



Schilddrüsenkarzinom

Andrea Frilling, Frank Weber

Schilddrüsenoperationen zählen zu den häufigsten Eingriffen in den deutschen chirurgischen Kliniken. Die meisten Operationen werden zwar wegen einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung durchgeführt, die Rate der Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom steigt aber kontinuierlich. Die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms wird in der Mehrzahl der Fälle erst intraoperativ oder im Rahmen der postoperativen histologischen Untersuchung gestellt. Durch eine Operation und in der Regel nachfolgende Radioiodtherapie können exzellente Langzeitüberlebensraten erzielt werden.

Entsprechende chirurgische Expertise vorausgesetzt, kann von einer sehr geringen perioperativen Morbidität und praktisch fehlender Mortalität ausgegangen werden. Ergebnisse der Studien und Umfragen lassen vermuten, dass nach wie vor viele Patienten mit einem malignen Schilddrüsentumor keine onkologisch adäquate chirurgische Behandlung erhalten. Diese Erfahrung und die weltweit steigende Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sollen jeden Viszeralchirurgen veranlassen, sich mit diesem Thema intensiv zu befassen.

Epidemiologie und Ätiologie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 4000 Personen an einem Malignom der Schilddrüse. Von allen krebserkrankten Todesfällen sind 0,2–0,3% auf das Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen.

Die altersstandardisierte Inzidenz wird für Männer mit 3,1 und für Frauen mit 6,3 angegeben. Das Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms wird mit weltweit steigender Inzidenz in allen Altersklassen beobachtet. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 55 Jahren liegt die höchste Tumorzinzenz zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Im Kindesalter ist das Schilddrüsenkarzinom selten, in diesem Alter sind die Tumoren jedoch häufig sehr aggressiv.

► **Die Mehrzahl der Schilddrüsenkarzinome entstammt den Follikelzellen (95–97%) oder den parafollikulären Calcitonin-produzierenden C-Zellen (3–5%).**

Dabei fallen deutliche geografische Unterschiede auf. Während in Regionen mit guter Iodversorgung das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 80% die häufigste Form eines malignen Schilddrüsentumors darstellt und mit 14% das follikuläre Karzinom deutlich seltener ist, entfallen in anderen Regionen etwa 66% auf die papillären und 27% auf die follikulären Tumorformen (Tab. 1). In Autopsieberichten werden als Zufallsbefunde häufig

Tabelle 1

Häufigkeit von Schilddrüsentumoren: geografische Unterschiede

Einteilung	papilläres Schilddrüsenkarzinom	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
Regionen mit guter Iodversorgung	80%	14%
andere Regionen	66%	27%

Mikrokarzinome von nur Millimetergröße beschrieben, deren klinische Relevanz wahrscheinlich zu vernachlässigen ist.

Ätiologie

Ionisierende Strahlung gilt als der wichtigste exogene Faktor in der Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms.

► **Besonders problematisch ist die Strahlenexposition im Kindesalter.**

Die *kursive* Textauszeichnung wurde in dieser Publikation zur Textstrukturierung eingesetzt. Um die Übersichtlichkeit zu verbessern, wurden Gene nicht kursiv gesetzt.

So führt auch die früher übliche perkutane Strahlentherapie von zervikalen Erkrankungen mit einer Latenz von mehreren Jahren gehäuft zum Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms.

Pathologie und Prognose

Im Allgemeinen ist die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms als gut zu bezeichnen. In Abhängigkeit von dem Tumorstadium und dem Patientenalter ist für das papilläre Karzinom von einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93%, für das follikuläre Karzinom von 85%, für das C-Zell-Karzinom von 75% und für das anaplastische Karzinom von 14% auszugehen.

- ▶ **Lymphknotenmetastasen haben nur eine geringe negativ-prädikative Bedeutung.**
- ▶ **Durch das Vorliegen von Fernmetastasen werden die Überlebensraten jedoch signifikant verringert.**

Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzellursprung

Nach der neuen WHO-Klassifikation werden die Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzellursprung unter Berücksichtigung von prognostischen Aspekten in drei Gruppen unterteilt (Tab. 2):

- **differenzierte** Karzinome mit sehr guter Prognose,
- **gering differenzierte** Karzinome mit deutlich schlechterer Prognose und
- **undifferenzierte (anaplastische)** Karzinome mit außergewöhnlich schlechter Prognose.

Unter den **differenzierten Karzinomen** (DTC) sind das *papilläre Karzinom* (PTC) und das *follikuläre Karzinom* (FTC) die beiden häufigsten Tumorformen.

Das PTC metastasiert bevorzugt in die zerviko-mediastinalen Lymphknoten, wobei die Inzidenz der Lymphknotenmetastasen ab einer Primärtumorgröße > 2 cm signifikant ansteigt.

Obwohl follikuläre Karzinome bevorzugt hämatogen metastasieren, werden Lymphknotenmetastasen in etwa 10–20% beobachtet.

- ▶ **Papilläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren lymphogen, follikuläre metastasieren hämatogen.**

Hintergrund

Genetische Mechanismen der Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms

Genetische Faktoren spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung von Schilddrüsenmalignomen. Im Rahmen des **hereditären C-Zell-Karzinoms** stellen Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen den entscheidenden genetisch-ätiologischen Faktor dar, welcher mit fast 100%iger Penetranz zur Ausbildung des Malignoms führt.

Im Gegensatz zu den eher heterogenen genomischen Veränderungen, die bei den follikulären Karzinomen vorzufinden sind, weist das **papilläre Karzinom** in 80% der Fälle aktivierende somatische Mutationen von drei Genen der RET-RAS-BRAF Signaltransduktionskaskade auf, die eine onkogene Aktivierung der mitogen activated protein kinase (MAPK) und ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) bewirken. Eine spezifische, somatische Punktmutation von BRAF lässt sich bei etwa 40–50% aller papillären Karzinome nachweisen. Des Weiteren finden sich beim papillären Karzinom chromosomale Translokationen des RET-Protoonkogens mit einem der bisher beschriebenen Fusionspartner PTC1-9, ELKS oder PCM1.

Bei betroffenen *Kindern und Jugendlichen* liegt die Prävalenz für dieses chromosomale Rearrangement mit etwa 60% etwa doppelt so hoch wie beim erwachsenen Patienten.

Belegt ist auch eine klare Assoziation des *strahleninduzierten* papillären Karzinoms mit dem Fusionstranskript aus RET und H4 (RET/PTC1). Für *lymphatisch metastasierte Mikrokarzinome* sind ein Verlust von p27 und eine Überexpression von Cyclin typisch.

Ras-Mutationen finden sich in etwa 10% aller papillären Karzinome und hier insbesondere bei den follikulären Tumorvarianten.

Bei den **follikulären Karzinomen** weisen die genomischen Veränderungen eine deutliche Überlappung mit den gutartigen follikulären Neoplasien auf. So wurden beispielsweise Fusionstranskripte zwischen dem PPAR γ und dem PAX8-Promoter mit ähnlicher Häufigkeit sowohl bei follikulären Karzinomen als auch bei **Adenomen** beobachtet.

Anaplastische Karzinome zeigen eine Akkumulation von molekularen Veränderungen, die sowohl auf eine sekundäre hochmaligne Transformation von primär differenzierten Karzinomen als auch auf eine eigenständige Karzinogenese hindeuten. Dominierende Alterationen sind Mutationen von TP53, PIK3CA aber auch b-catenin.



Gering differenzierte Karzinome (PDTC) werden im Hinblick auf deren biologisches Verhalten zwischen den differenzierten Karzinomen und den anaplastischen Schilddrüsentumoren eingestuft. Viele der PDTC gehen bereits initial mit hämatogenen Metastasen einher und weisen dadurch im Vergleich zum DTC mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 25 – 35% eine deutlich schlechtere Prognose auf.

Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome treten mit einer Häufigkeit von < 10% aller Schilddrüsenkarzinome vorrangig jenseits der 5. Lebensdekade auf. Charakteristischerweise lässt sich im Tumor kein Thyreoglobulin nachweisen. Die Prognose ist mit einem durchschnittlichen Überleben von weniger als 12 Monaten nach Diagnosestellung extrem schlecht.

Von parafollikulären C-Zellen ausgehende Schilddrüsenkarzinome

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) sind amyloidreiche Tumoren, die entsprechend ihrem Ursprung aus den parafollikulären C-Zellen, auch C-Zell-Karzinome genannt werden.

Die Tumoren können in der sporadischen Form (75%) oder familiär gehäuft (25%, siehe Hintergrundbox) auftreten.

► **Das familiäre MTC entwickelt sich meistens multizentrisch aus einer als Präkanzerose anzusehenden neoplastischen C-Zell-Hyperplasie.**

Tabelle 2

Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren (WHO 2004)

Einteilung	Tumoren
Schilddrüsenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> ■ papilläres Karzinom ■ follikuläres Karzinom ■ gering differenziertes Karzinom ■ undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom ■ Plattenepithelkarzinom ■ Mukodermoidkarzinom ■ sklerosierendes Mukodermoidkarzinom mit Eosinophilie ■ muzinöses Karzinom ■ medulläres Karzinom ■ gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom ■ Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung ■ Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung
Schilddrüsenadenom und verwandte Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> ■ follikuläres Adenom ■ hyalinisierender trabekulärer Tumor
andere Schilddrüsentumoren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Teratom ■ primäres Lymphom und Plasmozytom ■ ektopisches Thymom ■ Angiosarkom ■ Tumoren der glatten Muskulatur ■ periphere Nervenscheidentumoren ■ Paragangliom ■ solitärer fibröser Tumor ■ Tumor der follikulären dentrischen Zellen ■ Langerhans-Zell-Histiozytose ■ Metastasen

Hintergrund

Formvarianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms

Bei dem PTC wird neben dem konventionellen Typ eine Vielzahl weiterer Formvarianten mit zum Teil unterschiedlicher prognostischer Relevanz unterschieden.

Von besonderer chirurgisch-therapeutischer Bedeutung ist das **Mikrokarzinom**, welches sowohl uni- als auch multifokal auftreten kann. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um einen Tumor mit einem Durchmesser von nicht mehr als 1 cm (bei Multizentrität Durchmesser des größten Tumors). Der weitaus größte Anteil der Mikrokarzinome weist jedoch eine Größe von nur einigen Millimetern auf (Abb. 1).

Die meisten Mikrokarzinome zeichnen sich durch eine besonders gute Prognose aus.

Bei etwa 20% der Mikrokarzinome treten *lymphogene Metastasen* auf. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Tumoren um eine Entität mit einer eigenständigen biologischen Virulenz.

Aufgrund des häufig aggressiveren Wachstumsverhaltens einhergehend mit einer schlechteren Prognose soll auch die **großzellige (Tall-Cell-) Variante** des PTC hervorgehoben werden.

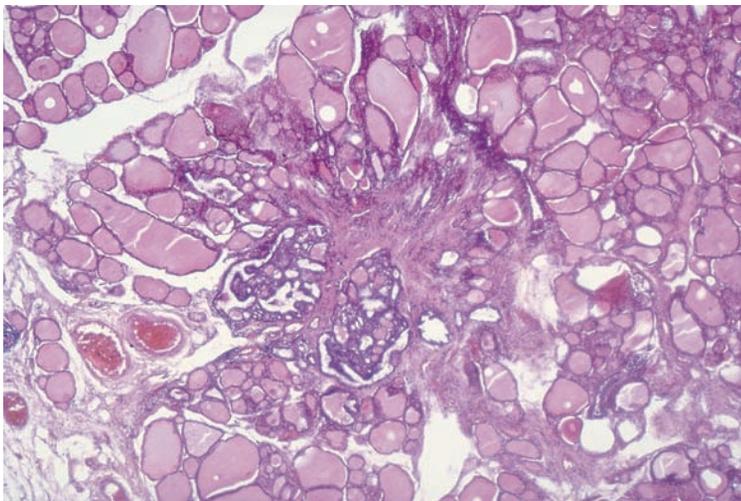


Abb. 1 ■ Histologisches Bild eines papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse (HE-Färbung, Vergrößerung 400 x).

Tabelle 3

Einteilung und Prognose		
Einteilung	Prognose	10-Jahres-Überlebensrate
differenzierte Karzinome (DTC)	sehr gut	
■ papilläres Karzinom (PTC)		ca. 93%
■ Mikrokarzinom		
■ Mikrokarzinom mit lymphogener Metastasierung		
■ großzellige (Tall-Cell-) Variante	schlechter	
■ follikuläres Karzinom (FTC)		85%
■ minimal-invasives FTC (gekapseltes follikuläres Karzinom)		80–90%
■ grob-invasives FTC		50%
■ onkozytäres FTC	schlechter	
■ C-Zell-Karzinom (MTC)	gut	75%
gering differenzierte Karzinome (PDTC)	deutlich schlechter	25–35%
undifferenzierte (anaplastische) Karzinome	extrem schlecht	Überleben meist weniger als 12 Monate

Hintergrund

Formvarianten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Unter den follikulären Karzinomen ist die Unterscheidung zwischen einem **minimal-invasiven FTC (gekapseltes follikuläres Karzinom)** und einem **grob-invasiven FTC** wegen der unterschiedlichen Aggressivität von prognostischer Bedeutung. Während die 10-Jahres-Überlebensrate bei der ersten Variante des FTC mit 80–90% angegeben wird, liegt sie bei dem grob-invasiven Tumor nur noch bei 50%. Durch eine schlechtere Prognose zeichnet sich im Vergleich zu anderen FTC auch die **onkozytäre Tumorvariante** aus.

Symptomatik und diagnostisches Vorgehen

Verdachtsdiagnose

Klinisch relevante **Symptome** treten hauptsächlich in fortgeschritteneren Tumorstadien auf.

► **Eine spontan aufgetretene N.-recurrens-Parese ist als Zeichen für ein malignes Geschehen zu werten.**

Die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms wird häufig erst im Rahmen einer Operation wegen einer Struma nodosa gestellt. Gelegentlich wird ein Schilddrüsenkarzinom anlässlich der Abklärung eines Schilddrüsenknotens diagnostiziert oder nach Punktion bzw. Entfernung eines auffälligen zervikalen Lymphknotens.

Klinische Untersuchung: Als suspekt gelten solitäre, schnell wachsende, derbe oder nicht verschiebliche Knoten (Abb. 2).

Bildgebende Diagnostik: Als *sonographische Hinweise* auf Malignität gelten Echoarmut, unregelmäßige Begrenzung, verstärkte Gefäßversorgung und Mikroverkalkungen. Im *Szintigramm* entspricht ein maligner Knoten meistens einem Areal herabgesetzter oder fehlender Radionuklidaufnahme (Abb. 3).

Labor: Die immunhistochemische Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms basiert auf dem Nachweis von *Calcitonin*, welches von den Tumorzellen synthetisiert und sezerniert wird. In unklaren Fällen kann die Diagnose durch die Bestimmung des *karzinoembryonalen Antigens* (CEA) und *Chromogranin A* gesichert werden.



Abb. 2 ■ Rezidiv eines Schilddrüsenkarzinoms nach vorausgegangener Operation. Bei der 75-jährigen Patientin manifestierte sich 15 Jahre nach einer Schilddrüsenoperation wegen einer nodösen Struma ein derber, schlecht verschieblicher und infiltrierend wachsender Knoten. Bereits der klinische Befund war dringend malignitätssuspekt. Es erfolgte eine Restthyreoidektomie und Lymphadenektomie im zentralen Kompartiment. Histologisch handelte es sich um ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom.

► **Es wird empfohlen, die Calcitonin-Bestimmung großzügig in die Diagnostik von Schilddrüsenknoten aufzunehmen, da dadurch die Rate an frühzeitig diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinomen gesteigert werden kann.**

Mit Ausnahme des Calcitonins stehen keine *Tumormarker* zur Verfügung.

Genetische Analyse: Bei etwa 5% der Patienten mit einem MEN 2A oder FMTC (siehe Hintergrundbox „Besondere Aspekte des familiären medullären Karzinoms“) und bei bis zu 50% der Patienten mit einem MEN 2B handelt es sich um Indexfälle von noch nicht identifizierten FMTC-/MEN-2-Familien.

► **Hieraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass generell bei allen Patienten mit einem MTC die genetische Analyse zum Nachweis von RET-Protoonkogen-Mutationen durchgeführt werden sollte.**

Diagnosesicherung

Stellt sich ein Schilddrüsenknoten in der Bildgebung als suspekt dar oder besteht bereits klinischer Malignitätsverdacht, sollte eine **Feinnadelpunktion** mit anschließender **zytologischer Untersuchung** (FNA) erfolgen.

Die FNA-Befunde „abklärungsbedürftig“, „verdächtig“ und „follikuläre Neoplasie“ müssen durch eine **histologische Untersuchung** weiter abgeklärt werden.

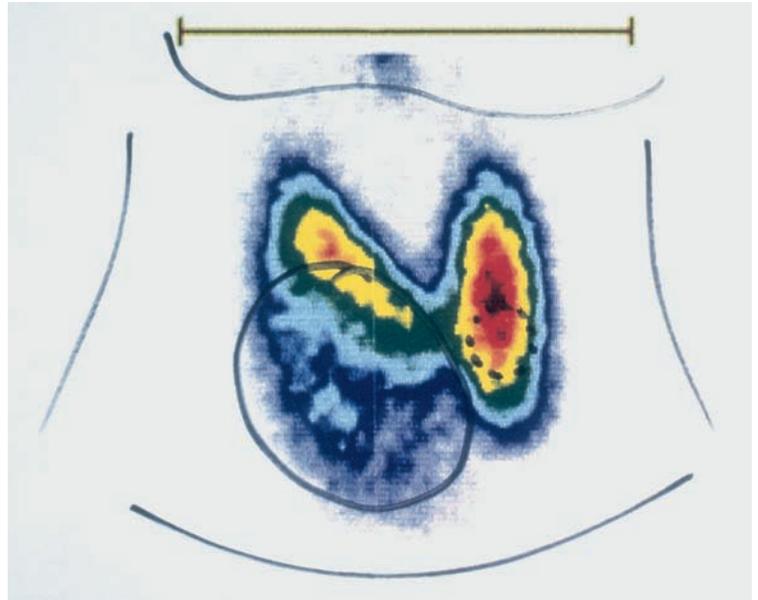


Abb. 3 ■ Schilddrüsenszintigramm mit Darstellung eines 5 cm großen kalten Knotens im rechten Lappen.

Tabelle 4

Manifestationsformen des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms	
Phänotyp	medulläres Schilddrüsenkarzinom kombiniert mit ...
MEN Typ 2 A	meist bilateralen Phäochromozytomen, Hyperplasie oder Adenomen der Nebenschilddrüsen
MEN Typ 2 B	bilateralen Phäochromozytomen, intestinaler Ganglioneuromatose, marfanoidem Habitus
familiäres MTC	(das Schilddrüsenkarzinom tritt bei dieser Form isoliert auf)

Hinter dem Befund einer follikulären Neoplasie kann sich sowohl ein Adenom als auch ein FTC verbergen. Der Nachweis der für ein Karzinom beweisenden kapsulären und/oder vaskulären Invasion kann nur im Rahmen einer histologischen Untersuchung erbracht werden.

► **Aus operationstaktischen Gründen sind für den Chirurgen bereits präoperativ vorliegende Hinweise auf ein Schilddrüsenkarzinom von besonderer Bedeutung, da in einem solchen Fall schon die primäre Operation als onkologischer Eingriff geplant werden kann.**

OP-Planung

Die Checkliste fasst die Untersuchungen zusammen, die vor einer Operation durchgeführt werden sollten.

Checkliste

Notwendige Diagnostik vor dem Primäreingriff

Untersuchungsmethode	Frage
<input type="checkbox"/> Anamnese	Wachstumsgeschwindigkeit des Knotens, familiäre Häufung (MTC/MEN 2, papilläres Schilddrüsenkarzinom), allgemeine Symptome (z. B. Diarrhö bei MTC/MEN 2)
<input type="checkbox"/> klinische Untersuchung	Konsistenz, Verschieblichkeit des Knotens, auffällige zervikale Lymphknoten, Heiserkeit (Hinweis auf organüberschreitendes Wachstum), arterieller Bluthochdruck (MEN 2)
<input type="checkbox"/> Sonographie des Halses	Größe, Echogenität (echoarm) und Durchblutung (gesteigert) des Knotens, Lymphknotenstationen
<input type="checkbox"/> Schilddrüsen-szintigraphie	Minderspeicherung des Knotens (s. Abb. 3)
<input type="checkbox"/> Feinnadelpunktionszytologie	Malignität, follikuläre Neoplasie
<input type="checkbox"/> TSH, fT3, fT4	Schilddrüsenfunktion
<input type="checkbox"/> Serum-Calcium, Calcitonin	Hyperparathyreoidismus (MEN 2) Calcitonin > 10 pg/ml, >100 pg/ml nach Pentagastrin-Test (MTC/MEN 2)
<input type="checkbox"/> Röntgen-Thorax	Lungenmetastasen
<input type="checkbox"/> Laryngoskopie	Stimmbandfunktion

Weitere bildgebende Diagnostik (Magnetresonanztomographie, Positronenemissionstomographie) ist der Eingriffsplanung bei Tumorrezidiv vorbehalten und ggf. bei Verdacht auf organüberschreitendes Tumorwachstum gerechtfertigt.

Therapeutisches Vorgehen

Indikationsstellung

■ Differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzellursprung

Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie stellt die *(totale) Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion im zentralen Kompartiment* den Regeleingriff bei präoperativ oder im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung **gesicherter Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms** dar (Abb. 5).

Wird ein **Karzinomverdacht** bereits präoperativ geäußert oder beim Vorliegen des zytologischen Befundes einer follikulären Neoplasie, wird im ersten Schritt der knotentragende Schilddrüsenlappen komplett entfernt (*ipsilaterale Hemithyreoidektomie*) und bei Bestätigung der Diagnose eines Karzinoms der Eingriff durch die Entfernung des noch verbleibenden Schilddrüsenlappens und Lymphadenektomie im zentralen Kompartiment komplettiert.

Hintergrund

Besondere Aspekte des familiären medullären Karzinoms

Einteilung

Das familiäre MTC tritt mit einem autosomal-dominanten Erbgang und fast 100%iger Penetranz als einzige maligne Komponente im Rahmen des Syndroms der **multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2** (MEN 2) auf (Tab. 4).

Das MEN 2 umfasst den Phänotyp eines *MEN-2A-Syndroms*, bei dem das MTC mit dem Auftreten von meist bilateralen Phäochromozytomen sowie Hyperplasie oder Adenomen der Nebenschilddrüsen vergesellschaftet ist.

Als *MEN 2B* wird die syndromale Manifestation von MTC, bilateralen Phäochromozytomen, intestinaler Ganglioneuromatose sowie marfanoidem Habitus bezeichnet.

Bei der dritten Manifestationsform des **familiären MTC** (FMTC) tritt einzig das MTC klinisch zutage.

Genetische Veränderungen

Ursächlich für das **MEN 2** ist eine Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen, lokalisiert auf dem chromosomalen Abschnitt 10q11.2

(Abb. 4). Bei diesem Protoonkogen handelt es sich um eine membranständige Thyrosinkinase, bei der es abhängig vom Ort der Mutation zu einer konstitutiven Aktivierung oder Veränderung der Substratspezifität kommt. In etwa 98% aller MEN-2-Fälle lässt sich eine Punktmutation im RET-Protoonkogen nachweisen. Umfangreiche Studien über die letzten Jahre haben gezeigt, dass RET-Mutationen mit einer engen Genotyp-Phänotyp-Korrelation einhergehen. Diese erlaubt uns heute, den Patienten mit einem MEN-2-Syndrom ein individualisiertes, auf der spezifischen Mutation basierendes Therapiekonzept anzubieten.

Für das **MEN 2A** und **FMTC** sind Mutationen in den für den extrazellulären Bereich der Rezeptor-Thyrosinkinase-kodierenden Exons 10 und 11 typisch. Hierbei weisen 80–85% der MEN-2A-Patienten und etwa ein Drittel der Patienten mit einem FMTC Mutationen im Codon 634 (Exon 11) auf. Mutationen im Exon 13 und 14 sind eher selten und korrelieren mit dem Phänotyp eines FMTC oder eines MEN-2A-Syndroms.

Typischerweise gehen Mutationen in den Exons 13 und 14 mit einem verspäteten Auftreten des MTC einher.

Beim **MEN 2B** liegt fast immer eine Mutation im Codon 918 (Exon 16) vor.

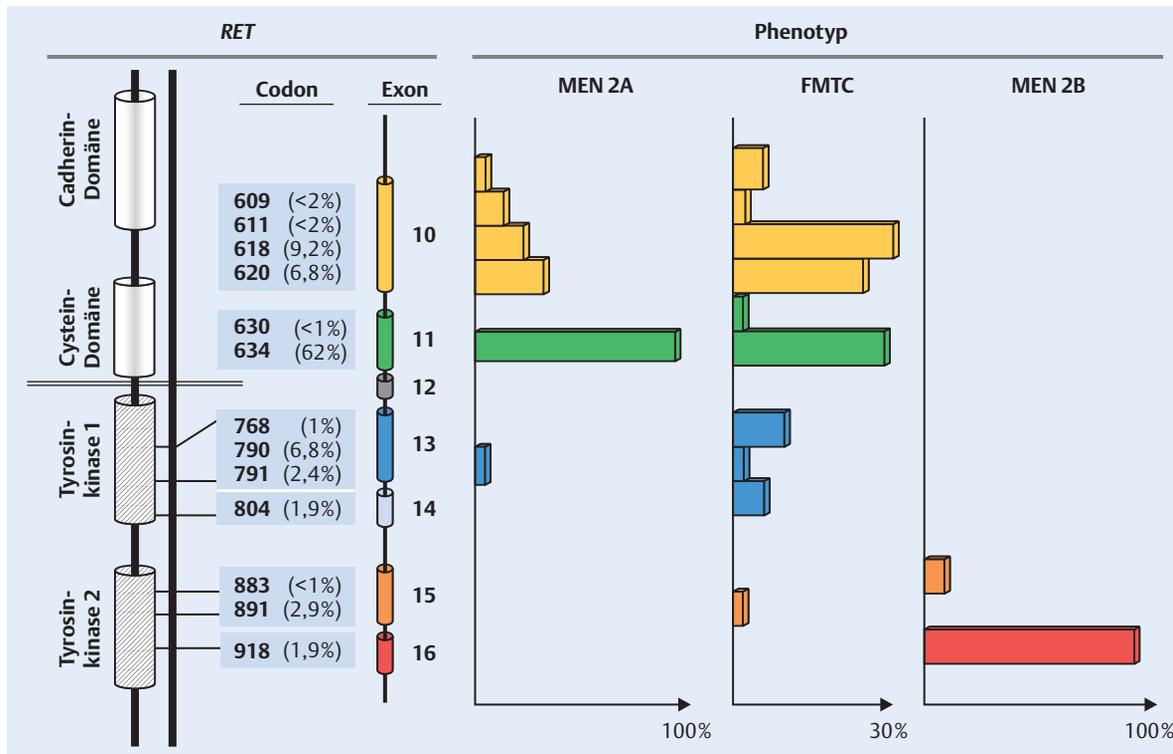


Abb. 4 ■ RET-Onkogen. Dargestellt ist die Assoziation von Genotyp (betroffenes Codon) und Phenotyp (MEN 2A, MEN 2B, FMTC) bei RET-Mutationen. Die drei Balkendiagramme spiegeln die relative Häufigkeit der RET-Mutation innerhalb der verschiedenen MEN2/FMTC-Phenotypen wieder. In Klammern ist die relative Verteilung der verschiedenen RET-Mutationen angegeben.

Tabelle 5

TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms (Kurzfassung)

pTN	TNM 1997	TNM 2002
pT1	≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse	a ≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse b 1–2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
pT2	< 1–4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse	> 2–4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
pT3	> 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse	a > 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse b jeder Tumor mit minimaler Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
pT4	jeder Tumor mit Ausbreitung jenseits der SD	a subkutane Ausbreitung, Infiltration von Larynx, Trachea, Ösophagus und/oder N. recurrens b Einbruch in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße und/oder A. carotis
nur undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome:		
		a begrenzt auf die Schilddrüse b Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel
pN1	a ipsilaterale Halslymphknotenmetastasen b bilaterale, zentrale, kontralaterale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen	a Halslymphknotenmetastasen (zentral) b unilaterale, bilaterale, kontralaterale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen

Eine Aktualisierung der geltenden chirurgischen Leitlinien erscheint unter der Berücksichtigung der letzten TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 und der aktuellen Erkenntnisse zum Metastasierungsverhalten von Schilddrüsenkarzinomen dringend angebracht. Dabei müssen besonders Therapieempfehlungen zum früheren pT1- und pT4-Stadium geprüft werden.



Abb. 5 ■ Makroskopisches Präparat eines Schilddrüsenkarzinoms mit Lymphknoten aus dem zentralen Kompartiment.

Ist bereits **initial eine Thyreoidektomie geplant**, soll die Schilddrüsenentfernung im Sinne einer *En-bloc-Resektion* mit dem Lymphknotengewebe des zentralen Kompartiments und bei organüberschreitenden Tumoren auch der geraden Halsmuskulatur erfolgen.

Bei **fehlendem prä- oder intraoperativem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen** in den lateralen Kompartiments ist eine prophylaktische Lymphadenektomie in diesem Bereich nicht erforderlich.

Wird nach einer partiellen Schilddrüsenresektion ein **solitäres differenziertes Mikrokarzinom** gefunden, ist bei fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen und unter der Voraussetzung einer kompletten Tumorentfernung eine Nachresektion nicht erforderlich. In diesen Fällen wird postoperativ auch keine Radioiodtherapie durchgeführt.

Bei **anderen anlässlich der postoperativen histologischen Aufarbeitung zufällig diagnostizierten Karzinomen** ist eine Nachresektion erforderlich. Diese erfolgt entweder innerhalb der ersten 24–48 h nach der Primäroperation oder 6–8 Wochen später.

► **Eine mehrwöchige Latenzphase zwischen der Primär- und der Komplettierungsoperation ist aus onkologischen Gründen vertretbar und ermöglicht für den Reeingriff günstigere lokale Gewebebeschaffenheit.**

OP-Schritte

Schonung von *N. laryngeus recurrens*, *N. laryngeus sup.* und Nebenschilddrüsen

Nach Freilegung der Schilddrüsenkapsel wird zunächst der ***N. laryngeus recurrens*** (NLR) aufgesucht. Dies geschieht gewöhnlich kaudal des unteren Schilddrüsenpols im Bereich der ösophagotrachealen Rinne. Die Präparation setzt sich unter Sichtschonung des Nervs und der begleitenden sehr feinen *Vasa nervorum* bis zu seiner Einmündung in die Kehlkopf wand fort.

► **Cave. Der Verlauf des *N. recurrens* ist mit nahezu 30 verschiedenen topografischen Variationen sehr variabel.**

Einem erhöhten Verletzungsrisiko ist er ausgesetzt

- in der Nachbarschaft der *A. thyroidea inferior*, insbesondere wenn er zwischen ihren Ästen verläuft und
- weiter kranial auf Höhe des *Lig. suspensorium posterolaterale Berry*, einer Gewebsverdichtung zwischen der hinteren Schilddrüsenkapsel, dem Ringknorpel und den oberen Trachealringen.

Tipp: Um eine Verletzung des Nervs zu vermeiden, sollten die in die Schilddrüse einstrahlenden Gefäße möglichst kapselnah abgesetzt werden. Die Benutzung einer Lupenbrille und ein intraoperatives Neuromonitoring kann die Darstellung und Schonung des *N. recurrens* erleichtern.

► **Cave. In 0,6–0,8% wird ein nicht rekurrender Verlauf des *N. laryngeus inferior* beschrieben.**

Diese Verlaufsvariante, die immer auch mit dem Vorliegen einer *A. lusoria* (Abgangs anomalie der *A. subclavia dextra*, die aus der Aorta descendens statt aus dem *Truncus brachiocephalicus* hervorgeht und einen retrotrachealen aberranten Verlauf nimmt) vergesellschaftet ist, betrifft fast ausschließlich nur die rechte Seite.

Bei der Präparation der oberen Schilddrüsenpole muss der ***N. laryngeus superior*** beachtet werden, welcher mit seinem äußeren, motorischen Ast den *M. cricothyroideus* versorgt und mit dem inneren, sensiblen Ast durch die *Membrana thyrohyoidea* zieht und die Kehlkopfschleimhaut innerviert.

Zur Schonung der **Nebenschilddrüsen** müssen sowohl eine direkte Schädigung als auch eine Unterbrechung der Blutversorgung vermieden werden.

Tipp: Erscheint die Durchblutung einer Nebenschilddrüse gefährdet, wird diese in millimeterkleine Fragmente geschnitten und in den *M. sternocleidomastoideus* autotransplantiert.

Der **Operationsbericht** soll Angaben zu anatomisch-topografischen Besonderheiten und präparatorischen Schritten sowohl im Bezug auf den *N. recurrens* als auch auf die Nebenschilddrüsen beinhalten.



Abb. 6 ■ Algorithmus bei Verdacht auf ein hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom.

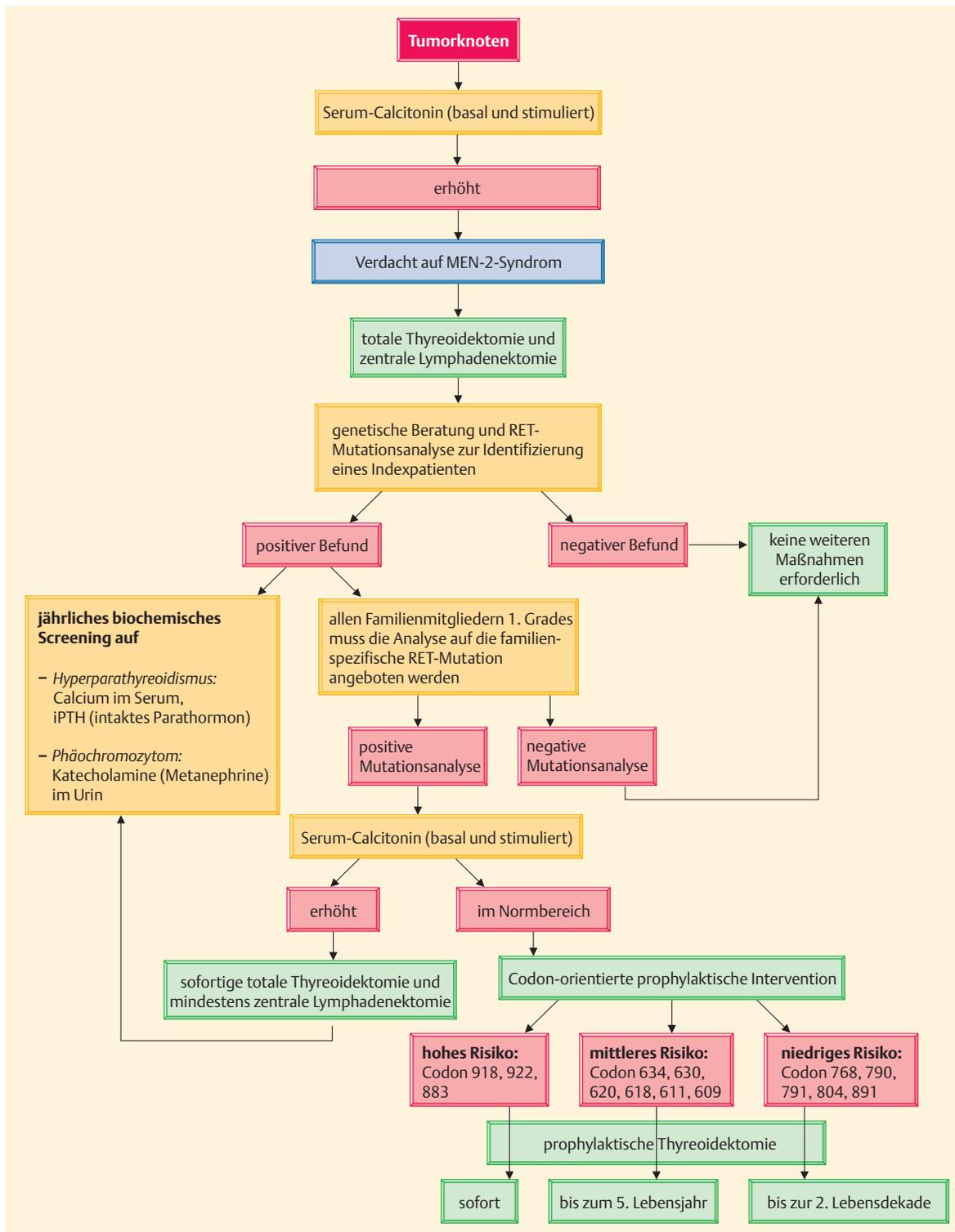
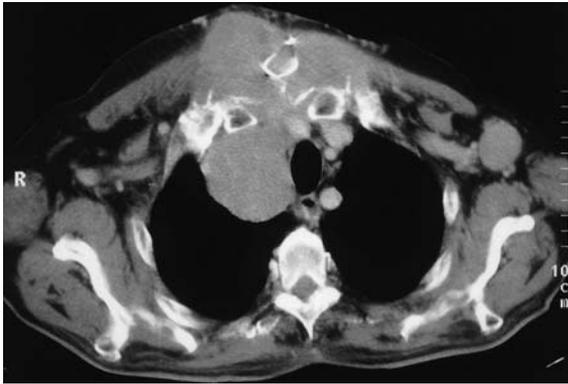


Abb. 7 ■ **CT eines anaplastischen Karzinoms.** Der Tumor wächst exophytisch und infiltriert breitflächig das Sternum, die Sternavikulargelenke und das vordere Mediastinum.



Bei **organüberschreitenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen** sind bei Invasion von Nachbarstrukturen multiviszerale Resektionen gerechtfertigt, wenn dadurch der Tumor im Gesunden entfernt werden kann.

■ *Von parafollikulären C-Zellen ausgehende differenzierte Schilddrüsenkarzinome*

Bei Vorliegen eines **sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinoms** erfolgt unabhängig von der Primärtumorgröße eine Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie im zervikozentralen und beiden zervikolateralen Kompart-

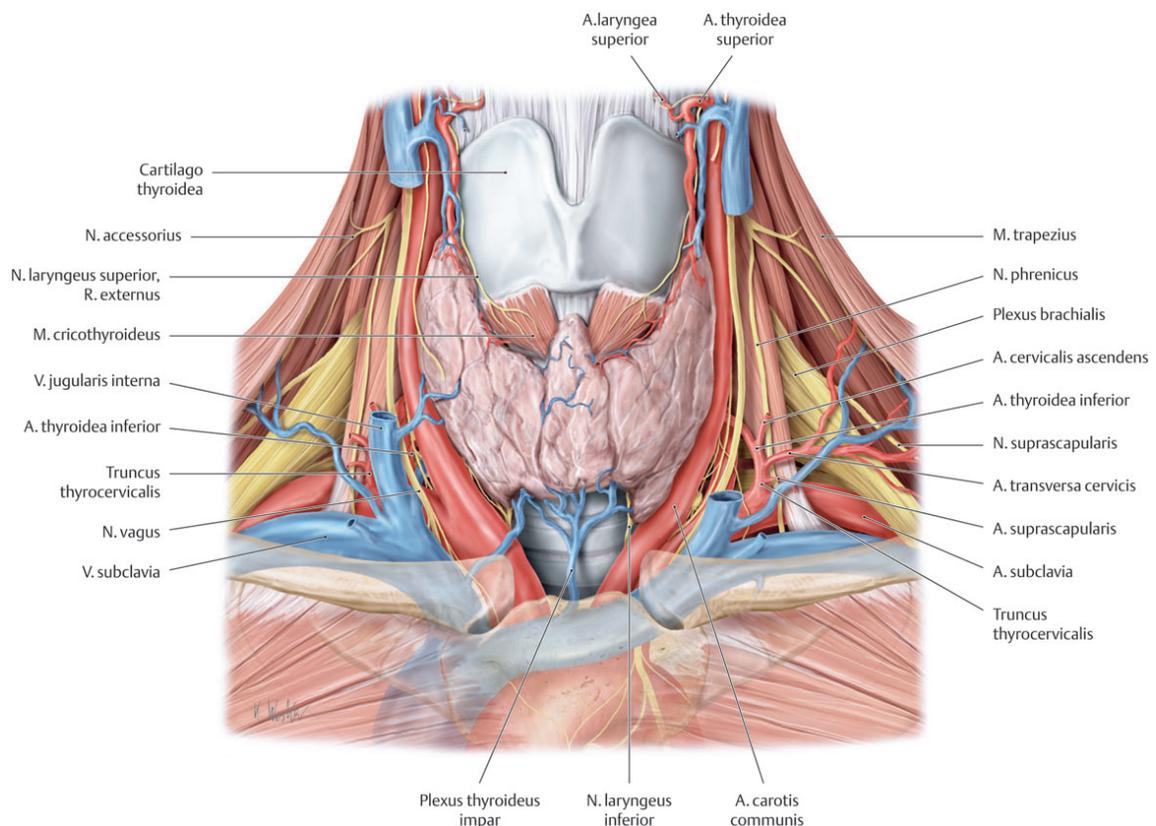
ments (Abb. 6). Wird die Diagnose eines sporadischen MTC erst postoperativ gestellt, muss unter der Voraussetzung eines normalen basalen und stimulierten Serum-Calcitonins eine Nachresektion nicht zwangsläufig erfolgen.

Auch für das klinisch manifeste **hereditäre MTC** gelten als Standardverfahren die komplette Schilddrüsenentfernung und eine systematische Lymphadenektomie in allen drei zervikalen Kompartments. Eine nur zentrale und ipsilaterale Lymphadenektomie ist bei einer Primärtumorgröße von < 10 mm vertretbar.

Für **klinisch noch unauffällige Genträger** eines **MEN2-/FMTC-Syndroms** wird eine an den Calcitonin-Spiegel und die vorliegende RET-Mutation angepasste Vorgehensweise empfohlen:

- Bei pathologischem basalen und Pentagastrin-stimulierten Calcitonin sollte eine Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie unabhängig von dem Alter und der Art der Mutation baldmöglichst erfolgen.
- Befindet sich der stimulierte Calcitonin-Wert noch im Normbereich, richtet sich der Operationszeitpunkt nach der Virulenz der RET-Mutation:
 - beim Hochrisikoprofil soll die Operation bereits innerhalb der ersten Lebensmonate erfolgen,

Abb. 8 ■ **Tiefe vordere Halsregion mit Schilddrüse.** Ansicht von ventral. Der Verlauf folgender Leitungsbahnen durch die obere Thoraxapertur ist gut sichtbar: A. carotis communis, A. subclavia, V. subclavia, V. jugularis interna, Plexus thyroideus impar, N. vagus, N. phrenicus, N. laryngeus recurrens. Man erkennt, dass es bei Vergrößerungen der Schilddrüse an ihrem unteren Pol bei der retrosternalen Struma zum Druck auf die Leitungsbahnen in der oberen Thoraxapertur kommen kann (Quelle: Schünke et al. Prometheus – Hals und Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005).



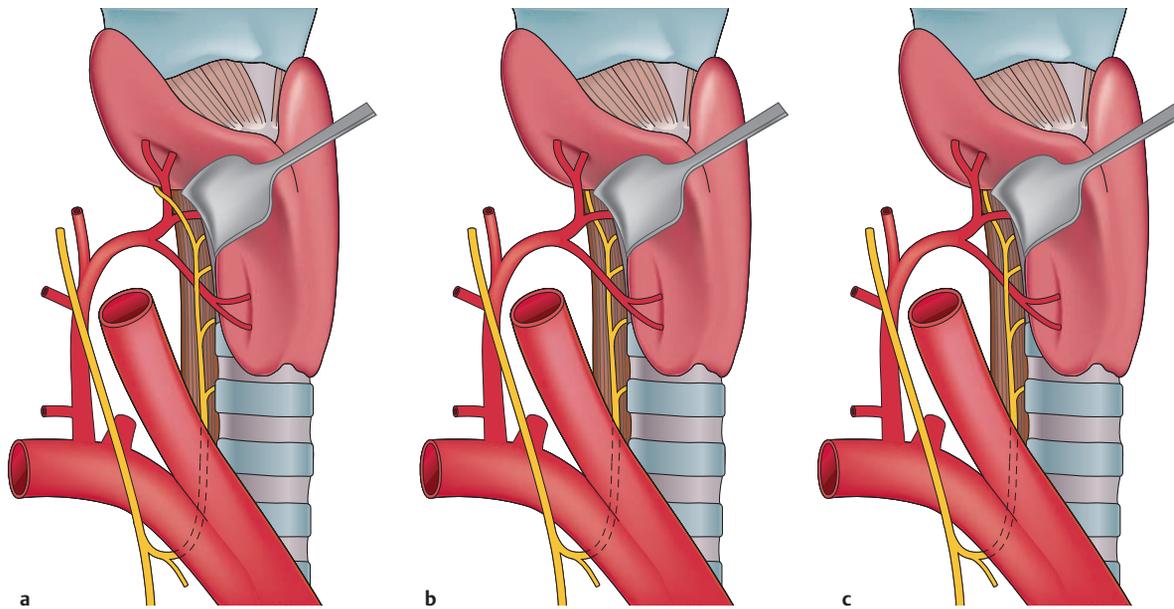


Abb. 9 a bis c ■ **Schilddrüsen-nahe Verlaufsvarianten des N. laryngeus recurrens.** Der Nerv bzw. seine Äste liegt in enger Beziehung zur A. thyroidea inf. Er kann vor (a), hinter (b) oder teils vor, teils hinter deren Ästen verlaufen (c) (nach: Siewert et al. Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie. Heidelberg: Springer Verlag).

- beim mittleren Risiko soll der Eingriff bis zum 5. Lebensjahr erfolgt sein und
- bei Vorliegen einer Mutation, die mit einem niedrigen Risiko einhergeht, kann die Thyreoidektomie bis in die zweite Lebensdekade hinausgezögert werden.

■ Gering oder undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome

Die chirurgische Therapie der gering differenzierten oder undifferenzierten, **noch auf die Schilddrüse begrenzten Karzinome** entspricht der Vorgehensweise beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (s. o.). Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie ist zu empfehlen.

Ist ein **organüberschreitendes Wachstum** nachweisbar (Abb. 7), wird der Patient nach histologischer Diagnose-sicherung einem multimodalen Therapie-konzept zugeführt.

Chirurgische Anatomie

Gute Kenntnisse der zervikalen anatomischen Gegebenheiten sind eine Grundvoraussetzung für eine onkologisch adäquate und komplikationsarme Schilddrüsenoperation.

Besondere Aufmerksamkeit ist dem **N. laryngeus recurrens** zu schenken, da er alle Kehlkopfmuskeln (außer dem M. cricothyroideus) innerviert (Abb. 8 – 10): Bei einseitiger Verletzung („Rekurrensparese“) resultiert eine Heiserkeit, bei beidseitiger Verletzung Atemnot mit (inspiratorischem) Stridor bis hin zur Intubationspflicht.

Bei Schädigungen des **N. laryngeus superior** kann ein Tonusverlust der Stimmlippen auftreten mit daraus resultierender Unfähigkeit, höhere Töne zu erzeugen.

Mit dem Ziel, einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu vermeiden, erfordern auch die **Nebenschilddrüsen** eine besondere präparatorische Beachtung.

Unter Berücksichtigung der Einteilung der lokoregionären Lymphknotengruppen und der anatomischen Gren-

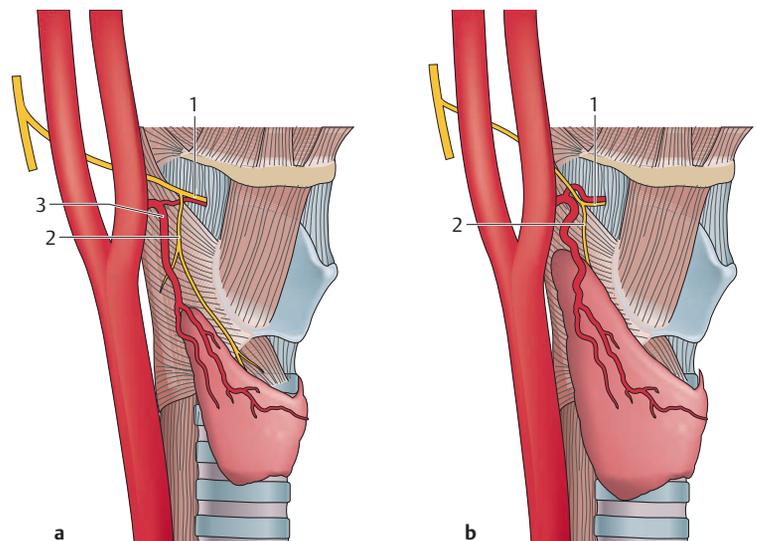


Abb. 10 a und b ■ 1. Ramus internus nervus laryngeus superioris, 2. Ramus externus nervus laryngeus superioris, 3. A. thyroidea superior. Der in etwa 15% schilddrüsen-nah verlaufende R. externus nervus laryngeus sup. kann durch kapsel-nah Ligatur der oberen Polgefäße geschont werden (nach: Siewert et al. Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie. Heidelberg: Springer Verlag).

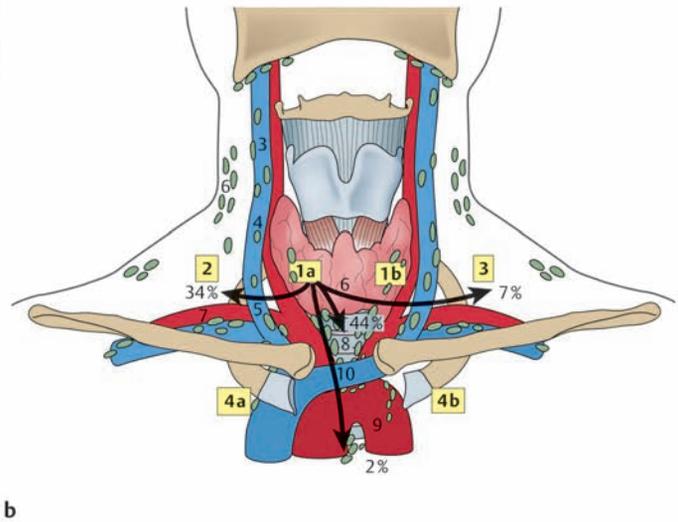
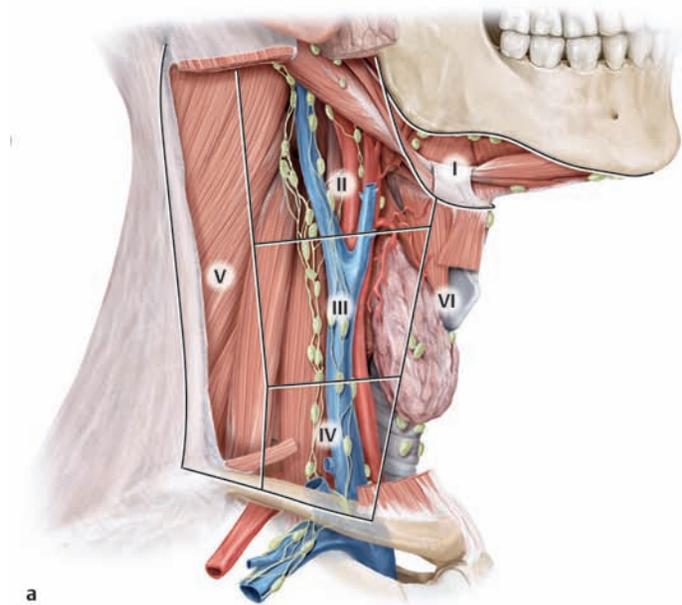


Abb. 11 a und b ■ a Lymphknotenstationen.

- I NII. submentales und submandibulares,
- II–IV Gruppe der tiefen seitlichen Lymphknoten entlang der V. jugularis interna (NII. jugularis laterales):
 - II NII. cervicales profundi (obere laterale Gruppe),
 - III NII. cervicales profundi (mittlere laterale Gruppe)
 - IV NII. cervicales profundi (untere laterale Gruppe)
- V NII. tritoni cervicalis posterioris,
- VI NII. cervicales anteriores (vordere Halslymphknotengruppe).

b Darstellung der zervikozentralen (1 a, 1 b), zervikolateralen (2, 3) und mediastinalen (4 a, 4 b) Kompartements mit Angabe der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Prozent.

Tabelle 6

Chirurgisch relevante Lymphknotengruppen	
3 lokoregionäre Lymphknotenstationen	4 chirurgisch relevante Kompartments
zervikozentrale Lymphknotenstation	zervikozentrales Kompartment
zervikolaterale Lymphknotenstation	ipsilateral-zervikolaterales Kompartiment kontralateral-zervikolaterales Kompartiment
obere mediastinale Lymphknotenstation	mediastinal-infrabrachiozephalales Kompartiment

Nachsorge

Differenzierte Karzinome

4–6 Wochen nach der Thyreoidektomie wegen eines DTC wird nach dem Radioiodtest eine **Radioiodtherapie** durchgeführt. Diese hat zum Ziel, das evtl. noch vorhandene restliche Schilddrüsengewebe zu abladieren. Das **Posttherapieszintigramm** liefert Informationen zum definitiven Tumorstaging. Nach Abschluss der Radioiodtherapie wird eine **TSH-angepasste Levothyroxinsubstitution** begonnen.

zen wurden **vier Kompartments** definiert (Tab. 4). Für die Mehrzahl der papillären und medullären Schilddrüsenkarzinome gilt, dass deren Lymphknotenmetastasen vorrangig in dem zervikozentralen (44%) und dem ipsilateral-zervikolateralen (34%) Kompartiment zu erwarten sind (Abb. 11).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andrea Frilling
 Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55
 45122 Essen
 Telefon: 0201/723 1111
 Fax: 0201/723 5946
 E-Mail: andrea.frilling@uk-essen.de



CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Bitte schicken Sie uns die entsprechenden Lösungsbuchstaben. Jeweils eine Antwort ist richtig. Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

Welche Aussage zum operativen Vorgehen beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist nicht richtig?

1

- A Wird die Diagnose eines sporadischen MTC erst postoperativ gestellt, muss unter der Voraussetzung eines normalen basalen und stimulierten Serum-Calcitonins eine Nachresektion nicht zwangsläufig erfolgen.
- B Eine nur zentrale und ipsilaterale Lymphadenektomie ist bei einer Primärtumorgroße von < 10 mm vertretbar.
- C Bei pathologischem Pentagastrin-stimulierten Calcitonin, aber normalem basalem Spiegel muss die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung alle 3 Monate erfolgen. Eine Thyreoidektomie ist nicht erforderlich.
- D Bei Genträgern mit bekannter *RET*-Mutation sollte die Codon adaptierte, Risiko orientierte Intervention erfolgen.
- E Bei einem Genträger mit einer Keimbahnmutation im Codon 918 sollte die Thyreoidektomie bereits im 1. Lebensjahr erfolgen.

Welche Satzkombination ist richtig? Gemäß der neuen TNM-Klassifikation von 2002

2

- A werden Schilddrüsenkarzinome mit einem Durchmesser zwischen 1 und 4 cm als pT2 klassifiziert.
- B wird das frühere pT4-Tumorstadium in ein pT4a- und ein pT4b-Stadium unterteilt.
- C ergeben sich besonders im Bezug auf die Lymphknotenmetastaseneinteilung wesentliche Änderungen.
- D ergeben sich hinsichtlich des pT1 Tumorstadiums keine Änderungen.
- E werden auch anaplastische Schilddrüsenkarzinome in T1 – T4-Stadien eingeteilt.

Welche Antwort ist richtig? Bei folgenden Befunden muss bei Vorliegen eines Schilddrüsenknotens ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom in Erwägung gezogen werden:

3

- A arterielle Hypertonie oder Hyperkalzämie
- B Hinweis auf ein autonomes Adenom in der Szintigraphie
- C Calcitonin von 835 pg/ml nach Pentagastrin-Stimulation
- D chronische Durchfälle
- E Echoarmut und Mikroverkalkungen im Ultraschall

Welche Antwort ist richtig? Kennzeichnend für das anaplastische Karzinom ist:

4

- A Die Inzidenz von anaplastischen Karzinomen liegt weltweit ähnlich hoch wie für die follikulären Schilddrüsenkarzinome.
- B Dank der Fortschritte der adjuvanten Therapie wird heute eine mediane 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% erreicht.
- C Das anaplastische Karzinom betrifft vor allem alte Patienten über 60 Jahre oder junge Patienten unter 20 Jahre.
- D Entgegen den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen produzieren die anaplastischen Karzinome kein Thyreoglobulin.
- E Die anaplastischen Karzinome sind durch das häufige Auftreten von BRAF und Ras Mutationen gekennzeichnet.

Welche Antwort ist richtig?
Bei einem 25jährigen Patienten sind in der Szintigraphie mehrere kalte Knoten in beiden Schilddrüsenlappen festgestellt worden. Sonographisch werden diese als echoarm beschrieben. Bei der Verdachtsdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms ist die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) differenzialdiagnostisch abzugrenzen. Welche Aussage trifft zu:

5

- A Das multizentrische Auftreten von kalten Knoten ist typisch für das sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinom.
- B Das Alter des Patienten schließt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom aus.
- C Eine Serum-Calcitonin-Bestimmung ist bei dem oben genannten Befund zu empfehlen.
- D Die Prognose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ist allgemein mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von unter 30% anzugeben.
- E Die Behandlung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms beinhaltet eine Thyreoidektomie und postoperative Radioiodtherapie.

Welche Aussage zum Nervus laryngeus recurrens (NRL) ist nicht richtig?

6

- A Der Verlauf des NRL ist hochvariabel.
- B Der NRL teilt sich etwa 1 cm vor Eintritt in den Kehlkopf häufig in einen ventralen und dorsalen Ast auf.
- C In unter 1 % wird ein nicht rekurrierender Verlauf des Nervus laryngeus inferior beschrieben. Diese Verlaufsvariante geht immer auch mit dem Vorliegen einer Arteria lusoria einher.
- D Eine Verletzung des Nervus laryngeus superior hat keine Auswirkung auf die Stimmfunktion, da dieser Nerv rein sensible Fasern enthält.
- E Ein erhöhtes Verletzungsrisiko besteht insbesondere im Bereich der A. thyroidea inferior und weiter kranial auf Höhe des Ligamentum Berry.

Welche Aussage zu den lokoregionären Lymphknoten der Schilddrüse ist richtig?

7

- A In etwa 44% der papillären und medullären Schilddrüsenkarzinome sind bei der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen im zervikozentralen Kompartiment nachweisbar.
- B Die lokoregionären Lymphknoten werden in drei Kompartments eingeteilt; das zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinal-infrabrachiocephale Kompartiment.
- C Die lokoregionären Lymphknoten werden den anterioren, posterioren und ventralen Lymphknotenstationen zugeordnet.
- D Die lokoregionären Lymphknoten werden grundsätzlich nur bei histologischem Nachweis einer Metastase entfernt.
- E Die lokoregionären Lymphknoten sollten durch Punktionsbiopsie im Rahmen der präoperativen Untersuchung abgeklärt werden.



**Welche Satzkombination ist richtig?
Entsprechend den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie**

8

- A** stellt die (totale) Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion im zentralen Kompartiment den Regeleingriff bei präoperativ oder im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung gesicherter Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms dar.
- B** stellt die Hemithyreoidektomie und Lymphknotendisektion im zentralen Kompartiment bei Nachweis eines Karzinoms den Regeleingriff bei präoperativ oder im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung gesicherter Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms dar.
- C** stellt die Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion im zentralen und ipsilateralen Kompartiment den Regeleingriff bei präoperativ oder im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung gesicherter Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms dar.
- D** stellt die ipsilaterale Hemithyreoidektomie und kontralaterale subtotale Lappenresektion sowie selektive Entfernung von vergrößerten Lymphknoten im zentralen Kompartiment den Regeleingriff bei präoperativ oder im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung gesicherter Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms dar.
- E** stellt die (totale) Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion im zentralen Kompartiment den Regeleingriff bei allen Patienten mit einem kalten Knoten und mindestens 2 weiteren klinischen Malignitätszeichen dar.

Welche Aussage zur Komplettierungsoperation bei Schilddrüsenkarzinomen trifft zu?

9

- A** Der histologische Nachweis eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms mit einer Größe unter 2 cm (pT1b) erfordert keine Komplettierungsthyreoidektomie, wenn bereits eine ipsilaterale Hemithyreoidektomie erfolgt ist.
- B** Wird nach einer partiellen Schilddrüsenresektion ein solitäres differenziertes Mikrokarzinom gefunden, ist bei fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen und unter der Voraussetzung einer kompletten Tumorentfernung eine Nachresektion nicht erforderlich.
- C** Falls die Komplettierungsoperation nicht innerhalb von 24 Stunden durchgeführt wird, sollte die Operation während der nächsten 14 Tage erfolgen.
- D** Eine mehrwöchige Latenzphase zwischen der Primär- und der Komplettierungsoperation wird aus onkologischer Sicht kontrovers diskutiert.
- E** Die hohe Genauigkeit der präoperativen Diagnostik basierend auf hochauflösendem Ultraschall und Feinnadelbiopsie sowie der intraoperativen Schnellschnitt hat die Notwendigkeit von Komplettierungsoperationen praktisch eliminiert.

Welche der folgenden Regeln für die postoperative Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist nicht zutreffend?

10

- A** Der Serum-Thyreoglobulin-Wert weist eine hohe Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf ein Tumorrezidiv auf.
- B** Ziel der ersten Radioiodtherapie ist die Ablation von eventuell vorhandenem restlichen Schilddrüsenengewebe.
- C** Zur Nachbehandlung gehört die lebenslange Substitutionstherapie mit Levothyroxin in einer Dosierung, die eine Supprimierung des TSH erlaubt.
- D** Die Radioiodtherapie erfolgt etwa 4 bis 6 Wochen nach der Thyreoidektomie.
- E** Das Nachsorgeprogramm nach einer Thyreoidektomie wegen eines medullären Karzinoms beinhaltet regelmäßige Ganzkörperradioiodszintigramme.

Allgemein- und Viszeralchirurgie

up2date



6

6. Jahrgang
November 2011
Seiten 421-512

www.thieme.de/up2date

12
Monat
#Thieme

- Benigne Erkrankungen der Gallenblase und -wege
- Haut- und Weichgewebsinfektionen
- Ventilation und Perfusion der Lunge
- Händehygiene

Offizielles Fort- und
Weiterbildungsorgan



BDC



gms



ges



gls



glbs



glgs



glcs



glg



glu



glps



glts



glcs



glts



glot



gles



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo



glo

Jetzt bestellen auf froberg.de

Alle up2dates im Überblick

Offizielles Fort- und
Weiterbildungsorgan

Thieme