

# Schilddrüsenkarzinome

Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp,  
Klinikum Bielefeld



Das Schilddrüsenkarzinom zählt zu den eher seltenen bösartigen Neubildungen, zeigt allerdings in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz. Aktuell erkranken in Deutschland etwa 4 000 bis 5 000 Patienten jährlich neu an Schilddrüsenkrebs, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind. Die beobachtete höhere Inzidenz hängt vermutlich zusammen mit verbesserten Screeningmethoden, insbesondere der häufigeren Verwendung des Ultraschalls im Halsbereich. Bei Frauen unter 40 Jahren stellt das Schilddrüsenkarzinom heute die dritthäufigste Tumorart dar. Die Prognose betroffener Patienten ist bis auf Ausnahmefälle gut. Gründe hierfür sind standardisierte Konzepte für die Therapie und valide Methoden für die Nachsorge, zu denen neben bildgebenden Verfahren auch die Laborparameter Thyreoglobulin und Calcitonin gehören.

Schilddrüsenkarzinome können von verschiedenen Zelltypen ausgehen, dementsprechend unterscheidet man:

- Differenzierte Karzinome (papillär, follikulär), die zusammen fast 90 % aller operierten Schilddrüsentumore umfassen.

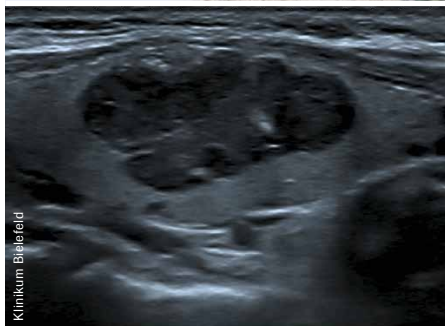


Abb. 1: Medulläres Schilddrüsenkarzinom in der Sonographie

- Medulläre Karzinome (C-Zellkarzinom) (Abb. 1, 2), das sind Tumore der Calcitonin-bildenden C-Zellen, mit einem Anteil von 5 bis 10 %.
- Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome. Sie sind sehr selten, treten fast ausschließlich im hohen Lebensalter auf und haben eine äußerst ungünstige Prognose.

Die zunehmende Inzidenz von Schilddrüsentumoren betrifft im Wesentlichen die papillären Karzinome. Sie sind histologisch

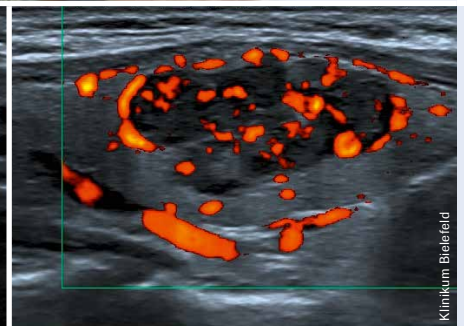


Abb. 2: Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit vermehrter intranodulärer Vaskularisation in der Farbduplexsonographie

eher benigne und mit einer guten Prognose verbunden. Die genaue Ursache für diesen Shift ist nicht bekannt, könnte aber mit der besseren Jodierung der Nahrung zusammenhängen.

## Diagnostik

Wegweisend für das Vorliegen eines malignen Tumors können ein schnell wachsender Einzelknoten in der Schilddrüse oder bereits sicht- und tastbare Lymphknoten in der Halsregion sein. Meist werden Schilddrüsenkarzinome eher zufällig im Rah-

*Zur validen Nachsorge bei Schilddrüsenkarzinomen gehören neben bildgebenden Verfahren auch die Laborparameter Thyreoglobulin und Calcitonin.*



men einer Abklärung sonographisch entdeckter Gewebeknoten festgestellt. Keines der sonographischen Malignitätskriterien (Echoarmut, unscharfer Rand der Läsion, Mikrokalk, intranoduläre Vaskularisation, fehlender Halosaum, erhöhter Härtegrad in der Elastographie) ist allein in der Lage, die Malignität zu beweisen. Die Kombination sonographischer Kriterien mit einem szintigraphischen Nachweis „kalter“ Knoten (Minderspeicherung von radioaktivem Technetium) führt oft zur Feinnadelpunktion und einer zytologischen Untersuchung. Sie kann in der Regel (Ausnahme follikuläre Adenome) ausreichend sicher zwischen Benignität und Malignität differenzieren.

Bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom spielen erhöhte Blutwerte des Laborparameters Calcitonin – einem exklusiv in der Schilddrüse gebildeten Hormon für die Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes – eine wichtige Rolle: Bei basalen Calcitoninspiegeln  $>100$  pg/ml liegt ein solcher Tumor mit großer Wahrscheinlichkeit vor. Bei nur leicht pathologischen Calcitoninwerten kann z. B. ein Calcium-Stimulationstest weitere Sicherheit bringen.

**Differenzierte Schilddrüsenkarzinome: Therapie**

In der Regel werden alle differenzierten Schilddrüsenkarzinome durch vollständige Thyreoidektomie und nachfolgende Radiojodtherapie behandelt. Einen Sonderfall stellen die meist zufällig im Rahmen einer Strumaresektion (operative Behandlung

einer Organvergrößerung unter Belassung von Geweberesten) entdeckten papillären Mikrokarzinome (Durchmesser  $< 1$  cm) dar. Sie sind mit einer außergewöhnlich guten Prognose vergesellschaftet, daher reicht die lokale Entfernung der Tumorherde aus.

Auch bei organüberschreitendem Tumorstadium sollte eine möglichst weitgehende Resektion erfolgen, um die Prognose günstig zu beeinflussen. Thyreoidektomie und Lymphknoten-Resektion können – je nachdem, wann der histologische Malignitätsbeweis vorliegt – zusammen oder innerhalb weniger Tage nacheinander erfolgen.

Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Ausnahme papilläres Mikrokarzinom) ist postoperativ eine ablative Radiojodtherapie obligat, um verbliebenes Schilddrüsengewebe sowie evtl. vorhandene okkulte Metastasen (Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) sicher zu eliminieren. Als Vorbereitung darauf erhalten Patienten herkömmlich postoperativ keine Schilddrüsenhormonpräparate (Levothyroxin) zur Substitution und wurden so über einen Zeitraum von 3 bis 5 Wochen in eine endogene Hypothyreose (TSH-Zielwert:  $> 30$   $\mu$ U/l) gebracht. Der ansteigende TSH-Wert bedingt eine starke Affinität von Schilddrüsenzellen zur Aufnahme von (radioaktivem) Jod, was den Therapieerfolg deutlich steigert. Seit einigen Jahren besteht die Alternative, Patienten vor der Radiojodtherapie unter laufender Levothyroxin-Medikation mit rekombinantem TSH vorzubehandeln. Dieses Vorgehen

erspart den Betroffenen die unangenehmen Auswirkungen einer endogenen Hypothyreose.

**Differenzierte Schilddrüsenkarzinome: Nachsorge und Substitution**

Nach Thyreoidektomie und Radiojodtherapie sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen notwendig. Dazu eignen sich die Ganzkörperszintigraphie und die Bestimmung des Thyreoglobulins. Die Ganzkörperszintigraphie erfolgt ca. 3 Monate nach Ablation und in der Regel mindestens ein weiteres Mal, z. B. nach einem Jahr.

Thyreoglobulin ist das ausschließlich in Thyreozyten gebildete Speicherprotein der Schilddrüsenhormone T3 und T4. Während sich Thyreoglobulin aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität präoperativ nicht als Tumormarker eignet, besitzt es einen großen Wert in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Im Idealfall liegt Thyreoglobulin im Zustand nach Operation und Radiotherapie unter der Nachweisgrenze. Um intraindividuelle Messabweichungen, die im Falle eines Anstiegs auf ein Rezidiv hinweisen können, frühzeitig zu erkennen, ist eine möglichst sensitive Messmethode Voraussetzung. Darüber hinaus empfiehlt es sich, die Thyreoglobulinbestimmung immer im gleichen Labor durchführen zu lassen, um methodenspezifische Messabweichungen nicht falsch zu interpretieren und dadurch Patienten zu verunsichern.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikörper gegen Thyreoglobulin produzieren. In diesen Fällen behält die Ganzkörper-Szintigraphie auch in der langfristigen Nachsorge ihren hohen Stellenwert, da die Thyreoglobulinbestimmung falsche Werte liefert.

Bei erfolgreich durchgeführter Radiojodablation und fehlendem Nachweis des Tumormarkers Thyreoglobulin besteht für die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine ausgezeichnete Prognose. Insbesondere bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom unterscheidet sich die Lebenserwartung kaum von der Normalbevölkerung.

Nach der definitiven Therapie ist eine lebenslange Substitution von Schilddrüsenhormonen notwendig. Da TSH bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vermutlich wachstumsfördernd wirkt, handelt es sich in der Regel um eine suppressive Hormondosierung. Die TSH-Spiegel liegen initial unter 0,1 µU/ml. Lediglich Patienten mit sehr niedrigem Rezidiv-Risiko, d. h. nach erfolgreich durchgeführter Radiojodtherapie, dürfen bei fehlendem Tumornachweis auch etwas höhere TSH-Spiegel haben. Die genaue Dosisanpassung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, da eine stadienangepasste Hormonbehandlung notwendig ist.

#### Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Therapie, Nachsorge und Substitution

Auch das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist insgesamt mit einer relativ guten Prognose vergesellschaftet – eine optimale Primäroperation mit Entfernung möglichst vieler Lymphknotenmetastasen ist dafür mitentscheidend. Medulläre Schilddrüsenkarzinome speichern in der Regel kein Jod, daher besteht keine Indikation zur Radiotherapie.

Der Parameter Calcitonin dient beim medullären Schilddrüsenkarzinom neben der Diagnose auch als postoperativer Tumormarker. Im Idealfall sinkt der Wert unter die Nachweisgrenze – erneut nachweisbares Calcitonin bzw. deutliche Konzentrationsanstiege lassen ein Rezidiv oder

eine zunehmende Metastasierung vermuten. Anhaltend erhöhte Calcitoninspiegel weisen auf die Persistenz der Erkrankung hin, allerdings benötigen nicht alle Patienten in dieser Situation eine operative Therapie, da der Krankheitsverlauf oft stabil und eine klinisch relevante Progression nicht vorhanden ist.

Bei einer schnellen Calcitonin-Verdoppelungszeit dagegen ist von einer deutlichen Tumoraktivität auszugehen – betroffene Patienten haben erheblich schlechtere Überlebensraten. Die Calcitonin-Verdoppelungszeit gilt daher als wichtiger Prognosemarker. Zur Abklärung einer Krankheitsprogression kommen neben der Sonographie der Halsweichteile auch bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Kernspintomographie, Octreotid-Szintigraphie und PET-CT-Untersuchung mit unterschiedlichen Markern für die Darstellung von Metastasen zum Einsatz. Je nach Befund können resezierende Maßnahmen erneut notwendig werden.

Seit kurzem ist der Thyrosinkinase-Inhibitor Vandetanib für die Indikation des symptomatischen metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Langzeitergebnisse mit dieser Substanz liegen allerdings noch nicht vor.

Im Gegensatz zu den Ursprungszellen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome unterliegen die C-Zellen nicht der TSH-Regulation. Deshalb ist bei diesen Patienten eine reine Substitutionsbehandlung mit Levothyroxin, bei der die TSH-Werte im Normalbereich liegen, ausreichend.

#### Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Das sehr seltene, enddifferenzierte Schilddrüsenkarzinom tritt nahezu ausschließlich bei älteren Personen auf. Die Prognose ist extrem schlecht. Die Patienten fallen fast immer mit einem bereits sehr großen Tumor auf, der die Schilddrüsenkapsel überschritten hat. Eine Operation ist in dieser Situation nicht lebensverlängernd, deshalb erfolgt in aller Regel aus symptomatischen Gründen eine externe Bestrahlung. Auch Chemotherapeutika verlängern in der Regel das Überleben kaum. Der Einsatz von Thyrosinkinase-Inhibitoren wird

derzeit überprüft, ist allerdings aufgrund der Enddifferenzierung der Tumoren vermutlich nicht vielversprechend.

#### Fazit

Die Therapieverfahren bei Schilddrüsenkarzinomen sind heute ausgezeichnet standardisiert. Die Nachsorge sollte regelmäßig folgende Parameter überprüfen:

- Stoffwechseleinstellung der Schilddrüsenhormone über den TSH-Wert
- Verlaufskontrolle des Tumormarkers Thyreoglobulin bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bzw. des Tumormarkers Calcitonin beim medullären Schilddrüsenkarzinom
- Sonographische Kontrolle des Halsbereiches
- Ganzkörper-Szintigraphie bis zum Nachweis der Tumorfreiheit

Bei Beachtung dieser Vorgehensweise ist die Prognose der allermeisten Patienten sehr gut.

---

#### Korrespondenzadresse



Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp  
 Ärztlicher Direktor des Klinikums und  
 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin,  
 Endokrinologie, Diabetologie,  
 Pneumologie, Infektiologie  
 Klinikum Bielefeld  
 Teutoburger Straße 50  
 33604 Bielefeld  
 joachim.feldkamp@klinikumbielefeld.de

---