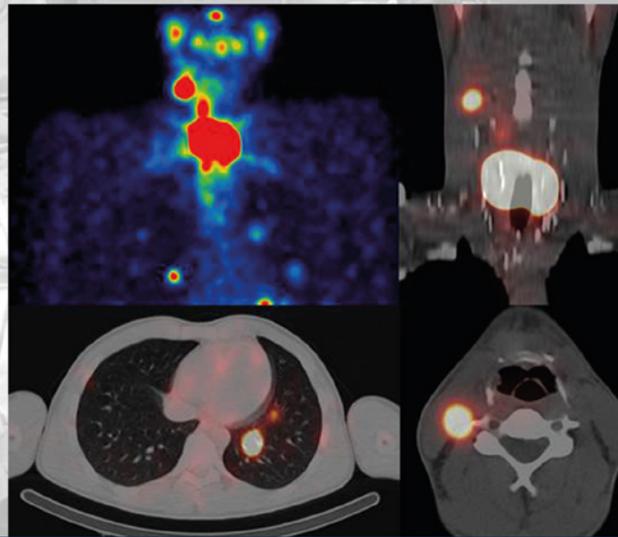


MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge



Endokrine Tumoren

4. Auflage 2017



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER



Endokrine Tumoren

MANUAL

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und
myeloproliferative Neoplasien
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag
München

MANUAL

Endokrine Tumoren

Bandherausgeber und Leiter der Projektgruppe:

Prof. Dr. med. H. Fürst
Chirurgische Klinik
Krankenhaus Martha-Maria
Wolfratshauer Straße 109, 81479 München

Stellvertreter

Prof. Dr. med. C. J. Auernhammer
Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Prof. Dr. med. C. Spitzweg
PD Dr. med. H. Vogelsang

4. überarbeitete Auflage 2017

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

Endokrine Tumoren

Gastrointestinale Tumoren

Hirntumoren und spinale Tumoren

Knochtumoren und Weichteilsarkome

Kopf-Hals-Malignome

Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

Maligne Lymphome

Maligne Melanome

Maligne Ovarialtumoren

Malignome des Corpus uteri

Mammakarzinome

Multipl. Myelom

Psychoonkologie

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Urogenitale Tumoren

Vulvakarzinom

Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Wichtiger Hinweis für den Benutzer:

Die an diesem Buch beteiligten Autoren und Herausgeber haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Patienten abzuwägen. Die Gabe von Medikamenten erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

Titelbild

Vordergrund: „Posttherapeutische Radioiod SPECT-CT Hals/Thorax“

(Quelle: Prof. Dr. P. Bartenstein, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München)

Hintergrund: „Minimal-invasive Schilddrüsenoperation“

(Quelle: Dr. Thomas Negele, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, KH Martha-Maria, München)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;

detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.

ISBN 978-3-86371-250-1

Vorwort

Wir sind sehr froh und auch stolz, Ihnen die 4. Auflage des Manuals „Endokrine Tumoren“ präsentieren zu können.

Der Fortschritt des medizinischen Wissens schreitet rasant voran, auch wissenschaftliche Erkenntnisse über endokrine Tumoren haben sich seit der letzten Ausgabe von 2013 auf breiter Front vermehrt. Das wiederum hat zu neuen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften geführt, wodurch Diagnostik und Therapie endokriner Tumoren vereinheitlicht und auch verbessert werden. Ziel dieses Manuals ist es, die Behandlung der Patienten mit endokrinen Tumoren nach dem aktuellsten wissenschaftlichen Stand klar strukturiert und verständlich darzustellen, um somit die breite Umsetzung der neuesten Erkenntnisse über diese Erkrankungen in der Praxis zu fördern.

Tumorerkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebenniere, der Hypophyse, des gastroenteropankreatischen Systems sowie die multiplen endokrinen Neoplasie-Syndrome wurden erneut in interdisziplinären Projektgruppen von spezialisierten Ärzten bearbeitet. Deren Empfehlungen spiegeln somit einerseits die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse, andererseits die persönliche, umfangreiche, klinische Erfahrung wider.

Erneut waren viel Engagement und Arbeit nötig, das von den Autorinnen und Autoren aus verschiedenen Krankenhäusern, Instituten und Universitätskliniken neben ihrer klinischen Tätigkeit aufgebracht werden musste. Die Interdisziplinarität in den einzelnen Projektgruppen führte zu sehr fruchtbaren Diskussionen als Grundlage für ein wissenschaftlich hochstehendes und aktuelles Manual.

Dafür möchten wir uns bei allen Mitwirkenden ganz herzlich bedanken.

Alle Autorinnen und Autoren der früheren Auflagen sind im Abspann dieses Buches wieder jeweils gesondert genannt. Wir wollen damit auch denen danken, die das Manual „Endokrine Tumoren“ letztlich mit auf den Weg gebracht haben und ohne deren Engagement dieses aktuelle Buch nicht möglich gewesen wäre.

Das Manual behandelt die Pathophysiologie, Epidemiologie, Pathologie, Diagnostik und Therapie endokriner Tumoren. Die vielfältigen, oft auf neuen technischen Entwicklungen beruhenden diagnostischen Möglichkeiten werden erläutert und deren Indikation und Wertigkeit von Kollegen der entsprechenden Fachdisziplinen praxisnah dargestellt. Therapeutische Algorithmen, vom kurativen Ansatz bis hin zur Palliation, werden ausführlich diskutiert.

Für jede chirurgische Therapie gilt grundsätzlich, dass die richtige Indikation entscheidend ist für den Erfolg, wobei die Indikation zur Operation gerade bei endokrinen Tumoren stets interdisziplinär gestellt werden sollte. Vor allem hier sind fachübergreifende Leitlinienempfehlungen unabdingbar, da sie das operative Vorgehen grundsätzlich vorgeben und eine Verunsicherung unserer Patienten aufgrund divergierender Empfehlungen verhindern können.

Bei lokal rezidivierenden oder metastasierten endokrinen Tumoren hat die systemische Behandlung in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gemacht. Somit besteht die berechtigte Hoffnung, dass gerade den Patienten, für die es bisher keine guten Behandlungsmöglichkeiten gab, mit neuen therapeutischen Ansätzen geholfen werden kann.

Wichtiger Teil eines vollständigen Behandlungskonzepts maligner Tumoren ist natürlich die Nachsorge, die überwiegend von niedergelassenen Kollegen geleistet wird. Hier kann dieses Manual ebenfalls wertvolle Hilfe leisten.

Die Therapie maligner Tumoren ist immer eine interdisziplinäre Aufgabe. Die konstruktive Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen ist

geradezu eine unabdingbare Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg. Diese Interdisziplinarität spiegelt sich in besonderer Weise in diesem Manual wider, das die Kompetenz der unterschiedlichen Fachdisziplinen zusammenführt.

Wir hoffen, dass diese 4. Auflage ebenso erfolgreich sein wird wie die Vorgänger und dass sie Eingang in Praxis und Klinik finden wird.

Für die Projektgruppe „Endokrine Tumoren“

Leiter der Projektgruppe

Prof. Dr. med. H. Fürst

Stellvertreter

Prof. Dr. med. C. J. Auernhammer

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer

Prof. Dr. med. C. Spitzweg

PD Dr. med. H. Vogelsang

Inhalt

Maligne Tumoren der Schilddrüse

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, J. Engel 1

Pathomorphologie und Tumorausbreitung

T. Knösel, G. Assmann 9

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa

R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg 16

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner, D. Krenz, H. Fürst 21

Postoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, K. Scheidhauer, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner 31

Postoperative Diagnostik und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome

A. Todica, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg 38

Operative Primärtherapie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PDTC)

A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner 41

Therapie fortgeschrittener, radioiodrefraktärer differenzierter Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner 43

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome

R. Ladurner, J. Rauch, T. Negele, D. Krenz, C. Spitzweg, J. Stemmler 48

Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

T. Negele, H. Fürst, A. Trupka, C. Wicke, R. Ladurner, C. Spitzweg 56

Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms

C. Spitzweg, J. Rauch, A. Todica, R. Gärtner, H. Fürst 69

Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, A. Todica, L. Schaaf, R. Gärtner 75

Seltene primäre und sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse

T. Negele, C. Wicke, A. Trupka, J. Rauch, A. Todica, G. Assmann 78

Therapie von lokalen und regionalen Rezidiven

H. Vogelsang, T. Negele, K. Scheidhauer, J. Rauch, R. Ladurner, T. Mussack 88

Nebenschilddrüsenkarzinom

T. Mussack, T. Negele, R. Ladurner, R. Gärtner, A. Trupka, G. Assmann, H. Fürst 96

Epidemiologie

96

Pathomorphologie 96
 Molekularbiologie 96
 Diagnostik 97
 Therapie 97
 Nachsorge 99

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen

*G. K. Stalla, L. Schaaf, M. Theodoropoulou, W. Rachinger, J. Schopohl, C.J. Auernhammer,
 J. Lehmborg, S. Bechtold-Dalla Pozza, M. Reincke, O.-A. Müller* 101
 Epidemiologie 101
 Klassifikation 101
 Pathophysiologie und Klinik 102
 Diagnostik 109
 Therapie 116
 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter 127

Tumoren der Nebenniere

F. Beuschlein, N. Reisch, O.-A. Müller, K. Hallfeldt, R. Ladurner, M. Reincke 135
 Nebennierenzufallstumor (Inzidentalom) 135
 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) 136
 Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) 138
 Androgen-/Östrogenüberschuss 139
 Nebennierenkarzinom 139
 Metastasen der Nebenniere 143
 Phäochromozytom 144

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NET)
G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel 153
 Pathologie: Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien
 des gastroenteropankreatischen Systems
T. Knösel, B. Konukiewitz, A. M. Schlitter, G. Assmann, T. Kirchner, G. Klöppel 159
 Pathologie: Neuroendokrine Neoplasien in seltenen Lokalisationen
T. Knösel, G. Assmann, H. Vogelsang 166
 Diagnostik: Endokrine Diagnostik und Tumormarker
C. Spitzweg, C.J. Auernhammer, B. Neu, S. Nölting, A. von Werder 167
 Diagnostik: Humangenetik von NEN des Pankreas und Dünndarms (PNET/GEP-NET)
Y. Mehraein, L. Schaaf 170
 Diagnostik: Sonografie
A. Clevert, J. Rübenthaler 177
 Diagnostik und Therapie von NEN des Magens, Duodenums, Rektums und Pankreas:
 Endoskopie und Endosonographie
J. Schirra, C. Schulz, B. Neu 179
 Diagnostik: Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren
H. Kramer, C. Schmid-Tannwald 188
 Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren
H. Ilhan, A. Todica, P. Bartenstein, K. Scheidhauer, M. Mustafa 194

Endoskopische und operative Therapie: NET des Ösophagus und NET des Magens <i>H. Vogelsang, F. Bösch, C. Schulz, S. von Delius, B. Neu, H.-D. Allescher</i>	199
Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille <i>R. Ladurner, A. Kleespies, A. Novotny, S. von Delius, M. K. Angele</i>	203
Operative Therapie: NET des Pankreas <i>A. Kleespies, M. K. Angele, A. Novotny, R. Ladurner, J. Werner</i>	205
Operative Therapie: NET von Jejunum/Ileum, Appendix und Kolon <i>F. Bösch, K. Hofmann, H. Vogelsang, D. Krenz, R. Ladurner, M. K. Angele</i>	211
Operative Therapie: NET des Rektums <i>R. Ladurner, H. Vogelsang, D. Krenz, F. Bösch, K. Hofmann, M. K. Angele</i>	215
Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebertransplantation bei nichtresektablen Metastasen eines GEP-NET <i>M. Guba, M. K. Angele</i>	216
Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebermetastasen Chirurgie und Peritonealkarzinose <i>A. Novotny, M. Albertsmeier, M. Martignoni, M. Guba, M. K. Angele</i>	221
Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Interventionelle Radiologie – lokal ablativ und lokoregionäre Verfahren hepatischer Filiae bei NET <i>P. M. Paprotzka, C. G. Trumm, K. Scheidhauer, A. R. Haug, M. Dobritz, T. K. Helmberger</i>	230
Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems	236
Biotherapie <i>C. Spitzweg, R. Arnold, C. J. Auernhammer, A. von Werder, S. Nölting</i>	236
Systemische Chemotherapie <i>C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder</i>	239
Antiproliferative molekular zielgerichtete Therapie <i>C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder</i>	243
Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET <i>C. Spitzweg, R. Arnold, R. Schmidmaier, C. J. Auernhammer, A. von Werder</i>	244
Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasen <i>C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, A. von Werder</i>	246
Leitlinienorientierte individuelle Therapieplanung <i>C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, A. von Werder, R. Schmidmaier</i>	247
Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren <i>H. Ilhan, K. Scheidhauer, A. Todica, P. Bartenstein</i>	251
Strahlentherapie: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) von Lebermetastasen <i>S. Gerum, J. Rauch, C. Belka</i>	257
NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, NET und syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen <i>C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang</i>	258
Tumornachsorge und Re-Staging bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) <i>C. J. Auernhammer, H. Vogelsang, C. Spitzweg, J. Werner, A. von Werder</i>	259

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2*L. Schaaf, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, R. Ladurner, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, T. Negele* . 263

MEN1 263

MEN2 270

Autoren der vierten Auflage 275**Bandherausgeber, Projektgruppenleiter und Autoren der ersten,
zweiten und dritten Auflage** 279**Abkürzungsverzeichnis** 285**Stichwortverzeichnis** 290**Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München** 297

Maligne Tumoren der Schilddrüse

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, J. Engel

Karzinome mit Follikelzellursprung

Klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome sind mit einer jährlichen weltweiten Neuerkrankungsrate (altersstandardisierte Rate, Weltstandard – ASR(W)) von 1,9/100 000 bei Männern (0,9 % aller Tumoren) und 6,1/100 000 bei Frauen (3,5 % aller Tumoren) seltene Tumoren [1]. Trotz einer Zunahme der Inzidenz mit dem Alter bis zu einem Altersgipfel im Alter von 60–65 Jahren sind Schilddrüsenkarzinome jedoch im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen relativ häufig [2, 3]. Das Deutsche Kinderkrebsregister berichtet für die Jahre 2005–2014 von 142 Erkrankungsfällen < 15 Jahre, bei 55 Jungen und 87 Mädchen ein Geschlechtsverhältnis m/w von 0,6 [4]. Für das deutsche Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten des Jahres 2012 (Tabelle 1) liegt das Geschlechtsverhältnis m/w bei 0,4.

Schätzungen für Deutschland [5] gehen für die Jahre 2011/2012 von einer rohen Inzidenz von 4,7 bzw. 4,6/100 000 für Männer (absolut 1830 bzw. 1820 Patienten, 0,7 % aller Tumoren) und 11,1 bzw. 10,7/100 000 für Frauen (absolut 4540 bzw. 4390 Patientinnen, 1,9 % aller Tumoren) aus. Das Tumorerregister München (TRM) weist steigende rohe Inzidenzen bis zu 8,1/100 000 für Männer im Jahr 2009 (Weltstandard 5,6/100 000) und bis zu 21,1/100 000 (Weltstandard 14,5/100 000) für Frauen im Jahr 2008 aus [3]. Mehrheitlich wird dieser Anstieg durch eine Zunahme der papillären Schilddrüsenkarzinome verursacht. Weitere epidemiologische Parameter für Deutschland, zusammengetragen aus verschiedenen Quellen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Beim Schilddrüsenkarzinom werden neben selteneren Formen fünf wichtige histopathologische Hauptgruppen unterschieden: das papilläre Karzinom (auch mit follikulären Herden), das follikuläre Karzinom (inkl. dem sog. Hürthle-Zell-Karzinom), das medulläre Karzinom, das gering differenzierte

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen zum Schilddrüsenkarzinom (ICD-10 C73, inkl. DCO-Fälle*).

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland ^a (absolut)	2012	1820	4390
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a (%)	2012	0,7	1,9
Rohe Inzidenz (Deutschland ^a) je 100 000/Jahr	2012	4,6	10,7
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3

Tabelle 1. Fortsetzung.

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Rohe Inzidenz (TRM ^b) je 100 000/Jahr	2012	6,3	12,5
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,7	10,1
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	4,6	14,3
Alter (C73 ohne DCO)			
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland ^a) (Jahre)	2012	56	51
Mittleres Erkrankungsalter (TRM ^b) (Jahre)	2012	57	51
Erkrankungsalter (TRM ^b) (10 %-/90 %-Perzentil***) (Jahre)	2012	37/74	30/70
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM ^b) (Jahre)	2012	75	79
Überleben			
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland ^a) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2011/2012	93,7/93,3	97,0/96,5
5-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	87,7/93,2	93,6/96,7
10-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	80,3/91,9	88,1/94,8
Sterbefälle			
Jährliche Sterbefälle in Deutschland ^a (absolut)	2012	330	419
Anteil an krebisbedingten Sterbefällen in Deutschland ^a (%)	2012	0,3	0,4
Rohe Mortalität (Deutschland ^a) je 100 000/Jahr	2009	0,8	1,0
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	0,6	0,5
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,3
Rohe Mortalität (TRM ^b) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,6
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	1,1	0,9
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,7	0,6

* DCO: death certificate only – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung

** ASR: age-standardised rate

*** Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf: 10 % der Erkrankten sind jünger als x Jahre, 10 % sind älter als y Jahre.

^a Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012 [5]

^b Tumorregister München (TRM) [3]

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Einwohner auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (Relative Survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Karzinom und das undifferenzierte (anaplastische) Karzinom [6]. Die Beurteilung der Stadien (p)T1 und (p)T2 im zeitlichen Trend wird erschwert durch die Änderung der Klassifikation im Jahr 2002 (TNM-Klassifikation, 6. Aufl.), mit der die Kategorie (p)T1 von „Tumoren ≤ 1 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ erweitert wurde auf „Tumoren ≤ 2 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ – ehemals (p)T2.

Die häufigsten malignen Schilddrüsentumoren sind die papillären Schilddrüsenkarzinome (50–80%). Sie treten auch in Nichtjodmangelgebieten häufig auf und überwiegen bei Frauen (2 : 1 bis 3 : 1) [7]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 53 Jahren für Männer bzw. bei 50 Jahren für Frauen; 10 % der Männer sind jünger als 34 Jahre (10 % der Frauen jünger als 31 Jahre), papilläre Schilddrüsenkarzinome können jedoch in jedem Lebensalter auftreten [8]. Im Kindesalter machen sie 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus [2].

Die follikulären Karzinome stellen in Jodmangelgebieten circa 30–40 % und in Nichtjodmangelgebieten ca. 5–15 % aller malignen Schilddrüsentumoren (im TRM liegt der Anteil bei ca. 13 % [9]). Sie treten häufiger bei Frauen als bei Männern und durchschnittlich zehn Jahre später als papilläre Schilddrüsenkarzinome auf [10].

Gering differenzierte (inklusive insulärer) Schilddrüsenkarzinome werden in geografisch unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (0–4%). Auch dieser Karzinomtyp wird etwas häufiger bei Frauen als bei Männern und vorwiegend im mittleren Lebensalter beobachtet [11].

Die undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinome finden sich besonders bei älteren Patienten (Median 73 J.), 25 % der Patienten sind jünger als 64 Jahre, dabei erkranken Frauen doppelt so häufig wie Männer [3].

Medulläre Schilddrüsenkarzinome machen circa 10 % aller malignen Schilddrüsentumoren aus (im TRM ca. 5 % [3]). Sie können sporadisch (bis 75 %) oder familiär (autosomal-dominant) auftreten [12]. Die sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome sind weltweit offenbar überall gleich häufig. Über ihre Ätiologie und Pathogenese ist nur wenig bekannt; ein Auftreten bei Hashimoto-Thyreoiditis ist wahrscheinlicher koinzidentell als in einem ursächlichen Zusammenhang zu sehen [13]. Medulläre Karzinome des familiären Typs sind eine

Hauptmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 [12].

Nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren

Primäre Schilddrüsenlymphome

Die meisten Fälle primärer Schilddrüsenlymphome finden sich bei Patienten mittleren oder höheren Alters: Das 7. Lebensjahrzehnt sowie Frauen gegenüber Männern (2 : 1 bis 8 : 1) sind bevorzugt betroffen [14].

Angiosarkome

Angiosarkome (maligne Hämangioendotheliome) sind in den Alpenländern, speziell in der Schweiz, beschrieben worden und machten dort bis zu 16 % [15], in nicht alpinen Regionen 2,3 % [16] aller malignen Schilddrüsentumoren aus. Die meisten Patienten sind über 60 Jahre alt mit langjährigem Kropfleiden.

Andere Sarkome

Andere Sarkome liegen als Einzelbeschreibungen vor: Fibro-, Lipo-, Leiomyo-, Osteo-, Chondrosarkome und maligne Hämangioperizytome [17].

Sekundäre Tumoren

Neben dem Einwachsen von Tumoren von außen (z. B. Larynxkarzinome) sind Metastasen in der Schilddrüse nicht selten; sie finden sich in Autopsien bei 2–17 % der malignen Schilddrüsenerkrankungen. Am häufigsten metastasieren Nierenkarzinome in die Schilddrüse, gefolgt von Karzinomen der Lunge, der Mamma und des Gastrointestinaltrakts sowie von malignen Melanomen [18].

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das TRM wurde 1978 gegründet und ist als klinisches Krebsregister seit 2007 für den Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit derzeit insgesamt 4,81 Mio. Einwohnern zuständig (<https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>). Seit 1998 sind die Daten des TRM bevölkerungsbezogen vollständig.

Die Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Einzugsgebiet des TRM zeigt Abbildung 1. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersaufteilung (hier in 5-Jahres-Abständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Männer sind mit einem medianen Alter von 56 Jahren bei Diagnosestellung etwas älter als Frauen (Median 52 Jahre). Die in Abbildung 1 ebenfalls dargestellte altersspezifische Inzidenz (durchgezogene Linien), jeweils bezogen auf 100 000 Männer bzw. Frauen der entsprechenden Altersgruppe, stellt das für Männer und Frauen unterschiedliche Erkrankungsrisiko dar und macht deutlich, dass das Risiko mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt. Das mediane Sterbealter liegt für Männer bei 74 Jahren, für Frauen bei 78 Jahren und zeigt die für die Mehrzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom gute Prognose.

Für das Jahr 2012 wurden im Einzugsgebiet des TRM altersstandardisierte Inzidenzraten (Europa-standard – ASR(E)) des Schilddrüsenkarzinoms für

Männer mit 5,4/100 000 und für Frauen mit 11,9/100 000 ermittelt. Damit liegen die Inzidenzen deutlich über den durch das Robert Koch-Institut geschätzten Werten für die gesamte Bundesrepublik (2012: männlich 3,8/100 000 bzw. weiblich 9,3/100 000 [5]) und weit über den weltweit ermittelten, allerdings nach Weltstandard standardisierten Inzidenzen (1,9/100 000 männlich bzw. 6,1/100 000 weiblich) [1].

Die verschiedenen histologischen Karzinomtypen verteilen sich bei den in den Jahren 1998 bis 2016 im TRM registrierten 6140 malignen Schilddrüsentumoren wie folgt: papilläre Karzinome 79,6%, follikuläre Karzinome 10,9%, medulläre Karzinome 4,85%, undifferenzierte und anaplastische Karzinome 2,9%. Bei den restlichen Patienten wurden mehrere Herde unterschiedlicher Histologie (multipel) oder andere histologische Formen diagnostiziert.

In die Survival-Analysen gehen alle Patienten mit klinischen Daten ein, keine DCO-Fälle. Es ist in allen Abbildungen zum Survival das sogenannte

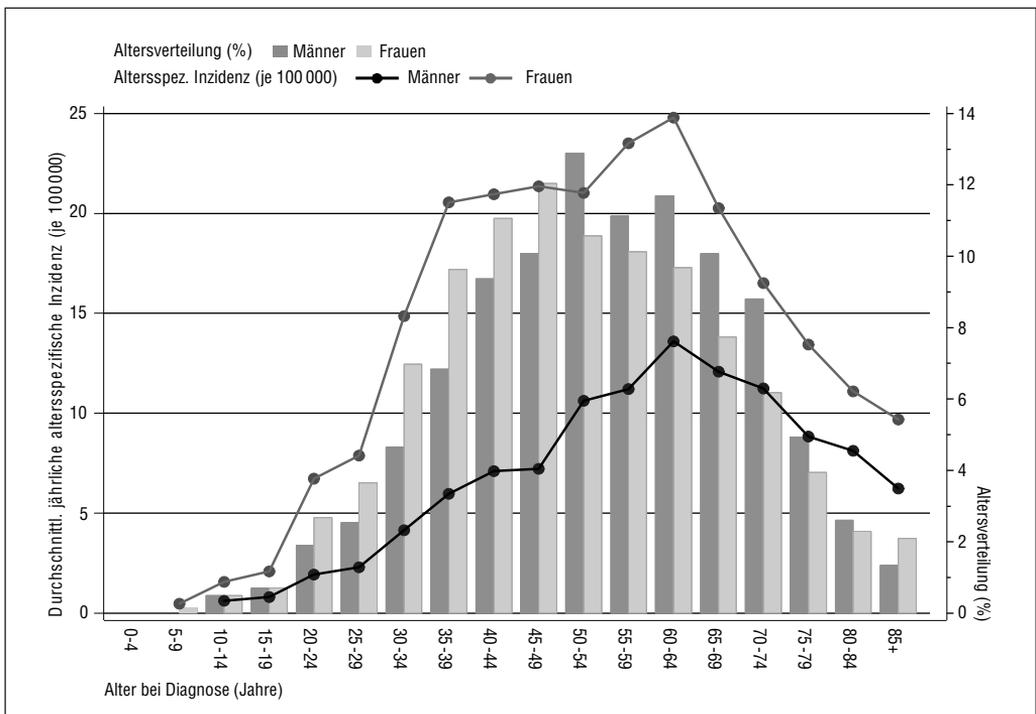


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n=1420) und Frauen (n=3398), 2007–2016 (Tumorregister München).

relative Überleben dargestellt, nur Abbildung 5 zeigt das beobachtete Überleben nach Auftreten einer Progression. Das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der

sich aus dem Quotienten von beobachtetem (=Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht

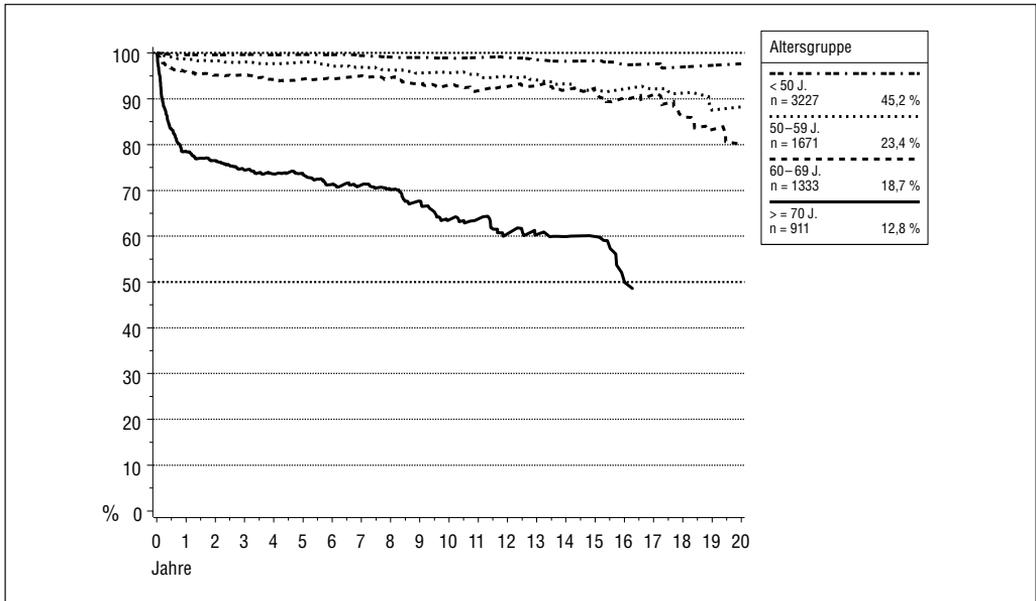


Abbildung 2. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter für die Jahrgangskohorte 1988–2016 (n = 7142).

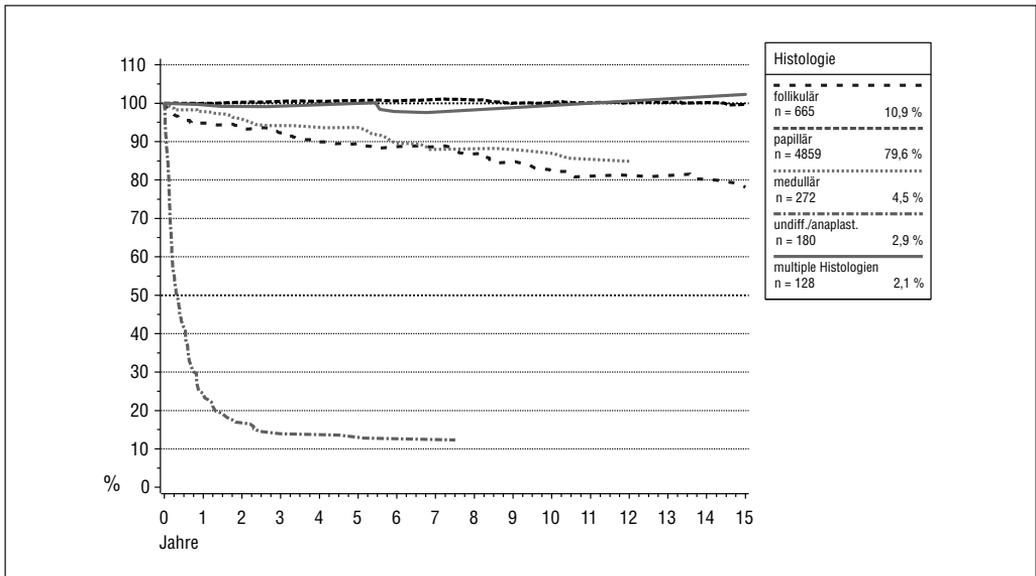


Abbildung 3. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie für die Jahrgangskohorte 1998–2016 (n = 6140).

identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patienten in die-

sem Kollektiv besser ist als das der deutschen Normalbevölkerung. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen alle

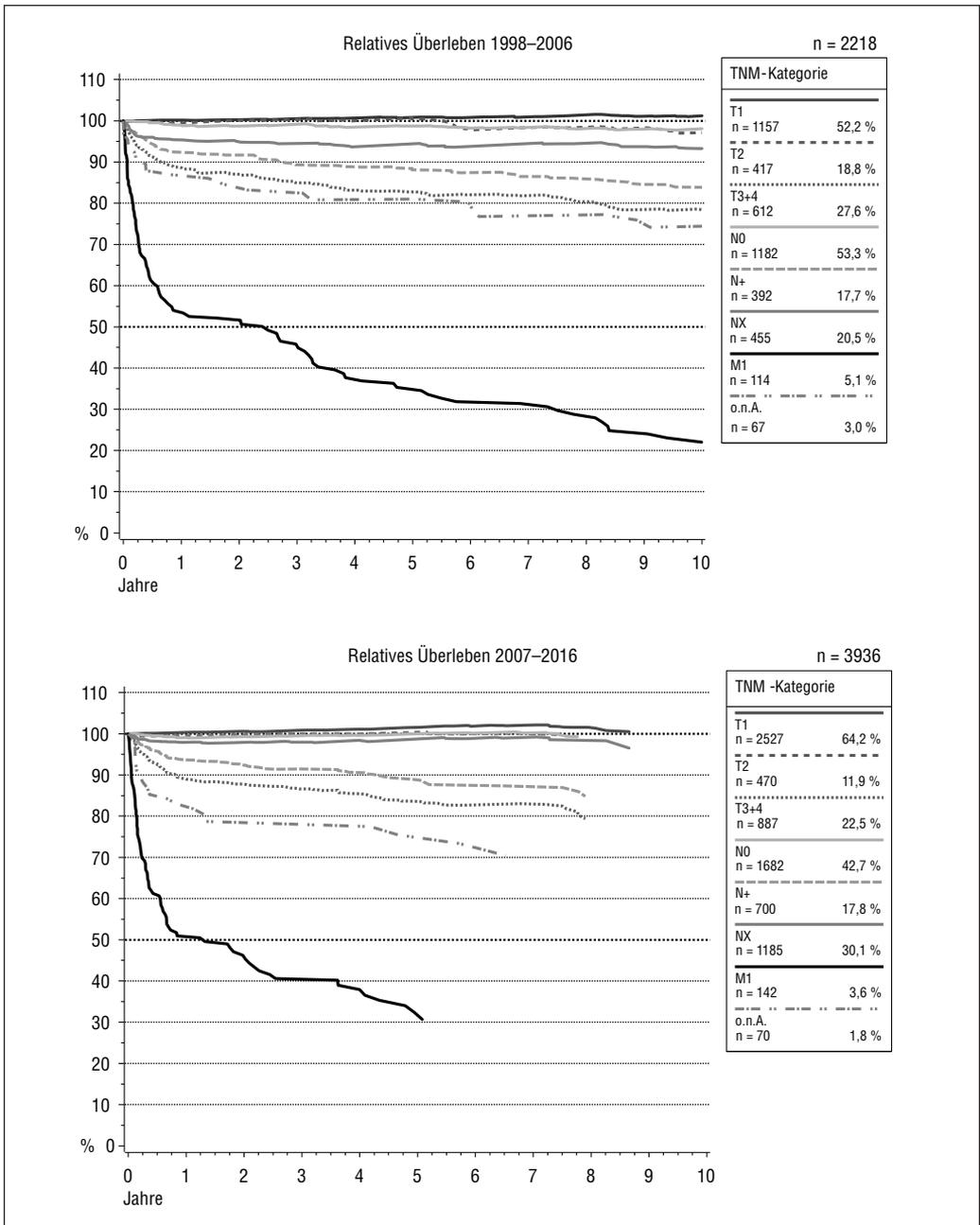


Abbildung 4. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der TNM-Kategorie für die Jahrgangskohorten 1998–2006 (n = 2218) und 2007–2016 (n = 3936).

Sterbefälle berücksichtigt. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen.

Die Abhängigkeit der Prognose von Histologie und Alter zeigen Abbildung 2 und Abbildung 3. Die mit Abstand günstigste Prognose hat die mit 79,6 % größte Gruppe der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (relatives 10-Jahres-Überleben 100,2 %); Patienten mit follikulärem Karzinom erreichen mit 82,3 % nach 10 Jahren die ungünstigste relative 10-Jahres-Überlebensrate. Beim undifferenzierten/anaplastischen Schilddrüsenkarzinom sind nach 5 Jahren noch 13 % der Patienten am Leben.

Für Männer ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 93,2 % etwas ungünstiger als für Frauen (96,7 %). Den Vergleich zu europäischen Überlebenszeiten ermöglicht eine Publikation im Rahmen der EUROCORE-5-Studie [19], wonach das relative 5-Jahres-Überleben für Männer bei 81 %, für Frauen bei 88 % liegt (Deutschland m/w 83%/90 %).

Die Analyse des relativen Überlebens nach den TNM-Kategorien für die Jahrgangskohorten 1998–

2006 und 2007–2016 anhand von 6154 Patienten (Abbildung 4) zeigt zum einen, dass die Mehrzahl der Patienten im prognostisch günstigen Stadium T1 diagnostiziert werden und dass für die Gruppe T1/2 ein relatives Überleben von ca. 100 % nach 10 Jahren beobachtet wird. Das Vorliegen von Fernmetastasen bei Diagnosestellung verschlechtert das relative Überleben nach 10 Jahren allerdings unabhängig von T- und N-Status auf 22 %, eine Zahl, die sich im jüngeren Kollektiv aufgrund der deutlich geringer werdenden Fallzahl (5,1 % versus 3,6 % M1) nicht bestätigen lässt. Das relative 5-Jahres-Überleben der 142 M1-Patienten der Jahrgänge 2007–2016 beträgt 31,7 %.

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 5. Unter dem jeweiligen Progressionstyp sind generell die Patienten subsumiert, für die die genannte Progression als erstes Ereignis im Krankheitsverlauf aufgetreten ist. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate ab Progression beträgt beim Lokalrezidiv 41,8 %, beim Lymphknotenrezidiv 71,8 % und nach Auftreten einer Metastase 36,1 %. Das durchschnittliche beobachtete 5-Jahres-Überleben ab Progression liegt bei 47,4 %.

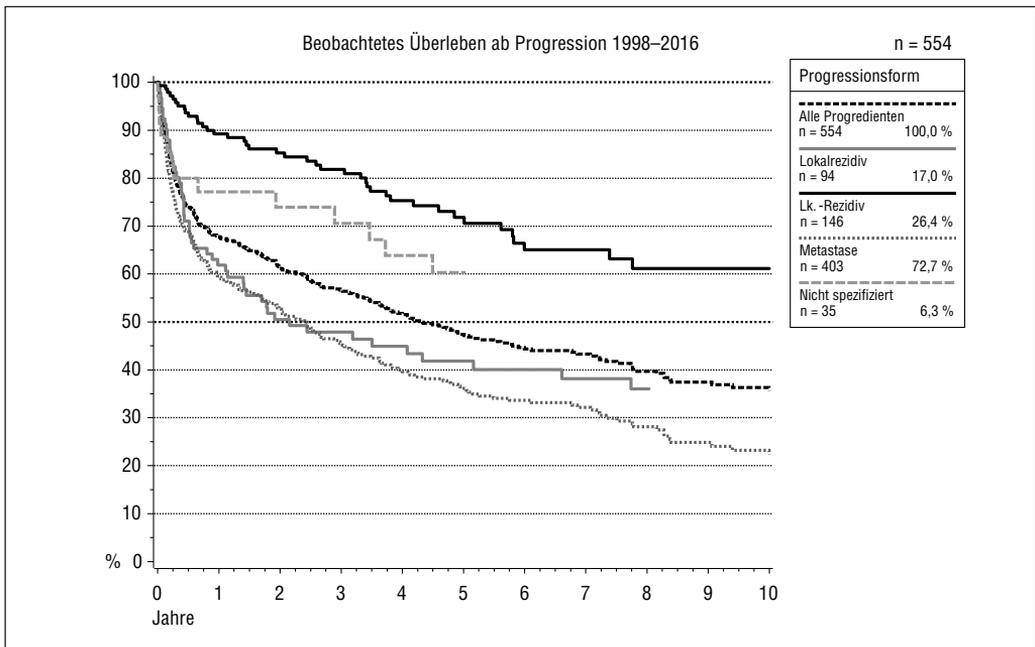


Abbildung 5. Beobachtetes Überleben ab Progression für Patienten diagnostiziert 1998–2016 (n = 554) abhängig von der Art der Progression.

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter: Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089 4400-74756 oder 089 4400-77750
Fax.: 089 4400-74753
E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei: Bayerische Landesärztekammer Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de (oder auch www.krebsinfo.de) sind für alle Tumorerkrankungen Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Außerdem finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Arzt-Impressum).

Literatur

- 1 Ervik M, Lam F, Ferlay J et al (2016) *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://geo.iarc.fr/today>
- 2 Sierk A, Askin FB, Reddick RL et al (1990) Pediatric thyroid cancer. *Pediatr Pathol* 10(6): 877–893
- 3 Tumorregister München (TRM) (2017) Statistiken – Tumorspezifische Auswertungen. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
- 4 Kaatsch P, Spix CV (2015) *German Childhood Cancer Registry – Report 2015 (1980–2014)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz
- 5 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2015) *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 10. Ausgabe. Berlin
- 6 Wittekind C, Meyer HJ (2011) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, 3., korrigierter Nachdruck. WILEY-VCH Verlag
- 7 Hofstädter F (1980) Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch (A)* 385: 263–270
- 8 Mazzaferri EL, Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma. *Am J Med* 70: 511–518
- 9 Tumorregister München (TRM) (2017) Statistiken – Tumorspezifische Auswertungen. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf
- 10 Williams ED (1980) Pathology and natural history. In: Duncan W (ed) *Thyroid Cancer*. Springer, Berlin: pp 47–55
- 11 Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E et al (2002) Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: a review of the clinicopathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 10(2): 123–131
- 12 Sizemore GW (1987) Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol* 14: 306–314
- 13 Triggs SM, Williams ED (1977) Experimental carcinogenesis in the rat thyroid follicular and C-cells. *Acta Pathol* 85: 84–92
- 14 Pedersen RK, Pedersen NT (1996) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 28: 25–32
- 15 Hedinger C (1981) Geographic pathologies of thyroid diseases. *Pathol Res Pract* 171: 285–292
- 16 Maiorana A, Collina G, Cesinaro AM et al (1996) Epitheloid angiosarcoma of the thyroid. Clinicopathological analysis of seven cases from non-Alpine areas. *Virchows Arch* 429(2–3): 131–137
- 17 Andron A, Gaglio A, Dogliani N et al (1991) Liposarcoma of the thyroid gland. Fine-needle aspiration cytology, immunohistology, and ultrastructure. *Am J Clin Pathol* 95(5): 675–679
- 18 Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR et al (1997) Metastasis to the thyroid gland. *Cancer* 72: 135–158
- 19 Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al, EURO CARE-5 Working Group (2017) Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 77: 140–152

Pathomorphologie und Tumorausbreitung

T. Knösel, G. Assmann

Karzinome mit Follikelzellursprung

Die vom Follikelepithel ausgehenden Karzinome der Schilddrüse lassen sich in differenzierte Karzinome mit sehr guter Lebenserwartung, gering differenzierte Karzinome mit deutlich schlechterer Lebenserwartung und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome mit sehr schlechter Prognose unterteilen [1].

Differenzierte Karzinome

Bei den differenzierten Karzinomen werden aufgrund der Morphologie papilläre und follikuläre Karzinome unterschieden, wobei zwischen diesen Gruppen auch tumorbiologische Unterschiede bestehen.

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Zu den papillären Schilddrüsenkarzinomen werden alle differenzierten Schilddrüsenkarzinome gezählt, die die entsprechenden diagnostischen Kernveränderungen aufweisen – wie helle, milchglasartige Kerne mit Kernkerbungen, dachziegelartige Kernüberlappung und nukleäre Zytoplasmainschlüsse [1]. Häufig, aber nicht zwingend bilden diese Tumoren zumindest herdförmig neoplastische Papillen aus [2].

Histomorphologische Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms

Aufgrund verschiedener morphologischer Merkmale werden einige Varianten des papillären Karzinoms unterschieden (Tabelle 2), die teilweise mit einem unterschiedlichen biologischen Verhalten einhergehen [1].

Tabelle 2. Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Variante	Merkmale
Papilläres Mikrokarzinom	Tumorgroße ≤ 1 cm, meist inzidentell
Gekapselte Variante	kann auch kombiniert mit der follikulären Variante auftreten
Diffus sklerosierende Variante	betrifft überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene ($w < m$)
Follikuläre Variante	diagnostisch sind allein die nukleären Kriterien wegweisend
Hobnail-Variante	aggressives Tumorwachstum, häufig Metastasen
Kolumnäre Variante	Männer sind häufiger betroffen, aggressives Tumorwachstum
Großzellige (tall cell) Variante	häufiger bei älteren Frauen, häufig Organüberschreitung
Onkozytäre Variante	sehr selten, Verwechslungsgefahr mit anderen onkozytären Knoten

Eine Sonderstellung nimmt das kribriforme Schilddrüsenkarzinom ein. Es tritt typischerweise bei Patienten mit Gardner-Syndrom oder einer familiären Polyposis coli auf. Bei der Diagnose eines kribriformen Karzinoms sollte deshalb auch immer auf die Assoziation mit den genannten Syndromen hingewiesen werden [1, 2]. Vor kurzem wurde weiterhin die Entität „non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features“ (NIFTP) definiert. Es handelt sich hierbei um einen nicht gutartigen Tumor als sogenannte „Low-grade-Neoplasie“.

Prognose

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen liegt bei 83 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 81 %. Papilläre Mikrokarzinome weisen eine Langzeitüberlebensrate von nahezu 100 % auf. Als prognostisch ungünstig sind anzusehen: Alter über 45 Jahre, eine oxyphile, kolumnäre oder großzellige Variante, eine Gefäßinvasion sowie eine Ausbreitung über die Schilddrüsenkapsel hinaus und Fernmetastasen [1–3].

Wachstumsverhalten der papillären Karzinome

Papilläre Karzinome breiten sich in der Regel lymphogen aus. Eine Veneninvasion ist selten. Hämato gene Metastasen finden sich, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien, in absteigender Häufigkeit in Lunge, Knochen und Gehirn.

Genetische Veränderungen

Aufgrund fehlender Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen besteht derzeit keine Indikation für eine molekularbiologische Analyse genetischer Veränderungen in der Routinediagnostik.

Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen treten in absteigender Häufigkeit Mutationen im BRAF-Gen (40–45 % der papillären Schilddrüsenkarzinome, am häufigsten Mutation V600E), Punktmutationen im RAS-Gen (N-RAS Codon 61, H-RAS Codon 61) sowie RET-PTC- und TRK-Rearrangements auf [4, 5]. Die den Tumoren zugrunde liegenden Mutationen zeigen dabei je nach Patientenkollektiv unterschiedliche Häufigkeiten (Tabelle 3).

Für die BRAF-Punktmutation V600E konnte in Studien eine Assoziation mit einer aggressiveren Tumorbiologie nachgewiesen werden [5]. Es fanden sich bei BRAF-mutierten papillären Schilddrüsenkarzinomen häufiger fortgeschrittene Tumorstadien bei Diagnosestellung, ein organüberschreitendes Wachstum und eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung.

Bislang fehlen größere und vor allem prospektive Studien zur Überprüfung der erhobenen Daten.

Follikuläres Karzinom

Diese Gruppe umfasst alle Karzinome mit Follikelzelldifferenzierung ohne die zytologischen Kernmerkmale (s. o.) des papillären Karzinoms. Das Wachstumsmuster kann follikulär, aber auch solide oder trabekulär sein. Prognostische Relevanz hat die Unterscheidung von zwei Formen des follikulären Karzinoms:

- Minimalinvasives Karzinom (gekapseltes follikuläres Karzinom): Diese Tumoren machen etwa 50 % der follikulären Karzinome aus. Von Schilddrüsenadenomen sind sie aufgrund eines nachweisbaren infiltrativen Wachstums mit Kapseldurchbrüchen und/oder vereinzelt Gefäßeinbrüchen und Kontakt zu nicht neoplastischem Schilddrüsenparenchym abzugrenzen.
- Grobinvasives Karzinom: Diese Karzinome weisen zahlreiche Gefäßeinbrüche und Kapsel-

durchbrüche auf. Die Zellpleomorphie ist gering, die Zahl der Mitosen ist niedrig.

Varianten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Aus prognostischer und differenzialdiagnostischer Sicht sind außerdem zwei Varianten des follikulären Karzinoms wichtig:

- Die oxyphile Variante weist im Vergleich zu nichtoxyphilen follikulären Karzinomen eine schlechtere Prognose auf (wegen einer geringeren Iodspeicherung und deshalb eines schlechteren Ansprechens auf Radioiodtherapie).
- Die hellzellige Variante kann in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu einer intrathyreoidalen Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms Schwierigkeiten bereiten. Hierbei gelingt jedoch in den meisten Fällen durch den immunhistochemischen Nachweis von Thyroglobulin oder TTF-1 die richtige Diagnose. Bei Negativität der Tumorzellen für diese Marker ist klinisch obligat ein Nierenzellkarzinom auszuschließen.

Wachstumsverhalten des follikulären Karzinoms

Das follikuläre Karzinom metastasiert typischerweise hämatogen. Metastasen finden sich in Lungen, Knochen und Gehirn. Fernmetastasen treten bei 15 % der minimalinvasiven und bei 80 % der grobinvasiven Tumoren auf. Lymphogene Metastasen sind seltener als beim papillären Schilddrüsenkarzinom.

Prognose

Für die Prognose entscheidend ist die Unterteilung in minimal- versus grobinvasiv sowie das TNM-Stadium. Bei minimalinvasiven Karzinomen liegt bei radikaler Tumorentfernung das 10-Jahres-Überleben bei 90 %. Für grobinvasive Karzinome beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 %. Eine bes-

Tabelle 3. Häufigkeit genetischer Veränderungen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC).

Art des PTC	RET-Rearrangement	BRAF-Mutation	RAS-Mutation
PTC beim Erwachsenen	20–30 %	40–70 %	10 %
PTC bei Kindern und jungen Erwachsenen	45–60 %		
PTC nach Strahlenexposition	50–80 %		
„Klassisches“ PTC	+++		
Großzelliges PTC		+++	
Follikuläre Variante des PTC			+++

sere Prognose haben Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren bei Diagnosestellung [1, 2].

Genetische Veränderungen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Wie beim papillären Karzinom besteht auch beim follikulären Karzinom für eine genetische Analyse in der Routinediagnostik derzeit keine Indikation. Als genetische Veränderungen wurden sowohl PAX8-PPAR γ -Rearrangements (25–50 % der Fälle) als auch Punktmutationen der RAS-Gene (20–50 % der Fälle) beschrieben. In den meisten Fällen finden sich entweder nur PPAR-Rearrangements oder nur RAS-Mutationen, sodass beide genetischen Veränderungen als unabhängige Mechanismen der Kanzerogenese angesehen werden können [1].

Gering differenzierte Karzinome

Gering differenzierte Karzinome der Schilddrüse stellen nosologisch keine unabhängige Einheit dar. In dieser Gruppe werden die Tumoren zusammengefasst, die morphologisch und biologisch zwischen differenzierten (papillären oder follikulären) Karzinomen und dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom stehen. Histomorphologisch findet sich oft ein Nebeneinander unterschiedlich differenzierter Tumorabschnitte, wobei ab einem gering differenzierten trabekulären, insulären oder soliden Tumoranteil von 10 % von einer schlechteren Prognose auszugehen ist. Meist weisen diese Karzinome Nekrosen und einen hohen Proliferationsindex auf. Für gering differenzierte Karzinome liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 30–65 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 25–35 %. Häufig finden sich bereits bei Diagnosestellung Metastasen in Lungen und Skelettsystem [1].

Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom

Anaplastische Karzinome machen circa 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus und entwickeln sich meist in lange bestehenden Knotenstrumen. Bei Diagnosestellung liegt meistens eine ausgedehnte Infiltration der Schilddrüse vor. Häufig besteht bereits ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden mit Infiltration in Karotisgefäße, Larynx, Trachea und Ösophagus. Hämatogene Metastasen finden sich in Lunge, Nebennieren, Knochen, Gehirn und Herz. Histomorphologisch zeigen die Karzinome ein solides, oft sarkomatoides Wachstumsbild. Häufig finden sich Nekrosen oder Blutungen.

Prognose

Die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist infaust; die meisten Patienten versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 5 %. Die Patienten versterben überwiegend an den Folgen des lokalen Tumorwachstums [1–3].

Karzinom mit C-Zell-Ursprung (medulläres Schilddrüsenkarzinom)

Als medulläre Karzinome der Schilddrüse werden nach der Definition der WHO alle malignen Neoplasien mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung bezeichnet. Medulläre Karzinome leiten sich überwiegend ab von den Kalzitinin produzierenden C-Zellen der Schilddrüse. Für einen kleinen Teil wird auch ein Ursprung aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen diskutiert [1–3]. Pathogenetisch werden zwei Gruppen unterschieden:

- sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinome (75 %)
- familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (25 %) mit neoplastischer C-Zell-Hyperplasie als obligater Präkanzerose

Die familiären medullären Schilddrüsenkarzinome treten im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 in den unterschiedlichen Formen MEN2a, MEN2b oder familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) auf (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 und 2“). Bei Angehörigen von identifizierten Risikofamilien oder Verdacht auf eine familiäre Form ist eine molekulargenetische Keimbahnanalyse des RET-Protoonkogens angezeigt [1].

Histomorphologisch können medulläre Schilddrüsenkarzinome eine große Vielfalt aufweisen. Bei unklaren Schilddrüsentumoren sind deshalb zur genauen Zuordnung immunhistochemische Zusatzuntersuchungen obligat. Nahezu alle medullären Schilddrüsenkarzinome zeigen eine zytoplasmatische Expression von Kalzitinin und/oder Chromogranin A (kombinierter Ansatz).

Prognose

Bei sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate über 80 %, bei familiären medullären Schilddrüsenkarzinomen

die 10-Jahres-Überlebensrate über 70 %. Höheres Alter, männliches Geschlecht und Ausmaß der lokalen Tumordinfiltration sind ungünstige Parameter. Bei konsequenter frühzeitiger prophylaktischer Schilddrüsenoperation (je nach Mutationstyp bereits im Kindesalter) bei Patienten mit RET-Keimbahnmutationen beträgt die Heilungsrate nahezu 100 %.

Seltene Schilddrüsenkarzinome

Neben den Schilddrüsenkarzinomen mit Follikelzellursprung und den Neoplasien mit C-Zell-Ursprung werden in der WHO-Klassifikation [1] noch einzelne weitere Karzinomentitäten aufgeführt, die zum Teil den Status von Raritäten besitzen.

Primäre Plattenepithelkarzinome der Schilddrüse sind sehr selten. Differenzialdiagnostisch müssen hierbei ein von außen in die Schilddrüse wachsendes Plattenepithelkarzinom (z. B. des Ösophagus) oder eine intrathyreoidale Metastasierung abgegrenzt werden. Das mukoepidermoide Karzinom der Schilddrüse dürfte sich histogenetisch aus Resten des Ultimobranchialkörpers ableiten. Das biologische Verhalten ist durch eine lymphogene Metastasierung charakterisiert. Karzinome mit Thymus- oder thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE) zeigen Ähnlichkeiten mit Thymomen. Wegen des weniger aggressiven Verlaufs ist insbesondere eine Abgrenzung zu anaplastischen oder gering differenzierten squamösen Karzinomen notwendig. Zum mukoepidermoiden Karzinom mit Eosinophilie lie-

Tabelle 4. pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017).

Klassifizierung	Kriterien
pT-Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pT1a	Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf Schilddrüse
pT1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm, begrenzt auf Schilddrüse
pT2	Tumor > 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3a	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3b	Tumor jeglicher Größe mit makroskopischer extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternohyoideus, M. sternothyreoides oder M. omohyoideus)
pT4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
pN-Regionäre Lymphknoten	
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale/Delphi-Lymphknoten) oder obere mediastinale Lymphknoten
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngealen Lymphknoten
pM-Fernmetastasen	
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

gen bislang nur kasuistische Berichte vor. Es wurde bei erwachsenen Frauen auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben.

Klassifikation und Stadiengruppierung

Nach den Therapieleitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Chirurgie* und der *Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin* ist die postoperative bzw. die vom Pathologen erstellte pTN(M)-Klassifikation Grundlage der weiteren Therapieentscheidung beim Schilddrüsenkarzinom. Derzeit gültig ist die 8. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 (Tabelle 4 und Tabelle 5).

Die aktuelle TNM-Klassifikation in der 8. Auflage enthält eine relevante Änderung bzgl. der Tumorklassifikation von Schilddrüsenkarzinomen, bei denen eine fokale parathyreoidale Fettgewebsinfiltration vorliegt.

Diese minimale parathyreoidale Ausbreitung ist in der aktuellen Klassifikation nicht mehr berücksichtigt. Für ein pT3b-Karzinom wird eine „...makroskopische extrathyreoidale Ausbreitung...“ in die Muskulatur gefordert.

Nach Aussagen von *Prof. Wittekind*, Herausgeber der aktuellen TNM-Klassifikation, sollen Karzinome mit kleinherdiger Fettgewebsinfiltration als pT2 klassifiziert werden. Ein Kommentar hierzu

Tabelle 5. TNM-Stadiengruppierung der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017).

Stadieneinteilung	Kriterien		
Papillär oder follikulär – unter 55 Jahre			
Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1
Stadium III	–	–	–
Stadium IV	–	–	–
Papillär und follikulär – über 55 Jahre			
Stadium I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4a	jedes N	M0
Stadium IVA	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1
Medullär			
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 IVC	jedes T	jedes N	M1
Anaplastisch (undifferenziert)			
Stadium IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stadium IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

wurde für das anstehende Supplement der neuen TNM-Klassifikation angekündigt.

Primäre nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren

Sarkome

Primäre Sarkome der Schilddrüse sind im Vergleich zu Karzinomen äußerst selten. Das primäre Angiosarkom der Schilddrüse (malignes Hämangioendotheliom) wurde zuerst und am häufigsten in den Alpenländern (Schweiz!) beschrieben, es findet sich aber auch außerhalb dieser Zonen. Dabei sind hauptsächlich ältere Patienten (circa 60 Jahre) mit langjährigen Knotenstrumen betroffen. Häufig findet sich eine pulmonale Metastasierung. Als Einzelfälle sind Fibrosarkome, Liposarkome, Leiomyosarkome, Osteosarkome und Chondrosarkome der Schilddrüse beschrieben. Kritisch ist anzumerken, dass es sich bei den meisten beschriebenen Schilddrüsentumoren mit sarkomatoidem Erscheinungsbild tatsächlich um undifferenzierte Karzinome handeln dürfte. Deshalb werden die sarkomähnlichen Tumoren der Schilddrüse nach der WHO-Empfehlung auch in diese Gruppe eingeordnet, „solange das Gegenteil nicht bewiesen ist“.

Maligne Lymphome

Die Schilddrüse kann in seltenen Fällen der primäre Sitz eines malignen Lymphoms sein (bis 2 % aller Schilddrüsenmalignome). Hierbei handelt es sich meist um B-Zell-Lymphome, welche mit einer Hashimoto-Thyreoiditis assoziiert sind. Häufiger ist der Befall der Schilddrüse im Rahmen von generalisierten Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (10–20 %), selten ist dagegen die Beteiligung der Schilddrüse bei Morbus Hodgkin.

Sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse

Die Schilddrüse kann von nicht thyreoidalen malignen Tumoren der Umgebung oder von zervikalen Lymphknotenmetastasen anderer Organkarzinome per continuitatem befallen werden. Dabei handelt es sich am häufigsten um Tumoren des Pharynx, Larynx, der Trachea oder des Ösophagus. In Autopsiestudien konnten bei Patienten mit weit gestreuten malignen Tumoren in 2–17 % der Fälle hämatogene Metastasen in der Schilddrüse nachgewiesen werden. Zugrunde lagen in absteigender Häufigkeit

Karzinome der Lunge, des Gastrointestinaltrakts, der Mamma, der Niere und der Kopf-Hals-Region sowie maligne Melanome.

Bearbeitung von Strumektomiepräparaten

Intraoperativer Gefrierschnellschnitt

Für eine effektive primäre operative Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung an nativem Gewebe nützlich. Als Indikationen für den intraoperativen Gefrierschnitt sind anzusehen:

- solitärer (szintigrafisch hypofunktionseller) kalter Knoten
- (präoperativer) Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom, z. B. zytologisch nach Feinnadelpunktion
- makroskopischer Malignitätsverdacht
- auffällige Lymphknoten bei Schilddrüsenoperationen, auch ohne Verdacht auf eine maligne Schilddrüsenneoplasie

In der Regel können im Gefrierschnitt ein klassisches papilläres Karzinom, ein anaplastisches Karzinom und ein medulläres Karzinom zumindest bezüglich der Dignität diagnostiziert werden. Hingegen ist die intraoperative Dignitätsbeurteilung follikulärer Neoplasien, insbesondere der gekapselten Tumoren, eher vom zufälligen Nachweis eines eindeutig infiltrativen und besonders eines gefäßinvasiven Wachstums abhängig. Probleme können in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik z. B. auch follikulär differenzierte papilläre Karzinome bereiten. Eine besondere Schwierigkeit in der Schnellschnittdiagnostik bieten multinodöse Knotenstrumen, in denen sich kleine papilläre Karzinome verbergen können oder in denen die makroskopische Abgrenzung eines neoplastischen Knotens unmöglich sein kann. In fraglichen Fällen ist eine Beurteilung erst nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung sowie quantitativ aufwendiger Untersuchung zahlreicher unterschiedlicher Gewebsareale möglich.

Grundsätzlich sollte der endgültige histologische Befund innerhalb von drei Werktagen vorliegen, um eine eventuell notwendige Zweitoperation möglichst zeitnah durchführen zu können. Wenn zusätzlich immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden müssen, ist dieses Zeitintervall allerdings oft nicht einzuhalten. Dann stellt sich die

Frage nach dem günstigsten Termin für eine Zweitoperation. Sie ist in solchen Fällen zur Vermeidung intra- oder postoperativer Komplikationen erst nach einem Intervall von etwa drei Monaten günstig, wenn das kapillarreiche Granulationsgewebe in eine Vernarbung übergegangen ist.

Einbettung von Gewebe für die Histologie

Für die Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsentumoren muss zum Teil reichlich Material histologisch untersucht werden. Bei umschriebenen Veränderungen ist hierbei vor allem die Beurteilung der äußeren Begrenzung einer bindegewebigen Kapsel wichtig. Besteht Malignomverdacht, sind knotige Veränderungen unabhängig von der Größe komplett aufzuarbeiten, vor allem auch die äußeren Schilddrüsenregionen an der Grenze zum umgebenden Weichgewebe. Bei Verkalkungen im Schilddrüsen Gewebe ist vor der histologischen Untersuchung eine Entkalkung notwendig. Um im Anschluss eventuell notwendige immunhistochemische Untersuchungen durchführen zu können, ist auf eine schonende Entkalkung (mit EDTA) zu achten.

Schilddrüsenpunktionszytologie

Die Schilddrüsenpunktionszytologie stellt eine wichtige Suchmethode zur Abklärung von Schilddrüsenveränderungen dar. Neben der Beurteilung entzündlicher und regressiver Veränderungen liegt der Schwerpunkt der Methode in der Dignitätsbeurteilung von Herdbefunden. Entscheidend ist die Gewinnung von repräsentativem Punktionsmaterial mit ausreichendem Zellgehalt. Die Aussagekraft der Zytologie unterliegt dabei methodenspezifischen Einschränkungen, die bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden müssen. Im Einzelnen können die Aussagekraft, vor allem die differenzialdiagnostische Problematik, und die diagnostischen Fallstricke an dieser Stelle nicht erörtert werden – daher hier nur kurze Stichworte.

Der Verdacht auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom kann am zytologischen Präparat dann erhoben (und eventuell auch eine Diagnose gestellt) werden, wenn neben dem papillären Proliferationsmuster der Follikel epithelien die charakteristischen intranukleären Einschlüsse in den Tumorzellen und mehrkernige Riesenzellen vorliegen. Bei mäßig bis schlecht differenzierten follikulären Karzinomen

kann aufgrund des solide-mikrofollikulären Proliferationsmusters der Follikel epithelien und von zellulären Atypien ein verdächtiger, bei ausgeprägter Atypie auch ein positiver zytologischer Befund erhoben werden. Follikuläre Läsionen verschiedener Art (Adenome, nodöse Hyperplasie, gut differenzierte follikuläre Karzinome) ergeben das Zellbild einer auffälligen „follikulären Proliferation“; diese Befunde werden als „unklar“ mit der Maßgabe einer operativen Abklärung mit histologischer Untersuchung klassifiziert. Das undifferenzierte Karzinom lässt sich aufgrund der unregelmäßigen Zell- und Kernlagerung, der starken Zelldissoziation und der ausgeprägten Kernpolymorphie bereits zytologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit diagnostizieren, sofern repräsentatives Zellmaterial gewonnen wurde. Bei medullären Karzinomen (C-Zell-Karzinomen) kann bei repräsentativem Punktionsmaterial aufgrund der charakteristischen Zellform, der teilweise typischen Zytoplasmagranulation sowie der Kernatypien ebenfalls der Malignitätsverdacht geäußert werden und eine richtungsweisende Typdiagnose der Neoplasie erfolgen. Grundsätzlich bleibt die eindeutige und endgültige Diagnose in der überwiegenden Zahl der Fälle der histologischen Beurteilung vorbehalten.

Es existieren aktuelle Studien zum Einsatz molekularpathologischer Zusatzuntersuchungen bei Fällen, die in der Feinnadelpunktionszytologie unklar bleiben [4, 5]. In Einzelfällen kann dabei die Treffsicherheit erhöht werden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Techniken besteht jedoch derzeit nicht.

Literatur

- 1 WHO Classification of Tumours (2004) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
- 2 Schmid KW, Böcker W (eds) (1997) Thyroid Pathology. *Curr Top Pathol* 91: 37–43
- 3 Rosai J, Carzangiu ML, DeLellis RA (1992) Tumors of the Thyroid Gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington
- 4 Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE et al (2010) Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of „follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance“. *Cancer Cytopathol* 118(1): 17–23
- 5 Bhaijee F, Nikiforov YE (2011) Molecular analysis of thyroid tumors. *Endocr Pathol* 22: 126–133

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa

R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

In Deutschland werden etwa bei 30–40% aller Frauen und 20–30% aller Männer Knoten in der Schilddrüse sonografisch nachgewiesen [1]. Etwa 85% dieser Knoten sind funktionell inaktiv, maximal 3–5% davon sind maligne, wobei es sich meist um differenzierte Karzinome mit einer sehr guten Langzeitprognose handelt. Dies erfordert eine saubere differenzialdiagnostische Abklärung aller Knoten, um unter der großen Zahl der Schilddrüsenknoten diejenigen mit einem erhöhten Karzinomrisiko zu identifizieren [2]. Anamnestische und klinische Faktoren, die für ein erhöhtes Malignitätsrisiko sprechen, sind [3]:

- positive Familienanamnese für medulläres Schilddrüsenkarzinom oder MEN2
- positive Familienanamnese für familiäre differenzierte Schilddrüsenkarzinome
- Alter <20 Jahre oder >70 Jahre
- männliches Geschlecht
- wachsender Knoten
- harte Knotenkonsistenz
- vergrößerte Halslymphknoten
- nicht verschieblicher Knoten
- Heiserkeit, Dysphagie, Husten

Zur Diagnostik und zum Management von Schilddrüsenknoten verweisen wir insbesondere auf aktuelle Leitlinienempfehlungen aus dem Jahr 2016 der *American Thyroid Association* (ATA) sowie der *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *American College of Endocrinology* (ACE) und der *Associazione Medici Endocrinologi* (AME) [3].

Sonografie

Die hoch auflösende Ultraschalluntersuchung mit einem Schallkopf $\geq 7,5$ MHz zusammen mit einer Doppler-(Duplex-)Einrichtung und eventuell auch Elastografie [3] ist die wichtigste bildgebende Untersuchung einer Knotenstruma [3, 4]. Beurteilt werden dabei:

- Größe der Schilddrüse (Volumen)
- Echogenität im Vergleich zu den angrenzenden Muskeln
- Knoten bzw. die Inhomogenität des Gewebes

- genaue Charakterisierung von Knoten bzgl. Position, Form, Größe, Rändern, Echogenität, Vaskularisation und ggf. Steifheit
- zervikale Lymphknoten

Ist die Schilddrüse homogen mit einem normalen, echoreichen Binnenecho, ist eine Funktionsstörung oder eine Autoimmunthyreoiditis (AIT) nahezu sicher ausgeschlossen, bei echoarmem Parenchym oder fokal echoarmen Infiltraten mit Hyperperfusion in der Duplexsonografie ist eine AIT zu vermuten.

Der sonografische Befund muss eindeutig dokumentiert werden durch Beschreibung und Bildokumentation.

Funktionell inaktive Knoten können nach sonografischen Kriterien in folgende drei Risikogruppen eingeteilt werden (Tabelle 6, Tabelle 7):

- *Niedriges Malignitätsrisiko <1%*: vorwiegend (>50%) zystisch, echonormal oder schwammartig mit scharfer Begrenzung, Halophänomen
- *Mittleres Malignitätsrisiko 5–15%*: echonormale oder echoarme Knoten mit nicht eindeutigen Randsaum, vermehrte Perfusion (Typ 3), Makroverkalkungen, verkalkter Randsaum
- *Hohes Malignitätsrisiko 50–90%*: ausgeprägt echoarm (wie Muskel), unregelmäßiger oder lobulierter Randsaum, Mikrokalzifikation, tiefer als weit, derb in der Elastografie, Hyperperfusion Typ 4, Kapsel überschreitend oder metastasenverdächtige Lymphknoten

Suspekte Lymphknoten in Kompartiment I und II können sonografisch gut lokalisiert werden. Metastasenverdächtige Lymphknoten sind rundlich (Länge/Dicke <2), haben keinen eindeutigen Hilus, aber echoreiche Infiltrate und sind in der Duplexso-

Tabelle 6. Duplexsonografische Typisierung von Schilddrüsenknoten.

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

Tabelle 7. Sonografische Malignitätskriterien von Schilddrüsenknoten.

Kriterium	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Mikrokalzifikationen	26–59	86–95
Hypoechogenität	27–87	43–94
Unregelmäßige Begrenzung/kein Halo	17–78	39–85
Solide	69–75	53–56
Intranoduläre Vaskularisierung	54–74	79–81

nografie meist vermehrt perfundiert. In der präoperativen Diagnostik ist die sonografische Beurteilung der Halslymphknoten bedeutsam für die Planung des operativen Vorgehens. So richtet sich z. B. das Ausmaß der Lymphadenektomie beim intraoperativ gesicherten differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach dem Vorhandensein oder Fehlen sonografisch und/oder palpatorisch suspekter Lymphknoten (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“).

Szintigrafie

Die Szintigrafie ermöglicht nichtinvasiv eine „Funktionstopografie“ der Schilddrüse, d. h. es wird der regionale Iodstoffwechsel bildlich und quantitativ dargestellt. Dies geschieht heute aufgrund von Kosten, Verfügbarkeit und geringerer Strahlenexposition fast ausschließlich mit Tc-99m-Pertheneat, dessen Aufnahme in die Schilddrüse mit der Iodavidität und der Iodidclearance gut korreliert.

Bei großen, nach retrosternal reichenden Strumen ist eine Iod-123-Szintigrafie indiziert, da die Tc-99m-Pertheneat-Aufnahme deutlich geringer als die Iodaufnahme ist und daher häufig die Gammastrahlung des Tc-99m hierfür nicht ausreichend ist. Die Gammakamera muss mit einem hoch auflösenden oder speziellen Schilddrüsenkollimator ausgerüstet sein. Die Szintigrafie ermöglicht eine Differenzierung zwischen mehrspeichernden hyperfunktionellen, sogenannten „warmen“ oder „heißen“ Knoten und nicht speichernden hypofunktionellen, sogenannten „kühlen“ oder „kalten“ Knoten, auflösungsbedingt ab einer Größe von circa 1 cm. Schilddrüsenkarzinome stellen sich weit überwiegend szintigrafisch „kalt“ dar.

Die Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie ist indiziert:

- zur Funktionsdifferenzierung von Knoten
- zur Differenzierung einer fokalen oder disseminierten Autonomie
- bei v. a. intrathorakale oder dystopie Struma

- vor Rezidiveingriffen (z. B. befunddominante Seite)

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome nehmen zwar Iod auf, allerdings in der Regel sehr viel geringer als normales Gewebe; daher ist nicht zu erwarten, dass klinisch vermutete oder unbekannte Metastasen sich in einem präoperativen Szintigramm darstellen. Mehrspeicherungen im präoperativen Szintigramm sind entsprechend nur in sehr seltenen Ausnahmefällen maligne.

Feinnadelpunktion (FNP) – Zytologie

Bei der hohen Schilddrüsenknotenprävalenz (Deutschland bis zu 40 %) ist eine Selektion der Knoten für die Durchführung einer FNP sinnvoll [3]. Nach aktuellen Leitlinien wird entsprechend oben angegebener sonografischer Risikoklassifikation für funktionell inaktive Knoten (sog. kalte Knoten) zur weiteren Abklärung eine ultraschallgestützte Feinnadelpunktion risikoadaptiert empfohlen:

- geringes Malignitätsrisiko: bei Knoten ≤ 1 cm
- mittleres Malignitätsrisiko: bei Knoten ≤ 2 cm
- hohes Malignitätsrisiko: bei Knoten > 2 cm, Größenzunahme, Hoch-Risiko-Anamnese

(siehe hierzu auch Abschnitt „Schilddrüsenpunktionozytologie“ in „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“).

Die Komplikationsraten sind bei Ultraschallunterstützung und in den Händen eines erfahrenen Untersuchers sehr gering (Blutungen etwa 1 pro 1000, Infektionen etwa 1 pro 4000). Mehrere Studien an hohen Fallzahlen konnten zeigen, dass auch die diagnostische Treffsicherheit der FNP durch den Einsatz des Ultraschalls signifikant erhöht wird. In den Händen eines erfahrenen Untersuchers sowie Pathologen stellt die FNP die spezifischste (60–100 %) und direkteste Methode mit einer Sensitivität von 60–90 % für die Dignitätsabklärung von

Schilddrüsenknoten dar. Allerdings ist hierbei auch zu berücksichtigen, dass in der Literatur falsch negative Ergebnisraten von 1–11,5% beschrieben werden. Durch den Einsatz der Ultraschalluntersuchung und der FNP kann die Häufigkeit unnötiger „prophylaktischer Operationen“ reduziert werden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisqualität und damit Aussagekraft der FNP wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers und des Pathologen abhängt. Die FNP sollte daher an erfahrenen Zentren in Zusammenarbeit mit erfahrenen Schilddrüsenpathologen durchgeführt werden. Bei unklaren Befunden oder Vorliegen nicht repräsentativen Materials (10–20% der Fälle) muss eine Re-Biopsie erfolgen oder im Zweifel eine Operation und histologische Sicherung angestrebt werden [2, 3, 5].

Ergänzende Untersuchungen

Eine MRT oder CT (ohne Kontrastmittel!) ist für die Planung einer Schilddrüsenoperation in den meisten Fällen nicht notwendig. Bei sonografisch nicht sicher nach substernal abgrenzbaren Strumen genügt meist eine p. a. Röntgenthoraxaufnahme für die weitere operative Planung. Generell empfohlen wird die Kernspintomografie des Halses und oberen Mediastinums bei:

- ausgedehnter retrosternaler Ausbreitung
- V. a. organüberschreitendes Tumorwachstum
- klinisch bzw. sonografisch ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung

Bei neu aufgetretener Stimmlippenparese sollte zusätzlich eine CT des Thorax (ohne Kontrastmittel!) zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms und/oder von Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster erfolgen. Entsprechend der Ergebnisse dieser Untersuchungen schließen sich dann gegebenenfalls eine Ösophago- und/oder Tracheoskopie an.

Vor jeder Schilddrüsenoperation wird generell eine HNO-ärztliche Untersuchung der Stimmlippenfunktion empfohlen. Insbesondere bei auffälliger Stimme und nach Voroperationen im Halsbereich ist diese unerlässlich [6]. Einseitige und beidseitige Rekurrensparesen sind nicht immer klinisch apparent. Eine korrekte Indikationsstellung (Risikoabwägung), sorgfältige Operationsplanung (einzeitig/zweizeitig), sichere Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings und die damit verbundene individuelle Aufklärung der Patienten setzen die Kenntnis der präoperativen Stimmlippenfunktion voraus [6].

Labor

Zum Ausschluss einer Funktionsstörung sollten die Schilddrüsenhormonparameter TSH, fT4 und fT3 bestimmt werden. TPO-Ak- und TG-Ak-Bestimmungen sind nur zur Bestätigung einer AIT bei echoarmer Schilddrüse notwendig. Bei Nachweis einer AIT ist der Ausschluss anderer organspezifischer Autoimmunerkrankungen (Anamnese, BB, Vitamin B12) indiziert. Bei Verdacht auf eine subakute Thyreoiditis de Quervain ist zusätzlich die Bestimmung der BKS und des Blutbilds notwendig. Die Kalzitininbestimmung wird bei jedem funktionell inaktiven Knoten empfohlen, um ein medulläres Karzinom auszuschließen, wobei man mit einer Inzidenz von etwa 1/4000 rechnen muss. Sicher indiziert ist diese Bestimmung bei jedem malignitätsverdächtigen Knoten, positiver Familienanamnese, beim Vorliegen eines MEN2, bei Kindern und Jugendlichen sowie vor einer Schilddrüsenoperation wegen suspekter Knoten [3].

Zu berücksichtigen ist, dass Kalzitinin erhöht sein kann bei einer AIT, Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, atrophischer Gastritis, Alkohol- oder Nikotinkonsum. Zur Bestätigung eines basal erhöhten Kalzitoinins (> 10 pg/ml) kann ergänzend ein Stimulationstest durchgeführt werden. Bei aktueller Nichtverfügbarkeit von Pentagastrin ist derzeit nur eine Kalziumstimulationstestung möglich: Dabei werden 2,5 mg/kg KG Kalzium als Bolus appliziert und anschließend Kalzitininbestimmungen nach 3 und 5 min vorgenommen. Als positiv gilt ein Anstieg auf mindestens das 1,5- bis 2-fache des Ausgangswerts, obgleich noch keine ausreichenden Studienergebnisse hierfür vorliegen [7]. Ist Kalzitinin > 100 pg/ml, ist ein Stimulationstest nicht notwendig, da dann mit hoher Sicherheit von der Diagnose eines medullären Karzinoms auszugehen ist.

Eine präoperative Thyreoglobulin(TG)-Bestimmung ist dagegen nicht sinnvoll, da TG bei jeder Schilddrüsenenerkrankung und auch bei Gesunden nachweisbar ist und die Höhe des Spiegels nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung korreliert.

Vor jeder Schilddrüsenoperation ist die Kenntnis der Serumkalziumkonzentration und ggf. eine weitere Abklärung (iPTH) bei erhöhten Werten notwendig, um einen primären Hyperparathyreoidismus nicht zu übersehen, der ggf. im Rahmen der