



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Schilddrüsenkarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Schilddrüsenkarzinome“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
22.11.2011



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS
Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie-Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



MARIENHOSPITAL
STUTTART

Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Inhaltsverzeichnis

<i>O. Ploner</i> Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms	4
<i>L. Morawietz</i> Histopathologie der Schilddrüsenkarzinome	10
<i>M. Grußendorf</i> Präoperative Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms	20
<i>R. Ernst, K. Kistner</i> Operative Therapie	25
<i>G. Pöpperl</i> Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	32
<i>H. Welker</i> Perkutane Strahlentherapie von Schilddrüsentumoren	39
E. Heidemann Systemische Therapie bei Schilddrüsenkarzinomen	41
<i>G. Pöpperl</i> Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	49
<i>M. Grußendorf</i> Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms	52
Arbeitsgruppe Schilddrüsenkarzinome	54

Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar der häufigste maligne endokrine Tumor, mit einem Anteil von weniger als 1 % aller bösartigen Geschwülste insgesamt jedoch selten. So steht das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland an 14. Stelle der Häufigkeit maligner Tumoren bei Frauen (1,9 % aller Malignome) und an 15. Stelle bei Männern (0,7 % aller Malignome). Die jährliche Erkrankungsrate weltweit beträgt 0,5–10 Fälle pro 100.000 Einwohner und weist erhebliche geographische und ethnische Unterschiede auf. Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms ist in den letzten Jahrzehnten weltweit angestiegen. Der Anstieg ist zurückzuführen auf ein vermehrtes Auftreten von prognostisch günstigen papillären Karzinomen in frühen Stadien (12, 13, 15).

In Deutschland kann nach dem saarländischen Krebsregister und den Untersuchungen in Unterfranken von einer Inzidenz von 20-30 Neuerkrankungen/Million/Jahr ausgegangen werden. Nach aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts beträgt die rohe Neuerkrankungsrate 4,0/100.000 für Männer und 8,7/100.000 für Frauen (Abb.1).

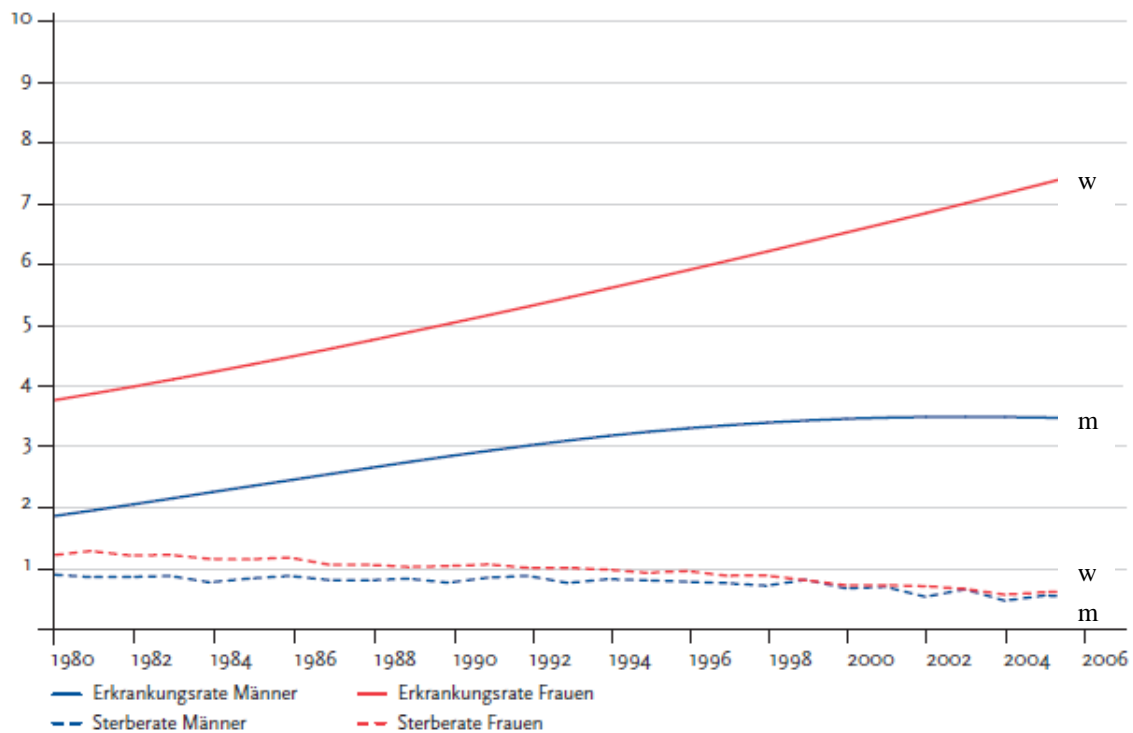


Abb1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006; Fälle pro 100.000 (12)

Die Karzinome, die mehr als 95 % aller Schilddrüsenmalignome ausmachen, sind selbst eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlicher Ätiologie und Prognose. Man unterscheidet die von den Follikelzellen ausgehenden - häufig als differenzierte Tumoren zusammengefasst - papillären und follikulären von den undifferenzierten, anaplastischen und den von den parafollikulären Zellen ausgehenden medullären Karzinomen.

Während die differenzierten Schilddrüsenkarzinome eine exzellente Prognose mit 10-Jahres-Überlebensraten über 90 % (14,21) besitzen, gehört das ana-plastische Karzinom zu den aggressivsten Malignomen des Menschen und führt in kurzer Zeit nahezu obligat zu einem fatalen Ende.

Tabelle 1 gibt die prozentuale Verteilung der verschiedenen histologischen Typen auf Grundlage der Patient Care Evaluation Studies im Vergleich zwischen der BRD und den USA wieder (7,9).

Histologie	BRD (n=2537) in %	USA (n=4862) in %
Papillär	66,4	80,8
Follikulär	27,2	14,3
Medullär	2,8	3,2
Anaplastisch	3,6	1,7

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der verschiedenen histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Der Anteil der differenzierten Karzinome überwiegt deutlich und unter diesen ist das papilläre Karzinom am häufigsten. Frauen erkranken etwa 2-4-mal häufiger mit Ausnahme des medullären Karzinoms, bei dem es nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

Die durch das Schilddrüsenkarzinom bedingte Mortalität sank in den letzten Jahrzehnten um mehr als 40 % als ein Resultat früherer Diagnose, effektiverer Therapiemöglichkeiten und eines abnehmenden Anteils prognostisch ungünstiger Formen (Abb.1). Das Schilddrüsenkarzinom ist verantwortlich für 0,2 - 0,3 % aller krebisbedingten Todesfälle, die Mortalität liegt bei Männern bei 5, bei Frauen bei 8/Million Einwohner/Jahr. (12)

Während das Schilddrüsenkarzinom in der Kindheit speziell im ersten Lebensjahrzehnt eine Rarität darstellt und nur ca. 0,4 % aller Krebsarten im Kindesalter ausmacht, steigt seine Inzidenz mit zunehmenden Lebensalter (21). So liegt sie bei Männern unter 65 Jahren bei 20/Million/Jahr, bei Männern über 65 bei 71/Million/Jahr. Die entsprechenden Daten für Frauen sind: unter 65 Jahre 60/Million/Jahr, über 65 Jahre 94/Million/Jahr.

Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 45-50 Jahre, ist allerdings abhängig vom histologischen Typ: papilläre Karzinome weisen einen Altersgipfel zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr, follikuläre zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf; anaplastische Karzinome sind vor dem 40. Lebensjahr eine Seltenheit und erreichen zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt einen Erkrankungsgipfel. Das Alter der Patienten mit medullärem Karzinom erweist sich als sehr heterogen und die Altersverteilung lässt keinen Gipfel erkennen.

Die Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms ist bei Autopsien weitaus höher als es die bekannten Inzidenzraten erwarten lassen und wird vor allem durch intrathyreoidale Mikrokarzinome bestimmt, die klinisch keine Bedeutung erlangen. Diese okkulten Karzinome finden sich bei Autopsien oder als Zufallsbefund bei Strumaresektionen mit einer Prävalenz von 6-36 % (13).

Die Ätiologie der sporadischen Schilddrüsenkarzinome ist bislang unbekannt. Als einziger gesicherter ätiologischer Faktor für die Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kann die Einwirkung ionisierender Strahlung speziell in der Kindheit gelten (20). Insbesondere in der Region um Tschernobyl kam es nach der Reaktorkatastrophe 1986 zu einem fulminanten Anstieg vorwiegend von papillären Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter (16,19).

Wenngleich viele Studien dafür sprechen, dass die Inzidenz differenzierter Schilddrüsenkarzinome generell nicht von der Iodversorgung der Bevölkerung abhängt, beeinflusst die Iodaufnahme doch die histologische Verteilung der Schilddrüsenkarzinome (5). So überwiegen mit zunehmender Iodaufnahme papilläre die mehr aggressiven follikulären Karzinome (2). Auch wird der in den letzten Jahrzehnten beobachtete Rückgang der anaplastischen Karzinome teilweise durch eine verbesserte Iodzufuhr erklärt (1).

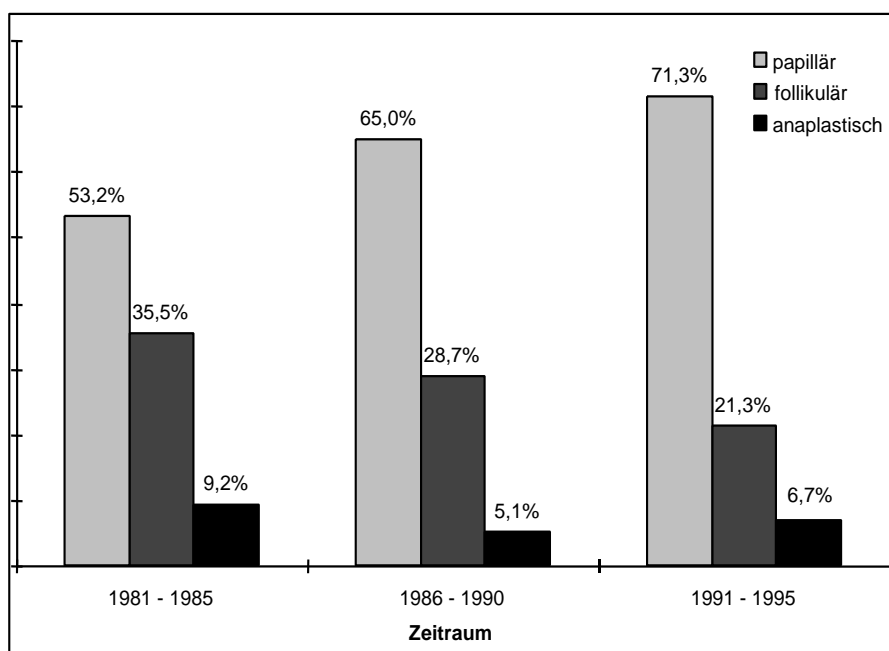


Abb. 2: Darstellung der Verteilung der nicht medullären Schilddrüsenkarzinome in drei verschiedenen 5-Jahres-Zeitintervallen in Unterfranken.

Wie Abbildung 2 zeigt, ließ sich auch in Unterfranken in den Jahren von 1980-1995 zeitgleich mit einer verbesserten Iodzufuhr ein Wechsel von den follikulären zu den papillären Karzinomen nachweisen. Die Abnahme der anaplastischen Karzinome war statistisch nicht signifikant (18).

Die Wege zur Diagnose sind sehr unterschiedlich: nach einer Untersuchung von Goretzki et al. aus Düsseldorf (6) werden etwa die Hälfte der Schilddrüsenkarzinome über einen verdächtigen Knoten erkannt, etwa je 25 % als Zufallsbefund oder über Metastasen (Tabelle 2).

An der chirurgischen Klinik des Diakonie Klinikums Stuttgart war der Anteil der Zufallsbefunde deutlich höher: in 3 Jahren wurden 3266 Patienten wegen Knotenstrumen operiert, 177 Patienten hatten ein Schilddrüsenkarzinom (5 %), davon 126 (71 %) als Zufallsbefund. Dabei war die überwiegende Mehrzahl nicht mehr im Tumorstadium I (3).

	Papilläres SD-Ca		Follik. SD-Ca		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Zufallsbefund	40	23	18	22	58	23
Verdächtige Knoten	86	50	40	50	126	50
Metastase	46	27	22	28	68	27
gesamt	172	100	80	100	252	100

Tabelle 2: Verteilung der zur Diagnose Schilddrüsenkarzinom führenden Befunde getrennt nach histologischem Typ am Beispiel des Patientenguts der Universitätskliniken Düsseldorf (6)

Die medullären Schilddrüsenkarzinome kommen in ca. 70 % *sporadisch* vor. Ungefähr 25 % der medullären Karzinome treten hereditär auf und werden entsprechend ihrer genetischen Veränderung als *familiäres MTC* oder als *multiple endokrine Neoplasie Typ 2A* oder *Typ 2B* bezeichnet. Etwa die Hälfte der Patienten mit MEN 2A und 2B entwickeln ein Phäochromozytom (überwiegend bilateral), 10-30 % der Patienten mit MEN 2A zusätzlich einen Hyperparathyreoidismus (8).

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome treten im Allgemeinen sporadisch auf, aber familiäre Formen werden beschrieben (10) und treten gelegentlich assoziiert mit kolorektalen- und Brustkrankungen auf (familiäre adenomatöse Polyposis, Cowden-disease). Während die Gene für die assoziierten Formen identifiziert sind, sind diese für die übrigen familiären Formen der differenzierten Karzinome noch nicht bekannt.

Literatur

1. Bacher-Stier C, Riccabona G, Tötsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R
Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in a goiter country.
Thyroid 1997, 7: 733-41
2. Bubenhofer R, Hedinger C
Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe.
Schweizer Medizinische Wochenschrift 1977, 107: 733-41
3. Ernst R
Schilddrüsenkarzinom - chirurgische Therapie.
Medizin 2006 Schilddrüsenerkrankungen: Schilddrüsenkarzinome
Stuttgart 2006
4. Farahati J, Reiners C
Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern.
Nuklearmedizin 1999, 22: 323-331
5. Feldt-Rasmussen U
Iodine and Cancer
Thyroid 2001, 11: 483-486
6. Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Röher HD
Studies of oncogenes and tumor suppressor genes in human thyroid carcinomas and their clinical implications.
Langenbeck's Arch. Surg. 1999, 384: 1-8
7. Hölzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stuart AK, Hundahl SA
Patterns of care for patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany 1996.
Cancer 2000, 89: 192-2001
8. Höppner W, Ritter MN
Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ II – Einleitung und Grundlagen.
In: Feldkamp J, Scherbaum WA, Schott M (Hrsg.) Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin - New York 2002: 3-14
9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR
A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995.
Cancer 1998, 83: 2638-48
10. Körber C, Geling M, Werner E, Mörtl M, Mäder U, Reiners C, Farahati J
Häufigkeit des familiären nicht-medullären Schilddrüsenkarzinoms im Krankenhaus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg.
Nuklearmedizin 2000, 39: 16-21
11. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Ward Hinds M
An epidemiological study of thyroid cancer in Hawaii.
Cancer Causes and Control 1990, 1: 223-34
12. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends.
7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

13. Luster M. Welche Konsequenz hat die zunehmende Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen?
In Dralle H. Schilddrüse 2009, Qualitätsstandards in der Schilddrüsenmedizin, Lehmanns Media 2010
14. Mazzaferri EL, Jhiang SM
Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.
American Journal of Medicine 1994, 97: 418-28
15. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J
Cancer incidence in five continents.
International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 1992
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (Eds.)
Cancer incidence in five continents Vol VIII
IARC Scientific Publications No. 155, 2003
17. Reiners C, Biko J, Demidchik EP, Drozd V
Thyroid cancer after exposure to ionizing irradiation: histology, staging and clinical data.
In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek U (editors) The Thyroid and Environment. Stuttgart, New York 2000: 193-204
18. Reiners C, Farahati J
I-131 therapy of thyroid cancer patients.
Quarterly Journal of Nuclear Medicine 1999, 43: 324-35
19. Rendl J, Bier D, Düchtel C, Reiners C
Veränderungen in der Jodversorgung Westdeutschlands in den letzten 10 Jahren, gezeigt am Beispiel der Jodausscheidung im Würzburger Raum von 1986-1997.
Nuklearmedizin 1998, 37: A60:P59 Abstract
20. Ron E, Lublin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al
Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies.
Radiation Research 1995, 141: 259-77
21. Schlumberger MJ
Papillary and follicular thyroid carcinoma.
New England Journal of Medicine 1998, 338: 297-306

Histopathologie der Schilddrüsenkarzinome

Grundlage der vorliegenden Einteilung ist die 2004 herausgegebene WHO-Klassifikation, basierend auf der Konsensus-Konferenz vom 23.-26.04.2003 in Lyon, Frankreich, sowie die aktuelle 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [1-3].

Histomorphologisch und ggf. unter Zuhilfenahme der Immunhistologie kann zwischen Tumoren mit Follikelzellendifferenzierung und anderen Tumoren unterschieden werden. In ersterer Gruppe ist das papilläre Karzinom der häufigste Tumor, gefolgt vom follikulären Karzinom sowie dem gering differenzierten und dem anaplastischen Karzinom. Bei den Tumoren, die sich nicht von Follikelzellen ableiten, ist das medulläre Karzinom, welches eine Neoplasie der C-Zellen ist, der häufigste Tumor. Andere Karzinome und Sarkome der Schilddrüse sind äußerst selten.

Eine wesentliche diagnostische Herausforderung ist die Abgrenzung gut differenzierter Karzinome von benignen Schilddrüsenknoten (Strumaknoten, Adenome).

Diagnostische Prozeduren

In der Regel werden Schilddrüsenresektate als formalinfixierte Operationspräparate an die Pathologie übersandt. Wenn die Einsendung vormittags eintrifft, wird sie nachmittags zugeschnitten. Wenn sie nachmittags eintrifft und nur schwach fixiert ist, wird sie über Nacht weiter in Formalin fixiert und am folgenden Morgen zugeschnitten. Dabei werden Gewicht, Maße, Status der Organkapsel (intakt/fragmentiert/tumorinfiltriert) sowie Morphologie der Schnittflächen mit eventuellen tumorsuspekten Knoten dokumentiert. Von unverdächtigen Schilddrüsen werden in der Regel zwei Gewebekapseln eingebettet. Aus tumorsuspekten Herden werden, insbesondere bei der Differenzialdiagnose zwischen follikulärem Adenom und Karzinom, je nach Größe des Knotens mehrere weitere Kapseln eingebettet. Die entnommenen Proben werden über Nacht entwässert und am Folgetag aufgrund der Eilbedürftigkeit (wegen eventueller Nachoperation) vorrangig geschnitten, gefärbt (Standardfärbung HE und von ausgewählten Proben evtl. zusätzlich EvG) und vom Chefarzt oder einem Oberarzt für Pathologie befundet. Differenzialdiagnostisch schwierige Fälle werden mit mehreren Oberärzten und mit dem Chefarzt diskutiert.

Schnellschnittuntersuchungen von Schilddrüsenknoten besitzen aus zwei Gründen eine eingeschränkte Aussagekraft:

- Die Malignitätsmerkmale eines follikulären Karzinoms sind häufig nur fokal ausgeprägt und können daher im Schnellschnitt oft nicht erfasst werden.
- Die Malignitätsmerkmale der follikulären Variante eines papillären Karzinoms kommen erst nach Formalinfixierung zur Ausprägung und sind daher prinzipiell im Schnellschnitt nicht sichtbar.

Daher lässt sich im Schnellschnitt ein maligner Tumor nicht sicher ausschließen. Der positive Nachweis eines papillär aufgebauten Karzinoms oder eines grob-invasiven follikulären Karzinoms ist allerdings möglich.

Bei der Präparation des unfixierten, sehr weichen Gewebes im Schnellschnitt kommt es zu Quetschungen follikulärer Schilddrüsenknoten. Diese können zu kleinen Rupturen der Knotenkapseln und zum Einbringen von Schilddrüsenfollikeln in Blutgefäße führen. Dadurch kann der invasive Aspekt eines follikulären

Schilddrüsenkarzinoms vorgetäuscht werden und somit zu einem falsch-positiven Befund führen.

Aus diesen Gründen ist bei unklaren Befunden die Schnellschnittdiagnostik risikobehaftet. Die Aufarbeitung nach ausreichender Formalinfixierung ist der Schnellschnittdiagnostik daher vorzuziehen.

Histologische Typisierung Tumoren mit Follikelzelldifferenzierung

Papilläres Karzinom

Definition: Maligner epithelialer Tumor mit offensichtlicher Follikelepithelzell-differenzierung, mit papillären und follikulären Strukturen und charakteristischen Kernveränderungen.

Morphologie: Makroskopisch handelt es sich um grau-weiße Knoten, die oft relativ scharf begrenzt sind, aber auch diffus die Umgebung infiltrieren können. Seltener sind die Karzinome zystisch aufgebaut.

Histologisch enthalten die „klassischen“ papillären Karzinome verzweigte Papillen, die ein fibrovaskuläres Gerüst besitzen, das von einer einschichtigen Lage epithelialer Tumorzellen bedeckt ist. Häufig findet sich jedoch der follikulär aufgebaute Subtyp, in dem keine Papillen zu finden sind. Die Tumorzellkerne zeigen typische Veränderungen: Das sogenannte „Milchglas-Phänomen“ (große Kerne mit blasser Anfärbung, unregelmäßiger Begrenzung mit tiefen Einkerbungen, unauffälligen Nukleolen und Pseudoinklusionen, die aus cytoplasmatischen Invaginationen resultieren und das Dachziegel-Phänomen (Überlagerung benachbarter Zellkerne). Diese Kernveränderungen sind die entscheidenden diagnostischen Kriterien, insbesondere für die Feinnadel-Aspirationszytologie. Sie manifestieren sich aber oftmals nur an einer Minderheit der Tumorzellen.

Im intraoperativen Schnellschnitt sind diese Merkmale nicht sicher zu identifizieren. Die meisten papillären Karzinome zeigen nur spärlich Mitosen. Das Zytoplasma ist nur schwach angefärbt und ist meist Thyreoglobulin-positiv. Manchmal finden sich Plattenepithelmetaplasien. Psammomkörper kommen in fast der Hälfte der papillären Karzinome vor, jedoch fast nie bei anderen Schilddrüsen-Veränderungen. Multiple mikroskopische Tumorherde, entfernt vom Hauptherd, einschließlich dem kontralateralen Lappen, werden oft beobachtet und als Zeichen intraglandulärer Tumorpropagation oder multizentrischer Entstehung gedeutet. Tumoren mit gemischt follikulär/papillären Wachstumsstrukturen zeigen das biologische Verhalten papillärer Karzinome und werden entsprechend als papilläre Karzinome (nicht als gemischt follikulär/papillär) klassifiziert.

Papilläre Karzinome metastasieren typischerweise in die regionären Lymphknoten, können jedoch auch hämatogen metastasieren, insbesondere in die Lunge. Schilddrüsenfollikel in zervikalen Lymphknoten **mit und ohne** die charakteristischen „papillären“ Kriterien sind fast immer Metastasen eines möglicherweise klinisch okkulten papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Dagegen ist ektopes Schilddrüsengewebe, das gelegentlich sowohl in der Mittellinie zwischen Zunge und Mediastinum als Residuen des Ductus thyreoglossus, als auch getrennt von der Schilddrüse im Halsweichteilgewebe als Folge einer Sequestration nach Trauma oder Kropfoperation gefunden wird, gelegentlich schwierig von hochdifferenziertem Metastasengewebe abzugrenzen.

Die Prognose eines auf die Schilddrüse begrenzten papillären Karzinoms ist gewöhnlich sehr gut, ob mit oder ohne regionäre Lymphknotenmetastasen. Das wichtigste ungünstige prognostische Kriterium ist die breite direkte Tumorausdehnung in das perithyreoidale Bindegewebe. Prognostisch ungünstig sind

außerdem: Alter über 45 Jahre, tall-cell oder columnar-cell-Varianten, Gefäßeinbrüche, pT4 und Fernmetastasen.

Varianten des papillären Karzinoms

- *Papilläres Mikrokarzinom*
Es wird definiert als papilläres Karzinom mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger. Mikrokarzinome stellen häufig einen Zufallsbefund dar. Ihre Prognose, auch mit Lymphknotenmetastasen, ist sehr gut, eine Fernmetastasierung ist außerordentlich selten.
- *Gekapselte Variante*
Sie können metastasieren, haben aber eine sogar noch bessere Prognose als die häufigeren nicht gekapselten papillären Karzinome.
- *Follikuläre Variante (Lindsay-Tumor)*
Papilläre Karzinome bestehen oft vollständig oder fast vollständig aus Follikeln; daher ist die Differentialdiagnose zum follikulären Karzinom oder Adenom schwierig. Hier entscheiden allein die o. g. nukleären Merkmale.
- *Diffus sklerosierende Variante*
Ein seltener Typ mit diffusem Befall eines oder beider Lappen, mit dichter Sklerose und reichlich Psammomkörpern, dazwischen strukturtypische Inseln eines papillären Karzinoms. Der Tumor kommt überwiegend bei jüngeren Patienten vor. Diese Variante des papillären Karzinoms soll eine schlechtere Prognose haben.
- *Oxyphiler Zelltyp*
Eine kleine Minderheit von Tumoren mit typischer papillärer Architektur besteht vollständig aus oxyphilen Zellen.
- *Großzellige Variante (tall-cell type)*
Der Tumorzelltyp dieser Variante ist hochprismatisch mit breiterem eosinophilem Zytoplasma, die Kerne sind normo- bis hyperchromatisch. Dieser Typ kommt im höheren Lebensalter vor und zeigt ein aggressiveres Wachstumsverhalten.
- *Columnar cell variant*
Hier fehlen häufiger die nukleären Kriterien. Übergänge in ein niedrig differenziertes Karzinom sind häufiger. Prädilektion bei Männern.

Prognose: Durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate papillärer Karzinome 83 %, 10-Jahres-Überlebensrate 81 %, wobei der Anteil der papillären bzw. follikulären Variante keinen Einfluss auf die Prognose hat. Papilläre Mikrokarzinome und gekapselte Karzinome mit annähernd 100 % Langzeit-Überlebensrate. Prognostisch ungünstiger: Alter über 45 Jahre, oxyphile, tall-cell- und columnar-cell-Varianten, Gefäßeinbrüche, pT4 und Fernmetastasen [1].

Follikuläres Karzinom

Definition: Maligner epithelialer Tumor mit offensichtlicher Follikelzellendifferenzierung, ohne nachweisbare Charakteristika eines papillären Karzinoms.

Morphologie: Follikuläre Karzinome zeigen eine den Adenomen sehr ähnliche hellbraune Schnittfläche und eine deutliche Bekapselung, die in fortgeschrittenen Fällen von Tumorverbänden durchbrochen ist. In frühen Fällen kann der Kapseldurchbruch jedoch erst histologisch gesichert werden. Histologisch lässt sich

das follikuläre Karzinom nur durch den Nachweis einer Kapselinvasion oder einer Angioinvasion von einem Adenom unterscheiden. Weder Atypien der Architektur noch des Zellbildes sind verlässliche Malignitätskriterien, da diese auch in gutartigen Tumoren, insbesondere in atypischen Adenomen, auftreten können. Auch die mitotische Aktivität hat sich nicht als nützlicher Malignitätsparameter bewährt. Ob die üblichen histologischen Wachstumsmuster, z. B. mikrofollikulär oder trabekulär, von prognostischer Bedeutung sind, ist umstritten. Von prognostischer Bedeutung ist die Klassifikation entsprechend dem Grad des invasiven Wachstumsverhaltens:

Minimal invasiv: Weitgehend kapselbegrenzte solitäre Tumoren, oft mit solider, fleischiger und fester Schnittfläche. Minimal invasive Karzinome sind oft von ihrer Architektur und Cytologie nicht von einem Adenom zu unterscheiden und die Malignitätsdiagnose beruht ausschließlich auf dem zweifelsfreien eindeutigen Nachweis einer Tumordinvasion in Blutgefäße, oft in Form endothelbedeckter intravaskulärer Tumorzellverbände und/oder einer Tumordinvasion, die die gesamte Breite der Tumorkapsel durchbricht. Die Untersuchung zahlreicher Gewebepblöcke aus der Peripherie gekapselter Tumoren ist erforderlich, um eine Gefäßinvasion auszuschließen und den Tumor damit als Adenom zu klassifizieren. Patienten mit minimal invasivem follikulärem Karzinom zeigen keine signifikant reduzierte Überlebensrate.

Da die Unterscheidung zwischen minimal invasivem follikulärem Karzinom und follikulärem Adenom von der Gefäß- oder Kapselinvasion abhängt, sind cytologische Untersuchungen einschließlich der Feinnadelaspirationsbiopsie für die Diagnose nicht ausreichend. In derartigen Fällen muss sich der Zytologe auf die Diagnose „follikuläre Proliferation“ beschränken und eine histologische Untersuchung des Knotens verlangen. Auch im Schnellschnitt besteht die Problematik, dass eine mikrofokale Kapsel- oder Gefäßinvasion nicht zur Darstellung kommt und erst nach weiterer Paraffineinbettung nachgewiesen werden kann.

Grob invasiv: Diese Tumoren zeigen eine ausgedehnte Infiltration von Blutgefäßen und angrenzendem organoideem Schilddrüsengewebe, oft bei fehlender Tumorkapsel. Im Gegensatz zur minimal invasiven Variante stellen sie kein wesentliches diagnostisches Problem dar. Auch gekapselte Tumoren mit zahlreichen Gefäßinbrüchen sollten in diese Gruppe eingeordnet werden.

Lymphknotenmetastasen sind beim follikulären Karzinom ungewöhnlich außer beim wenig differenzierten insulären Typ. Fernmetastasen kommen beim minimal invasiven Karzinom selten, beim grob invasiven Typ häufig vor. Lungen und Knochen sind bevorzugte Metastasierungsorgane. Die Histologie der Metastasen unterscheidet sich oft vom Primärtumor. Hochdifferenzierte metastasierende Karzinome sind von normalem Schilddrüsengewebe nicht zu unterscheiden. Der zugehörige Primärtumor ist fast immer zellreicher und weniger hoch differenziert als die Metastase. Die Immunhistologie auf Thyreoglobulin ist oft nützlich, um Metastasengewebe follikulärer Karzinome differentialdiagnostisch von Metastasen anderer Herkunft abzugrenzen.

Varianten des follikulären Karzinoms:

- *Follikuläres Karzinom, oxyphiler Typ*

Dieses besteht vorwiegend oder ausschließlich aus eosinophilen Zellen. Es sollte nicht mehr als „Hürthle-Zell-Karzinom“ oder unvollständig als „oxyphiles Karzinom“ bezeichnet werden. Es gelten die gleichen Malignitätskriterien wie oben beschrieben.

- **Klarzellige Variante**

Diese zeigt Ähnlichkeiten in Struktur und Verlauf mit dem gewöhnlichen follikulären Karzinom. Diese Tumoren müssen unterschieden werden vom Klarzell-Adenom, Nebenschilddrüsenadenom und metastasierenden klarzelligem Karzinomen, insbesondere Nierenzellkarzinomen. Der immunhistologische Nachweis von Thyreoglobulin ist ein wertvoller differentialdiagnostischer Parameter.

Prognose: Die wichtigsten prognostischen Parameter sind die Unterscheidung minimal/grob invasiv sowie T-Stadium und Nodalstatus. Die 10-Jahres-Überlebensrate des minimal invasiven Karzinoms beträgt über 90 %, die des grob invasiven follikulären Karzinoms liegt bei 30-50 %.

Gering differenziertes Karzinom

Definition: Maligner Tumor aus Follikelzellen, der prognostisch zwischen den differenzierten (follikulären und papillären) und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen angesiedelt ist.

Morphologie: Makroskopisch liegt ein unscharf begrenzter grauweißer Tumor mit lobulierter Schnittfläche vor. Histologisch besteht der Tumor aus unterschiedlich großen Zellnestern und Verbänden, die an den insulären Aufbau eines Karzinoids erinnern. In unterschiedlichem Ausmaß findet man follikuläre und/oder papilläre Proliferationsmuster und Tumornekrosen. Thyreoglobulin ist nachweisbar, Amyloid und Calcitonin sind negativ.

Prognose: 5-Jahres-Überlebensrate 30-65 %, 10-Jahresrate 25-35 %. Initiale Metastasen überwiegend in Lunge und Knochen.

Anaplastisches Karzinom

Definition: Hochmaligner Tumor mit Follikelzellursprung, der teilweise oder zur Gänze aus undifferenziertem Tumorgewebe besteht. Immunhistologisch ist keine Thyreoglobulinexpression nachweisbar. Koexpression von Keratin und Vimentin charakteristisch.

Morphologie: Makroskopisch ist eine ausgedehnte Durchsetzung der Schilddrüse typisch, wobei der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits die Organkapsel überschritten hat. Histologisch ist eine pseudosarkomatöse spindelzellige Gewebstextur, typisch, teils mit Beimengung von Tumorriesenzenen, Nekrosen sind häufig, besonders hoher Mitoseindex. Keratin ist in 60 %, Vimentin in fast 100 % positiv. Die WHO-Klassifikation verzichtet auf eine histologische Subtypisierung, da sie nicht von therapeutischer und prognostischer Relevanz ist.

Prognose: Trotz Therapie versterben die meisten Patienten innerhalb eines Jahres, überwiegend an den Folgen des lokalen Tumorwachstums. Die Metastasierung erfolgt in regionäre Lymphknoten und bevorzugt in Lunge und Knochen. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10 %, die 5-Jahresrate unter 5 %. Von etwas günstigerer Bedeutung scheint der Anteil differenzierter Anteile im Tumor zu sein.

Tumore mit C-Zell-Differenzierung

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Definition: Maligner Tumor der Schilddrüse mit C-Zell-Differenzierung.

Der überwiegende Teil der medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) geht von den C-Zellen neuroektodermalen Ursprungs aus, ein kleiner Teil könnte direkt aus pluripotenten ultimobranhialen Stammzellen entstehen. Medulläre Schilddrüsenkarzinome kommen in zwei verschiedenen Formen vor.

- **Hereditäres MTC:** 20-25 % der MTC entstehen auf dem Boden einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2). Die MEN2 ist eine autosomal dominant erbliche Tumordisposition auf der Grundlage einer RET-Gen Keimbahnmutation. Sie wird klinisch in drei Subtypen eingeteilt: FMTC (familiäres MTC), MEN2A (MEN Typ2A) und MEN2B (MEN Typ2B).

Subtyp	MTC	Phäo	Parathyroid		Anteil an MEN2
FMTC	100%	0%	0%	-	10-20%
MEN2A	95%	50%	20%-30%	-	70-80%
MEN2B	100%	50%	selten	syndromal	5%

Alle drei Subtypen bedingen ein nahezu 100 %iges Erkrankungsrisiko für ein MTC. Das MTC tritt bei der FMTC tendenziell im mittleren Lebensalter, bei der MEN2A im jungen Erwachsenenalter und bei der MEN2B in der Kindheit auf. Die MEN2A und MEN2B bedingen ein hohes Risiko für Phäochromozytome. Adenome und Hyperplasien der Nebenschilddrüse sind charakteristisch für die MEN2A. Während Patienten mit FMTC und MEN2A „syndromal“ unauffällig sind, ist die seltene MEN2B eine „Blickdiagnose“ (typisches Fazies mit vergrößerten Lippen, Mukosaneurome der Lippen und Zunge, „marfanoider“ Körperbau, zudem Ganglioneuromatose des GI-Traktes). (Hering)

- **Sporadisches MTC:** Die nicht hereditären sporadischen MTC manifestieren sich als solitäre Tumoren meist jenseits des 45. LJ.

Morphologie: Makroskopisch besteht bei der sporadischen Form ein scharf begrenzter, bisweilen gekapselter derber grauweißer Tumor, während die familiäre Form multiple häufig bilateral entwickelte unscharf begrenzte Tumorherde zeigt.

Mikroskopisch findet sich solides Tumorgewebe aus monomorphen polygonalen und/oder spindligen Zellen, zwischen denen sich Aggregate eines eosinophilen Materials finden, welches sich mittels Kongorotfärbung als Amyloid identifizieren lässt.

Immunhistologisch zeigen die Tumoren typischerweise Expression von Calcitonin und neuroendokrinen Markern (NSE, Chromogranin). Ungewöhnlich für neuroendokrine Tumoren ist die für MTC typische Expression von CEA. Der ausschließliche Nachweis von Amyloid gilt für die MTC-Diagnose nicht mehr als ausreichend.

Das familiäre MTC entwickelt sich aus einer neoplastischen **C-Zell-Hyperplasie**. Der genetische Defekt führt im Frühstadium zu einer Hyperproliferation individueller C-Zellen, aus der sich über eine fokale C-Zell-Hyperplasie die noduläre Form entwickelt. Die neoplastische C-Zell-Hyperplasie findet sich als Präkanzerose oder neben einem bereits entwickelten familiären MTC. Von der neoplastischen Form muss die **physiologische oder reaktive C-Zell-Hyperplasie** abgegrenzt werden, die verschiedene Ursachen haben kann (Hypercalcämie, Entzündungen). Die physiologische C-Zell-Hyperplasie soll nicht mit einem gesteigerten Karzinomrisiko verbunden sein. Eine sichere morphologische Unterscheidung der biologisch und prognostisch unterschiedlichen Entitäten ist nicht möglich, jedoch beschreiben einige Autoren, dass für die neoplastische Form typisch sei, dass die C-Zelle die Schilddrüsenfollikel vollständig umringen.

Prognose: Das MTC metastasiert überwiegend in regionäre und mediastinale Lymphknoten, hämatogen in Leber und Lunge. 60 % aller Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Die 5-Jahres-

Überlebensrate beträgt 94 %, die 10-Jahresrate 85 %, in der Geschlechtsverteilung für Männer etwas ungünstiger als für Frauen.

Prognostisch ungünstig sind männliches Geschlecht, Alter über 40 Jahre, pT4 und Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen. Die Unterscheidung familiär/ sporadisch und der histologische Subtyp sind nicht von prognostischer Relevanz. In der Literatur werden verschiedene histologische Prognosefaktoren vorgeschlagen, so z. B. das Ausmaß der Fibrose, einer eventuellen Plattenepithelmetaplasie oder von Nekrosen sowie die Immunreaktivität gegenüber Calcitonin (über oder unter 50 % der Tumorzellen) oder CEA.

Molekulargenetik des MTC:

Bei 98 % der Patienten mit MEN2 kann eine Keimbahnmutation im RET-Gen nachgewiesen werden (FMTC: in Exons 10, 11, 13-16; MEN2A: in Exons 10, 11, selten 13-16; MEN2B: in Exons 15, 16 (p.A883F bzw. p.M918T)). Die Neumutationsrate beträgt bei MEN2A <5 % und bei MEN2B ca. 50 %. (Hering)

Das hereditäre MTC ist genetisch determiniert, wobei die entsprechenden Keimbahnmutationen am ret-Protoonkogen des Chromosoms 10 identifiziert wurden. Bei einem Drittel der sporadischen MTC findet sich eine somatische Mutation am Codon 918, die bisher nicht von der bei MEN 2B unterschieden werden kann. Molekulargenetische Untersuchungsmethoden zum Mutationsnachweis am ret-Protoonkogen sollten bei jedem neu diagnostizierten MTC genutzt werden.

Gemischtes Follikelzell-medulläres Karzinom

Derartige Tumoren mit immunhistologisch gesicherten Strukturen aus Follikelzellen und neuroendokrinen Zellen kommen vor, gelten aber als Raritäten.

Seltene Formen primärer Schilddrüsenkarzinome

Diese Formen sollen als Raritäten in diesem Zusammenhang nur erwähnt werden, ohne näher auf sie einzugehen.

- **Plattenepithelkarzinom**
- **Tumoren mit Thymus- oder thymusähnlicher Schlundtaschen-differenzierung**
- **Mukoepidermoides Karzinom**
- **Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilen**
- **Ductus-thyreoglossus-Karzinom**

Andere maligne Schilddrüsentumoren

Nicht-karzinomatöse Tumoren sind äußerst selten. Zu den gelegentlich anzutreffenden Entitäten gehören:

- **Angiosarkom**
- **Leiomyom, Leiomyosarkom**
- **Schwannom, maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)**
- **Paragangliom**
- **Solitärer fibröser Tumor**
- **FDC-Tumor**
- **Langerhanszellhistiozytose**

Außerdem können sich Metastasen anderer Malignome in der Schilddrüse manifestieren. Hierbei ist insbesondere an primäre Nierenzellkarzinome und Bronchialkarzinome zu denken.

Molekularbiologische Untersuchungstechniken

In ca. 70 % der follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinome können genetische Alterationen nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich am häufigsten um Punktmutationen der BRAF- oder RAS-Gene bzw. Rearrangements von RET/PTC oder PAX8/PPAR γ . Diese Alterationen können prinzipiell präoperativ an Aspirationsmaterial oder am Operationspräparat nachgewiesen werden und können zur differenzialdiagnostischen Abwägung von Grenzfällen zwischen Schilddrüsenadenomen und -karzinomen (insbes. follikuläres Karzinom und follikuläre Variante des papillären Karzinoms) beitragen. Der Nachweis einer BRAF V600E-Mutation kann zum einen die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms sichern (mit hoher Spezifität, allerdings geringer Sensitivität, da ein Teil der Karzinome diese Mutation nicht aufweist) und zum anderen zur Prognoseabschätzung des Schilddrüsenkarzinoms dienen [4].

Tumorklassifikation [2]

pT-Primärtumor

- pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 Kein Anhalt für Primärtumor
- pT1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
 - pT1a Tumor 1cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
 - PT1b Tumor mehr als 1, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- pT2 Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- pT3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den M. sternothyreoides oder perithyreoidales Weichteilgewebe)
- pT4a Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion eines oder mehrerer der folgenden Strukturen: subcutanes Weichteilgewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus, N. recurrens
- pT4b Tumor infiltriert praevertebrale Fascie, mediastinale Gefäße, oder umschließt A.carotis

Multifokale Tumoren werden mit (m) gekennzeichnet, wobei die höchste pT-Kategorie die Klassifikation bestimmt.

Sonderstaging für anaplastisches Karzinom

- pT4a Tumor unabhängig von der Größe, auf die Schilddrüse beschränkt
- pT4b Tumor größenunabhängig mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel

Nodalstatus

- pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 keine regionären Lymphknoten -Metastasen
- pN1a Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prae- und paratracheal, eingeschlossene praelaryngeale und Delphi-Lk)
- pN1b Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

Hinsichtlich der pTNM-Klassifikation sollen für pN0 „üblicherweise“ mindestens 6 Lymphknoten untersucht werden, aber auch wenn diese Zahl nicht erreicht wird, darf bei Tumorfreiheit pN0 klassifiziert werden.

Fernmetastasen

- pMX Fernmetastasen nicht zu beurteilen
- pM0 keine Fernmetastasen
- pM1 Fernmetastasen vorhanden

Grading

Ein histologisches Grading wird nach den Regeln der UICC für Schilddrüsenkarzinome nicht angewendet. Ausschlaggebend ist die histologische Klassifikation in Verbindung mit dem Staging.

UICC-Stadien

Papilläre/follikuläre Karzinom (Alter >45 Jahre)

Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Medulläre SD-Karzinome

Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Jedes N	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Papilläre/follikuläre SD Karzinome (Alter <45 Jahre)

Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1

Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“

Undifferenzierte Karzinome (immer Stadium IV)

Stadium IVa	T4a	jedes N	M0
Stadium IVb	T4b	jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Literatur

1. DeLellis RA, Williams ED
Thyroid and parathyroid tumours.
In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon 2004
3. Kaserer K, Lax S, Schmid KW
Histopathologische Klassifikation der Schilddrüsen-Tumoren.
In: Niederle, Sungler, Zimmermann (Hrsg.): Maligne Tumoren der Schilddrüse Oesterr. Ges. für klinische Onkologie, 2006
2. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
7. Auflage 2010
Springer - Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Milano, Paris, Tokyo, 2010
4. Nikiforov YE
Molecular Diagnostics of Thyroid Tumors.
Arch Pathol Lab Med 2011;135:569-577

Präoperative Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms

Vorbemerkung

Im - ehemaligen- Jodmangelgebiet Deutschland lassen sich immer noch bei ca. 20-30 % insbesondere der älteren Bevölkerung Schilddrüsenknoten nachweisen (8); aus diesem Grund ist die Diagnostik eines Schilddrüsenkarzinoms weiterhin problematisch, und zwar aus folgenden Gründen:

- Auf der einen Seite ist bekannt, dass - nach gezielten Sektionsstatistiken - bis zu 35 % der Bevölkerung im Erwachsenenalter kleinste papilläre Mikrokarzinome entwickelt haben, die keine Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten hatten.
- Auf der anderen Seite ist rein theoretisch jeder Schilddrüsenknoten malignomverdächtig. Jedoch können nicht alle etwas größeren Schilddrüsenknoten operiert werden (7), da dann die - bisher schon mit ca. 120.000 Operationen/Jahr in Deutschland zu hohe - Zahl der Schilddrüsenoperationen weiter zunehmen würde.
- Aus diesem Grund ist die Schilddrüsendiagnostik auch mit den heute verbesserten Möglichkeiten weiterhin schwierig, da es gilt, bei einer immer noch sehr hohen Knotenprävalenz - 24 % in der Papillonstudie (8) - möglichst spezifisch die Knoten mit einem hohen Malignomrisiko herauszufiltern

Zur Verfügung stehende diagnostische Methoden:

1. Anamnese

Indikation: jeder Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung

Speziell (d. h. in Hinblick auf den Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom): Fragen nach Auftreten der ersten Symptome, Progression, Heiserkeit, Familienanamnese, frühere Bestrahlung der Kopf-Hals Region

2. Palpationsbefund

Indikation: jeder Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung

Speziell: Konsistenz von Knoten, Schluckverschieblichkeit

3. Schilddrüsenultraschall

Indikation: jeder Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung

Generell: Untersuchung durch erfahrenen Untersucher, Schallkopf mindestens 7,5 MHz. Dokumentation von Volumen (genaue Volumetrie!), Echogenität und Struktur (Homogenität) der Schilddrüse

Speziell: Anzahl, Lage und Volumen (Angabe der Durchmesser oder des Volumens) von Knoten, Struktur (Echotextur, zystische Anteile?), Mikroverkalkungen, unregelmäßige Begrenzung, Fehlen des Halo

Beurteilung von Lymphknoten: metastasenverdächtig bei runder Form, (Verhältnis Länge/Dicke < 2)

4. Duplexsonographie (wenn verfügbar)

Indikation: Verdacht auf Funktionsstörung, Thyreoiditis, Nachweis von Knoten

Speziell: Beurteilung der Perfusion (s. Tabelle 1)(2)

Typ 0	kein sichtbarer Blutfluss
Typ 1	schwacher intranodulärer Fluss
Typ 2	über 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet
Typ 3	über 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet, zusätzlich schwacher intranodulärer Blutfluss
Typ 4	sehr starke Durchblutung mit pathologischen Gefäßen

Tabelle 1: Dopplersonographische Typisierung von Schilddrüsenknoten (nach 2)

5. Elastographie

Neue sonographische Technik, mit der die Konsistenz von Knoten quantitativ erfasst werden kann, in der klinischen Routine noch nicht ausreichend erprobt, bringt möglicherweise zusätzliche Informationen hinsichtlich der Dignität von Knoten: In einer Metaanalyse, in der 8 Studien mit insgesamt 639 Knoten ausgewertet wurden, berechneten Bojunga et al. (1) eine Sensitivität von 92 % (Konfidenzintervall (CI) 86 – 92) und eine Spezifität von 90 % (CI von 85 – 95) bzgl. einer malignen Entartung der Knoten

6. Szintigraphie mit Tc 99 M:

Indikation: Verdacht auf Funktionsstörung, Nachweis von Knoten mit einem Durchmesser > 10-15 mm

Speziell: Speicherverhalten von Knoten: hyper-, normo- oder hypofunktionell (mehrspeichernde Areale in der Regel nicht suspekt, sollten nicht punktiert werden).

Szintigraphie mit Jod 123

Insbesondere bei retrosternaler Ausdehnung einer Struma

7. Feinnadelaspirationszytologie (FNAC)

Indikation: alle nicht hyperfunktionelle Knoten mit einem \varnothing über 10-15 mm

Speziell: Punktion durch einen erfahrenen Punkteur unter sonographischer Kontrolle, Begutachtung durch einen in der Schilddrüsenzytologie erfahrenen Pathologen (3)

8. Labor

Indikation: Ausschluss einer Funktionsstörung (TSH, (f)T3, (f)T4)

Verdacht auf Autoimmunthyreoiditis: TPO - und/oder Tg – Antikörper

Speziell: Calcitonin (evtl. mit Pentagastrintest oder Calcium-Stimulationstest zum Ausschluss bzw. Nachweis eines C-Zell Karzinoms (4,5), CEA bei Verdacht auf C-Zell – Carcinom, Thyreoglobulin in der Nachsorge (praeoperative Tg-Bestimmung nur im Ausnahmefall)

9. Spezielle Zusatzuntersuchungen

Röntgen Thorax, Trachea, Oesophagus

Indikation: Verdacht auf Einengung von Trachea und Oesophagus, retrosternale Struma (Beurteilung der Abgrenzung nach caudal)

Speziell: Ausschluss bzw. Nachweis von Lungenmetastasen

CT (bei Verdacht auf Sd-Carcinom ohne Kontrastmittel!), MRT

Indikation: nur in Sonderfällen

Speziell: Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum

F-18-FDG – PET , eventuell in Kombination mit CT (wenn verfügbar)

Indikation: in Sonderfällen

Speziell: Nachweis von nicht jodspeichernden Metastasen (9)

Der Gang der Diagnostik soll an 7 typischen Konstellationen dargestellt werden

1. „Einfache“ diagnostische Konstellationen

Konstellation 1: mehrspeichernder Knoten

Sonographie: umschriebener Knoten (echoarm, evtl. echoreich, zystisch)
Ø > 10 – 15 mm
Szintigraphie: Mehrspeicherung
Labor: Euthyreose oder (latente) Hyperthyreose
Bewertung: Autonomie, kein Malignitätsverdacht
Procedere: keine Punktion
Therapie: Abwarten, Radiojodtherapie
Sonderfälle: im Kindes- oder Jugendalter immer Operationsindikation, da dann in 33 % der Fälle differenziertes Karzinom in mehrspeichernden Knoten (6)

Konstellation 2: solitärer zytologisch suspekter Knoten

Anamnese: rasch wachsender Knoten
Palpation: derber, wenig schluckverschieblicher Knoten
Sonographie: echoarme Struktur, unregelmäßig begrenzt, kein Halo; dopplersonographisch Typ 3 oder 4 Durchblutung
Szintigraphie: Minderspeicherung
Zytologie: hochgradig suspekt
Labor: Calcitoninbestimmung
Procedere: erneute Sonographie mit spezieller Suche nach Lymphknotenmetastasen (runde Form, Verhältnis Länge/Dicke < 2).
Operation: Totale Thyreoidektomie
Bemerkung: Diese „einfache“, in vielen Leitlinien vornehmlich erwähnte Konstellation ist selten!

Konstellation 3: histologisch bereits gesicherte Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms

Anamnese: Zstd. nach Exstirpation eines Lymphknotens, histologisch: Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms
Sonographie: Beurteilung der Schilddrüse, Fahndung nach weiteren Lymphknoten
Labor: Thyreoglobulin, Calcitonin
Procedere: Totale Thyreoidektomie

Konstellation 4: anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Anamnese: Rasch wachsende Struma, lokale Beschwerden, Atemnot, Schluckbeschwerden
Sonographie: sehr inhomogene echoarme Struma
Szintigraphie: Minderspeicherungen
Röntgen, CT: infiltratives Wachstum, Lungenmetastasen
Procedere: Operation - in der Regel nicht kurativ, evtl. Radiatio, Chemotherapie, insgesamt sehr schlechte Prognose

Konstellation 5: Calcitonin (CT) beim Screening deutlich erhöht

Anamnese: Schilddrüsenkarzinome oder Phäochromozytome in der Familienanamnese
Labor: Wiederholung CT Bestimmung (cave falsch hohe CT-Werte z.B. bei Niereninsuffizienz); Pentagastrintest: wenn stimulierter Wert > 100 pg/ml Molekularbiologie (RET Protoonkogen, MEN 2, familiäres C-Zell Karzinom), wenn positiv Metanephrine im Serum, PTH, Calcium im Serum, Familienuntersuchung
Procedere: totale Thyreoidektomie; zentrale und laterale Lymphaden-ektomie

2. „Schwierige“ diagnostische Konstellationen

Konstellation 6: ein oder mehrere kleinere Knoten, zytologisch nicht suspekt

Anamnese: Struma seit kurzem oder langem bekannt, Familienanamnese positiv
Palpation: Knotenstruma, nicht suspekt
Sonographie: Inhomogene Struktur, Volumen ≤ 60 ml, mehrere kleinere echoarme und/oder echoreiche Knoten ($\varnothing \leq 20$ mm), dopplersonographisch Typ 1- oder Typ 2-Durchblutung.
Szintigraphie: inhomogene Speicherung, Knoten z.T. Minderspeicherung ?
Zytologie: nicht suspekt
Labor: Funktionslage, Calcitonin (3), evtl. Antikörper
Procedere: Abwarten oder medikamentöse Therapie (Thyroxin, Jodid oder beides abhängig von TSH und Antikörperstatus)
Kontrollen: initial nach 4 - 6 Monaten, bei unauffälligem Verlauf später alle 12 Monate, bei Größenzunahme Repunktion und eventuell Operation

Konstellation 7: ein oder mehrere größere Knoten, zytologisch nicht suspekt

Anamnese: Struma seit kurzem oder langem bekannt, Familienanamnese positiv
Palpation: Knotenstruma mit größeren Knoten, palpatorisch nicht suspekt
Sonographie: Inhomogene Struktur, Volumen > 60 ml, ein oder mehrere kleine und große echoarme und/oder echoreiche Knoten, dopplersonographisch Typ 1 - 3 Durchblutung, elastographisch nicht suspekt.
Szintigraphie: inhomogene Speicherung, Knoten z. T. Minderspeicherung
Zytologie: nicht suspekt
Labor: Funktionslage, Calcitonin, evtl. Antikörper
Procedere: eher Operation, abhängig u. a. vom Alter des Patienten, Verlauf der bekannten Struma, Dopplersonographie

Konstellation 8: malignes Lymphom der Schilddrüse

Anamnese: Rasch wachsende Struma, lokale Beschwerden, Atemnot, Schluckbeschwerden
Sonographie: sehr inhomogene echoarme Struma
Szintigraphie: Minderspeicherungen
Zytologie: Verdacht auf malignes Lymphom
Probepbiopsie: Bestätigung der Verdachtsdiagnose malignes Lymphom
Procedere: Staging, Chemotherapie

Bemerkung:

Konstellation 6 und 7 sind im (früheren) Jodmangelgebiet Deutschland die bei weitem häufigsten Befunde, die in den bisher vorliegenden Leitlinien wenig berücksichtigt werden. Standardisierte Vorschläge für die Auswahl der Therapie können nicht gegeben werden, wichtigste Parameter für die Operationsindikation bei negativer Zytologie sind Struktur und Größenverlauf im Sonogramm, Perfusionstyp im Duplexsonogramm und szintigraphischer Befund.

Literatur

1. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1145-50.
2. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E
Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003, 22:127-31
3. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN
Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003, 24: 102-32
4. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hüfner M, Niederle B, Brabant G
Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004, 112: 52-58
5. Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H
Importance of gender- specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1291-8.
6. Müller A, Goretzki P, Witte J, Gerharz P, Röher HD
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom in der Kindheit. *Chirurg* 1995, 66: 1018-20
7. Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G
Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten. *Dtsch Med Wochenschr* 2005, 130: 1831-36
8. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM
Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004, 14: 926-32
9. Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Gomez I, Lind P:
Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34: 487-95

Operative Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome (papilläres und follikuläres Karzinom):

Die Operation ist beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom das Behandlungsverfahren der Wahl und steht an erster Stelle im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes.

Papilläres Karzinom (PTC)

Regeleingriff beim papillären Schilddrüsenkarzinom ist die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie (prä-, paralaryngeale-, prä-, paratracheale-, perithyreoidale Lymphknoten zwischen beiden Gefäßnervenscheiden, kraniale Begrenzung Zungenbein, kaudale Begrenzung V. brachiocephalica sinistra).

Die Notwendigkeit der Thyreoidektomie liegt in der Tatsache des häufig multifokalen Auftretens (ca. 50 %) des papillären Schilddrüsenkarzinoms begründet. Die Thyreoidektomie schafft ferner die Voraussetzung für eine effektive Radiojodtherapie und ermöglicht die Verwendung von Thyreoglobulin als zuverlässigen Tumormarker in der Nachsorge.

Die zentrale Lymphadenektomie trägt dem Umstand der frühen lymphogenen Metastasierung (bis 80 %) des papillären Schilddrüsenkarzinoms Rechnung. Ihr Stellenwert ist dennoch Gegenstand der Diskussion, da ein eindeutiger Nachweis des Vorteils der prophylaktischen Lymphadenektomie bei Patienten mit nicht suspekten Lymphknoten aussteht. Aus diesem Grunde sollte beim zufällig entdeckten PTC nach erfolgter Thyreoidektomie unter der Massgabe einer unauffälligen Bildegung (MRT) und nicht erhöhten postoperativen Thyreoglobulinwerten auf eine Komplettierungsoperation mit zentraler Lymphadenektomie verzichtet werden.

Für die großzügige Indikationsstellung zur primären zentralen Lymphadenektomie auch bei unauffälligem Lymphknotenstatus spricht andererseits der Umstand, dass hinsichtlich Nervenläsion und postoperativem Hypoparathyreoidismus mit einer niedrigeren Morbidität im Vergleich zur sekundären Lymphadenektomie zu rechnen ist.

Obligater Bestandteil der Operation sind die beidseitige Nervdarstellung (Neuromonitoring) sowie die Identifikation und Schonung mindestens zweier Nebenschilddrüsen, - bei deren unsicheren Durchblutungssituation mit großzügiger Indikationsstellung zur orthotopen Replantation.

Beim **fortgeschrittenen papillären Karzinom** (T3/T4 nach UICC) empfiehlt sich darüber hinaus zumindest die ipsilaterale zervikolaterale Lymphadenektomie (Gefäßnervenscheide, laterales Halsdreieck, kranial bis submandibulär, kaudal bis zur V. subclavia) im Sinne einer modifiziert radikalen Neck-Dissection unter Erhalt von V. jugularis interna und Musc. Sternocleidomastoideus. Diese Indikation wird auch bei prä- (Sonographie, MR) und intraoperativ unauffälligen Nodalstatus gestellt. Befundabhängig (präoperative Bildegung und intraoperativer Situs) wird die Lymphadenektomie auf die kontralaterale Seite bzw. das vordere obere Mediastinum, kaudal der V. brachiocephalica ausgeweitet.

Eine Sonderstellung nimmt das **solitäre papilläre Mikrokarzinom** ein (pT1a bis 1 cm, nicht organüberschreitend, keine Lymphknoten-, keine Fernmetastasen): hier scheint die Hemithyreoidektomie auf der Seite des Tumors ausreichend; auf eine adjuvante Radiojodtherapie kann verzichtet werden. Auch die Lymphadenektomie

ist bei unauffälligem Nodalstatus nicht erforderlich. Ohnehin tritt das papilläre Mikrokarzinom meist als histologischer Zufallsbefund erst postoperativ in Erscheinung. Als problematisch ist in dieser Situation die vorausgegangene subtotale Resektion auf der Tumorseite zu werten. Die Indikation zur komplettierenden Hemithyreoidektomie bzw. Thyreoidektomie sollte großzügig gestellt werden. Problematisch ist ferner die bereits beim Mikrokarzinom häufig auftretende Multifokalität (pT1m bis 40 %). Bei belassenem Schilddrüsenrest ist diese grundsätzlich nicht ausgeschlossen. Bei präoperativ zytologisch, oder intraoperativ mittels Schnellschnitt gesichertem papillärem Mikrokarzinom sollte deshalb zumindest die Thyreoidektomie erfolgen. Bei Nachweis eines multifokalen Karzinoms im Hemithyreoidektomie-präparat empfiehlt sich ebenfalls die komplettierende Thyreoidektomie.

Follikuläres Karzinom (FTC)

Die operative Therapie des präoperativ gesicherten, follikulären Karzinoms beinhaltet grundsätzlich die Thyreoidektomie und zentrale Lymphadenektomie wie beim papillären Karzinom beschrieben. Nicht selten erweist sich ein als follikulär klassifiziertes Karzinom in der endgültigen Histologie als follikuläre Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit entsprechend hohem lymphogenen Metastasierungsrisiko. Der zytologische Nachweis sowie die intraoperative Schnellschnittuntersuchung sind im Gegensatz zum papillären Karzinom unsicher. So muss häufig die follikuläre Neoplasie (follikuläres Adenom oder Karzinom) operativ mit anschließender histologischer Aufarbeitung geklärt werden. In diesem Fall empfiehlt sich die primäre Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite, befundabhängig in Verbindung mit einer zentralen Lymphadenektomie. Im Falle eines Karzinomnachweises erfolgt in Abhängigkeit der histopathologischen Subtypisierung in einer zweiten Operation die komplettierende Thyreoidektomie. Das Ausmaß einer erforderlichen Lymphadenektomie richtet sich nach den Staginguntersuchungen. So wird nicht prinzipiell und T-stadienabhängig, sondern befundabhängig lymphadenektomiert („nodal positiv“).

Vor dem Hintergrund der weitaus selteneren Multifokalität und Lymphknotenmetastasierung im Vergleich zum papillären Karzinom hat ein eingeschränkt radikales Vorgehen auch beim follikulären Mikrokarzinom (pT1a, Tumordurchmesser kleiner 1cm) seinen Stellenwert. Eine alleinige Hemithyreoidektomie kann auch beim minimal invasiven FTC mit ausschließlicher Kapselinvasion ohne Angioinvasion ausreichend sein. Unklar ist bis zu welcher Tumorgroße diese Aussage Gültigkeit hat. Eine systematische Lymphadenektomie ist beim minimal invasiven FTC nicht indiziert, sofern prä- oder intraoperativ keine suspekten Lymphknoten nachgewiesen werden.

Eine notwendige Komplettierungsoperation sollte beim differenzierten Karzinom zeitnahe zur ersten Operation, möglichst innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage durchgeführt werden.

Besondere Situationen

- *Organüberschreitendes Tumorwachstum*

Im Falle organüberschreitender pT4-Tumoren mit Infiltration von Larynx, Trachea, Ösophagus, Halsmuskulatur oder Halsgefäße kann im Einzelfall eine Multivisceralresektion indiziert sein. Gerechtfertigt ist ein solches Vorgehen nur

wenn dadurch eine R0-Situation erreicht werden kann. Erforderlich ist eine sorgfältige und individuelle Risiko-/Nutzenanalyse.

- *Rezidiv*

Für die Behandlung des Rezidivs (lokoregionäres Rezidiv oder Lymphknotenmetastase) eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht einerseits die Möglichkeit der Reoperation, andererseits die Option der erneuten Radiojodtherapie bei erhaltener Jodspeicherfähigkeit. Abhängig hiervon muss das operative Vorgehen mit seinen Komplikationsmöglichkeiten gegenüber der zu erzielenden Radikalität abgewogen werden.

Im Falle einer Reoperation muss eine entsprechende Bildgebung (z. B. Sonographie, MRT, FDG-PET-CT) vorliegen, die eine exakte anatomische Zuordnung pathologisch speichernder Strukturen ermöglicht. Auf diese wird operativ gezielt zugegangen. Der Charakter einer systematischen Lymphknotendisektion entfällt. Neuromonitoring und mikrochirurgische Ausstattung sind obligat.

- *Fernmetastasen*

Grundsätzlich besteht beim Vorliegen resektabler syn- oder metachron aufgetretener Fernmetastasen die Indikation zu deren operativen Entfernung im Hinblick auf die Effektivität einer sich anschließenden Radiojodtherapie auch dann, wenn eine R0-Resektion unwahrscheinlich erscheint und lediglich eine Reduktion der Tumorlast erreicht wird. Andererseits wird bei erhaltener Radiojodspeicherfähigkeit und chirurgisch ungünstigem Befund (Anzahl, Lokalisation von Metastasen) die Radiojodtherapie Methode der Wahl sein. Grundsätzlich handelt es sich dabei um Einzelentscheidungen in die patienten- und tumorbezogene Faktoren eingehen und die im Rahmen eines onkologisch-therapeutischen Gesamtkonzeptes getroffen werden sollten.

Anmerkung zum postoperativen Management

Grundsätzlich besteht zur effektiven Durchführung einer Radiojodtherapie beim differenzierten Karzinom die Notwendigkeit der Hypothyreose. Um deren zum Teil erhebliche Nebenwirkungen zu limitieren kann für die ersten 10 – 14 Tage nach histologischem Karzinomnachweis mit einem T3-Präparat (Thybon®) kurzfristig substituiert werden, gefolgt von einer weiteren, circa zweiwöchigen Phase der vollständigen Hormon- und Jodkarenz bis zum Beginn der Radiojodtherapie. Auf die eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit bzw. vollständige Fahrunfähigkeit in der Hypothyreose sind die Patienten bereits von chirurgischer Seite hinzuweisen.

Bezüglich der Alternative des Einsatzes von rekombinantem TSH (Thyrogen®) im Niedrigrisikobereich sei auf das Kapitel „Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms“ (S. 30 ff.) verwiesen.

Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC)

Medulläre Schilddrüsenkarzinome machen 5-10 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Die Operation stellt derzeit die einzig effektive und potentiell kurative Therapieoption dar, da das medulläre Karzinom nicht über die Fähigkeit der Radiojodspeicherung verfügt. Perkutane Strahlentherapie und Chemotherapie sind nur eingeschränkt wirksam und können bei großen Tumoren, bei ausgedehntem Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen, oder in rein palliativer Intention im Einzelfall indiziert sein.

Regeleingriff ist die Thyreoidektomie mit sorgfältig mikrochirurgisch durchzuführender zentraler und beidseitiger zervikolateraler Lymphadenektomie (modifiziert radikale Neck-Dissection – s. a. Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome) unter Schonung der entsprechenden nervalen Strukturen (Nervus phrenicus, -accessorius, Faszikel des Plexus brachialis). Die Indikation zur Thyreoidektomie ergibt sich aus dem häufig bilateralen Befall – bei der familiären Form des medullären Karzinoms in mehr als 50 % der Fälle. Die prozentuale Häufigkeit einer Lymphknotenmetastasierung im ipsilateralen zervikolateralen Kompartiment zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt 50 – 80 % in Abhängigkeit der Tumorform (sporadisch, familiär). Die im kontralateralen zervikolateralen Kompartiment bis 40 %. Eine vollständige Lymphadenektomie hat insofern herausragende prognostische Bedeutung in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Indikation zur Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartiments wird befundorientiert, nicht prophylaktisch gestellt. Gegenstand der

Diskussion im Hinblick auf das erforderliche Ausmaß der Lymphadenektomie sind Tumorgrößen- und Calcitoninspiegelabhängige Grenzwertempfehlungen. Wie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom erfolgt die beidseitige Nervdarstellung (Neuromonitoring) sowie die Darstellung und Schonung der Nebenschilddrüsen – im Fall eines MEN2a-Syndroms zwingend aller Nebenschilddrüsen.

Im Fall des zufällig entdeckten MTC ist nach Thyreoidektomie eine Komplettierungsoperation mit Lymphadenektomie nur bei Verdacht auf befallene Lymphknoten in der Bildgebung und/oder bei erhöhten post-operativen Calcitoninwerten indiziert. Nach inkompletter Thyreoidektomie ist eine Komplettierungsoperation beim hereditären MTC immer indiziert (Elimination aller C-Zellen). Beim sporadischen MTC kann in dieser Situation auf die Komplettierung bei normalem Calcitonin (basal und stimuliert) verzichtet werden.

Ausnahmen von o.g. Vorgehensweise im Hinblick auf das erforderliche Ausmaß der Lymphadenektomie ergeben sich in folgenden Situationen:

- *Medulläres Mikrokarzinom (< 10mm)*
Nach jetzigem Kenntnisstand kann auf die kontralaterale zervikolaterale Lymphadenektomie verzichtet werden sofern die ipsilateralen Lymphknoten tumorfrei sind und der postoperativ bestimmte Calcitoninwert von pathologischen Werten in den Normbereich abgefallen ist.
- *Prophylaktische Thyreoidektomie beim familiären medullären Karzinom*
Für die MEN 2a/b liegt die Penetranz des MTC bei bis zu 100 %. Bei MEN 2b entsteht und metastasiert das MTC früher als bei Pat. mit MEN 2a. Entsprechend sollte der Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie bei MEN 2b – Patienten früh (2. Lebensjahr) – im Vergleich zu Patienten mit MEN 2a (ab 5. Lebensjahr) gewählt werden.
Es stellt sich die Frage nach der Erfordernis einer zusätzlichen zentralen Lymphadenektomie. Bei nachgewiesener Mutation im RET-Protoonkogen mit Codon-abhängig später und selten auftretender Lymphknotenmetastasierung kann offenbar altersabhängig bis zum 5. Lebensjahr auf die zentrale Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei asymptomatischen Genträgern älter als 10 Jahre oder pathologischen pentagastrinstimulierten Calcitonin werten erscheint die zentrale Lymphadenektomie zusätzlich zur Thyreoidektomie empfehlenswert.
Erfahrungen, beruhend auf der zunehmenden Verbreitung des Calcitonin-screenings bei Knotenstrumen, legen ein Calcitoninwertabhängiges Vorgehen (basal/stimuliert) bezüglich des Operationszeitpunktes nahe.

Besondere Situationen:

- *Persistenz und Rezidiv*
Anhaltend hohe postoperativ gemessene Calcitoninwerte ohne bildgebenden Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder lokoregionäre Metastasen sollten nach Ausschluß einer anderweitigen Tumormanifestation (pulmonale-, hepatische - ossäre Fernmetastasen) zunächst lediglich kontrolliert werden.
Erfolgte im Rahmen der Primäroperation nur eine eingeschränkt radikale Lymphadenektomie sollte dagegen eine Komplettierungsoperation erfolgen. Die Indikation zur erneuten Exploration ergibt sich ansonsten erst bei suspekten Befunden bzw. Tumornachweis in der aktuellen Bildgebung.
- *Fernmetastasen*
In der Regel liegt bei eingetretener Fernmetastasierung ein kurativer Therapieansatz nicht mehr vor. Symptomatische singuläre Fernmetastasen können eine Operationsindikation darstellen (z. B. drohende pathologische Fraktur; erfolglose Somatostatintherapie).
- *Lokal fortgeschrittenes medulläres Karzinom*
Hier kann das operative Debulking insbesondere bei medikamentös nicht beherrschbarer klinischer Symptomatik (Diarrhoe, Tachykardie etc.) seinen Stellenwert haben.

Operative Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom weist die schlechteste Prognose aller Schilddrüsenkarzinome auf. Sein aggressives Wachstumsverhalten bedingt ein meist fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose. Als undifferenziertes Karzinom ohne Fähigkeit der Jodspeicherung sind die möglichst radikale operative Therapie in Verbindung mit perkutaner Radio- oder Radiochemotherapie die allein verfügbaren Behandlungsoptionen neben Palliativmaßnahmen (z. B. Trachealstent, Laserablation, Tracheostoma). Die Operation beinhaltet die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie die befundabhängig auf das laterale und mediastinale Kompartiment ausgedehnt wird. Ebenfalls befundabhängig erfolgt die en bloc Resektion infiltrierter Weichteile. Eine weitere Ausdehnung der Operation im Sinn einer Multivisceralresektion bei Infiltration von Larynx, Trachea und Ösophagus ist mit einer erheblichen Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität verbunden und verbessert das onkologische Gesamtergebnis nicht oder allenfalls marginal. So muss über das Ausmaß der Operation letztlich individuell entschieden werden (technische Machbarkeit einer R0/R1-Resektion, Vorhandensein von Fernmetastasen, zu erwartende Morbidität, patientenbezogene Faktoren wie Alter und Allgemeinzustand). Wünschenswert ist dennoch eine maximale Reduktion der Tumorlast. Sie verbessert die Ausgangslage für die sich anschließende Radio- oder Radiochemotherapie. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren (organüberschreitendes Wachstum, Vorhandensein von Fernmetastasen) kann die primäre Radio- oder Radiochemotherapie indiziert sein. Intraluminärer Tumorbefall von Trachea oder Ösophagus sollten bioptisch gesichert werden. Sie bedeuten in der Regel die Indikation zur nicht chirurgischen, primär palliativen Vorgehensweise (Bestrahlung, Stenteinlage). Auf eine palliative Tracheotomie sollte nach Möglichkeit verzichtet werden. Sie ist häufig mit Wundheilungsstörungen verbunden und führt zur zeitlichen Verzögerung der Strahlentherapie.

Literatur

1. Bareck E, Hermann M, Neuhold N et al (2010) Maligne Tumore der Schilddüse – Manual der ACO-ASSO
www.aco-asso.at/manual/aktuell/schilddr/inhalt.html
2. Cohen MS, Moley JF
Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma.
J Intern Med 2003, 253: 616–626
3. Dralle H, Lorenz K, Machens A
Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome.
Chirurg 2009, 80:1069-1083
4. Dralle H
Schilddrüse
In: Pichlmayr R, Löhlein D (Hrsg): Chirurgische Therapie
Springer - Berlin, 2006: 1-45
5. Goretzki PE
Viszeralchirurgie
In: Becker H, Encke A, Röher HD (Hrsg): Visceralchirurgie
Urban & Fischer 2006: 308-320
6. Hermann M, Tonninger K, Kober F, Furtlehner E-M, Schultheis A, Neuhold N
Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom – Eine Thyreoidektomie ist nicht obligat.
Chirurg 2010; 81: 627-635
7. Maligne Schilddrüsentumoren - Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (2000).
www.awmf-online.de
8. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vronnhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H
European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer.
N Engl J Med 2003, 349: 1517-25
9. Machens A, Kinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dunst J, Dralle H
Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma.
Thyroid 2004, 11: 373-80
10. Manual Endokrine Tumoren – Tumorzentrum München (2006).
www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/endokrine/881_EndokrineTumoren.pdf
11. Rosai J et al; Handling of follicular patterned lesions.
Endocrine Pathol 2005; 16(4): 279-284
12. Scheuba C, Kaserer K, Kaczirek K, Asari R, Niederle B
Desmoplastic stroma reaction in medullary thyroid cancer – an intraoperative „marker“ for lymph node metastases.
World J Surg 2006; 30 (5): 853-9

- 13 Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, Iwasaki H, Ito K
The important role of operations in the management of anaplastic carcinoma.
Surgery 2002, 131: 245-48
14. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R,
Klar E
Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary
thyroid carcinomas.
Surgery 2001, 130: 1044-49

Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei der Radiojodtherapie handelt es sich um eine systemische Applikation von J-131 als Natrium-Jodid zur selektiven internen Bestrahlung von jodspeichernden Schilddrüsenzellen oder Schilddrüsenkarzinomzellen, die in adjuvanter, kurativer oder palliativer Zielsetzung durchgeführt wird. Rationale dieser Therapie ist die selektive Jodakkumulation in postoperativ verbliebenem thyreoidalem Schilddrüsenrestgewebe (Ablation) bzw. in jod-speichernden Tumormanifestationen differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Rezidiv- oder Metastasentherapie).

Indikationen

Die Durchführung einer *adjuvanten Radiojodtherapie* zur vollständigen Ablation thyreoidalen Restgewebes nach vorangegangener Thyreoidektomie ist bei allen papillären Schilddrüsenkarzinomen mit einer Tumorgöße > 1 cm so-wie allen follikulären Schilddrüsenkarzinomen unabhängig von der Größe des Primärtumors entsprechend den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin indiziert (1,3; - hiervon abweichende Empfehlungen der European Thyroid Association 9). Retrospektive Studien zur ablativen RIT belegen eine signifikante Reduktion von Lokalrezidiven und der krankheitsassoziierten Mortalität (7).

Sonderfall solitäres papilläres Mikrokarzinom (< 1 cm, N0 - M0)

Leitliniengemäß wird ein alleiniges operatives Vorgehen i. S. einer Lobektomie / Hemithyreoidektomie als ausreichend angesehen (s. *Operative Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms*), im Rahmen einer Einzelfallentscheidung kann nach kompletter Thyreoidektomie eine adjuvante Radiojodtherapie durchgeführt werden (4).

Bei multifokalen papillären Mikrokarzinomen sollte unabhängig von der Größe der Einzelmanifestationen nach kompletter Thyreoidektomie ebenfalls eine ablativ Radiojodtherapie durchgeführt werden.

Für die Durchführung einer Radiojodtherapie unter *kurativer / palliativer Zielsetzung* ergeben sich folgende Indikationen:

- metachrones Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. synchrones / metachrones Auftreten einer lokoregionär lymphogenen bzw. hämatogenen Metastasierung mit nachweisbarer bzw. mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmender tumoraler Radiojodspeicherung, sofern sich primär keine Indikation für ein operatives Vorgehen ergibt
- persistierend erhöhter bzw. im Verlauf ansteigender Tumormarker Thyreoglobulin auch bei fehlendem Nachweis einer Radiojodspeicherung in der diagnostischen J-131-Ganzkörperszintigraphie (Versuch einer einmaligen hochdosierten Radiojodtherapie, keine weiteren Therapien bei negativem Posttherapiescan und posttherapeutisch weiter steigendem Tg) und fehlendem Korrelat in der funktionsmorphologischen Bildgebung.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikation zur Durchführung einer Radiojodtherapie ist eine Gravidität; bei Diagnosestellung während der Stillperiode ist ein Abstillen zwingend erforderlich.

Relative Kontraindikationen können sich im Verlauf - i. d. R. nach wiederholter hochdosierter Radiojodtherapie - bei höhergradiger Knochenmarksdepression (ggf. in solchen Fällen Durchführung der Radiojodtherapie nach vorangegangener

Stammzellgewinnung) sowie bei höhergradiger Lungenfunktionseinschränkung bei disseminierter pulmonaler Metastasierung (ggf. Durchführung der Radiojodtherapie unter Glucocorticoidmedikation) ergeben. Weitere relative Kontraindikationen stellen eine schwere Xerostomie (insbesondere nach Mehrfachtherapie und bei nur geringer Jodspeicherung) sowie symptomatische zerebrale oder spinale Metastasen mit der Gefahr eines Kompressionssyndroms (hier individuelle Entscheidung, begleitend immer Steroidprophylaxe) dar.

Vorbereitung

Voraussetzung zur Durchführung einer Radiojodtherapie (Ablation und Rezidiv-/Metastasentherapie) und Optimierung des Behandlungsergebnisses ist eine adäquate endogene / exogene TSH-Stimulation, d. h. ein TSH-Wert > 30 mU/l.

Ablation: Bei konventionellem Vorgehen - d. h. postoperative Hormonkarenz - wird eine ausreichende endogene TSH Stimulation ca. 3-5 Wochen nach Thyreoidektomie erreicht.

Alternativ kann insbesondere für das Niedrigrisikokollektiv (pap./foll. SD-Ca pT1/2 N0 M0) für die ablativ Radiojodtherapie eine adäquate TSH-Stimulation durch Gabe von rekombinantem TSH - Thyrogen® - erzielt werden (intra-muskuläre Injektion von jeweils 0,9 mg rh-TSH an zwei aufeinander folgenden Tagen, Radiojodtherapie am 3. Tag). Bei Gabe von rekombinantem TSH ist eine Pausierung der Schilddrüsenhormongabe 3-5 Tage vor Jodapplikation anzuraten mit dem Ziel, die Jodzufuhr zu verringern.

Eine Indikation für den Einsatz von rh-TSH kann derzeit insbesondere gesehen werden:

- bei patientenseitig nicht tolerierter bzw. aufgrund von Begleiterkrankungen nicht tolerierbarer Hypothyreose
- bei hypophysär bedingter inadäquate niedriger bis fehlender endogener TSH-Stimulation

Rezidiv-/Metastasentherapie: Für die Therapie von Metastasen ist die Gleichwertigkeit einer endogenen bzw. exogenen TSH Stimulation derzeit noch nicht prospektiv belegt, in der Regel erfolgt daher eine endogene TSH-Stimulation durch Absetzen der LT4-Mediaktion mit überbrückender T3-Gabe (Thybon®). Rekombinantes TSH sollte daher nur in Ausnahmefällen (Patienten in schlechtem AZ, für die ein Hormonentzug nicht tolerabel ist; sehr ausgedehnte Metastasierung mit der Gefahr einer Dekompensation unter längerdauernder endogener TSH Stimulation; hormonproduzierende Metastasen mit inadäquater endogener TSH Stimulation) zur Rezidiv- oder Metastasentherapie angewandt werden.

Prätherapeutische Diagnostik

Erforderliche Unterlagen: Arztbrief der Chirurgischen Klinik, OP-Bericht(e), histopathologischer Befund

Zeitnah zur geplanten Radiojodtherapie, somit i. d. R. durch den behandelnden Nuklearmediziner:

- Klinische Untersuchung
- Labor: BB, Diff.-BB, Calcium, Kreatinin, TSH basal, Thyreoglobulin mit Tg-Wiederfindung, Thyreoglobulin-Antikörper, Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Sonographie Hals

- Vor ablativer Therapie erfolgt eine Schilddrüsenszintigraphie (bereits unter TSH Stimulation mit $^{99m}\text{TcO}_4$ (75MBq) oder I-131 (3,7 MBq) zum Ausschluss eines größeren Schilddrüsenrestes (bei einem Schilddrüsenrestvolumen von $> 3\text{ml}$ ggf. erneutes operatives Vorgehen in Abhängigkeit von lokaler u. allgemeiner Operabilität)
- Röntgen-Thorax (sofern perioperativ nicht bereits durchgeführt)

In einem Aufklärungsgespräch ist der Patient über folgende Inhalte zu informieren:

- Durchführung der Radiojodtherapie unter stationären Bedingungen, potentielle Akutreaktionen und Spätfolgen
- Strahlenhygienische Maßnahmen im Zusammenhang mit der Radiojodtherapie
- Vermeidung einer Schwangerschaft bzw. Notwendigkeit einer konsequenten Kontrazeption für 6 - 12 Monate nach der letzten Radiojodapplikation
- Bei zu erwartender hoher kumulativer Gesamtaktivität und nicht abgeschlossener Familienplanung ggf. Kryokonservierung von Sperma
- Jodkarenz 4-6 Wochen vor Radiojodtherapie
- Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution und einer lebenslangen risikoadaptierten Nachsorge

Die Aufklärung und die Einwilligung des Patienten sind schriftlich zu dokumentieren

Radiojodtherapie

Die Durchführung einer Radiojodtherapie ist in Deutschland entspr. der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin (6) nur unter stationären Bedingungen möglich.

Durchführung

- Applikation von Standardaktivitäten:
 - zur Ablation thyreoidalen Restgewebes 2 - 5 GBq J-131
 - bei inoperablen bzw. nicht vollständig resezierbaren Tumoren, lokoregionärem Tumorrezidiv, cervikal lymphogener Metastasierung bzw. Fernmetastasierung 4 - 11 GBq J-131 (Bei individueller Dosimetrie mittels J-123- bzw. J-131-Szintigraphie Applikation der berechneten J-131-Aktivität für eine zu erzielende Herddosis von $> 300\text{ Gy}$ Schilddrüsenrest bzw. $> 100\text{ Gy}$ bei residualem Tumor, Lokalrezidiv bzw. Metastasen)
- Orale Applikation der Therapiekapsel nach vorangegangener vierstündiger, nachfolgend 1-2 stündiger Nahrungskarenz
- Tägliche intratherapeutische Dosisleistungsmessung
- J-131-Ganzkörperszintigraphie (planar, ggfs. mit SPECT-Untersuchung) zum abschließenden Staging vor Entlassung

Begleitende Maßnahmen:

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Stimulation der Speicheldrüsen
- Lokale Kälteapplikation bzw. med. Therapie mit Antiphlogistika bei reaktiver Schwellung; ggf. prophylaktische Glucocorticoidgabe bei größerem Schilddrüsenrest
- Magenschleimhautschutz, Laxantiengabe bei hypothyreosebedingter Obstipation
- Einleitung der LT4-Substitutions-/Suppressionsmedikation unter rascher Dosissteigerung bis zu einer Erhaltungsdosis von 1,5 (ältere Patienten $> 60\text{ J}$) -

2,5 µg/kg KG (Kinder: 2,4 - 2,8 µg/kg KG), beginnend 2 - 3 Tage nach Radiojodgabe

Vorgehen nach ablativer Radiojodtherapie

Kontrolle der Hormoneinstellung

Bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen erfolgt die LT4-Einstellung in einer individuell angepassten, ggf. TSH-suppressiven Dosierung (individuelle Empfehlung je nach Risikoprofil siehe Kapitel Nachsorge und Rezidivtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome); Überprüfung der Hormoneinstellung (FT3 bzw. Gesamt-T3, basaler TSH-Wert) nach ca. 6 - 8 Wochen.

Überprüfung des Therapieergebnisses nach Radiojodtherapie, ggf. Durchführung weiterer Radiojodtherapien

- Nach Ablauf von 4-6 Monaten erfolgt die Durchführung einer diagnostischen J-123- bzw. J-131-Ganzkörperszintigraphie und einer stimulierten Tumormarker (Tg) Kontrolle unter adäquater TSH-Stimulation:
 - optimalerweise exogene TSH-Stimulation durch Gabe von rekombinantem TSH (intra-muskuläre Injektion von jeweils 0,9 mg rh-TSH an zwei aufeinander folgenden Tagen, Gabe von J-123 bzw. J-131 am 3. Tag; Tg-Kontrolle am 5. Tag; ein Absetzen der T4 Medikation ist nicht erforderlich)
 - alternativ ggf. endogene TSH-Stimulation durch Absetzen der LT4-Medikation mit überbrückender T3-Gabe (Thybon®)
 - Durchführung der Radiojodszintigraphie in planarer Einzel-/ Ganzkörpertechnik, evtl. mit ergänzender SPECT-Untersuchung nach Gabe von J-123 (185 MBq) 4 und 24 Std. bzw. nach Applikation J-131 (185 bis 370 MBq) 48, ggf. auch 72 Std. nach Applikation
 - Höhere J-131-Aktivitätsmengen besitzen dabei den Vorteil einer höheren Sensitivität im Nachweis jodspeichernder thyreoidaler Residuen bzw. Metastasen, beinhalten jedoch das Risiko eines „Stunnings“, d. h. Abnahme der Joduptakes bei einer nachfolgenden Therapie (2).
- Thyreoglobulin-Kontrolle unter TSH Suppression 3-4 Monate nach ablativer Radiojodtherapie. Bei Vorliegen eines noch positiven Tg-Spiegels (> 1,0 µg/l) bei ungestörter Wiederfindung) 3-4 Monate nach ablativer Radiojodtherapie kann auf die diagnostische Szintigraphie verzichtet werden und es sollte direkt eine zweite Radiojodtherapie unter entsprechender TSH Stimulation angeschlossen werden.
- Klinische Untersuchung; Labor; Sonographie Hals (s. o. „Prätherapeutische Diagnostik“)

Bei szintigraphischem Nachweis einer residualen thyreoidalen bzw. extra-thyreoidalen Jodspeicherung bzw. ansteigendem, persistierendem oder inadäquat abgefallenem Thyreoglobulinwert ohne eindeutigen Nachweis eines Jodspeicherherdes wird 2-3 Monate nach der diagnostischen Szintigraphie (Vermeidung des Stunning Effekts) eine nochmalige Radiojodtherapie mit 3,7 bis 7,4 GBq J-131 durchgeführt. Diese sollte – insbesondere bei Metastasenverdacht – unter endogener TSH Stimulation (durch Absetzen der LT4-Mediaktion mit überbrückender T3-Gabe (Thybon®) erfolgen). Ein erneutes Restaging mit Durchführung einer Radiojodszintigraphie unter exogener/(endogener) TSH-Stimulation ist dann bei positiver Jodspeicherung im Posttherapiescan und im Folgenden negativem bzw. an der unteren Nachweisgrenze liegendem Tg unter TSH Suppression nach weiteren 4 – 6 Monaten indiziert.

Bei wiederholten Therapien zur Ablation thyreoidalen Restgewebes (eine Gesamtaktivität von 11 – 15 GBq J-131 sollte dabei nicht überschritten werden) bzw. Applikation höherer Aktivitätsmengen zur Therapie von Lymphknoten- / Fernmetastasen wird vergleichsweise vorgegangen, wobei dann die begleitenden protektiven Maßnahmen eine größere Rolle spielen.

Bei Vorliegen cerebraler bzw. spinaler Metastasen mit lokaler Kompressionsgefahr wird die Durchführung der Radiojodtherapie unter begleitender Glucocorticoidtherapie empfohlen; ggf. auch begleitende Glucocorticoidtherapie bei disseminierter pulmonaler Metastasierung zur Vermeidung einer radiogenen Pneumonitis / Fibrose.

Nebenwirkungen und Risiken der Radiojodtherapie

Frühe Nebenwirkungen:

- lokale schmerzhafte Schwellung (Häufigkeit ca. 10-20 % in Abhängigkeit vom thyreoidalen Restvolumen) bzw. von Metastasen (sehr selten)
- passagere radiogene Sialadenitis (Häufigkeit ca. 30 %)
- passagere Veränderungen des Geschmacksempfindens (selten)
- passagere radiogene Gastritis (Häufigkeit ca. 30 %)
- passagere reversible Knochenmarksveränderungen mit Leuko- / Thrombopenie (Häufigkeit bis zu 70 % in Abhängigkeit von der Therapiedosis)
- passagere Infertilität

Spätfolgen in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtaktivität (meist erst > 30-40GBq):

- Xerostomie, bleibende Geschmacksveränderungen, Sicca-Syndrom
- Persistierende Knochenmarkdepression
- Leukämie und Sekundärmalignome (Häufigkeit bei einer kumulativen Gesamtaktivität von > 30 GBq ca. 1 %)
- Lungenfibrose bei disseminierter pulmonaler Metastasierung (Häufigkeit abhängig vom Ausmaß der pulmonalen Metastasierung sowie der kumulativen Gesamtaktivität bei ca. 1 %)
- Azoospermie

Radiojodtherapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft ergibt sich für anaplastische Schilddrüsenkarzinome keine Indikation für eine Radiojodtherapie.

Die Entstehung anaplastischer Schilddrüsenkarzinome wird zumindest bei einem Großteil dieser Tumoren auf eine sekundäre hochmaligne Transformation differenzierter papillärer oder follikulärer Schilddrüsenkarzinome zurückgeführt, gestützt durch den histologischen / immunhistochemischen Nachweis noch differenzierter Tumoranteile in 23 bis 90 % der Fälle (5,11).

Bei Nachweis residual papillär bis follikulär differenzierter Gewebsformationen kann daher die Durchführung einer Radiojodtherapie gerechtfertigt sein, ggfs. bei dringlicher Indikation für eine perkutane Bestrahlung nach vorangegangener TSH-Stimulation mit rekombinantem TSH (s. o.).

Radiojodtherapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Bei nicht follikulärer Genese des medullären Schilddrüsenkarzinoms ergibt sich keine Indikation zur Durchführung einer Radiojodtherapie.

Entsprechendes gilt auch für alle übrigen seltenen, nicht von Follikelzellen sich ableitenden primären oder sekundären Neoplasien der Schilddrüse.

Literatur

1. Deutsche Krebsgesellschaft – Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (Informationszentrum für Standards in der Onkologie – ISTO]
Maligne Schilddrüsentumoren 2002, 3. Aufl., www.leitlinien.net
2. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H
Verfahrensanweisung für die J-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 2).
Nuklearmedizin 2003, 42: 123-25
3. Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grunwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O
Verfahrensanweisung zur Radiojodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 2).
Nuklearmedizin 2004, 43: 115-20
4. Dietlein M, Schober O, Schicha H
Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma?
Nuklearmedizin 2004, 43: 107-14
5. Karges W
Klinische und molekulare Genetik des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologie 2005; 11: 20-28
6. Kemmer W, Michalczak H (Hrsg.)
Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002
Hoffmann - Berlin-Kleinmachnow, 2003
7. Mazzaferri EL, Jhiang SM
Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.
Am J Med 1997: 418-28
8. Pacini F, Landenson PW, Schlumberger M et al.
Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of a international randomised controlled study.
J Clin Endocrinol & Metab. 2006, 91: 926-932
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W
European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma or the follicular epithelium.
Europ. J Endocrinology 2006, 154: 787-803
10. Reiners C
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms.
UNI-MED – Bremen, 2. Auflage, 2011
11. Schmid KW, Sheu SY, Tötsch M et al.
Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologie 2005, 11: 29-39

Perkutane Strahlentherapie von Schilddrüsentumoren

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

In der **adjuvanten Situation** ist der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie (RT) umstritten. Eine multizentrische deutsche Studie (MSDS) wurde 2003 in ihrem randomisierten Teil vorzeitig geschlossen, nachdem bis dahin nur 45 von 311 Patienten in die Randomisation eingewilligt hatten (7). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten brachte die perkutane RT bei sehr kleiner Fallzahl keine signifikante Verbesserung der Rezidivfreiheit (1).

Gesichert ist die Indikation bei **R1- oder R2-Resektion**, fehlender Möglichkeit der Nachresektion und fehlender Jodspeicherung (2, 6).

Das **Zielvolumen** umfasst das Schilddrüsenbett sowie den beidseitigen zervikalen und oberen mediastinalen Lymphabfluss. Die folgenden Dosisempfehlungen wurden dem MSDS-Studienprotokoll (5) entnommen:

- Schilddrüsenbett 59,4 Gy
- Lymphabfluss 50,4 Gy, bei Befall 54,0 Gy
- Areale mit Resttumor (R1/2) 66,6 Gy
- Einzeldosis jeweils 1,8 Gy, 5x/Woche

Die Bestrahlung des zervikalen Lymphabflusses setzt wie alle Kopf-Hals-Bestrahlungen in der Regel eine Zahnsanierung voraus. Die 3-D-konformale Planung und Durchführung der RT ist Standard. Häufig wird die IMRT (intensitätsmodulierte Strahlentherapie) eingesetzt. Die zulässigen Grenzdosen am Rückenmark sind zu beachten.

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Sofern nicht eine massive Fernmetastasierung zur sofortigen palliativen Chemotherapie zwingt, ist die postoperative **konsolidierende RT** indiziert, um im Sinne einer **vorgezogenen Palliation** den desaströsen lokoregionären Tumorprogress aufzuhalten.

Bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand, mit geringer Tumormasse und ohne Fernmetastasen soll eine kombinierte Radiochemotherapie bis zu einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy durchgeführt werden. Am häufigsten wird dabei Doxorubicin 10 mg/m² wöchentlich eingesetzt. Ein Überleben über 2 Jahre hinaus ist auch unter einer derart intensivierten Therapie selten (3).

Wenn keine kombinierte Radiochemotherapie möglich ist, was bei der Mehrzahl der Patienten der Fall sein dürfte, ist ein hypofraktioniertes Schema, z. B. 10x3 Gy und Aufsättigung eines makroskopischen Tumors bis 39 Gy, angemessen.

Medulläres Schilddrüsenkarzinoms

Bei der Seltenheit der Entität wurden keine randomisierten Studien durchgeführt und sind auch nicht zu erwarten. Einen potentiellen Stellenwert hat die RT nach inkompletter Resektion, wenn das Risiko einer lokoregionären Progression als besonders hoch angesehen wird (7). Die erforderlichen Dosen entsprechen mindestens denen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, also mindestens 66 Gy bei makroskopischem Tumor.

Perkutane Strahlentherapie von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen

Bei nicht R0-resektablen und nicht jodspeichernden **lokoregionären Rezidiven** ist die perkutane Strahlentherapie indiziert. Zielvolumen und Dosierung richten sich nach der systemischen Tumorlast sowie Alter und AZ des Patienten. Bei günstiger Prognose sind Tumordosen von > 60 Gy anzustreben, andernfalls hypofraktionierte Schemata analog zum anaplastischen Karzinom.

Die palliative RT von **Knochenmetastasen** ist indiziert, wenn Schmerzen und/oder eine Stabilitätsgefährdung vorliegen oder neurologische Ausfälle drohen. Bei jodspeichernden Metastasen wird man vor Einsatz der perkutanen RT die Radiojodtherapie ausschöpfen. Immer muss interdisziplinär mit Unfall- bzw. Neurochirurgen die Operationsindikation besprochen werden. Nach stabilisierender oder entlastender Operation muss die konsolidierende RT angeschlossen werden, um das operativ erreichte Resultat zu sichern.

Die Einzel- und Gesamtdosen richten sich nach der Prognose des Patienten, der Tumormasse und der Nähe der Metastase zu Risikoorganen. Sie reichen von 10x3 Gy bis 25x2 Gy.

Die RT anderweitiger Metastasenlokalisationen ist in Abhängigkeit von deren funktionellen Auswirkungen und deren Nähe zu Risikoorganen denkbar. Eine grundsätzliche Indikation besteht bei **ZNS-Metastasen**.

Literatur

1. Biermann M et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Nuklearmedizin 2009; 48: 89-98
2. Dralle H et al. Maligne Schilddrüsentumoren. In Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Zuckschwerdt, München Wien New York, 53-61
3. Haigh PI et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy is associated with prolonged survival. Cancer 2001; 91: 2335-2442
4. Mann K et al. Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom. Onkologe 2005; 11: 78-86
5. Multizentrische Studie Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Studienprotokoll 2003
6. Sautter-Bihl ML, Reiners Chr. Schilddrüse. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.). Radioonkologie. Zuckschwerdt, München Wien New York 2009, 281-293
7. Schuck A et al. Strahlentherapie des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologe 2005; 11: 87-92

Medikamentöse Therapie bei Schilddrüsenkarzinomen

Indikation für Chemotherapie

Wann immer möglich, sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden.

Bei primär inoperablen Karzinomen ergibt sich nach Haigh (6) ein Überlebensvorteil durch präoperative Chemotherapie und Strahlentherapie oder Radiochemotherapie, z. B. wöchentlich Doxorubicin (10mg/m²) parallel zu hyperfraktionierter Strahlentherapie an 3 Tagen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 5760 cGy (1J ÜL 68 %), Kim (7).

Für Patienten in gutem Zustand gibt es ein aggressiveres Schema:

Cisplatin 120mg/m²

plus

Doxorubicin 60mg/m²

je 1x vor und nach der hyperfraktionierten Strahlentherapie (3 J ÜL 27 %) ((DeCrevoisier) mediane Überlebenszeit 10Mon.).

Bei operablen Tumoren sollte im Anschluss an die Operation eine Radiochemotherapie erfolgen (s. o.) (Grad 2C). (Ain)

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome

Weitere Therapieschemata

Wegen der Seltenheit der Schilddrüsenkarzinome gibt es keine randomisierten Studien. Die Beurteilung der Chemotherapie-Wirksamkeit stützt sich auf Phase I- und Phase II-Studien (level of evidence III).

Als langjährige Standardtherapie gilt

Doxorubicin 60 mg/m² i. v. Bolus Tag 1

plus Cisplatin 40 mg/m² i. v. 30 Min. Infusion Tag 1

Wiederholung Tag 22

Die Erstbeschreiber (12) fanden eine Remissionsrate von 33 %. Diese wurde allerdings von Williams (15) und Asakawa (2) nicht bestätigt.

Durch Hinzunahme von Bleomycin (30 mg/d, d₁₋₃) zu Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m², beide Tag 5 ergaben sich zwei komplette Re-missionen und eine Teilremission bei 5 behandelten Patienten mit einem medianen Überleben von 16 Monaten (4).

Die Kombination Doxorubicin, Vincristin und Bleomycin ergab 6 Teilremissionen bei 10 Patienten (3) und Sokal (13).

Es ist unklar, warum sich diese Kombinationen nicht durchgesetzt haben.

Durch die Kombination Cisplatin (100 mg/m²), Mitoxantron (20 mg/m²) und Vincristin (1,5 mg/m²) wurden bei 15 Patienten 4 Vollremissionen und 5 Teilremissionen erreicht (7).

Während die genannten Substanzen als Monotherapie wenig Wirksamkeit zeigen, ergab Paclitaxel in einer Studie mit 20 Patienten, die ein fortgeschrittenes anaplastisches Schilddrüsenkarzinom hatten, eine Remissionsrate von 53 % bei einem Regime von

Paclitaxel 120 – 140 mg/m² kontinuierliche Infusion
über 96 Stunden
Wiederholung Tag 22

Die mediane Überlebenszeit der Responder war 32 Wochen im Vergleich zu 10 Wochen bei den Non-Respondern (1).

Neue Substanzen

Combretastatin-A4-Phosphat (CA4P): Angiogenese-Inhibitor mit zusätzlicher direkter antineoplastischer Wirkung - bisher nur in Studien

Mögliche Alternative: Thalidomid (1) (s.u.)

Sorafenib (Nexavar) hemmt die Serin-Threonin-Kinase-Aktivität (14) (s. u.)

Geringe Wirksamkeit: Gemcitabin, Imatinib

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome sind in der Regel durch Chirurgie, Radiojod-Therapie und Schilddrüsenhormontherapie zu behandeln.

Bei Vorliegen von Metastasen kann in Einzelfällen die Radiojodtherapie kurativ sein. TSH-Suppressionstherapie und evtl. perkutane Strahlentherapie für bedrohlich betroffene Lokalisationen sind weitere etablierte Maßnahmen.

Bei Progression trotz dieser Behandlungsschritte stehen Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zur Verfügung.

1. Sorafenib (Nexavar®)

hemmt VEGF-Rezeptor 2. u. 3., RET/PTC-Suptypen und BRAF (Wilhelm et al. 2004).

In kleineren Studien ergaben sich bei papillärem Schilddrüsen-Ca Teilremission in 15-27 %, stable disease in 61 %, m PFS 12-16 Mon. (Kloos et al. 2009 ; Gupta-Abramson et al. 2008).

Bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom waren die Ergebnisse (PR 43 %) nicht durchgängig reproduzierbar.

Die PFS war signifikant kürzer (54 Wo.), wenn der Tumor keine BRAF aktivierende Mutation aufwies. (Brose et al. 2009; Gupta-Abramson et al. 2008)

Serafenib ist zugelassen für Nierenzell-Karzinom und hepatozelluläres Karzinom. In ausgewählten Fällen von progredientem metastasiertem papillärem Schilddrüsenkarzinom kann es eingesetzt werden, wenn eine klinische Studie nicht zur Verfügung steht (NCCN Guideline: www.nccn.org; Cooper et al. 2009)

Dosis: 2xtgl. 400mg p.o.

2. Sunitinib (Sutent®)

hemmt VEGF-Rezeptoren sowie RET/PTC-Rezeptoren Typ 1 und 3 (Kim et al. 2006)

In zwei kleineren Studien wurden bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom CR von 7 %, PR von 13 % (Cohen et al. 2008) bzw. 25 % (Carr et al. 2009), SD von 48 % erreicht.

Sunitinib ist zugelassen für Nierenzell-Karzinom und GIST, kann aber in Einzelfällen bei metastasiertem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden, wenn die Teilnahme an einer Studie nicht möglich ist.

Die Dosis der Cohen-Studie ist:

37,5 mg täglich p.o. als Dauertherapie

3. Pazopanib (Votrient®)

hemmt alle VEGF-Rezeptor-Subtypen, aber nicht RET, RET/PTC, BRAF (Kumar et al 2007). Bible et al. haben 2010 die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 800 mg Pazopanib bei 37 Patienten mit rapid progredientem

differenziertem Schilddrüsen-Ca. veröffentlicht. Diese zeigten eine progressionsfreie Überlebenszeit von 1 Jahr bei 47 %. Wegen zu weniger weiterer klinischer Daten ist diese Therapie derzeit dennoch nicht zu empfehlen.

4. Dasselbe gilt für Gefitinib (Iressa®), Motesanib, Axitinib, XL 281, PLX 4032, E7080. Hier müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden.

Wenn Tyrosin-Kinase-Inhibitoren nicht in Frage kommen oder ausgeschöpft sind, kann Doxorubicin hilfreich sein. Durch 60-70 mg/m² alle 3 Wochen als kontinuierliche Infusionen über 48-72h werden Teilremissionen in 30-40 % erreicht (Haugen et al. 1999).

Die Kombination mit Cisplatin 40mg/m² hat im randomisiertem Vergleich keinen Vorteil ergeben (Shimaoka et al. 1985). Taxane ergaben keine Remission (Ikeda et al. 2007; Matuszczyk et al. 2010).

(90)-Yttrium markiertes Octreotid ergab eine Reduktion des Thyreoglobulin-Levels in 7 von 24 Patienten. Die mediane Überlebenszeit war 24 Monate, wenn der TG-Spiegel sank im Vergleich zu 14 Monaten bei den Non-Respondern (Iten et al. 2009).

Empfehlung:

Bei asymptomatischen Metastasen, die kleiner als 1-2 cm sind und eine Durchmesserverdopplungszeit von < 20 % im Jahr haben, Fortsetzung der TSH-Suppression, Kontrolle durch CT oder NMR alle 6 Monate (Grad 1C).

Wenn Metastasen größer 1-2 cm, Mindestwachstum 20 % pro Jahr oder symptomatisch → Aufnahme in eine Behandlungsstudie. Falls nicht möglich → Sorafenib oder Sunitinib. Falls unverträglich → Doxorubicin (Grad 2C).

Entdifferenziertes Karzinom

Papilläre oder follikuläre Karzinome, die die Fähigkeit, Jod aufzunehmen, verloren haben, sind nicht ganz anaplastisch. Die Patienten leben im Mittel länger als die Patienten mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom.

Auch hier stehen die dort genannten Regime zur Verfügung.

Neue Substanzen

Sorafenib (Nexavar): Von 32 mit Sorafenib behandelten Patienten mit progredientem radiojod-negativem differenziertem Schilddrüsenkarzinom hatten 25 % eine Teilremission, 34 % eine unveränderte Situation (Hoftijzer et al. 2009). Die mediane progressionsfreie Zeit (mPFS) war 58 Wochen. Bei Knochenmetastasen war die mPFS geringer (47 Wo vs 69 Wo).

Thalidomid: Von 28 Patienten mit progredientem, radiojodnegativem metastasiertem Schilddrüsenkarzinom hatten PR oder SD
3 Patienten mit papillärem SD-CA,
2 Patienten mit follikulären SD-Ca,
3 Patienten mit Hürthle-Zell-Ca,
4 Patienten mit großzelliger oder insulärer Variante nach einer Behandlung von tgl. 200-600mg Thalidomid (Ain et al. 2007).

Revlimid: 18 Patienten mit differenziertem Schilddrüsen-Ca. mit einer Wachstumsrate von > 30 % im letzten Jahr erlebten 39 % eine partielle Remission (mRD 11 Mon.) und 50 % stabile Erkrankung. Die mediane Gesamtüberlebenszeit

war weniger als 11 Monate, 3 Patienten erlitten eine Lungenembolie (Ain et al. 2008). Daher wird diese Therapie nicht in erster Linie empfohlen.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Patienten mit progredientem oder symptomatischem metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom profitieren in erster Linie von Vandetanib (Grad 2c). Dieser Inhibitor von VEGFR, RET und EGFR wurde in USA auf Grund einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, Phase-III-Studie mit mehr als 300 Patienten für einen beschränkten Verschreiberkreis zugelassen. Die Dosis von 300mg tgl. p.o. zeigte eine signifikante Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit (hazard ratio 0.35, 95 % CI, 0,24-0,53, p= 0,0001) (Wells et al 2010). Remissionsquote 45 % vs. 13 %. Die Gesamt-Überlebenszeit war nicht verlängert. Es waren aber auch Patienten mit einer CEA-Verdopplungszeit von mehr als 24 Monaten enthalten. Diese profitieren nicht von der Behandlung. Neben den üblichen Nebenwirkungen der Tyrosin-Kinase-Hemmer fielen auch QT-Zeit-Verlängerung und Torsade-de-Pointes mit plötzlichem Herztod auf. Hierauf muss geachtet werden.

Wenn Vandetanib nicht zur Verfügung steht und der Patient auch nicht in eine Studie eingebracht werden kann, kommt Sorafenib (Nexavar®) in Frage.

400 mg 2x tgl. p.o. zeigten nach 6 Monaten 1CR, 1PR und Symptombesserung bei allen 5 Patienten (Lam et al. 2010)

Serafenib ist zugelassen für Nierenzellkarzinom und hepatozelluläres Karzinom, kann aber in ausgewählten Fällen von fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht an einer Studie teilnehmen können, erwogen werden.

Dasselbe gilt für Sunitinib (Sutent®). Hier wurden 1PR durch 50mg tgl. p.o. für 28 Tage, Wiederholung d37 und SD in 5/6 Patienten gezeigt. (Kelleher et al. 2008; Cohen et al 2008). Ähnliche Ergebnisse zeigte Pazopanib (Votrient®), ein kleinmolekularer Inhibitor der VEGFR-Subtypen aber ohne Wirkung auf RET: 7 % PR, 57 % SD in einer Phase-III-Studie mit 14 Patienten (Bible et al. 2009).

Wenn Tyrosin-Kinase-Inhibitoren versagt haben oder kontraindiziert sind, kommen Zytostatika in Frage.

<u>Doxorubicin</u> 60-75 mg/m ² , 30 Min. i. v.	Tag 1
Wiederholung	Tag 22
ergab Teilremission in weniger als 40% mit kurzer Remissionsdauer (12)	
<u>Doxorubicin</u> 15 mg/m ² , 15 Min. i. v.	Tag 1
Wiederholung	Tag 8, 14, 21, 28
ergab Teilremissionen in der gleichen Häufigkeit (11)	

Beide Regime sind von der FDA für alle histologischen Typen von metastasiertem Schilddrüsen-Ca zugelassen, also auch für das medulläre.

Immer wieder zitiert wird die Kombination von

<u>Cyclophosphamid</u> 750mg/m ²	Tag 1
<u>Vincristin</u> 1,4mg/m ²	Tag 1
<u>Dacarbacin</u> 600mg/m ² , 30 Min i.V.	Tag 1+2

Wiederholung alle 3 Wochen.

2/7 Patienten hatten eine PR für mehr als 1 Jahr. 2 weitere hatten SD (Ball et al. 2007)

Die Kombination von

<u>Doxorubicin</u>	60mg/m ²	Tag 1
<u>Streptozotocin</u>	500mg/m ² tgl.	Tag 1-5
<u>Fluorouracil</u>	400mg/m ² tgl.	Tag 28-32
<u>Dacarbacin</u>	200 mgm ² tgl.	Tag 28-32
Wiederholung		Tag 56

ergab 15% pR für > 18 Monate
50% SD für ≥ 8 Monate

bei 20 Patienten mit progredientem metastasierte medullärem Schilddrüsen-Ca (Nocera et al. 2000).

Da keines der Regime eindeutig überlegen ist, sollte die Regimewahl sich an Verträglichkeit und logistischen Möglichkeiten orientieren.

90-Yttrium-Octreotid hat bei 38 Patienten mit progredientem metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom eine Senkung des Calcitoninspiegels bei 29 % bewirkt. Responder zeigten signifikant längere mediane Überlebenszeiten im Vergleich mit Nonrespondern (109 Mon. vs. 80 Mon) (Iten et al. 2007).

Empfehlung:

Bei asymptomatischen Metastasen, die kleiner als 1-2 cm sind und langsamer als 20 % im Jahr wachsen, gilt „watchful waiting“, d. h. CT oder NMR alle 6-12 Monate. Wenn Symptome auftreten oder ein Tumor-Wachstum von mindestens 20 % pro Jahr vorliegt, das nicht durch Strahlentherapie reduziert werden kann, wird systemische Behandlung empfohlen.

Wenn Teilnahme an einer klinischen Studie nicht möglich ist, sollen zunächst Tyrosin-Kinase-Inhibitoren eingesetzt werden, bevorzugt Vandetanib (Grad 2C). Wenn diese Behandlung ausgeschöpft oder nicht möglich ist, kommen die oben beschriebenen Chemotherapien in Frage.

Capecitabine zeigt ähnliche Wirksamkeit wie 5 FU-Infusion (5)

Combretastatin-A-4-Phosphat - Phase-II-Studie läuft

Interferon Alpha und Somatostatin-Analoga bewirken Reduktion der Konzentration von Calcitonin im Serum und Symptomlinderung, aber keine Tumorverkleinerung (8)

Der Stand der Ergebnisse mit neuen Substanzen kann jeweils in der PDQ-Database des NCI eingesehen werden:

www.clinicaltrials.gov

Schilddrüsenlymphome

In der Regel Chemotherapie (z. B. (R)-CHOP) plus Strahlentherapie.

Die Patienten sollten in die für die jeweiligen Lymphomtypen aktiven Studien eingebracht werden.

Literatur

1. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA
Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group.
Thyroid 2000, 10: 587
2. Ain, KB, Lee, C, Holbrook, KM, et al. Phase II study of lenalidomide in distantly metastatic, rapidly progressive, and radioiodine-unresponsive thyroid carcinomas: preliminary results.
J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26:6027.
3. Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, et al.
Chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma and poorly differentiated thyroid carcinoma.
Anticancer Res 1997, 17: 2757
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.
Thyroid 2009; 19:1167.
5. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy.
Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36:823.
6. Bible, KC, Smallridge, RC, Maples, WJ, et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers.
J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27:3521.
7. Brose, MS, Troxel, AB, Redlinger, M, et al. Effect of BRAFV600E on response to sorafenib in advanced thyroid cancer patients.
Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27:6002.
8. Bukowski RM, Brown L, Weick JK, et al.
Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer: Phase II study.
Am J Clin Oncol 1983, 6: 579.
9. Carr, L, Goulart, B, Martins, R, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC).
J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27:6056.
10. Cohen, EE, Needles, BM, Cullen, KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer.
J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26.
11. De Besi P, Busnardo B, Toso S, et al.
Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer.
J Endocrinol Invest 1991, 14: 475.
12. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al.
Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:1137.

13. Gilliam LK, Kohn AD, Lalani T, et al. Capecitabine therapy for refractory metastatic thyroid carcinoma: a case series. *Thyroid* 2006, 16: 801
14. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714.
15. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001, 91: 2335
16. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:34.
17. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:923.
18. Ikeda M, Tanaka K, Sonoo H, et al. [Docetaxel administration for radioiodine-resistant patients with metastatic papillary thyroid carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34:933.
19. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6696.
20. Iten F, Muller B, Schindler C, et al. [(90)Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2009; 115:2052.
21. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148:567.
22. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60:2372.
23. Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4070.
24. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675.
25. Kober F, Heiss A, Keminger K, Depisch D [Chemotherapy of highly malignant thyroid tumors]. *Wien Klin Wochenschr* 1990, 102: 274.

26. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer.
J Clin Oncol 2010; 28:2323.
27. Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, et al.
Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide.
Cancer 1996, 78: 1114.
28. Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, et al. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium.
Horm Metab Res 2010; 42:61.
29. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC).
Br J Cancer 2000; 83:715.
30. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al.
Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer.
Ann Oncol 1994, 5: 763.
31. Petursson SR
Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil.
Cancer 1988, 62: 1899.
32. Porter AT, Ostrowski MJ
Medullary carcinoma of the thyroid treated by low-dose adriamycin.
Br J Clin Pract 1990, 44: 517.
33. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al.
A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma.
Cancer 1985, 56: 2155.
34. Sokal M, Harmer CL
Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the thyroid.
Clin Oncol 1978, 4: 3.
35. Wells, SA, Robinson, BG, Gagel, RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA) (abstract 5503).
J Clin Oncol 2010; 28:421s.
36. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al.
BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis.
Cancer Res 2004, 64: 7099.
37. Williams SD, Birch R, Einhorn LH
Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: A Southeastern Cancer Study Group trial.
Cancer Treat Rep 1986; 70: 405.

Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Hinsichtlich der Unterscheidung von Low-risk Patienten und High-risk Patienten liegt eine Empfehlung der European Thyroid Association (ETA) vor (2). Hiernach werden die TNM-Stadien pT1-2 pN0 M0 der Low-Risk Gruppe und die TNM-Stadien pT3-4, jedes N1, jedes M1 der High-Risk Gruppe zugeordnet. Soweit nachfolgend ein Bezug zur initialen Risikostratifikation genommen wird, liegt dieser Verfahrensweisung die Systematik der ETA zugrunde.

Medikamentöse Therapie

Die TSH-suppressive Hormongabe (optimalerweise eines T4 Präparates) erfolgt ab dem 2. bis 3. Tage nach Applikation der therapeutischen J-131-Aktivität bzw. kann - bei primär unter Thyrogen®-Gabe geplanter Radiojodtherapie - unmittelbar postoperativ unter sukzessiver Dosissteigerung bis zu einer Tagesdosis von ca. 2,5 µg/kg KG eingeleitet werden; eine Überprüfung der Hormoneinstellung erfolgt nach ca. 8 Wochen.

Der basale TSH-Wert - gemessen mit einem TSH-Assay der 3. Generation mit einer analytischen Sensitivität von 0,01 mIU/l - sollte dabei einen Wert von < 0,1 mU/l aufweisen; bei nicht-radiojodtherapierten papillären Mikrokarzinomen < 1 cm wird postoperativ ein basaler TSH-Wert im niedrig-normalen Bereich - zwischen 0,3 u. 1,0 mU/l - als ausreichend angesehen. In Anlehnung an die Empfehlungen der ETA (2) kann bei Patienten der Low-Risk Gruppe nach Dokumentation der erfolgreichen Ablation (diagnostische Radiojodszintigraphie 4-6 Monate post RJT unauffällig, Tg nicht nachweisbar, ungestörte Tg-Wiederfindung, Tg-AK nicht erhöht, sonographische Kontrollen ohne pathologischen Befund) das basale TSH im unteren Normbereich (0,3-1,0 mU/l) angehoben werden. Ein Fortsetzen der TSH suppressiven Therapie wird bei High Risk Patienten in den ersten 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn, bei allen Patienten mit M1 Situation und bei v.a. persistierende Tumorerkrankung empfohlen. Auch bei High-Risk Patienten kann nach 5-jährigem unauffälligem Verlauf und fehlendem Hinweis auf eine Tumorpersistenz (Tg unter TSH Stimulation nicht nachweisbar, ungestörte Tg-Wiederfindung, Tg-AK nicht erhöht, sonographische Kontrollen ohne pathologischen Befund) das basale TSH in den unteren Normbereich (0,3-1,0 mU/l) angehoben werden.

Eine postoperative passagere / persistierende Hypokalzämie sollte adäquat therapiert werden.

Nachsorge

Nach Abschluss der Radiojodtherapie einschließlich einer Ablationskontrolle mittels Radiojodszintigraphie 4-6 Monate nach der letzten Radiojodbehandlung sollte die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome risikoadaptiert und lebenslang erfolgen.

Das Basisprogramm umfasst hierbei:

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Ultraschalluntersuchung des Halses
- Bestimmung von Thyreoglobulin (mit Wiederfindungsrate) und Thyreoglobulinantikörper
- Überprüfung der Hormoneinstellung (TSH, FT3 oder T3).

Bei High-Risk-Patienten wird zwei und fünf Jahre nach unauffälliger Ablationskontrolle mittels Radiojoddiagnostik eine Thyreoglobulinbestimmung unter TSH-Stimulation - mittels rekombinantem TSH - empfohlen. Bei High-Risk Patienten mit organüberschreitendem Wachstum bzw. M1 Stadium, persistierend erhöhten

Tg-Werten ($>2,0 \mu\text{g/l}$) bzw. gestörter Wiederfindung/ positivem Tg-AK Titer oder sonstigem erhöhtem Tumorverdacht sollte diese regelmäßige stimulierte Tg-Bestimmung ggf. durch eine diagnostische Radiojodganzkörperzintigraphie (Durchführung siehe Kapitel Radiojodtherapie) ergänzt werden.

Nachsorgeintervalle Low-Risk Patienten:

1. - 3. Jahr	halbjährlich
3. - 10. Jahr	jährlich
> 10 Jahre	24 Monate

Nachsorgeintervalle High-Risk Patienten:

1. - 5. Jahr	halbjährlich
5. - 10. Jahr	jährlich
> 10 Jahre	12-18 Monate

Unabhängig davon sollte die korrekte Hormonsubstitution halbjährlich überprüft werden.

Rezidivsituation

Der Verdacht auf das Vorliegen eines lokoregionären Tumorrezidivs bzw. einer Metastasierung ergibt sich in den Verlaufskontrollen

- anhand eines suspekten klinischen / morphologischen Befundes
- bei einem Anstieg des Tumormarkers Thyreoglobulin

Eine potentiell tumorbedingte Schmerzsymptomatik bzw. neurologische Symptome können ebenfalls ein Tumorrezidiv signalisieren, sind jedoch eher selten zu beobachten.

Für eine Therapie unter kurativer bzw. palliativer Intention stehen folgende Optionen zur Verfügung:

- operatives Vorgehen
- Hochdosis-Radiojodtherapie
- perkutane Bestrahlung
- Chemotherapie
- Molekular zielgerichtete Therapieansätze

Wenngleich die Vorgehensweise in einer Rezidivsituation individuell adaptiert erfolgt und das initiale Tumorstadium sowie die a-priori-Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung berücksichtigt, lassen sich doch allgemeine Richtlinien für die Vorgehensweise formulieren:

- Makromorphologisches Lokalrezidiv: Nach vorangegangener Radiojoddiagnostik – bevorzugt unter exogener TSH-Stimulation mit rekombinantem TSH - ist primär eine chirurgische Intervention anzustreben. Bei erhaltener Radiojodspeicherung ggf. postoperativ Radiojodtherapie, bei eingeschränkter Operabilität oder anderen Gründen gegen OP (Ablehnung durch Patienten, Alter, multiple Vor-OPs mit hohem Risiko für Recurrensparese) ggf. alleinige Radiojodtherapie (3,7–7,4 GBq I-131).
- Makromorphologische Metastasierung mit erhaltender Jodspeicherung: bei solitären Filiae (z.B. Lymphknoten / Lunge) operatives Vorgehen oder lokal-ablative Therapie (z.B. RFA) anstreben, ansonsten primäre Abklärung der

Indikation für eine hochdosierte Radiojodtherapie (7,4-11 GBq I-131) bzw. ein kombiniertes Vorgehen mit operativem Tumordebulking und nachfolgender Radiojodtherapie.

- Biochemisches Tumorrezidiv (Tg-Anstieg) ohne Rezidiv- oder Metastasen-nachweis in der Radiojoddiagnostik:
Für eine erweiterte Lokalisationsdiagnostik stehen hierbei neben der Sonographie und der Radiojoddiagnostik folgende bildgebende Verfahren zur Verfügung: Skelettszintigraphie (insbes. bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen), CT Thorax, F-18-FDG-PET/CT (optimalerweise unter TSH-Stimulation) zum Nachweis jodnegativer Tumormanifestationen, Kernspintomographie von Hals und Mediastinum, Ultraschall Abdomen

Bei fehlendem Tumornachweis in der erweiterten Lokalisationsdiagnostik wird eine Wiederholung der Diagnostik in Abhängigkeit vom Anstieg des Tumormarkers empfohlen

Bei positivem Rezidiv-/Metastasennachweis und Jodnegativität ist primär eine chirurgische Intervention anzustreben. Bei nicht operablen jodnegativen Tumormanifestationen hängt das weitere Vorgehen von der Wachstumsdynamik ab, daher sollte ggf. eine histologische Abklärung (Proliferation/Differenzierung?) oder zumindest eine kurzfristige Verlaufskontrolle erfolgen.

Für langsam wachsende Tumoren stehen verschiedene experimentelle Ansätze zur Verfügung

- Redifferenzierung mit anschließender Hochdosis-Radiojodtherapie bei initial jodpositiven Tumoren
- Radiopeptidtherapie mit Y-90- oder Lu-177-markierten Somatostatin-Rezeptor-Liganden (DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC) bei Somatostatin-Rezeptor-positiven (Überprüfung durch entsprechende Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie/PET) metastasierten primär follikulären Schilddrüsenkarzinomen
- neue molekular zielgerichtete Therapien

Für rasch wachsende, entdifferenzierte Tumoren stehen lokal die Strahlentherapie oder systemisch die Chemotherapie zur Verfügung (Erläuterungen siehe jeweils in den entsprechenden Kapiteln ‚Systemische Therapie‘ bzw. ‚Strahlentherapie‘)

Nachsorge des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Aufgrund der schlechten Prognose erfolgt eine Nachsorge symptomorientiert. Die LT4-Substitution wird auf einen niedrig-normalen TSH-Wert eingestellt.

Literatur

1. Deutsche Krebsgesellschaft – Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (Informationszentrum für Standards in der Onkologie – ISTO)
Maligne Schilddrüsentumoren
2002, 3. Aufl., www.leitlinien.net
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W
European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma or the follicular epithelium.
Europ. J Endocrinology 2006, 154: 787-803
3. Reiners C
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms.
UNI-MED – Bremen, 2. Auflage, 2011

Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Diagnostik und Nachsorge nach Operation und histologischer Sicherung eines C-Zell-Karzinoms (sollten spezialisierten Zentren vorbehalten sein):

1. Diagnostik

- **Calcitonin im Pentagastrin-Test (alternativ: Calcium-Stimulations-Test)**

Wenn Calcitonin >150 pg/ml: Metastasensuche (abhängig von der Höhe des stimulierten Wertes):

- Halssonographie.
- Röntgen Thorax,
- Sonographie, CT oder NMR Abdomen evtl. (18)F-DOPA – PET /CT (2)

Wenn Calcitonin nicht mehr nachweisbar: Thyroxinsubstitution (nicht suppressiv!), Kontrollen in 6 monatigen Abständen

- Sonographie
- Calcitonin basal

- **Molekularbiologische Untersuchung (RET – Protoonkogen)**

Wenn positiv:

- MEN 2 Screening (Metanephrine, PTH, Ca)
- Familienuntersuchung; bei positiver Molekularbiologie von Angehörigen

2. Therapie

- Cave: häufig sehr langsames Tumorwachstum, keine „Therapie von Laborwerten“
- Bei Nachweis von belassenen Tumorresten , Lymphknoten: operative Therapie, jedoch nur, wenn kein Nachweis von Fernmetastasen oder infiltrativem Wachstum (1)
- Bei raschem Calcitonin – Anstieg (Verdoppelungszeit < 24 Mon.) Therapie mit Tyrosinkinase – Inhibitoren im Rahmen von Studien.
- Bei positivem RET – Nachweis evtl. prophylaktische Thyreoidektomie (4), gerade auch bei Kindern im 5. - 6. Lebensjahr (bei MEN 2b: im 2. Lebensjahr)

Literatur

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr
American Thyroid Association Guidelines Task Force: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612.
2. Luster M, Karges W, Zeich K, Pauls S, Verburg FA, Dralle H, Glatting G, Buck AK, Solbach C, Neumaier B, Reske SN, Mottaghy FM
Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010 May;20(5):527-33
3. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H
Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J.Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90:2029-34
4. Piolat C, Dyon JF, Sturm N, Pinson S, Bost M, Jouk PS, Plantaz D, Chabre O
Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006,65:118-24

Arbeitsgruppe Schilddrüsenkarzinome

Autorenverzeichnis

PD Dr. R. Ernst	Chirurgische Klinik – Diakonieklinikum
Prof. Dr. M. Grußendorf	Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Stuttgart
Prof. Dr. E. Heidemann	Medizinische Klinik – Diakonie-Klinikum
Dr. K. Kistner	Chirurgische Klinik – Bethesda Krankenhaus
PD Dr. L. Morawietz	Pathologie - Katharinenhospital
Dr. O. Ploner	Medizinische Klinik – Diakonie-Klinikum
PD Dr. G. Pöpperl	Nuklearmedizinische Klinik - Katharinenhospital
Dr. H. Welker	Radioonkologische Klinik – Katharinenhospital

Weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe Schilddrüsenkarzinome

Dr. Bacher	Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Stuttgart
Prof. Dr. Bosse	Pathologie - Katharinenhospital
Dr. Fernandez-Sanchez	Radiologie und Nuklearmedizin - Robert-Bosch-Krankenhaus
Prof. Dr. Geissler	Radiologie und Nuklearmedizin - Robert-Bosch-Krankenhaus
PD Dr. Dr. Gratz	Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis, Stuttgart
Dr. Hering	Praxis für Humangenetik, Stuttgart
Prof. Dr. Königer	Chirurgische klinik – Katharinenhospital
Prof. Dr. Thon	Chirurgische Klinik – Robert-Bosch-Krankenhaus