

Sandoz GmbH

Brunner Straße 59

1235 Wien

Austria

Telefon +43 (1) 866 59 - 772

Fax +43 (1) 866 59 - 792

www.sandoz.atwww.schilddruesenerkrankungen.at

Schilddrüsenkarzinom

Leitfaden für Ärzte

Dr. Wolfgang Buchinger



Autor:

OA. Dr. Wolfgang Buchinger, Schilddrüsenambulanz der Internen Abteilung,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Eggenberg, Bergstraße 27, A-8020 Graz
Leiter der Arbeitsgruppe Schilddrüse und Endokrinologie der Österreichischen
Gesellschaft für Nuklearmedizin

Im Namen der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin; Präsidentin:

Prim. Dr. Wilhelmine Maschek, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie,
AKH Linz, Krankenhausstraße 9, A-4020 Linz

Gelesen und korrigiert von:

Univ.Prof. Dr. Robert Dudczak, Universitätsklinik für Nuklearmedizin,
AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

Prim. Dr. Wilhelmine Maschek, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie,
AKH Linz, Krankenhausstraße 9, A-4020 Linz

Prim.Univ.Do. Dr. Peter Lind, Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie,
LKH Klagenfurt, St.Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt

Prim. Dr. Bernhard Markt,
A.ö.Krankenhaus der Elisabethinen, Fadingerstraße 1, A-4010 Linz.

Histologische Abbildungen:

Prim.Univ.Prof. Dr. Sigurd Lax, Institut für Pathologie,
LKH Graz West, Göstingerstraße 22, A-8021 Graz

¹⁸Fluor-Desoxyglukose-Positronenemissionstomographie:

Prim.Univ.Do. Dr. Peter Lind, Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie,
LKH Klagenfurt, St.Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt

Alle übrigen Abbildungen:

OA. Dr. Wolfgang Buchinger, Schilddrüsenambulanz der Internen Abteilung,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Eggenberg.

Schilddrüsenkarzinom Leitfaden für Ärzte

Dr. Wolfgang Buchinger



Inhalt

	Seite
Einleitung	5
Inzidenz	5
Ätiologie	5
Stadieneinteilung nach dem TNM-Schema	7
Histologische Einteilung	11
Mögliche Beschwerden	14
Klinischer Untersuchungsbefund	14
Diagnostik	15
Invivo Diagnostik	15
Schilddrüsenultraschall	15
Schilddrüsenzintigraphie	17
Feinnadelpunktion	18
Weitere bildgebende Verfahren	20
Weitere Diagnostik	20
Invitro Diagnostik	20
Behandlung	21
Chirurgisches Vorgehen	21
Radiojodtherapie	22
Externe Radiatio	24
Schilddrüsenhormontherapie	24
Nachsorge	25
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	25
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	28
Zusammenfassung	29

Einleitung

Obwohl gutartige Erkrankungen der Schilddrüse häufig sind, treten Schilddrüsenmalignome selten auf. Ungefähr 95% dieser Malignome sind primäre Karzinome und stellen damit die häufigsten endokrinen Karzinome dar. Weiters werden Metastasen anderer Primärtumore und nichtepithelialer Tumore beschrieben.

Mehr als 80% der primären Schilddrüsenkarzinome gehen von den Thyreozyten aus und werden als differenzierte Schilddrüsenkarzinome bezeichnet (follikuläres und papilläres Karzinom). Andere Formen sind das medulläre Karzinom (von den C-Zellen ausgehend), das wenig differenzierte und das undifferenzierte Karzinom mit einer äußerst schlechten Prognose.

Inzidenz

Die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome beträgt in Österreich insgesamt 3-8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und ist zunehmend. Etwa 2% aller Krebsneuerkrankungen entfallen auf das Schilddrüsenkarzinom.

Die Mortalität ist in den letzten Jahrzehnten deutlich rückläufig. 0,8% aller Krebssterbefälle entfallen in Österreich auf das Schilddrüsenkarzinom.

Ätiologie

Eine familiäre Häufung ist nur im Rahmen des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms, das auch als Teil einer multiplen endokrinen Neoplasie MEN 2a (C-Zellkarzinom, Phäochromozytom, Hyperparathyreoidismus) oder MEN 2b (C-Zellkarzinom, Phäochromozytom besonderer Phänotyp) auftreten kann, bekannt. Ca. 7% der medullären Schilddrüsenkarzinome sind familiäre Formen.

Es ist bekannt, dass bei Strahlenexposition wie nach Reaktorunfällen und nach einer externen Radiatio der Halsregion das papilläre Schilddrüsenkarzinom häufiger auftritt. Die kindliche Schilddrüse ist besonders gefährdet. Bei unter 18-jährigen ist das Risiko etwa doppelt so hoch wie bei Erwachsenen.

Nach Einführung der obligatorischen Speisesalzjodierung in Österreich (derzeit 20 mg Kaliumjodid/kg Speisesalz) kam es sowohl zu einer Abnahme der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome, als auch zu einem Shift von den follikulären zu den – prognostisch günstigeren – papillären Karzinomen. Die Diagnose wird heute häufiger schon in den niedrigeren Tumorstadien gestellt.

Stadieneinteilung nach dem TNM-Schema

Nach Tumorgröße und -ausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung werden die Schilddrüsenkarzinome entsprechend dem TNM-Schema eingeteilt.

Seit Anfang 2003 besteht eine neue Klassifikation, die die vorhergehende aus dem Jahr 1997 ablösen sollte. Aufgrund fehlender Möglichkeit der Übertragbarkeit der alten Klassifikation auf die neue, sowie weiterer Probleme soll derzeit die Stadieneinteilung sowohl nach der Klassifikation aus dem Jahr 1997 als auch aus dem Jahr 2002 angegeben werden.

TNM-Klassifikation 2002:

T-Primärtumor:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor jeder Größe mit minimaler Ausbreitung jenseits der Schilddrüse (z.B. M. sternothyroideus oder in das perithyreoidale Weichteilgewebe)
- T4a Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse und Infiltration einer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichteilgewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus, N. laryngeus recurrens
- T4b Tumor jeder Größe mit Infiltration in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder die A. carotis

- T4a (nur das anaplastische Karzinom betreffend) Tumor jeder Größe begrenzt auf die Schilddrüse
- T4b (nur das anaplastische Karzinom betreffend) Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

Unterteilung:

Multifokale Tumoren jeder histologischen Type sollten (m) bezeichnet werden (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)
 Alle anaplastischen Karzinome werden als T4-Stadium bezeichnet

- R0 der Tumor erreicht an keiner Stelle den Resektionsrand
- R1 mikroskopisch nachgewiesenes Überschreiten des Resektionsrandes durch den Tumor
- R2 makroskopisch sichtbares Überschreiten des Resektionsrandes durch den Tumor

**N-regionäre Lymphknoten
 (zervikale und obere mediastinale Lymphknoten)**

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1a Metastasen in praetrachealen und paratrachealen inklusive den praelaryngealen und Delphi-Lymphknoten
- N1b Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervicalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

M-Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine nachweisbaren Fernmetastasen
- M1 röntgenologisch, szintigraphisch oder histologisch nachgewiesene Fernmetastasen

pTNM: auf dem histopathologischen Befund basierende Klassifikation

- pN0 selektive Neck-Dissektion und histologische Untersuchung von 1 oder mehr Lymphknoten ohne Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung

TNM-Klassifikation 1997:

T-Primärtumor: maximaler Durchmesser

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- T2 Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
- T4 Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

Unterteilung:

a: solitärer Tumor, b: multifokaler Tumor (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)

- R0 der Tumor erreicht an keiner Stelle den Resektionsrand
- R1 mikroskopisch nachgewiesenes Überschreiten des Resektionsrandes durch den Tumor
- R2 makroskopisch sichtbares Überschreiten des Resektionsrandes durch den Tumor

**N-regionäre Lymphknoten
 (zervikale und obere mediastinale Lymphknoten)**

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

- N1 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1a Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten
- N1b Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten

M-Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine nachweisbaren Fernmetastasen
- M1 röntgenologisch, szintigraphisch oder histologisch nachgewiesene Fernmetastasen

pTNM: auf dem histopathologischen Befund basierende Klassifikation

- pN0 selektive Neck-Dissektion und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung

Die wesentlichen Unterschiede zwischen der TNM-Klassifikation 1997 und 2002:

Das T1-Stadium beinhaltet alle Tumorgößen bis 2 cm (TNM 1997: bis 1 cm). Organüberschreitende Tumoren werden bei minimaler Invasion den T3-Stadien zugerechnet (TNM 1997: jede Organüberschreitung bedeutet T4-Stadium) Das undifferenzierte Karzinom (anaplastisches Karzinom) ist immer ein T4-Stadium.

Beim Lymphknotenstaging ist für die Bewertung pN0 nur mehr der Nachweis eines einzigen begutachteten tumorfreien Lymphknoten erforderlich.

Histologische Einteilung

Nach der WHO (1988) wird folgende histologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome getroffen:

Karzinom-Haupttypen	Häufigkeit des Auftretens
papillär	60-80%
follikulär	15-25%
medullär	5-10%
anaplastisch	<5%

Unterteilung der einzelnen Karzinome

Beim **papillären Karzinom** (Abb. 1a) muss das unifokale Mikrokarzinom (nur ein auf die Schilddrüse beschränkter Herd mit maximalem Durchmesser unter 1 cm) aufgrund der anderen Therapiestrategien gesondert betrachtet werden.

Eine gute Prognose haben die bekapselten und die follikulären Varianten. Gering schlechtere Prognosen werden bei der diffus sklerosierenden Variante, die oft bilateral auftritt und mit prominenter Fibrose und ausgedehnten Plattenepithelmetaplasien einhergeht, beobachtet. Prognostisch ungünstiger sind die grosszellige (tall cell), die oxyphile und die (seltene) zylinderezellige Variante.

Das **follikuläre Karzinom** (Abb. 1b) wird in die minimal invasive (bekapselte) Variante mit guter, und die grob invasive Variante, mit schlechterer Prognose unterteilt. Eine ausgeprägte Gefäßinvasion verschlechtert die Prognose. Oxyphile (onkozytäre), hellzellige und

niedrig differenzierte Formen haben eine schlechtere Prognose und zeigen häufig eine verminderte oder fehlende Radiojodidaufnahme. Bei Nachweis von Mikrofoci eines undifferenzierten Karzinoms muss der Tumor wie ein solches Karzinom behandelt werden.

Beim **medullären Karzinom** (Abb. 1 c) werden hereditäre von sporadischen Formen unterschieden.

Die familiären Formen sind häufig bilateral und vergesellschaftet mit einer neoplastischen C-Zellhyperplasie aus der sie sich entwickeln. Sporadische Formen sind meist einseitig, können jedoch auch gemeinsam mit einer C-Zellhyperplasie vorkommen. Zum Ausschluss, beziehungsweise zum Nachweis einer familiären Form muss eine molekulargenetische Untersuchung aus Mutationen des RET-Protoonkogens durchgeführt werden.

Das **niedrig differenzierte Karzinom** ist ein Übergangstyp zwischen hochdifferenziertem und anaplastischem Karzinom. Das anaplastische (undifferenzierte) Karzinom (Abb. 1 d) ist ein hochmaligner Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von 100 Tagen (Abb. 2).

Metastasen (sekundäre Tumore) sind selten. Die Primärtumore können Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, Bronchuskarzinom und malignes Melanom sein.

Die sehr seltenen **nichtepithelialen Tumore** sind vor allem das maligne Hämangioendotheliom und maligne Lymphome.

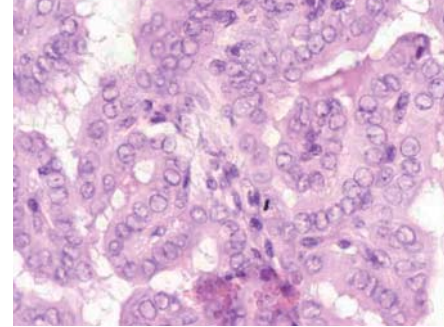
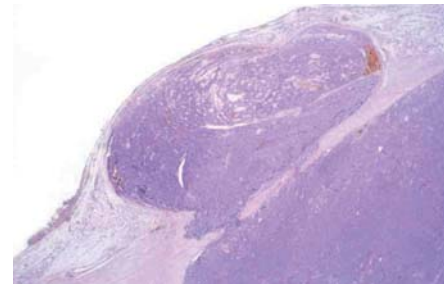
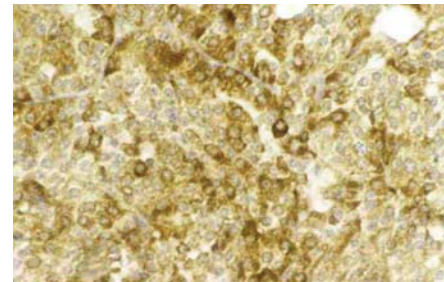


Abb. 1: Histologie:

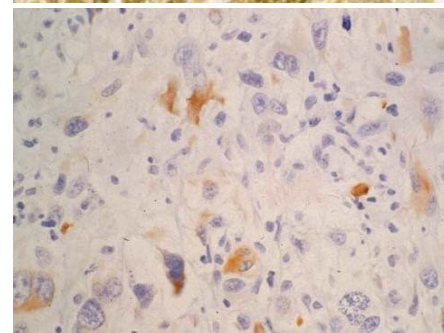
1 a)
Papilläres Karzinom: Papillär gebaute Tumorformationen mit charakteristischen hellen, „milchglasartigen“ Zellkernen.
Hämatoxillin & Eosin (HE), 200fach.



1 b)
Follikuläres Karzinom: Follikulär gebauter Tumor mit pilzförmigem Durchwachsen der Tumorkapsel.
HE, 20fach.



1 c)
Medulläres Karzinom: Solider Tumorverband, dessen Zellen eine deutliche Immunreaktivität mit Antikörpern gegen Calcitonin aufweisen.
Immunhistochemie (Peroxidasereaktion), 200fach.



1 d)
Anaplastisches Karzinom: Die höhergradig polymorphen, spindeligen Tumorzellen sind teilweise immunreaktiv mit Antikörpern gegen Zytokeratine. Dadurch wird der epitheliale Charakter dieses undifferenzierten Tumorgewebes unter Beweis gestellt.
Immunhistochemie (Peroxidasereaktion), 400fach.



Abb. 2:
In die Haut infiltrierendes Lokalrezidiv eines undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Zustand nach Thyreoidektomie und externer Radiatio.

Mögliche Beschwerden

Da die meisten Schilddrüsenkarzinome in den niedrigeren Tumorstadien T1 oder T2 diagnostiziert werden, sind lokale Beschwerden meist nicht vorhanden. Erst in höheren Stadien kann eine lokale Beschwerdesymptomatik wie Globusgefühl, Heiserkeit, eine obere Einflusstauung oder eine Horner'sche Trias auftreten.

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine euthyreote Funktionslage. Symptome oder Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose sind daher selten.

Klinischer Untersuchungsbefund

Kleine Knoten, unter 1 bis 2 cm Durchmesser, sind meist schlecht oder überhaupt nicht palpabel. Palpable Karzinomknoten können eher derb und/oder schlecht verschieblich sein.

(Rasches) Wachstum, womöglich unter Thyroxintherapie, und/oder Auftreten von Lymphknotenschwellungen im Halsbereich können Hinweise auf ein Schilddrüsenmalignom sein.

Ein sehr rasches Wachstum (innerhalb von Wochen) ist verdächtig auf ein undifferenziertes Karzinom.

Diagnostik

Zum Ausschluss, beziehungsweise zur Früherkennung eines Karzinoms sollte eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden. Bei Nachweis von Knotenbildungen müssen weitere Untersuchungen wie Szintigraphie, Feinnadelpunktion und eine invitro Diagnostik angeschlossen werden. Eine genaue Abklärung eines Knotenkropfes sollte in einem damit vertrauten nuklearmedizinischen Zentrum durchgeführt werden.

Invivo Diagnostik

Schilddrüsenultraschall

Die Schilddrüse ist auf Grund ihrer oberflächlichen Lage einer Ultraschalluntersuchung sehr gut zugänglich (Abb. 3). Vorteile der Schilddrüsenultraschalluntersuchung sind die einfache Durchführbarkeit, die fehlende Strahlenbelastung und die Möglichkeit eines sensitiven Nachweises von auch diskreten Veränderungen (bis zu einer Größe von 1-3 mm). Der Befund sollte das Schilddrüsenvolumen, die Binnenstruktur der

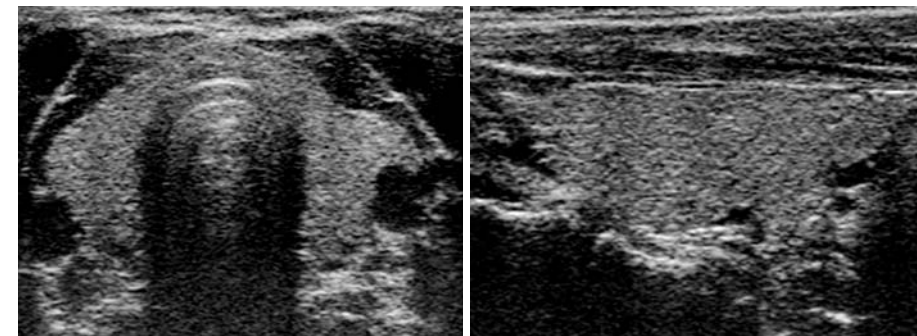


Abb. 3: Sonographie-Normalbefund
a: Querschnitt durch beide Schilddrüsenlappen b: Längsschnitt.

Schilddrüse, die exakte Beschreibung von Lokalisation, Größe und Echogenität umschriebener Herdbefunde (Abb. 4) und die Beurteilung benachbarter Strukturen im Halsbereich (zervikale Lymphknoten, Nebenschilddrüsenregion) beinhalten (Abb. 5).

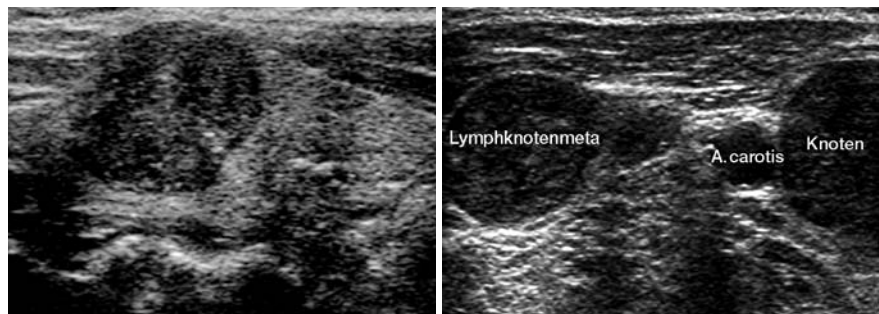


Abb. 4:
Sonographie
Längsschnitt durch den rechten Schilddrüsenlappen: echoarmer, nach ventral vorgewölbter Knoten in der kranialen Hälfte (histologisch: papilläres Karzinom pT2).

Abb. 5:
Sonographie
Querschnitt durch den rechten Schilddrüsenlappen und die Halsweichteile rechts: echoarmer Knoten in der Schilddrüse, lateral der A.carotis pathologische Lymphknotenvergrößerung (histologisch: medulläres Karzinom pT2, pN1 a).

Karzinome weisen überwiegend ein echoarmes oder echoinhomogenes Schallmuster auf. Echonormale oder echoreiche Knoten ergeben histologisch nur ganz selten ein Malignom.

Schilddrüsenszintigraphie

Die Szintigraphie liefert Informationen über den globalen und regionalen Funktionszustand des Schilddrüsenparenchyms. Funktionell aktive Schilddrüsenzellen nehmen über den Na⁺/Jodid-Symporter unspezifisch sowohl Jodid als auch Per technetium auf. Das am häufigsten verwendete Radionuklid ist ^{99m}Technetium. Verglichen mit der Sonographie ist die Auflösung deutlich geringer. Meist können Knoten ab einem Durchmesser von mehr als 1 cm dargestellt werden. Mit der Szintigraphie kann geklärt werden, ob der Knoten einem hypofunktionellen (kalter Knoten, Abb. 6, 7) oder einem hyperfunktionellen Areal (heißer Knoten) entspricht.

Die Gravidität stellt eine Kontraindikation zur Durchführung der Untersuchung dar.

Die Mehrzahl aller Schilddrüsenkarzinome sind hypofunktionelle (kalte) Knoten. Karzinome in heißen Knoten werden in seltenen Fällen beobachtet.

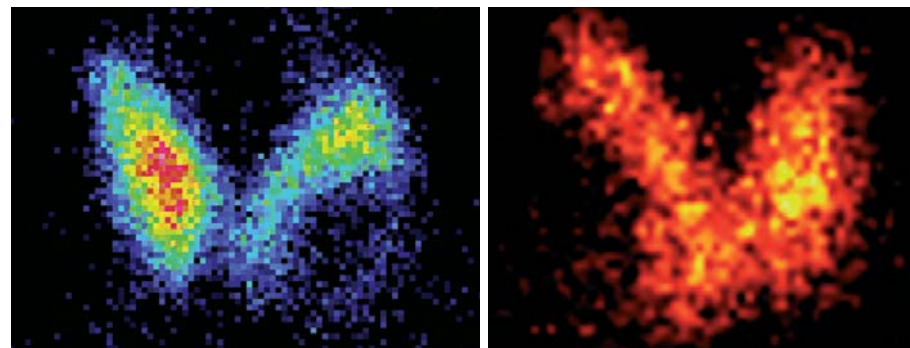


Abb. 6:
^{99m}Technetium-Szintigraphie: homogen speichernder rechter Schilddrüsenlappen, kalter Knoten links kaudal.

Abb. 7:
^{99m}Technetium-Szintigraphie: Grosser kalter Knoten rechts, regelrechte Darstellung links.

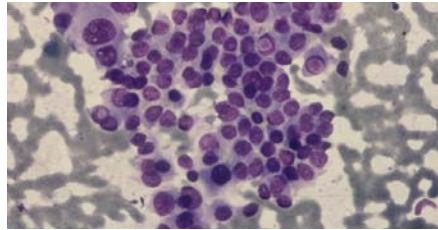
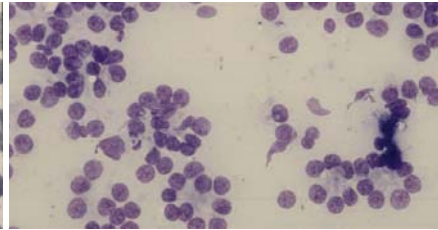
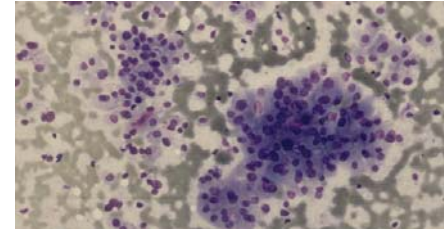


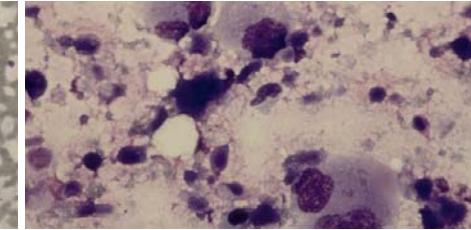
Abb. 8: Punktionszytologie
8a) Papilläre kernverdichtete Zellgruppen mit Kerneinschlüssen (papilläres Karzinom);



8b) Kernreiche rosetten- bis sternförmige Zellgruppen, Verlust des Zytoplasmas als Zeichen einer folliculären Neoplasie;



8c) Punktionszytologie
Kernreiche Zellgruppen sowie vielfach einzeln liegende Zellen mit exzentrischen Kernen bei medullärem Karzinom;



8d) Punktionszytologie
Völliger Verlust der Follikelstruktur, hochgradige Anisokaryose und Makronukleoli (anaplastisches Karzinom).

Feinnadelpunktion

In den Händen eines erfahrenen Untersuchers ist die Feinnadelpunktion eine nahezu komplikationslose, kaum schmerzhaft Untersuchung. Unter Ultraschallsicht ist es möglich Knoten mit einem Durchmesser unter einem Zentimeter zu punktieren. Die Sensitivität und Spezifität der Punktionszytologie liegt bei geübten Untersuchern und erfahrenen Zytopathologen bei 80 bis 90% (Malignomnachweis). Die einzige Kontraindikation für die Untersuchung ist eine deutlich erhöhte Blutungsneigung und eine Antikoagulantientherapie. Ein Verschleppen von Tumorzellen im Stichkanal kann mit sehr großer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Der Befund sollte zwischen benignen, suspekten und malignen Läsionen und einem nicht verwertbarem Ergebnis unterscheiden. Die Anzahl der nicht verwertbaren Punktate sollte unter 10% liegen. Aufgrund seiner zytologisch charakteristischen Merkmale, ist das papil-

läre Karzinom mit relativ hoher Zuverlässigkeit zu erkennen (Abb. 8a). Bei der folliculären Proliferation (Neoplasie, Abb. 8b) kann zytologisch keine Unterscheidung zwischen folliculärem Adenom und folliculärem Karzinom getroffen werden. Histologisch erweisen sich 10 bis 20% der Knoten mit folliculärer Proliferation als maligne. Auch bei der onkozytären (oxyphilen) Proliferation (Neoplasie) ist eine sichere Dignitätsbeurteilung zytologisch nicht möglich.

Beim medullären Karzinom kann in ca. 60% der Fälle eine zuverlässige zytologische Diagnose gestellt werden (Abb. 8c). In unklaren Fällen ist die Bestimmung des Kalzitinin im Serum hilfreich.

Die Diagnose des undifferenzierten Karzinoms ist in der Regel leicht zu stellen (Abb. 8d). Diagnostische Schwierigkeiten können ausgeprägte Nekrosen bereiten.

Behandlung

Weitere bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf retrosternale Strumaanteile ist eine ¹³¹Jod-Szintigraphie durchzuführen, und falls erforderlich sind weitere bildgebende Verfahren (Thoraxröntgen, Computertomographie ohne Röntgenkontrastmittel, Kernspintomographie) anzuschließen. Zur Abklärung möglicher Veränderungen der Trachea und des Ösophagus kann ein Röntgen der Halsweichteile und ein Ösophagusbreischluckröntgen durchgeführt werden.

Weitere Diagnostik

Als weitere präoperative Untersuchungen sind eine Atemfunktion (funktionelle Trachealstenose?) und ein HNO-Befund (präoperative Rekurrensparese?) durchzuführen.

Invitro Diagnostik

Zum Ausschluss einer Funktionsstörung müssen präoperativ das basale TSH und eventuell die freien Schilddrüsenhormone bestimmt werden. Bei entsprechender Befundkonstellation kann die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper und des Thyreotropinrezeptorantikörpers hilfreich sein. Bei Verdacht auf ein medulläres Karzinom muss zusätzlich eine Kalzitoninbestimmung und bei Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenadenom/Karzinom das Serumkalzium und das Parathormon bestimmt werden.

Die primäre Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms besteht immer in der adäquaten chirurgischen Resektion. Diese sollte in einem damit vertrauten chirurgischen Zentrum durchgeführt werden. So kann ein optimales Operationsergebnis erzielt werden und die Rate an permanenten Rekurrensparesen und therapiebedürftigem Hypoparathyreoidismus unter 2% gehalten werden. Abhängig vom histologischen Typ und Tumorstadium muss anschließend eine Radiojodelimination und in bestimmten Fällen eine externe Bestrahlung der Halsregion durchgeführt werden. Beim differenzierten Karzinom wird ab der Radiojodelimination eine lebenslängliche TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie, bei den anderen Formen eine Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt.

Chirurgisches Vorgehen

Malignitätsverdacht

Hemithyreoidektomie der suspekten Seite mit Schnellschnittdiagnostik und gleichzeitiger (prophylaktischer) zentraler Halsdissektion. Weiteres Vorgehen nach Vorliegen der Schnellschnittdiagnostik.

Multinodöse Strumen

Hemithyreoidektomie auf der stärker befallenen Seite beziehungsweise auf der Seite mit einem oder mehreren malignitätsverdächtigen Knoten und kontralaterale subtotale Resektion. Bei follikulären Tumoren kann der Malignomnachweis manchmal erst nach vollständiger histologische Aufarbeitung erbracht werden.

Gesicherte Malignität

Totale Thyreoidektomie, zentrale Halsdissektion, beidseitige diagnostische Lymphadenektomie. Ist die diagnostische Lymphadenektomie positiv, wird auf der befallenen Seite eine funktionelle Halsdissektion angeschlossen.

Bei negativer Schnellschnittdiagnostik und positiver endgültiger Histologie soll die komplettierende totale Thyreoidektomie zum frühest möglichen Zeitpunkt (innerhalb von 4-10 Tagen nach dem Ersteingriff) durchgeführt werden. Kann diese Frist nicht eingehalten werden, muss der Sekundäreingriff um sechs Wochen bis drei Monate verschoben werden.

Beim unifokalen papillären Karzinom mit größter Ausdehnung < 1 cm und fehlenden Hinweisen auf eine Lymphknotenmetastasierung kann auf die Restthyreoidektomie verzichtet werden.

Bei pT4-Tumoren sind erweiterte Eingriffe zum Erreichen maximaler Radikalität abhängig vom histologischen Typ, Alter und Zustand des Patienten zu erwägen.

Bei lokoregionalen Rezidiven ist eine radikale Entfernung anzustreben und auch meist möglich.

Radiojodtherapie

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist nach der adäquaten chirurgischen Intervention eine Radiojodelimination erforderlich. Diese wird derzeit unter endogener TSH-Stimulation (TSH>30 mU/l) durchgeführt. Bei ausreichender Operationsradikalität ist die erforderliche Hypothyreose nach ungefähr vier Wochen erreicht. Im Zeitraum zwischen Thyreoidektomie und Radiojodtherapie darf kein Schilddrüsenhormonpräparat eingenommen werden. Der Patient muss darauf achten sich möglichst jodarm zu ernähren. Jodhaltige Röntgenkontrastmittel oder Desinfektionsmittel sind in dieser Zeit kontraindiziert (Ausnahme: aus vitalen Gründen erforderlich).

Der Patient erhält meist eine Dosis zwischen 80 und 100 mCi ¹³¹Jod. Ziel ist es fakultativ noch vorhandene maligne Tumorzellen und makros-

kopisch nicht fassbare Schilddrüsenreste zu eliminieren und somit zur Erleichterung der Nachsorge einen nicht messbaren niedrigen Thyreoglobulinspiegel zu erreichen. Im posttherapeutisch durchgeführten ¹³¹Jod-Ganzkörperszintigramm kann eine Aussage über eventuell vorhandene jodspeichernde Metastasen getroffen werden.

Treten im Rahmen der Nachsorge jodspeichernde Lokalrezidive oder Metastasen auf, so werden diese meist mit einer höheren Dosis ¹³¹Jod behandelt.

Die hochdosierte Radiojodtherapie muss zur Wahrung der Strahlenschutzbestimmungen in eigens dafür eingerichteten Abteilungen durchgeführt werden.

Eine mögliche zukünftige Entwicklung könnte – alternativ zur endogenen Hypothyreose – die Verabreichung von rekombinantem humanen TSH zum Erreichen ausreichend hoher TSH-Spiegel sein. Beschwerden und Symptome der Hypothyreose treten nicht auf. Negative Auswirkungen auf eventuell vorhandene Zweiterkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit, ein Diabetes mellitus oder eine Depression können ausgeschlossen werden.

Eine weitere Indikation zur Verabreichung von rekombinantem humanen TSH wäre bei noch vorhandenen Schilddrüsenresten gegeben. Ein Zweiteingriff zur komplettierenden Thyreoidektomie wäre dann nicht mehr erforderlich. Ob jedoch rekombinantes humanes TSH routinemäßig bei allen Patienten vor der Radiojodelimination zum Einsatz kommen wird, ist fraglich.

Beim unifokalen papillären Mikrokarzinom (pT1a) mit einem Tumordurchmesser bis 1 cm, undifferenzierten und medullären Karzinom sowie bei intrathyreoidalen Metastasen anderer Karzinome ist eine Radiojodtherapie nicht indiziert.

Externe Radiatio

Eine perkutane Strahlentherapie ist angezeigt bei undifferenzierten Karzinomen und bei R1- oder R2-Resektionen eines differenzierten Karzinoms, wenn die Reoperation und/oder eine hochdosierte Radiojodtherapie aufgrund fehlender Jodaufnahme nicht mehr möglich sind. Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie wird in manchen Zentren beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom Stadium T4N1M0 durchgeführt. Diese Indikation wird jedoch kontrovers diskutiert.

Schilddrüsenhormontherapie

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom muss nach Radiojodtherapie eine lebenslange Schilddrüsenhormontherapie durchgeführt werden. Die Dosis muss so gewählt werden, dass das basale TSH supprimiert ist und die Schilddrüsenhormone im Normbereich sind. Dies wird in der Regel mit einer täglichen Dosis von 100-250 µg Thyroxin erzielt. Beim undifferenzierten und medullären Karzinom ist eine Substitutionstherapie ausreichend (TSH- und Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich).

Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen sind lebenslang erforderlich. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Schilddrüsenhormontherapie zu kontrollieren und allfällige Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Als Tumormarker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom wird Thyreoglobulin regelmäßig bestimmt. Weiters wird eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone und des TSH zur Kontrolle der TSH-suppressiven Schilddrüsenhormontherapie durchgeführt.

Die ¹³¹Jod-Ganzkörperzintigraphie sollte routinemäßig vier Monate und ein Jahr nach der Radiojodelimination und bei Verdacht auf ein Rezidiv durchgeführt werden. Dafür sind TSH-Spiegel von mindestens 30 mU/l erforderlich. Diese werden entweder durch 3-bis 4wöchiges Absetzen der Schilddrüsenhormontherapie oder durch intramuskuläre Injektion von je 0,9 mg rekombinantem humanen TSH (Thyrogen®) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erzielt.

Im Gegensatz zum Absetzen der Schilddrüsenhormone kommt es nach exogener TSH-Stimulation zu keiner Hypothyreose. Daher treten auch keine Nebenwirkungen und Beschwerden der Schilddrüsenunterfunktion auf. Eine hypothyreosebedingte Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen (Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, endokrine Erkrankungen, psychiatrische Erkrankung) bleibt aus.

Die Aussagekraft des Tumormarkers Thyreoglobulin unter TSH-Stimulation ist deutlich höher als unter TSH-suppressiven Bedingungen.

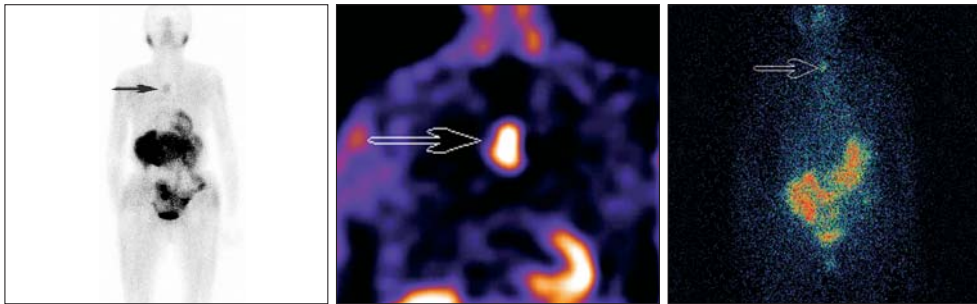


Abb. 9:

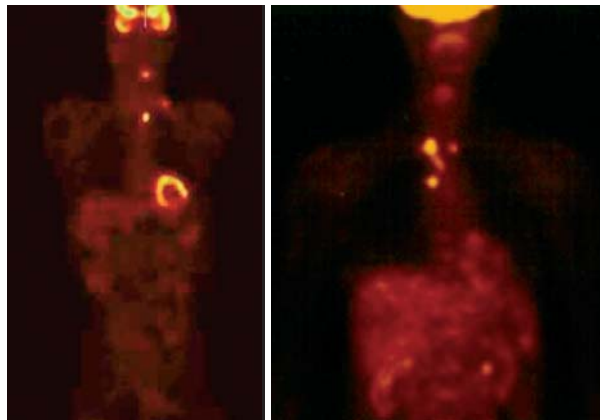
a) ^{99m}Tc -Tetrofosmin-Ganzkörperszintigraphie bei einer 72jährigen Patientin 3 Jahre nach Operation eines papillären Karzinoms pT4 mit Infiltration in Ösophagus und Trachea: geringgradige pathologische Aktivitätsbelegung im Mediastinum (Pfeil).

b) Zusätzliche SPECT-Aufnahme bei der selben Patientin: deutliche mediastinale Aktivitätsretention als Zeichen eines Rezidivs (Pfeil).

c) Im ^{131}I -Ganzkörperszintigramm geringe pathologische Aktivitätsretention in der bekannten Expansion (Pfeil).

Abb. 10:

^{18}F -Desoxyglukose-Positronenemissions-Szintigraphie:
a) und b) Pathologische Aktivitätseinlagerung supraklavikulär und jugulär im Sinne eines Rezidivs.



Im ersten Jahr sollten Nachsorgeuntersuchungen alle drei Monate, in den weiteren Jahren alle sechs Monate und nach fünf Jahren jährlich durchgeführt werden.

Bei ansteigendem Thyreoglobulinspiegel, Nachweis von suspekten Läsionen im Ultraschall der Halsweichteile oder anderen Hinweisen auf ein Rezidiv, muss mit nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden (^{131}I -Ganzkörperszintigraphie, ^{99m}Tc -Tetrofosmin-, ^{99m}Tc -Sestambi- oder ^{201}Tl -Szintigraphie, ^{18}F -Desoxyglukose-Positronenemissionstomographie) eine weitere Diagnostik durchgeführt werden (Abb. 9a-c, Abb. 10).

Falls die Läsionen einer Feinnadelpunktion zugänglich sind, sollte diese durchgeführt werden. Zur genauen Lokalisationsdiagnostik können zusätzliche Röntgenuntersuchungen (Computer- oder Kernspintomographie) erforderlich sein.

Je nach Befund muss eine chirurgische, nuklearmedizinische oder strahlentherapeutische Behandlung durchgeführt werden.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Ähnlich wie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom müssen Schilddrüsenhormon- und TSH-Bestimmungen und eine Sonographie des Schilddrüsenbettes und der Halsweichteile durchgeführt werden. Als Tumormarker werden das Kalzitinin und das CEA bestimmt. In der ersten postoperativen Woche können noch pathologisch erhöhte Kalzitinin-Spiegel vorhanden sein. Ist 2 Monate postoperativ das Kalzitinin nicht mehr nachweisbar, muss ein Pentagastrin-Stimulationstest durchgeführt werden. Ergibt der Test bei zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen ein negatives Ergebnis, kann von einer Rezidivfreiheit ausgegangen werden.

Trotz radikaler chirurgischer Vorgangsweise bleibt der Kalzitinin-Spiegel jedoch in ca. 70% der Patienten postoperativ nachweisbar. Mit bildgebenden Verfahren (Computer-, Kernspintomographie, ¹⁸F-Fluor-Desoxyglukose-Positronenemissionstomographie, Knochenszintigraphie usw.) muss versucht werden, den Rest- oder Rezidivtumor zu lokalisieren. Dies ist jedoch meist erst bei Patienten mit deutlich erhöhtem Kalzitinin-Spiegel möglich.

Bei jedem Patienten muss einmalig eine molekulargenetische Untersuchung zum Beweis oder Ausschluss einer hereditären Form durchgeführt werden. Bei Nachweis einer Punktmutation im Bereich der extrazellulären Domäne des RET-Protoonkogens auf Chromosom 10 muss auf das Vorliegen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN2a oder MEN2b) geachtet werden. Weiters muss ein Familienscreening durchgeführt werden.

Die Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen erfordert eine optimale Zusammenarbeit von niedergelassenen Ärzten, Nuklearmedizinern, Chirurgen, Pathologen und manchmal auch Strahlentherapeuten und Genetikern. Um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen, muss sowohl die Abklärung als auch die Therapieplanung und die Nachsorge in einem nuklearmedizinischen Schilddrüsenzentrum durchgeführt werden.

Notizen

THYROGEN®

(0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)

Zusammensetzung:

Jede Durchstichflasche Thyrogen enthält einen Nominalgehalt von 0,9 mg Thyrotropin alfa. Nach dem Auflösen enthält jede Durchstichflasche Thyrogen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 1,0 ml. Hilfsstoffe: Mannitol; Natriumhydrogenphosphat, Monohydrat; Natriumdihydrogenphosphat, Heptahydrat; Natriumchlorid. Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenfunktionstests.

Anwendungsgebiete:

Thyrogen® ist für die Anwendung bei Serum-Thyreoglobulintest (Tg-Test) mit oder ohne Radiojod-Ganzkörperszintigraphie bestimmt, die durchgeführt werden, um Schilddrüsenreste und gut differenzierten Schilddrüsenkrebs bei solchen Patienten festzustellen, die nach einer Thyreoidektomie mittels Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie (THST) behandelt werden. Patienten mit niedrigem Gefährdungsgrad bei gutdifferenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen während einer THST keine Tg-Konzentrationen und kein RH-TSH-stimulierter Anstieg der Tg-Konzentration nachweisbar ist, können im Anschluss durch Bestimmung der RH-TSH-stimulierten Tg-Spiegel überwacht werden.

Gegenanzeigen:

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf schilddrüsenstimulierendes Hormon bovinen oder humanen Ursprungs gezeigt haben. Schwangerschaft.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Genzyme B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande.
Vertrieb in Österreich: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Austria.

Rezept- und Apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

U3

(Umschlag innenseite hinten)

