcinoma]. *Duodecim; Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 130(6), 573–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24724456>
- Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., ... Ell, P. J. (2006). Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(9), 599–609. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj158>
- Massard, C., Lorient, Y., & Fizazi, K. (2011). Carcinomas of an unknown primary origin--diagnosis and treatment. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 8(12), 701–

710. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.158>
- Mathonnet, M. (2006). Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires. *Annales de Chirurgie*, 131(6–7), 361–368.
<https://doi.org/10.1016/j.anchir.2005.10.009>
- Moo, T.-A. S., Umunna, B., Kato, M., Butriago, D., Kundel, A., Lee, J. A., ... Fahey, T. J. (2009). Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery*, 250(3), 403–8.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b3adab>
- Motoyama, S., Kitamura, M., Saito, R., Maruyama, K., Okuyama, M., & Ogawa, J. (2006). Outcome and Treatment Strategy for Mid- and Lower-Thoracic Esophageal Cancer Recurring Locally in the Lymph Nodes of the Neck. *World Journal of Surgery*, (January), 191–198. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0092-z>
- Na'ara, S., Amit, M., Fridman, E., & Gil, Z. (2016). Contemporary Management of Recurrent Nodal Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 7(1), e0006. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10233>
- Nakamura, T., Ota, M., Narumiya, K., Sato, T., Ohki, T., Yamamoto, M., & Mitsuhashi, N. (2008). Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection. *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), 2451–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0016-x>
- Nascimento, A. G. (2001). Dedifferentiated liposarcoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 18(4), 263–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757866>
- Natarajan, S., Taneja, C., & Cady, B. (2005). Evolution of Lymphadenectomy in Surgical Oncology. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 14(3), 447–459.
<https://doi.org/10.1016/j.soc.2005.04.005>
- Okereke, I. C., Kesler, K. a., Freeman, R. K., Rieger, K. M., Birdas, T. J., Ascioti, A. J., ... Loehrer, P. J. (2012). Thymic Carcinoma: Outcomes After Surgical Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(5), 1668–1673.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.014>
- Park, G. C., Jung, J. H., Roh, J.-L., Lee, J. H., Cho, K.-J., Choi, S.-H., ... Kim, S. Y. (2014). Prognostic value of metastatic nodal volume and lymph node ratio in patients with cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Oncology*, 86(3), 170–6. <https://doi.org/10.1159/000358177>

- Park, I. K., Kim, Y. T., Jeon, J. H., Kim, H. S., Hwang, Y., Seong, Y. W., ... Kim, J. H. (2013). Importance of lymph node dissection in thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 96(3), 1025–32; discussion 1032.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.057>
- Parry, K., Visser, E., van Rossum, P. S. N., Mohammad, N. H., Ruurda, J. P., & van Hillegersberg, R. (2015). Prognosis and Treatment After Diagnosis of Recurrent Esophageal Carcinoma Following Esophagectomy with Curative Intent. *Annals of Surgical Oncology*, 22 Suppl 3, 1292–300. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4840-5>
- Patel, K. N., & Shaha, A. R. (2006). Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*, 13(2), 119–128.
- Pavlidis, N., & Fizazi, K. (2009). Carcinoma of unknown primary (CUP). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 69(3), 271–278.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.09.005>
- Pelizzo, M. R., Merante Boschini, I., Toniato, A., Piotto, A., Bernante, P., Paggetta, C., ... Casara, D. (2006). Sentinel node mapping and biopsy in thyroid cancer: a surgical perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60(8), 405–408.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.08.001>
- Pelosi, E., Marilena Bello, Giors, M., Ala, A., Giani, R., Bussone, R., ... Umani, T. (2004). Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Early-Stage Breast Cancer : Comparison of Techniques. *J Nucl Med*, 45(2), 220–226.
- Pond R. Kelemen, MD; Andre J. Van Herle, MD; Armando E. Giuliano, M. (1998). Sentinel Lymphadenectomy in Thyroid Malignant Neoplasms. *Archives of Surgery SURG*, 133, 288–292.
- Qiang, G., Liang, C., Xiao, F., Yu, Q., Wen, H., Song, Z., ... Liu, D. (2015). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with resected non-small-cell lung cancer. *International Journal of COPD*, 11, 43–49. Retrieved from
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607496335>
- Rinaldo, A., Ferlito, A., & Silver, C. E. (2008). Early history of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(12), 1535–8.
<https://doi.org/10.1007/s00405-008-0706-9>
- Schmidt, T., & Ulrich, A. (2014). Chirurgische Optionen bei “cancer of unknown

- primary" (CUP). *Radiologe*, 54(2), 140–144. <https://doi.org/10.1007/s00117-013-2549-7>
- Schneider, D. F., & Chen, H. (2013). New Developments in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer New Developments in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer, 63(6), 373–394. <https://doi.org/10.1002/caac.21195>.
- Sehovic, S., Begic, A., Juric, N., & Celam, M. (2013). Comparison between ultrasound, scintigraphy and cytological puncture in diagnostics of thyroid gland nodules. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 67(3), 198–201. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848043>
- Shigemitsu, K., Naomoto, Y., Shirakawa, Y., Haisa, M., Gunduz, M., & Tanaka, N. (2002). A case of advanced esophageal cancer with extensive lymph node metastases successfully treated with multimodal therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 32(8), 310–314. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyf067>
- Skinner, M., Jeffrey, M., Dilley, W., & Owzar, K. (2005). Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *The New England Journal of Medicine*, 353(26), 2817-2818-2818. <https://doi.org/10.1056/NEJMc052744>
- Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, B. M. (2012). Aktuelles TNM-System der UICC / AJCC. *Chirurg*, 646–651. <https://doi.org/10.1007/s00104-011-2216-3>
- Talsma, K., Hagen, P. Van, Grotenhuis, B. A., Steyerberg, E. W., Tilanus, H. W., Lanschot, J. J. B. Van, & Wijnhoven, B. P. L. (2012). Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, (March), 2142–2148. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2218-5>
- Thway, K., Jones, R. L., Noujaim, J., Zaidi, S., Miah, A. B., & Fisher, C. (2016). Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies. *Advanced Anatomy and Pathology*, 23(1), 30–40. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000101>
- Tracy, J. C. (2008). A Brief History of Cervical Lymphadenectomy.
- Wang, S., Tachimori, Y., Hokamura, N., Igaki, H., Nakazato, H., & Kishino, T. (2014). Prognostic analysis of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: the importance of lymphadenectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147(6), 1805–11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.12.040>

- Watanabe, M., Mine, S., Yamada, K., Shigaki, H., Baba, Y., Yoshida, N., ... Baba, H. (2014). Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 62(11), 685–692. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0444-4>
- Weksler, B., Pennathur, A., Sullivan, J. L., & Nason, K. S. (2015). Resection of thymoma should include nodal sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(3), 737–742. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.054>
- White, M. L., & Doherty, G. M. (2007). Level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Minerva Chirurgica*, 62(5), 383–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947949>
- White, M. L., Gauger, P. G., & Doherty, G. M. (2007). Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World Journal of Surgery*, 31(5), 895–904. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0907-6>
- Wilson, N. W., & Pambakian, H. (1986). Epithelial markers in thyroid carcinoma : an immunoperoxidase study. *Histopathology*, 815–829.
- Wu, S.-G., Dai, M.-M., He, Z.-Y., Sun, J.-Y., Lin, H.-X., Lin, H., & Li, Q. (2015). Patterns of Regional Lymph Node Recurrence After Radical Surgery for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(2), 551–557. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.08.057>
- Zhang, M., Wei, T., Li, Z. H., Chen, R., Gong, R. X., Li, J. Q., ... Lin, X. Y. (2012). [Related factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 47(7), 565–570. <https://doi.org/10.4174/ast.2015.88.2.63>
- Zhao, Y., Zhao, H., Hu, D., Fan, L., Shi, J., & Fang, W. (2013). Surgical treatment and prognosis of thymic squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 105 cases. *Ann Thorac Surg*, 96(3), 1019–1024. [https://doi.org/S0003-4975\(13\)00898-9](https://doi.org/S0003-4975(13)00898-9) [pii]r10.1016/j.athoracsur.2013.04.078 [doi]
- Zhuang, S. M., Wu, X. F., Li, J. J., & Zhang, G. H. (2014). Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 2(6), 917–922. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3892/mco.2014.361>

7 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CND	zentrale Neck Dissection
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
DSRCT	Desmoplastic Small Round Cell Tumour
ESWR1	Ewing sarcoma breakpoint region 1
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose
FNP	Feinnadelpunktion
HNO	Hals-Nasen-Ohren
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LAD	Lymphadenektomie
LND	laterale Neck Dissection
LNR	Lymph Node Ratio
M.	Musculus
MCT	Mittelkettige Triglyceride
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MEN2	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2
MOV	Multi-Organversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NIV	Nicht-Invasive-Beatmung
NSCLC	Nicht-Kleinzelliges Bronchialkarzinom
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
SD	Standardabweichung
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNK	Sentinel-Lymphknoten-Konzept
TNM-Klassifikation	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

8 Danksagung

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. König, für die Ermöglichung dieser Arbeit, sowie für ihre große Unterstützung bei organisatorischen Fragen und für die inhaltliche Hilfe und Inspiration beim Verfassen der Dissertationsschrift. Sie hat die Entstehung dieser Arbeit in jeder Phase freundlich und hilfsbereit begleitet.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben. Ich bedanke mich dafür, dass sie mich während des gesamten Studiums und insbesondere in den intensiveren Phasen und beim Verfassen der Dissertationsschrift immer motivierend begleitet haben.

9 Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: