

Der lange Weg zum minimal-invasiven Standardverfahren

Stellenwert der Chirurgie beim Schilddrüsenkarzinom

Von der «abscheulichen», meist tödlich verlaufenden Operation hat sich die Chirurgie an der Schilddrüse zum minimal-invasiven Standardverfahren entwickelt. Sie stellt beim Schilddrüsenkarzinom nach wie vor den wichtigsten Therapieschritt dar. Sei es in Form des abschliessend heilenden Verfahrens oder in Vorbereitung auf eine zusätzliche, adjuvante Therapieform.

Stephan Haerle

«If a surgeon should be so foolhardy as to undertake a thyroid removal, every step of the way will be environed with difficulty, every stroke of his knife will be followed by a torrent of blood, and lucky will it be for him if his victim lives long enough to enable him to finish his horrid butchery. No honest and sensible surgeon would ever engage in it». Mit diesem Zitat des berühmten US-amerikanischen Chirurgen Samuel D. Gross aus dem Jahr 1866 sollte die Schilddrüsenchirurgie im 19. Jahrhundert endgültig verbannt werden. Dabei gehen die Beobachtung und die Behandlung der Schilddrüse bis in das Jahr 2700 v. Chr. zurück, in dem chinesische Mediziner eine vergrösserte Schilddrüse beschrieben (1). Wie sich die Schilddrüsenchirurgie dennoch durchsetzen und zur wichtigsten Behandlungsform bei einer Schilddrüsenkrebs-erkrankung mutieren konnte, lesen Sie im Kasten auf der folgenden Seite.

Im Fall einer onkologisch-chirurgischen Therapie gilt folgendes Paradigma: «Completeness of resection is the most independent predictor in survival»

(16). In der Schweiz erkranken pro Jahr (Inzidenz) ca. 800 Personen neu an Schilddrüsenkrebs – 2% aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr. Das 5-Jahres-Überleben beträgt dabei 92% (17). Es handelt sich um eine sowohl biologisch als auch prognostisch heterogene Gruppe von Tumoren. Die häufigste Gruppe der Karzinome stellen die der Schilddrüsenhormonproduzierenden Thyreozyten dar (papilläres Karzinom, follikuläres Karzinom, gering differenziertes und undifferenziertes Karzinom). Seltener anzutreffen sind Malignome der diffus in der Schilddrüse verteilten C-Zellen (medulläres Karzinom) und noch seltener jene, die aus mesenchymalen Zellen stammen (malignes Lymphom, Sarkom) (18). Die Inzidenz der Malignome hat in den letzten Jahren zugenommen – Letzteres betrifft hauptsächlich die papillären Low-Risk-Mikrokarzinome (19).

Präoperative Abklärung

Die Abklärung von Schilddrüsenmalignomen beinhaltet initial die Anamnese (familiäre Disposition, Syndrome wie z.B. die Multiple endokrine Neoplasie [MEN] Typ 2, Dynamik des Knotenwachstums, vorgängige Bestrahlung oder vorausgegangene maligne Erkrankungen wie z.B. ein Nierenzellkarzinom). Die körperliche Untersuchung umfasst die Palpation der Schilddrüse und der Halslymphknoten sowie die endoskopische Untersuchung der Stimmklappen bei Heiserkeit im Rahmen einer allfälligen Recurrensparese. Die Halssonografie stellt die Basisdiagnostik dar und ist Grundlage für die Planung des Resektionsausmasses (Hemi- versus totale Thyreoidektomie, allfällige Halslymphknotenausräumung; siehe *Abbildung* auf S. 22). Ein sicherer Malignitätsausschluss ist mittels Sonografie nicht möglich, allerdings erhärtet die Summe von sonografischen Kriterien den Malignitätsverdacht (z.B. umschriebener echoarmer Knoten mit irregulärem Rand, Mikroverkalkungen oder zentraler Hypervaskularisation) (20,21). Diverse Klassifizierungssysteme der verschiedenen nationalen Gesellschaften zur Risikostratifizierung sind erhältlich und sollen entsprechend angewendet werden. Bei Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum, intrathorakale Ausdehnung oder das Vorliegen einer regionä-



Stephan Haerle
(Foto: zVg)

ABSTRACT

Thyroid cancer is a primarily surgically addressed disease. Surgery includes hemi- or total thyroidectomy without or with lymphadenectomy. The latter is subdivided into central or lateral compartment dissection. Many centers have surgeons who specialize in thyroid surgery, resulting in a low risk of intraoperative or postoperative complications. The extent of surgery should be determined by an institutional board and take into account the different types of thyroid cancer. The follow-up of the patient after surgery should be organized and performed according to the various existing and preferred guidelines.

Keywords

Thyroidectomy, lymphadenectomy, institutional board, follow-up

Geschichte der Schilddrüsenchirurgie

Einen Meilenstein in der Entwicklung der Schilddrüsenchirurgie stellte der Einsatz der Sedation respektive Narkose dar. Der arabische Chirurg Albucasis (936–1013) nahm Schilddrüsenoperationen bei Opium-sedierten Patienten vor (2). Die mit der Schilddrüsenchirurgie verbundenen Komplikationen, z.B. unmittelbares Verbluten, waren mit der Medizinethik nicht zu vereinbaren, sodass der Eingriff vielerorts verboten wurde. Ein französischer Chirurg wurde 1646 verurteilt und lebenslang eingesperrt, nachdem ein Patient im Zuge seiner Schilddrüsenoperation unmittelbar verstarb (2,3). Die erste erfolgreiche partielle Thyreoidektomie datiert zurück auf Pierre-Joseph Desault (1738–1795) (4). Die Eingriffe wurden immer wieder überschattet von schwerwiegenden Komplikationen; so kam es, dass die namhaften Chirurgen dieser Zeit vom Eingriff abrieten (2,5). Mit der routinemässigen Einführung der Anästhesie und antiseptischen Operationstechniken wurde auch die Schilddrüsenchirurgie wieder aufgenommen.

Weiterentwicklung durch Billroth und Kocher

Dank zwei grossartigen, deutschsprachigen Chirurgen wurde sie entsprechend weiterentwickelt und der Grundstein für das heute als Standardeingriff einzuordnende Verfahren gelegt: Theodor Billroth (1829–1894) und Emil Theodor Kocher (1841–1917). Letzterer besetzte den chirurgischen Lehrstuhl in Bern, Schweiz, wo er massgeblich für die Weiterentwicklung der Schilddrüsenchirurgie und das physiologische Verständnis der Drüse verantwortlich war. Seine Arbeiten zur Schilddrüsenchirurgie gipfelten 1909 in der Verleihung des Nobelpreises («Arbeit zur Physiologie, Pathologie und Chirurgie der Schilddrüse»). Spannenderweise wurde die nach ihm benannte Kocher-Inzision von ihm selbst erst spät praktiziert – die meisten seiner Zugänge erfolgten schräg am Hals oder in der Folge vertikal. Unter seiner Ägide sank die Mortalität des Eingriffs in Bern von 13% am Anfang auf 0,5% am Ende seiner Karriere (2). Theodor Billroth, ein wagemutiger Chirurg mit «geradezu göttlichen Zügen» – so beschrieben durch den bekannten amerikanischen Chirurgen George Crile (1864–1943) (6) – vollzog während seiner Zeit als chirurgischer Direktor am Universitätsspital Zürich (1860–1866) 20 Thyreoidektomien mit einer Mortalität von 40%. Nach seinem Wechsel an die Universität Wien nahm er die Schilddrüsenchirurgie, welche er aufgrund der hohen Mortalität während seiner Zürcher Zeit nicht mehr durchführte, wieder auf. Mithilfe neuer Instrumente (u.a. der Kocher-Klemme), antiseptischer Methoden und neuerer Anästhesieverfahren sank die Mortalitätsrate bei den von ihm operierten Patienten auf 8%. Nicht wenige seiner Patienten

litten an einer postoperativen Tetanie aufgrund eines iatrogenen Hypoparathyreoidismus.

William Halsted (1852–1922), ein weiterer bekannter amerikanischer Chirurg in jener Zeit, machte folgende Unterschiede zwischen den beiden Schilddrüsenchirurgen aus: Auf der einen Seite Kocher, der «ordentliche und präzise» Chirurg mit seiner blutarmen Art zu operieren, die Kapsel respektierend und jeweils die anatomische Umgebung schonend, auf der anderen Seite Billroth, der «schnelle, unerschrockene» Chirurg, welcher häufig Schilddrüsenanteile in situ belies und offenbar die Blutzufuhr der Nebenschilddrüsen nicht in demselben Mass respektierte wie sein Pendant in Bern (7). Es war denn auch Halsted, welcher als Erster über die Präservierung der Nebenschilddrüsen publizierte (8). Kochers beschriebene «cachexia strumipriva», die kretine Veränderung von Patienten nach totaler Thyreoidektomie aufgrund Hormonmangel, wurde zumindest teilweise und temporär im Verlauf durch George R. Murray's (1865–1939) Injektionen von Schilddrüsenextrakten vermieden (9,10). Frederick Y. Fox (1856–1938) empfahl die postoperative Abgabe und Einnahme von einer leicht gebratenen Schafsschilddrüse nach totaler Thyreoidektomie (11). Die beiden Autoren gelten heute als Pioniere der hormonellen Substitutionstherapie.

Einen weiteren Meilenstein in der Schilddrüsenchirurgie stellt das Werk von Frank Lahey (1880–1953) dar. Er propagierte die Darstellung des Nervus laryngeus inferior, um so die iatrogene Recurrensparese zu verhindern (12).

Entwicklung zum minimal-invasiven Eingriff

Die 70er und 80er Jahre des 20. Jahrhunderts waren geprägt von Schilddrüsenchirurgen aus Frankreich, England, Deutschland und Italien. Der italienische Chirurg Paolo Miccoli propagierte in den 90ern die MIVAT-Operationstechnik, die «minimally invasive video-assisted thyroidectomy» (13). Die Idee entwickelte sich aus der Parathyreoidektomie mit Unterstützung von kleinsten Endoskopen und einer bis zu 20-fachen Vergrösserung mittels Kamera. Anstelle einer CO₂-Insufflation im Hals und dem Problem der Hyperkapnie wurde das Operationsfeld mittels Extraktoren durch eine ca. 2 cm grosse Inzision aufgehalten. Nach initial «diagnostischen» Eingriffen folgten auch erste totale Thyreoidektomien und onkologische Eingriffe (14,15). Neuere chirurgische Zugangswege wie die roboter-assistierte Chirurgie werden den entsprechenden infrastrukturellen und zeitlichen Aufwand noch rechtfertigen müssen. Die Standardtechnik der Thyreoidektomie mit einem offenen Zugang in der Mittellinie abhängig von der Grösse der Drüse respektive der Tumorlast gilt nach wie vor als Goldstandard.



Foto: Haerle

Intraoperativer Situs nach totaler Thyreoidektomie beidseits mit zentraler und lateraler Kompartimentdissektion

ren Metastasierung soll ergänzend eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Halses veranlasst werden. Die kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT) würde eine zeitgerechte adjuvante Radiojodtherapie entsprechend verzögern. Eine Stimmklappenfunktionsüberprüfung wird generell empfohlen, sowohl prä- als auch postoperativ. Im Falle einer präoperativen Lähmung würde dies das operationstechnische Vorgehen entsprechend beeinflussen. Zur Früherkennung des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird von einigen Autoren die Bestimmung des Calcitonins empfohlen (22–25). Die Bestimmung von Thyreoglobulin hat lediglich in der Rezidivdiagnostik einen Stellenwert, nicht aber in der Primärdiagnostik. Einen sehr grossen Stellenwert hingegen hat die Durchführung einer ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion mit Zytologiediagnostik. Beides ist stark untersucherabhängig. Die Indikation zur Punktion richtet sich wiederum nach verschiedenen klinikinternen, nationalen oder internationalen Guidelines. Am Punktat werden je nach Institution, Richtlinien und Befund weitere molekulargenetische Abklärungen, wie z.B. Bestimmung einer BRAF-Mutation, vorgenommen. Die Rolle der Biopsie beschränkt sich auf wenige Einzelfälle, wie die sichere Diagnostik eines potenziell irresektablen Tumors (z.B. anaplastisches Karzinom).

Halslymphknoten

Die Halslymphknoten werden bestimmten Kompartimenten zugeordnet. Grob wird unterschieden zwischen zentralem und lateralem Kompartiment. Das zentrale Kompartiment ist lateral durch die Gefässnervenscheide, kranial durch das Zungenbein, kaudal durch die Vena brachiocephalica sinistra und medial durch die Trachea begrenzt. Für die laterale Kompartimentseinteilung wird häufig die US-amerikanische Klassifikation nach Robbins et al. angewendet (26). Das Entfernen der Halslymphknotenstationen erfolgt generell kompartimentweise, die selektive Entfernung einzelner Lymphknoten, das

sogenannte «berry picking», sollte vermieden werden und wenn, dann nur in Ausnahmefällen durch routinierte Schilddrüsenchirurgen erfolgen.

Hemi- versus totale Thyreoidektomie beidseits

Bei der Entscheidung, ob eine Hemi- oder eine totale Thyreoidektomie beidseits durchgeführt werden sollte, gelten verschiedene institutsinterne oder publizierte Richtlinien. Entscheidend ist der gemeinsame Konsens innerhalb eines multidisziplinären Teams. Prinzipiell soll das Risiko einer chirurgischen Komplikation gut abgewogen werden – nicht zuletzt wegen der je nach Karzinomart sehr guten Prognose. In der Folge soll das Ausmass der Thyreoidektomie, abgestimmt auf die verschiedenen Entitäten der Malignome, erläutert werden.

Papilläre Schilddrüsenkarzinome

Am häufigsten kommen die gut differenzierten papillären Schilddrüsenkarzinome vor. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass eine Hemithyreoidektomie bei diesen ähnlich gute Outcomes aufweist wie eine totale Thyreoidektomie. Dies mit deutlich weniger häufig iatrogenen Recurrensparesen oder permanentem Hypoparathyreoidismus (27–29). Bei einer Tumorgrosse > 2 cm Durchmesser steigt das Risiko von regionären und Fernmetastasen, sodass Tumoren < 2 cm Durchmesser auch als Low-Risk-Tumoren eingestuft werden können (30). In einzelnen Richtlinien, wie z.B. denjenigen der American Thyroid Association (ATA), ist die Tumorgrosse nicht näher als Risikofaktor definiert. Wiederum andere Guidelines definieren nodal-negative papilläre Mikrokarzinome ≤ 10 mm als Cut-off für die Hemithyreoidektomie. Unabhängig davon, ob die entscheidende Tumorgrosse als ≤ 10 mm oder als ≤ 20 mm definiert wird, scheint das Risiko für okkulte Metastasen bei gut differenzierten papillären Karzinomen in diesem Korridor sehr gering, sodass auf eine ipsilaterale prophylaktische Lymphknotenausräumung oder totale Thyreoidektomie beidseits verzichtet werden kann. Ausnahmen bilden Fälle von Vorbestrahlung oder familiäre Formen von papillären Schilddrüsenkarzinomen – hier kann eine weitreichende Chirurgieform individuell diskutiert werden. Multifokalität, Kapselinvasion, positiver BRAF-Status oder vaskuläre Infiltration sind histologische Parameter, welche je nach Situation eine Komplettierungsthyreoidektomie +/- adjuvante Radiojodtherapie erfordern.

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome

Die selteneren follikulären Schilddrüsenkarzinome treten häufig nicht als Mikrokarzinome auf (31). Bei den follikulären Karzinomen wird zwischen minimal-invasiven und breit-invasiven unterschieden. Der Unterschied liegt in der Angioinvasion, wobei hier oft nur entsprechende Referenzpathologieinstitute exakt Auskunft geben können. Ohne Vorliegen einer Angioinvasion ist eine Hemithyreoidektomie ausreichend, während bei entsprechender vaskulärer Infiltration eine totale Thyreoidektomie beidseits mit adjuvanter Radiojodtherapie indiziert ist.

Onkozytäre Karzinome

Onkozytäre Karzinome sind gekennzeichnet durch ein aggressiveres Verhalten mit erhöhter Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen. Des Weiteren ist eine verminderte Radiojodaufnahmefähigkeit charakteristisch für diese Tumorentität (32,33). Aufgrund dessen ist bei onkozytären Karzinomen unabhängig von der Primärtumorgrösse immer eine primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie beidseits mit adjuvanter Radiojodtherapie empfohlen.

Gering differenzierte Karzinome

Gering differenzierte Karzinome weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf als die gut differenzierten papillären oder follikulären Tumoren. Sie sind schwierig einzuordnen zwischen differenziert und undifferenziert. Ihre Häufigkeit wird schliesslich mit 5% aller Schilddrüsenkarzinome angegeben (18). Bei resektablen gering differenzierten Karzinomen soll auch in einer allfälligen M1-Situation eine totale Thyreoidektomie beidseits mit adjuvanter Radiojodtherapie vorgenommen werden.

Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome

Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome erfordern ein ganzheitliches Management der aggressiven Form der Erkrankung. Die Frage stellt sich nach der besten Therapiestrategie zur lokoregionären- und Systemkontrolle. Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome machen > 90% der Gesamtmortalität an Schilddrüsenkarzinomen aus (18). Eine radikale Tumoresektion mit adjuvanter Radiotherapie ist empfohlen, obschon bei unilateralem Befall nicht zwingend eine totale Thyreoidektomie beidseits erforderlich ist. Ziel ist die lokoregionäre Kontrolle. Auf eine palliative Resektion soll aufgrund des Morbiditätsrisikos verzichtet werden. Dies gilt auch bei der Lymphknotenresektion.

Medulläre Karzinome

Medulläre Karzinome machen ca. 5–10% aller Schilddrüsenmalignome aus. Unterschieden wird zwischen sporadischem Auftreten und vererbten Formen. Der immunhistochemische Nachweis von Calcitonin ist beweisend für die medulläre Art, allerdings kommen selten auch Calcitonin-negative medulläre Karzinome vor (34). Als Besonderheit gilt, dass diese Karzinome keinen Jodmetabolismus besitzen, sodass eine adjuvante oder primäre Radiojodtherapie bei Rezidiven nicht zum Zuge kommt. Medulläre Karzinome besitzen die Fähigkeit, früh lymphogen und hämatogen zu metastasieren. Bei klinisch/biochemisch oder zytologisch nachgewiesenem medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Indikation zur totalen Thyreoidektomie beidseits gegeben. Letzteres gilt auch bei den hereditären Formen, bei welchen eine prophylaktische Thyreoidektomie beidseits erfolgen soll – beim MEN2B-Syndrom zum frühestmöglichen Zeitpunkt.

Übrige Malignome

Bei weiteren Malignomen, die die Schilddrüse betreffen können, z.B. Lymphome oder Metastasen anderer Malignome (z.B.

Nierenzellkarzinome), soll individuell und Fallbezogen vorgegangen werden. Eine interdisziplinäre Besprechung ist Voraussetzung.

Lymphknotendissektion

Unabhängig vom Ausmass der Organchirurgie wird die Durchführung einer prophylaktischen zentralen Lymphknotenausräumung beim gut differenzierten papillären Schilddrüsenkarzinom nicht als Standard angesehen. Bei grossen Primärtumoren (T3/T4) wird eine zentrale Ausräumung in geübten chirurgischen Händen empfohlen. Bei klinischer respektive zytologischer Evidenz für Metastasen selbstverständlich ebenso. Ein lateraler Befall von Lymphknoten findet sich bei bis zu 25% der Patienten mit einem grösseren papillären Schilddrüsenkarzinom (35,36). Diese sog. «skip»-Metastasen treten auf, ohne dass dabei gleichzeitig ein zentraler Befall vorliegen muss. Dieser Metastasierungsweg wird bevorzugt beobachtet bei Tumoren im oberen Schilddrüsenpol (37,38). Empfohlen wird jeweils die entsprechende Resektion der befallenen Kompartimente bei zytologisch vorliegendem Befall, radiologischem Verdacht auf Befall oder klinisch-radiologisch bekanntem extrathyroidealem Wachstum. Bei ausgedehntem Befall von zentralen Lymphknotenstationen ipsilateral (< 5 befallene Lymphknotenstationen) ist auch eine kontralaterale Ausräumung gerechtfertigt.

Follikuläre Karzinome metastasieren in der Regel nicht lymphogen, weshalb eine prophylaktische Lymphknotenausräumung nicht indiziert ist – unabhängig von vorhandener oder fehlender Angioinvasion.

Die aggressiveren onkozytären Karzinome sollen einer zentralen Lymphknotenausräumung unterzogen werden, wenn die Karzinomform prä- oder intraoperativ nachgewiesen ist oder der Verdacht auf Lymphknotenbefall vorliegt. Postoperativ soll eine Kompartimentausräumung erst bei erhöhtem Nachweis von Thyreoglobulin erfolgen.

Bei gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird eine entsprechende Lymphknotenausräumung zur lokoregionären Tumorkontrolle empfohlen. Meist liegt klinisch bereits eine lymphogene Metastasierung vor. Sollte es sich in einem seltenen Fall um eine nicht lymphogen befallene, aber präoperativ sichere Situation eines diagnostizierbaren gering differenzierten Karzinoms handeln, so ist mindestens eine zentrale Kompartimentausräumung indiziert.

Da medulläre Schilddrüsenkarzinome früh metastasieren, ist eine zentrale und ipsilaterale Kompartimentresektion empfohlen – ob ein- oder zweizeitig. Im Falle einer hereditären Form und entsprechend erhöhten Calcitoninwerten ist gar eine bilaterale Lymphknotendissektion empfohlen. Solche Fälle gehören dringend an ein auf Schilddrüsenerkrankungen spezialisiertes interdisziplinäres Zentrum.

Schlussfolgerungen

Die Schilddrüsenchirurgie stellt in der modernen Chirurgie ein Standardverfahren zur erfolgreichen Behandlung von Schilddrüsenkrebs dar. Es handelt sich um eine sehr präzise Form der Chirurgie, welche von geübten Händen vorgenommen

werden soll. Insbesondere die Kompartimentausräumung von Lymphknotenstationen erfordert ein exaktes Verständnis der Halsanatomie und onkologisches Denken. Eine interdisziplinäre Besprechung der onkologischen Fälle ist wünschenswert, wenn immer möglich an einer entsprechenden spitalinternen Einheit. Hierbei ist die Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen, Radiologen, Nuklearmedizinern, Pathologen und Chirurgen unabdingbar. Moderne chirurgische Verfahren wie Neuromonitoring, intraoperative Schneid- und Koagulations-scheren haben die Morbidität- und Mortalitätsraten auf ein Minimum reduziert. Nebst der präoperativen Fallbesprechung und Therapieplanung soll auch die postoperative Nachbetreuung garantiert sein. Diese beinhaltet laborchemische und bildgebende Verfahren, sodass der Schilddrüsenkrebspatient über mehrere Jahre hinweg erfolgreich nachkontrolliert werden kann. ■

Prof. Dr. med. Stephan Haerle

Facharzt für Otorhinolaryngologie, Spez. Hals- und Gesichtschirurgie
Gründer und Inhaber Zentrum für Kopf-Hals-Chirurgie AG, Luzern
Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern
Lützelmatstrasse 3, 6006 Luzern
stephan.haerle@hin.ch

Interessenlage: keine Interessenkonflikte.

Referenzen:

1. Leoutsakos V: A short history of the thyroid gland. *Hormones* 2004;3(4):268-71.
2. Sakorafas GH: Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg* 2010;34(8):1793-804.
3. Welbourn RB: The thyroid. In: The history of endocrine surgery. New York: Praeger Publisher, 1990.
4. Desault PJ et al.: *De Chir De Paris* 1792;3:3.
5. Dorairajan N et al.: Vignette thyroid surgery: a glimpse into its history. *Int Surg* 2013;98(1):70-5.
6. Crile GW: An autobiography. Philadelphia: JB Lippincott; 1947.
7. Halsted WS: The operative story of goitre, *Johns Hopkins Hosp Rep* 1919; 19:71-257.
8. Halsted WS et al.: The Parathyroid Glandules. Their Blood Supply and their Preservation in Operation upon the Thyroid Gland. *Ann Surg* 1907;46(4):489-506.
9. Murray GR: The life-history of the first case of myxoedema treated by thyreoid extraxt. *Br Med J* 1920;13(1):359-60.
10. Murray GR: Note on the treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep. *Br Med J* 1891;2(1606):796-7.
11. Fox EL: A Case of Myxoedema Treated by Taking Extract of Thyroid by the Mouth. *Br Med J* 1892;2(1661):941.
12. Lahey FH et al.: Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations: their management and avoidance. *Ann Surg* 1938;108(4):545-62.
13. Miccoli P et al.: Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11):849-51.
14. Miccoli P et al.: Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Ann J Surg* 2001;181(6):567-70.
15. Miccoli P et al.: Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery* 2002;132(6):1070-3.
16. Hay ID et al.: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993 114(6):1050-57.
17. Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. Krebsliga Schweiz. www.nkrs.ch
18. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PH, Eng CH (ed.). WHO Classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004, 49-133.
19. Lim H et al.: Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017;317(13):1338-48.
20. Papini E et al.: Risk of malignancy in non palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
21. Hotvath E et al.: An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-1751.
22. Scheuba C et al.: Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrintests. *Surgery* 1999;126:1089-1095.
23. Karges W et al.: Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2004;112:52-58.
24. Costante G et al.: Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-455.
25. Elisei R et al.: Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163 – 168.
26. Robbins KT et al.: Consensus statement on the classification and terminologies of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536 – 538
27. Matsuzaki K et al.: Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1088 cases. *World J Surg* 2014;38(1):68-79.
28. Adam MA et al.: Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):115-21
29. Adam MA et al.: Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61775 patients. *Ann Surg* 2014;260(4): 601-5.
30. Machens A et al.: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2269-73.
31. Clerici T et al.: German Association of Endocrine Surgeons. Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas. *Br J Surg* 2010;97:839-844.
32. Lopez-Penabad L et al.: Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003;97:1186-1194.
33. Guerrero MA et al.: Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma. *J Cancer* 2010;1:23-26.
34. Frank-Raue K et al.: Prevalence and clinical spectrum of "nonsecretory" medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; Sept 4; doi: 1089/thy.2012.0236.
35. Machens A et al.: Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-28.
36. Chung YS et al.: Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid* 2009;19:241-246.
37. Park JH et al.: Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012;36:743-747.
38. Zhang L et al.: Risk factors for neck metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1250-1257.