

Diagnose und Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Roger Schneiter^a, Markus Weber^b, Henryk Zulewski^a, Christoph A. Meier^a


Stadtspital Triemli, Zürich


^a Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Dept. Innere Medizin und Spezialdisziplinen; ^b Klinik für Viszeral-, Gefäss- und Thoraxchirurgie

Quintessenz

- Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste endokrine Neoplasie mit einer über die letzten Jahre deutlich ansteigenden Inzidenz. Der Grund liegt in der gehäuften Entdeckungsrate bei vermehrtem Einsatz von bildgebenden Techniken wie zum Beispiel hochauflösendem Ultraschall.
- Die Prognose von Schilddrüsenkarzinomen ist in den allermeisten Fällen sehr gut.
- Trotz eines seit langem praktizierten und standardisierten Vorgehens (totale Thyreoidektomie, adjuvante Radiojodablation, TSH-Suppression durch Levothyroxin) muss ein individualisierter Behandlungsplan erstellt werden, der an das Rezidivrisiko angepasst ist.
- Hoffnung wecken neue Medikamente (Tyrosinkinasehemmer) bei chirurgisch und mit Radiojod nicht genügend therapierbaren Patienten.

Das Schilddrüsenkarzinom (thyroid carcinoma, TC) ist die häufigste endokrine Neoplasie, obwohl es insgesamt weniger als 1% aller Malignome beim Menschen ausmacht. In den letzten Jahren hat die Inzidenz des TC überproportional zugenommen wie bei keiner anderen Krebsart. Im gleichen Zeitraum ist jedoch die Mortalität nicht angestiegen [1]. Der dreifache Anstieg der Inzidenz ist vor allem durch die vermehrte Detektion von kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen bedingt («Mikrokarzinome» mit Durchmesser <1 cm), die wegen der grossen Verfügbarkeit (und Nutzung!) hochauflösender Ultraschallgeräte als Inzidentalome entdeckt werden, auch wenn keinerlei Beschwerden bestehen. In geringerem Masse kommen jedoch auch TC mit einer Grösse >4 cm vermehrt vor.

Die Mehrheit der TC (60–80%) sind papilläre Mikrokarzinome, die eine ausgezeichnete Langzeitprognose haben. Vergleicht man die Beobachtungsperiode 1998–2002 mit 2005–2007, so zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von +15% bei den Frauen und +26% bei den Männern. Die Mortalität sank aber in diesem Zeitraum, sowohl durch die Diagnose der Krankheit in einem früheren Stadium als auch durch bessere heutige Behandlungsmethoden (Abb. 1 .

In diesem Übersichtsartikel beschränken wir uns auf das differenzierte TC (DTC), das heisst das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (PTC bzw. FTC), die beide vom epithelialen Follikelgewebe der Schilddrüse ausgehen. Die Eigenschaften der verschiedenen TC zeigt Tabelle 1 .

Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome

Das DTC entsteht infolge Akkumulation von verschiedenen genetischen und epigenetischen Veränderungen (aktivierende und inaktivierende Mutationen sowie MikroRNA-Dysregulation) am Zellkern des Thyreozyten. Bei den Mutationen werden Punktmutationen sowie chromosomales Neuarrangement unterschieden. Die meisten PTC entstehen sporadisch und nicht familiär. Die meisten Mutationen betreffen den Pathway der MAPK (mitogen-activated protein kinase), einer intrazellulären signalregulierten Kinase. Eine Tyrosinkinase setzt den Aktivierungsweg in Gang. Diverse Kinasen aktivieren durch sequentielle Phosphorylierung die folgenden nachgeschalteten Kinasen: RAS → BRAF → MEK → MAPK → Zellkern. Das ist der Beginn der Tumorgenese durch unkontrollierte Zellteilung. Ein zweiter Pathway ist der RET-Pathway (rearranged during transfection) – hier werden infolge chromosomaler Rearrangements weitere Gene fusioniert, und es kommt zu einer chronischen Überstimulation und Überproduktion von Tyrosinkinasen.

Risikofaktoren

Eine familiäre Disposition für ein DTC besteht in 3–10% der Fälle. Weitere Risikofaktoren sind die Anamnese einer Bestrahlung in der Kindheit oder eine Exposition in einem radioaktiv kontaminierten Gebiet (z.B. Gebiet um Tschernobyl). Die Assoziation zwischen einem DTC und anderen Schilddrüsenkrankheiten wird kontrovers beurteilt. Die Hashimoto-Thyreoiditis ist höchstwahrscheinlich nicht mit einem vermehrten Auftreten von DTC assoziiert (wohl aber mit den sehr seltenen Lymphomen der Schilddrüse), eine Knotenstruma möglicherweise schon.

Prognose

Die meisten Patienten sterben nicht an ihrem DTC, sondern mit ihrer Tumorerkrankung der Schilddrüse. Sowohl PTC als auch FTC haben eine sehr gute Prognose mit einer Gesamtmortalität von kleiner als 10%. Folgende Faktoren beeinflussen die Prognose:

- Tumorgrosse: Je grösser der Tumor bei Erstdiagnose, umso schlechter ist die Prognose. Bei DTC mit einem Durchmesser unter 1,5 cm ist die Mortalität verschwindend klein.
- Invasivität: Ein kapselüberschreitendes Wachstum erhöht die Mortalität um das Fünffache, vor allem



Roger Schneiter

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Schilddrüsenkrebs: Entwicklung der Inzidenz¹ und der Mortalität nach Sprachgebiet

G 4.8.3

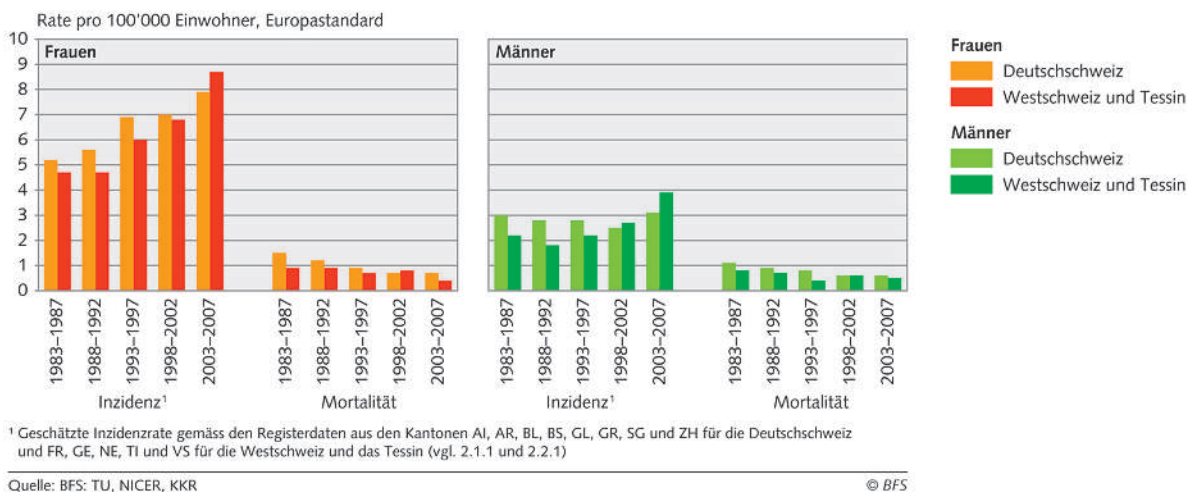


Abbildung 1

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms (aus «Krebs in der Schweiz – Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007», mit freundlicher Genehmigung des Bundesamts für Statistik).

wenn eine Invasion in Trachea, Ösophagus, N. recurrens oder Rückenmark stattfindet.

- Metastasierung: Falls es zu einer isolierten pulmonalen Metastasierung kommt, beträgt die 10-Jahre-Überlebensrate immer noch 30–50%.
- Alter: Den besten Verlauf haben Patienten, die bei der Erstdiagnose zwischen 20 und 45 Jahre alt sind. Solange das DTC auf die Schilddrüse beschränkt bleibt, ist das Alter für die Prognose nicht relevant. Bei stattgefundener Metastasierung ändert sich dies.
- BRAF-Mutation: Es verdichten sich die Anzeichen, dass Patienten mit BRAF-Mutation häufiger eine extrathyreoidale Invasion haben. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann nicht gesagt werden, dass BRAF-Positivität eine stärkere Vorhersagekraft hat als etwa die mit BRAF-Mutationen assoziierte histopathologischen Merkmale (Tall-cell-Variante). Bei Patienten mit einem Low-risk-PTC kann eine vorhandene BRAF-Mutation eine schlechtere Prognose bedeuten und deshalb möglicherweise ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen rechtfertigen. Alle entsprechenden Studien waren bislang allerdings retrospektiv, weshalb die Implikationen für die Praxis noch unklar sind [2].

Palpation, Sonographie, Feinnadelpunktion (FNP) und Zytologie

Typischerweise findet sich in der Schilddrüse ein wachsender Knoten, selten eine neu aufgetretene Heiserkeit oder eine Lymphadenopathie, was den Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom richten soll. Häufiger ist jedoch ein Zufallsbefund bei einer Sonographie des Halses, die aus anderen Gründen durchgeführt wird (z.B. Carotisduplex). Von 100 entdeckten Schilddrüsenknoten sind nur fünf maligne. Typische, aber leider ungenügend

sensitive und spezifische Hinweise im Ultraschall sind ein hypoechogener, mikrokalkifizierter Knoten ohne Halo, mit unregelmässigem Rand und vermehrter intranodaler Vaskularisation.

Jeder Knoten über 1,5 cm sollte punktiert werden; ob jeder sonographisch verdächtige Knoten unter 1–1,5 cm punktiert werden soll, ist diskutabel, ausser bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie positiver Familienanamnese oder Bestrahlungsanamnese des Halses in der Jugend. Nicht diagnostische Punktionen sollten baldmöglichst wiederholt werden. Das Messen der Stoffwechsellage (TSH) gehört zum Standard, die Bestimmung des Thyreoglobulins ist zu diesem Zeitpunkt nicht hilfreich. Die Sensitivität und Spezifität einer Feinnadelpunktion (FNP) beträgt >95% für die Diagnose eines PTC (genügend Zellmaterial vorausgesetzt). Das FTC kann mittels FNP nicht definitiv diagnostiziert werden, da die diagnostischen Kriterien rein histologischer Natur sind.

Die Ergebnisse der FNP werden nach zwei Systemen unterteilt: das britische Thy-System (5 Kategorien) oder das amerikanische Bethesda-System (6 Klassen). Die Bethesda-Klassifikation ist etwas verbreiteter, doch die etwas weniger häufige britische Klassifikation ist unseres Erachtens klarer betreffend des weiteren Vorgehens (Tab. 2 [↔](#)).

Staging

Beim zytologisch vermuteten DTC wird für das präoperative Staging lediglich eine zervikale Sonographie durchgeführt. Da Therapie und Follow-up eines DTC risikostratifiziert vorgenommen werden, ist für diese Stratifizierung ein entsprechendes Scoring- und Prognose-System notwendig. Das Problem der isolierten

Tabelle 1
Eigenschaften von PTC und FTC.


| Differenzierungsgrad | Histologie | Häufigkeit | Metastasierung | Alter bei Diagnose | Inzidenz (I) Mortalität (M) | Verteilung Frauen zu Männern | BRAF-Mutation |
|---|--|---------------|--|--------------------|--|------------------------------|---------------|
| PTC – Hoch – Meist geringe Grösse bei Erstdiagnose (<2 cm) Varianten: – Papilläres Mikrokarzinom – Follikuläre Variante – Tall Cell: eosinophiles Zytoplasma, das doppelt so hoch ist wie breit, aggressiv | – Multifokal – Infiltration der Umgebung – Orphan Annie Eyes – Psammom-Körper – Kapsel in 10% der Fälle, dann bessere Prognose | 85% | – Lymphogen (lokal, multifokal in 75% der Fälle) – Fernmetastasen (meist pulmonar oder ossär), 15% bereits bei Erstdiagnose | 30–50 Jahre | Männer: I: 3,3/100 000 M: 0,5% Frauen: I: 8,1/100 000 M: 0,6% | 4:1 | Ja |
| FTC – Hoch – Meist grösser bei Erstdiagnose (2–4 cm) Varianten: – minimal-invasives Karzinom – Hürthle-Cell-Variante | – Meist bekapselt – Mikrofollikuläre Architektur – Keine Psammom-Körper | 10% 3% | – Hämato-gen, 10–15% – Metastasen vor allem in Knochen, seltener in Lunge, Hirn, Leber 10–15% | 40–60 Jahre | Gesamtinzidenz: 0,8/100 000 | 5:1 | Nein |

Tabelle 2
Britische Thy-Klassifikation von Feinnadelpunktionen der Schilddrüse.

| | |
|---------------------|---|
| Klasse Thy 1 | Punktion nicht diagnostisch. Zystenflüssigkeiten ohne die minimale Anzahl Thyreozyten werden als Thy 1 mit dem Vermerk «c» eingestuft. Klinische Konsequenz: Wiederholung der FNP |
| Klasse Thy 2 | Nicht neoplastische Veränderung Klinische Konsequenz: klinischer Follow-up |
| Klasse Thy 3 | Follikuläre Läsion bzw. Verdacht auf follikuläre Neoplasie Klinische Konsequenz: Laparenresektion |
| Klasse Thy 4 | Verdacht auf Malignität Klinische Konsequenz: Thyreoidektomie bzw. Laparenresektion |
| Klasse Thy 5 | Maligne Klinische Konsequenz: Thyreoidektomie |

TNM-Klassifikation (Version 7, 2010) besteht in einer zu unpräzisen Vorhersage des Rezidivrisikos, da sich dieses vor allem auf die Mortalität bezieht, die bei jungen Patienten gering ist. Zur besseren Planung einer individualisierten Therapie beim DTC ist es daher sinnvoller, die Patienten nach der initialen Operation der Schilddrüse gemäss ihrem Risiko für Rezidiv und Mortalität einzuschätzen. Während Patienten mit hohem Risiko (z.B. wegen bereits metastasiertem DTC) auf jeden Fall postoperativ eine Radiojodtherapie erhalten sollten, benötigen Patienten mit einem zufällig nach Schilddrüsenoperation entdeckten Mikrokarzinom von <1 cm sicher keine weitere Therapie (low risk).

Die Situation bei High- und Low-risk-Patienten ist relativ eindeutig. Umso schwieriger kann die Situation sein bei Patienten der Intermediate-risk-Gruppe mit einem DTC von bis zu 4 cm Grösse, das auf die Schilddrüse beschränkt ist, einem postoperativ unmessbar tiefen Thyreoglobulin-Spiegel und keinen histologischen High-risk-Kriterien. Die meisten dieser Patienten benötigen keine Radiojodtherapie. Wenn zusätzliche Risikokriterien vorliegen wie beispielsweise multiple Gefässeinbrüche

oder aggressive Histologie, dann könnten sie allerdings von einer Radiojodtherapie profitieren. Hier ist es wichtig, das Risiko individuell im Rahmen eines interdisziplinären endokrinen Tumorboards mit Endokrinologen, Chirurgen, Nuklearmedizinern, Radioonkologen und Pathologen abzuschätzen (Tab. 3 .

Chirurgie: Entfernung des Primärtumors

Eine Thyreoidektomie mit lateraler Neck-Dissektion bei Lymphknotenmetastasen ist der erste und wichtigste Schritt der initialen Behandlung des DTC.

Das Spektrum des Resektionsausmasses bei Schilddrüsenoperationen umfasst die totale Thyreoidektomie (Entfernung beider Schilddrüsenlappen), die Hemithyreoidektomie (Entfernung nur eines Schilddrüsenlappens), die subtotale Thyreoidektomie (Belassen eines dorsalen Schilddrüsenrests zur Schonung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsen) sowie die Kombination einer Hemithyreoidektomie auf der primär befallenen Seite und einer subtotalen Resektion auf der Gegenseite (sogenannte Dunhill-Operation). In geübten Händen und mit entsprechender Erfahrung bezüglich der Schonung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsen sollte auf eine subtotale Resektion verzichtet werden, um das Rezidivrisiko zu minimieren.

Bezüglich der Lymphknotendissektion orientiert sich die chirurgische Therapie an den Kompartimentsgrenzen: Man unterscheidet ein zentrales Kompartiment (zwischen den Karotiden), je ein laterales linkes und rechtes Kompartiment (lateral der Karotiden) sowie ein mediastinales Kompartiment. Die prophylaktische Lymphknotendissektion, wenn keine klinischen oder sonographischen Anhaltspunkte für eine Lymphknotenmetastasierung bestehen, unterscheidet sich von der therapeutischen Lymphknotendissektion bei Verdacht auf ein metastasiertes Karzinom.

Tabelle 3

Therapieentscheidungen nach der Operation, gemäss Einschätzung der Behandlungsgruppen und histologischem Befund.

| | Low risk | Intermediate risk | High risk |
|---------------------------|---|--|--|
| | Primärtumor <1 cm, unifokal, N0, M0, häufig als Zufallsdiagnose | Primärtumor >1 bis 4 cm, auf Schilddrüse beschränkt, oder ≤1 cm, aber multifokal N0, M0 | Primärtumor >4 cm und/oder N1 (lokal), M1 (Lunge, Knochen), histologisch schlecht differenziert, Inselkarzinom, Hürthle-Zell-Karzinom |
| Op-Tag | Hemi-Thyreoidektomie | Totale Thyreoidektomie | Totale Thyreoidektomie, evtl. zentrale Neck-Dissektion |
| Nach 4 Wochen | Keine Radiojodtherapie | Radiojodtherapie, falls Tg postoperativ nicht supprimiert oder andere histologische Risikofaktoren, anschliessend T4-Therapie | Radiojodtherapie, anschliessend T4-Therapie |
| Nach 10 Wochen | T4-Therapie mit Ziel eines normalen TSH | Klinik, TSH-Kontrolle (Ziel: 0,5–1,0 mU/l) und allenfalls Anpassung der T4-Dosis | Klinik, TSH-Kontrolle (Ziel: 0,01–0,1 mU/l) und allenfalls Anpassung der T4-Dosis |
| Nach 16 Wochen | | Klinik, TSH-Kontrolle, Tg-Bestimmung sowie US-SD, Tg-AK. Falls Hinweis auf Rezidiv: Radiojodtherapie Bei positiven Tg-AK: Szintigraphie + AK-Verlauf (1x/Jahr) | Klinik, TSH-Kontrolle, Tg-Bestimmung mit rhTSH sowie US-SD, Tg-AK. Falls Hinweis auf Rezidiv: Radiojodtherapie Bei positiven Tg-AK: Szintigraphie + AK-Verlauf (1x/Jahr) |
| Weiterer Follow-up | | Bei unkompliziertem Verlauf jährliche Nachkontrollen, sonst je nach Bedarf alle 6 Monate | Im ersten Jahr Kontrollen alle 3 Monate, anschliessend alle 6 Monate in den ersten fünf Jahren |

Die Therapie der Wahl beim PTC ist die totale Thyreoidektomie, um gegebenenfalls eine postoperative Radiojodtherapie und eine adäquate Tumornachsorge zu ermöglichen. Einzig beim nichtorganüberschreitenden, nichtmetastasierten papillären Mikrokarzinom (Durchmesser <1 cm) kann auf eine Komplettierungsthyreoidektomie verzichtet werden, wenn die Diagnose erst postoperativ nach Teilentfernung der Schilddrüse gestellt wurde.

Die Vorteile einer prophylaktischen Lymphknotendisektion im zentralen Kompartiment sind nicht sicher belegt. Allerdings bestehen potentielle Vorteile (exaktes histopathologisches Staging, Entfernung von Mikro-Lymphknotenmetastasen, höhere Wahrscheinlichkeit der Normalisierung des Thyreoglobulins), die gegen die höheren Komplikationsrisiken (Verletzung des N. recurrens, Hypokalzämie) abgewogen werden müssen. Die prophylaktische Lymphknotendisektion des zentralen Kompartiments wird deshalb nur bei entsprechender operativer Expertise empfohlen. Bei erst postoperativ gestellter Diagnose eines PTC soll auf eine nachträgliche prophylaktische Lymphknotendisektion generell verzichtet werden. Hingegen soll bei klinischem Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung bereits anlässlich der totalen Thyreoidektomie immer eine ipsilaterale therapeutische Lymphknotendisektion erfolgen, die sich auf die therapeutische Dissektion in diesem Kompartiment beschränken sollte. Eine prophylaktische Lymphknotendisektion im lateralen Kompartiment wird nicht empfohlen.

Das Resektionsausmass beim FTC hängt vom Ausmass der Angioinvasion ab (minimalinvasives vs. breit-invasives FTC). Beim solitären, minimalinvasiven FTC ohne nachweisbare Angioinvasion kann auf eine primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie verzichtet werden. Beim Vorliegen einer Angioinvasion wird jedoch auch beim minimalinvasiven FTC die totale Thyreoidektomie empfohlen. Da beim minimalinvasiven FTC

praktisch kein Risiko für eine lymphogene Metastasierung besteht, kann auf eine prophylaktische (auch zentrale) Lymphknotendisektion verzichtet werden. Beim breit-invasiven FTC wird wegen der Angioinvasion die totale Thyreoidektomie immer empfohlen, selbst wenn bereits eine Fernmetastasierung vorliegt. Hingegen kann auf eine prophylaktische Lymphknotendisektion auch hier verzichtet werden, da bei lokalen Lymphknotenmetastasen meist auch eine Fernmetastasierung besteht.

Postoperative Behandlung mit Radiojod

Die Radiojodtherapie mit Iod-131 ist die effizienteste adjuvante Therapie des DTC. Das Ziel ist die Reduktion des Rezidivrisikos sowie die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Wenn eine Indikation besteht (bei High-risk-Patienten), erfolgt einige Wochen nach der Operation entweder in Euthyreose nach Stimulation mit rhTSH oder allenfalls in der Hypothyreose eine Radiojodablation mit dem Ziel, das verbleibende gesunde Schilddrüsengewebe sowie eventuelle mikroskopische Tumorreste mittels des Betastrahlen emittierenden I-131 zu zerstören. Da die Radiojodaufnahme in die Tumorzellen durch TSH stimuliert wird, ist das Erreichen eines TSH-Werts über 25–30 mU/l essentiell. Der traditionelle und bei gewissen High-risk-Patienten übliche Weg, um das TSH ansteigen zu lassen, besteht im sechswöchigen Absetzen der Substitution mit L-Thyroxin (T4; Halbwertszeit eine Woche); bis 2–3 Wochen vor der Radiojodgabe sollte eine T3-Substitution (Halbwertszeit ein Tag) erfolgen. Dieses Vorgehen bringt für den Patienten allerdings alle unangenehmen Nebeneffekte einer Hypothyreose mit sich.

Das TSH kann aber auch durch die Gabe von rekombinantem TSH (rhTSH, «Thyrogen») stimuliert werden, und die Resultate sind für die allermeisten Patientengruppen vergleichbar mit denjenigen der konventionel-

len Therapie. Daher ist das rhTSH trotz des hohen Preises die Methode der Wahl, um die prolongierte Phase einer klinisch relevanten Hypothyreose zu umgehen. Einige Tage nach der Ablation, die aus Strahlenschutzgründen in speziellen Patientenzimmern erfolgt, wird eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt, um Schilddrüsenrestgewebe und mögliche, bisher unerkannte Tumormetastasen zu erkennen.

Wer braucht eine adjuvante Radiojodtherapie?

Eine Radiojodtherapie ist angebracht bei Patienten mit Fernmetastasen, extrathyroidalem Wachstum oder einer Tumorgrosse >4 cm [3]. Auch Patienten mit einer Tumorgrosse zwischen 1 und 4 cm und Tumoreigenschaften, die einen aggressiveren Verlauf andeuten (Gefässinvasion, aggressive Subtypen [tall cell, columnar cell, insular oder schlecht differenzierte Histologien]), benötigen eine Radiojodtherapie.

Wer braucht keine Radiojodtherapie?

Keine Radiojodtherapie benötigen Patienten mit einem unifokalen Tumor ohne High-risk-Eigenschaften (Fernmetastasen, Gefässeinbrüche, extrathyroidales Wachstum, aggressive Subtypen, allenfalls Lymphknotenmetastasen) oder Patienten mit multifokalem Tumor, wenn alle Foci unter 1 cm sind und keine High-risk-Eigenschaften vorliegen.

Es häufen sich Daten, dass die Behandlung mit Radiojod das Risiko für ein Zweitkarzinom leicht erhöht. Betroffen sind vor allem die Speicheldrüsen und das Brustgewebe, es finden sich aber auch vermehrt gastrointestinale Karzinome und hämatologische Malignome (z.B. akute lymphatische Leukämie). Aus diesem Grund sollte eine Radiojodtherapie bei Low-risk-Patienten ohne Hinweise für einen residuellen Tumor zurückhaltend und bei Patienten mit Mikro-PTC gar nicht eingesetzt werden [4].

TSH-Suppression: wer, wie lange, wie ausgeprägt?

Unmittelbar nach der Thyreoidektomie wird die Therapie mit T4 begonnen, da sich die Patienten postoperativ in einer Schilddrüsenunterfunktion befinden. Die unmittelbare T4-Substitution verfolgt auch noch ein anderes Ziel: Durch die allenfalls gewünschte Suppression des TSH mit höheren T4-Dosen wird der Wachstumsstimulus auf noch vorhandene Tumorzellen unterdrückt. Man unterscheidet folgende drei Therapieschemata:

- T4-Gabe mit TSH-Suppression: TSH <0,1 mU/l. Diese Variante wird in High-risk-Situationen angewendet.
- T4-Gabe mit TSH im unteren Normbereich: 0,5–1 mU/l. Diese Variante wird in Low-risk-Situationen angewendet.
- T4-Gabe mit TSH im Referenzbereich des Labors und dem Befinden des Patienten angepasst (Variante bei vollständiger Remission).

Bei der Wahl des Therapieschemas muss das Risiko für Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz miteinbezogen werden.

Follow-up

Das Ziel der Follow-up-Untersuchungen liegt in der frühzeitigen Entdeckung und Behandlung einer persistierenden oder rezidivierenden, lokalen oder fernmetastasierenden Erkrankung. Da die meisten Rezidive in den ersten fünf Jahren auftreten, ist eine engmaschige Begleitung während dieser Zeit essentiell. Zwei Monate nach der initialen Therapie soll eine Untersuchung der Schilddrüsenparameter durchgeführt werden (TSH und freies T4), um die gewünschte TSH-Substitution resp. -Suppression zu kontrollieren. Nach sechs Monaten wird untersucht, ob der Patient tumorfrei ist: Hierzu gehören, neben einer Anamnese, auch Palpation der Halsregion, Sonographie des Halses und Messen des Thyreoglobulins (Tg). Das Tg ist das molekulare Grundgerüst für die Synthese von T4 und T3 und wird nur von der Schilddrüse gebildet; da es somit zellspezifisch ist, eignet es sich perfekt als Tumormarker. Bei den meisten Patienten fällt das Tg innerhalb der ersten Jahre auf nicht nachweisbare Werte [5].

Die Mehrheit der Patienten (>80%) befindet sich in der Low-risk-Kategorie und wird unauffällige Resultate beim Halsultraschall und bezüglich des Tg aufweisen. Eine diagnostische Jod-Szintigraphie hat an Bedeutung beim Follow-up des DTC verloren und sollte nicht routinemässig eingesetzt werden.

Wir empfehlen aktuell bei einem Tg-Wert von <0,1 ng/ml (mit einem entsprechend sensiblen Assay und einer korrekten Wiederfindung) und blandem Halssonogramm, den Patienten als «disease-free» einzustufen. Eine rhTSH-Stimulation kann dann unterlassen werden. Liegt der basale Tg-Wert zwischen 0,1 und 1,0 ng/ml, sollte eine Tg-Messung nach Stimulation mit rhTSH durchgeführt werden. Das weitere Prozedere und die Engmaschigkeit des weiteren Follow-up hängen vom stimulierten Tg-Wert und dem individuellen Kontext und Risikoprofil ab. Ein Tg-Wert ≥ 2 ng/ml ist mit einer persistierenden Erkrankung bzw. einem Rezidiv vereinbar.

Management von Rezidiven und Metastasen

Die Mehrheit der Rezidive wird in den ersten fünf Jahren entdeckt, das Risiko steigt aber (wenn auch viel weniger stark) über mehrere Jahrzehnte kontinuierlich an. Falls sowohl der Tg-Wert als auch die Bildgebung (CT oder posttherapeutische Szintigraphie) positiv ausfallen, kommt als Therapie der Wahl die Chirurgie zum Einsatz, gefolgt von einer Radiojodtherapie. Es hat sich gezeigt, dass die chirurgische Therapie von Rezidiven mit kleinen Volumina im zentralen und lateralen Kompartement des Halses gegenüber einem zuwartenden Prozedere das Langzeitüberleben nicht verbessert. Vor dem Entscheid zur Operation muss daher eine interdisziplinäre Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Low-risk-Patienten mit stimuliertem Tg-Wert <10 ng/ml, die einer chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind, sollte eine TSH-Suppression durchgeführt werden und zugewartet werden. Bei High-risk-Patienten oder Patienten mit einem Tg-Wert von >10 ng/ml und blander Szintigraphie sollte ein FDG-PET durchgeführt werden.

Bei pulmonalen Mikrometastasen (häufigster Fall) ist eine allenfalls mehrmalige Radiojodtherapie häufig wirksam.

Bei Knochenmetastasen und inoperablen respektive Radiojod-resistenten Rezidiven in der Hals- und/oder Mediastinalregion kann eine perkutane Radiotherapie durchgeführt werden. Patienten mit progredienten Makrometastasen, die nicht auf Radiojod ansprechen, sollten unter Einbezug der Komorbiditäten und des Alters eine systemische Therapie erhalten, am besten im Rahmen einer klinischen Studie.

Neue Substanzen

Zur Behandlung des DTC sind bereits mehrere neue Substanzen in klinischen Studien geprüft worden. Bei Radiojod-resistenten Patienten kann der Einsatz von Tyrosinkinasehemmern (TKI) geprüft werden. Diese sind tumorstatistisch, aber nicht tumorizid. Die Resultate sind bislang inkonsistent, mit einem Ansprechen zwischen 14 und 50%.

Bei therapierefraktären Fällen empfehlen wir entweder den Einschluss des Patienten in eine Studie mit einem Medikament, das auf die Pathogenese des DTC adaptiert ist, oder den Einsatz von Sorafenib (Nexavar®) oder Sunitinib (Sutent®). Beide Substanzen sind jedoch für die Indikation DTC als off-label zu bezeichnen. Als Nebenwirkung können das Hand-Fuss-Syndrom sowie eine arterielle Hypertonie auftreten. Zudem bergen TKI auch

das Risiko für ein Koronarsyndrom, daher muss im Einzelfall, vor allem bei älteren Patienten mit ohnehin erhöhtem Koronarrisiko, das Risiko-Nutzen-Verhältnis geprüft werden. Zytotoxische Substanzen (Doxorubicin, Cisplatin) spielen seit der Einführung der TKI nur noch eine untergeordnete Rolle mit einem Ansprechen je nach Studie zwischen 5 und 40%. Bei Knochenmetastasen hat sich neben der Radiotherapie der Einsatz von Bisphosphonaten als wirksam gezeigt; bei Niereninsuffizienz ist Denosumab eine Alternative.

Korrespondenz:

Dr. med. Roger Schneiter
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
Städtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
[roger.schneiter\[at\]jusz.ch](mailto:roger.schneiter[at]jusz.ch)

Literatur

- 1 Bundesamt für Statistik, Medienmitteilung 2011.
- 2 Li C, Lee KC, Schneider EB. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4559–70.
- 3 Tuttle M. Thyroid Carcinoma Guidelines. NCCN, Version 02/2013.
- 4 Kim C, Bi X, Pan D. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid.* 2013;23(5):575–82.
- 5 Durante C, Montesano T, Attard M. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2748–53.