



Schilddrüsenkarzinom: gute Prognose bei rechtzeitiger Diagnose

Österreich ist – trotz der mittlerweile ausreichenden Jodversorgung – ein sogenanntes „Struma-Endemiegebiet“, und Schilddrüsenknoten kommen in der Bevölkerung relativ häufig vor. Trotzdem sind Karzinome der Schilddrüse im Vergleich seltene Erkrankungen. Die Statistik Austria berichtet über eine Inzidenz von 8,8/100.000 Einwohner (Frauen 11,7; Männer 5,9).¹ Das Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr beträgt 0,6 % (Frauen 0,9 %, Männer 0,4 %). In den letzten Jahren konnte eine deutlich steigende Inzidenz beobachtet werden.



ASSOC. PROF. PD
DR. PHILIPP RISS, FEBS
Leiter Endokrine Chirurgie
Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie
Medizinische Universität Wien

Steigende Tendenz: Einerseits ermöglicht die immer besser werdende Diagnostik die Erkennung von Schilddrüsenkarzinomen in früheren Stadien bzw. bei kleineren Tumoren (Mikrokarzinomen).² Andererseits belegen Untersuchungen eine „echte“ Inzidenzsteigerung und auch einen klaren Anstieg der Sterbefälle bei allen Tumorstadien.³ Neueste Untersuchungen belegen eine Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei diagnostiziertem Schilddrüsenkarzinom über die letzten Jahrzehnte, aber eine gleichbleibende Sterblichkeit bei fortgeschrittener Erkrankung mit Fernmetastasen. Dies zeigt deutlich, dass die relativ gute Prognose der meisten Schilddrüsenkarzinome von einer rechtzeitigen Diagnosestellung und adäquater, leitliniengerechter Therapie abhängig ist.

Diagnostik

Allem voran steht die körperliche Untersuchung (Tastbefund). Sehr derbe bis harte Knoten, schlechte Verschieblichkeit oder, im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung, auch tastbare derbe Lymphknoten im Halsbereich können einen Hinweis auf ein Schilddrüsenkarzinom sein. Mit Ausnahme des Calcitonins (Bedeutung lediglich beim medullären Schilddrüsenkarzi-

nom; siehe unten) kann die Laboruntersuchung eine bösartige Schilddrüsenkrankung nicht anzeigen.

Die wichtigste Bildgebung zur Abklärung der Schilddrüse ist die Ultraschalluntersuchung. Hier ist eine standardisierte und genaue Beschreibung jeder einzelnen Schilddrüsenveränderung wichtig. Dafür hat sich das TI-RADS™-System durchgesetzt, das auch eine grobe Risikobewertung erlaubt. Schnelles Wachstum oder sonografisch suspekter Lymphknoten sind weitere wichtige Malignitätskriterien.

Falls dies sinnvoll erscheint, können verdächtige Knoten auch mittels Feinnadelbiopsie weiter abgeklärt werden. Allerdings erlaubt die zytologische Begutachtung der dadurch gewonnenen Zellen auch nur eine Risikoeinschätzung (nach Bethesda oder ÖGZ) und keinen Malignitätsausschluss. Neuere Literatur zeigt, dass das Malignitätsrisiko auch bei „gutartiger Zytologie“ nicht unterschätzt werden darf.^{4,5} Jedenfalls kann man besondere „Risikoknoten“ mit erhöhter Malignitätswahrscheinlichkeit (z. B. follikuläre Neoplasien) erkennen. Die Szintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi, die eigentlich zur Lokalisationsdiagnostik bei Nebenschilddrüsen-Überfunktion eingesetzt wird, kann beim Schilddrüsenkarzinom ebenso positive Befunde zeigen.

Ergibt sich bei der Abklärung eine erhöhte Malignitätswahrscheinlichkeit oder sogar ein Karzinomverdacht, sollte die Indikation zur Operation gestellt werden. Um eine günstige Prognose zu ermöglichen, ist eine leitliniengerechte Ersteroperation (je nach Befund mit kompartimentorientierter Lymphadenektomie) von entscheidender Bedeutung.⁶ Deshalb ist die Möglichkeit eines intraoperativen Schnellschnitts („On-site“-Begutachtung des Präparates durch Patholog:innen mit Schnellschnitt) wichtig.

Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Das PTC ist die häufigste Variante und betrifft – wie die meisten Schilddrüsenkrankungen – mehr Frauen als Männer. Die „klassische Variante“ ist prognostisch unter allen Schilddrüsenkarzinomen am günstigsten, es existieren aber auch (viel seltenere) aggressivere, prognostisch deutlich ungünstigere Varianten (z. B. diffus sklerosierende Variante, Tall-Cell-Variante). Die Metastasierung erfolgt beim PTC vor allem lymphogen.

Die Standardtherapie ist die totale Thyreoidektomie (meist mit Lymphadenektomie im zentralen Kompartiment). Bei klinisch oder radiologisch verdächtigen Lymphknoten im lateralen Kompartiment kann auch eine funktionelle laterale Lymphknotenresektion durchgeführt werden.

Die meisten PTC sind gut jodspeichernd, sodass nach einer OP eine Radiojodtherapie durchgeführt werden kann. Bei dieser sehr effektiven, schmerzfreien und nebenwirkungsarmen nuklearmedizinischen Therapie können Metastasen sichtbar gemacht und zugleich therapiert werden. Aus Strahlenschutzgründen erfolgt sie unter stationären Bedingungen. Sogenannte papilläre Mikrokarzinome sind PTC mit einer Tumorgöße bis 1 cm. Sie sind ein häufiger Zufallsbefund, zumeist ohne Krankheitswert. Ausgenommen sind multifokale papilläre Mikrokarzinome, die bei über 20 % Lymphknotenmetastasen entwickeln.⁷

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Das FTC ist weit weniger häufig (10–15 % aller Schilddrüsenkarzinome) und betrifft, ebenso wie das PTC, deutlich mehr Frauen als Männer. Histologisch zeigen diese Tumore eine Kapsel, und die Unterscheidung zwischen (gutartigem) Adenom und Karzinom erfolgt durch das Vorhandensein von Kapseldurchbrüchen. Weiters unterscheidet man „minimalinvasive“ (MIFTC) und „breitinvasive“ FTC (WIFTC).

MIFTC zeigen Kapseldurchbrüche, aber nur wenige Gefäßeinbrüche. Sie haben eine hervorragende Prognose, so gut wie nie Lymphknotenmetastasen und bei weniger als 10 % Fernmetastasen. Eine totale Thyreoidektomie und Radiojodtherapie sind nur bei vorhandener Angioinvasion notwendig.

WIFTC hingegen zeigen bei 33 % Fernmetastasen und bei 20 % Lymphknotenmetastasen. Nicht selten erfolgt die Diagnose über zufällig entdeckte Fernmetastasen. Die Prognose ist deutlich ungünstiger. Standardtherapie sind die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie (und ggf. funktioneller lateraler Lymphadenektomie) und Radiojodtherapie. Bei fortgeschrittenem, jodrefraktärem PTC oder FTC kann Lenvatinib, ein Thyrosinkinaseinhibitor, eingesetzt werden. Es konnte jüngst gezeigt werden, dass Lenvatinib auch beim PDTC ähnlich gute Ergebnisse zeigt.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Die seltenen medullären Karzinome entstehen aus den C-Zellen der Schilddrüse, die Calcitonin produzieren. Sie können frühzeitig lymphogen und auch hämatogen metastasieren und sind nichtjodsensitiv, weshalb eine rechtzeitige Diagnose und schnelle, adäquate operative Therapie wichtig ist. Das MTC kann mit Hilfe des Calcitonins schon sehr früh erkannt werden, weshalb es wichtig ist, den Calcitonin-

spiegel im Rahmen der Schilddrüsenabklärung immer zumindest einmal zu bestimmen. Es konnte jüngst gezeigt werden, dass die Höhe des Calcitonins die sichere Diagnose des MTCs und die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen ermöglicht.⁸

In ca. 25 % der Fälle ist das MTC genetisch bedingt (Mutation im RET-Protoonkogen) und es kann – im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie – zum Auftreten anderer endokriner Tumore (z. B. Phäochromozytomen oder Nebenschilddrüsenadenomen) kommen. Eine molekulargenetische Abklärung und gegebenenfalls genetische Beratung der gesamten Familie ist daher unbedingt erforderlich. Je nach Mutation werden verschiedene Risikogruppen unterschieden, und es kann (manchmal schon im Kindesalter) eine prophylaktische Thyreoidektomie erforderlich sein.

Auf Grund der Seltenheit des MTC, der aufwändigen Abklärung und der Notwendigkeit eines sehr guten Therapiekonzeptes sollten diese Patient:innen für die Behandlung an ein endokrinchirurgisches Zentrum überwiesen werden.⁹

Bei fortgeschrittener Erkrankung stehen als systemische Therapie Thyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Vandetanib und Cabozantinib) und, bei entsprechender Mutation im Tumorgewebe, auch RET-Inhibitoren (z. B. Selpercatinib) zur Verfügung.

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)

Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome („poorly differentiated thyroid carcinoma“, PDTC) weisen Merkmale sowohl von PTC oder FTC als auch von anaplastischen Karzinomen auf. Sie haben ein aggressives, lokal invasives Wachstum und weisen nicht selten Lymphknoten- und Fernmetastasen auf. Die Jodsensitivität ist beim PDTC oft herabgesetzt. Es ist daher auch im fortgeschrittenen Stadium (Vorhandensein von Fernmetastasen) eine radikale lokale chirurgische Therapie empfohlen.



: fact-box

Die meisten Schilddrüsenmalignome haben bei rechtzeitiger, adäquater chirurgischer Therapie eine sehr gute Prognose.

Solitäre papilläre Mikrokarzinome sind ein häufiger Zufallsbefund, meist ohne Krankheitswert.

Medulläre Schilddrüsenkarzinome sollten auf Grund der aufwändigen Abklärung und der Notwendigkeit eines klaren Therapiekonzeptes einem Zentrum zugewiesen werden.

Die ausgedehnte Resektion von Larynx/Trachea/Ösophagus sollte jedoch nur dann durchgeführt werden, wenn dies kurativ möglich ist. Die Möglichkeit einer Radiojodtherapie sollte, so weit es möglich ist, ausgeschöpft werden.

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)

Die undifferenzierten, anaplastischen Schilddrüsenkarzinome sind sehr selten (weniger als 5 % aller Schilddrüsenmalignome). Sie zeigen ein sehr rasches, frühzeitig invasives Wachstum, und es treten auch früh Fernmetastasen auf. Dies führt dazu, dass die Erkrankung bei Diagnose meist schon sehr fortgeschritten ist. Klinisch findet sich ein harter, kaum verschieblicher Knoten der rasch gewachsen ist. Wichtig ist die umgehende Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie und schnelle Einleitung einer Therapie. Sehr selten ist das Karzinom bei Diagnosestellung noch ohne ausgedehnte Umgebungsinfiltration auf die Schilddrüse begrenzt. In diesen Fällen kann eine chirurgische Resektion sinnvoll sein. Meist ist jedoch die schnelle Einleitung einer (palliativen) Radiochemotherapie notwendig, die deutlich lebens-

verlängernd sein kann. Bei molekularbiologisch nachgewiesener BRAF-V600-Mutation wird von guten Therapieerfolgen mit Antikörpern (Dabrafenib und Trametinib) berichtet.^{10,11}

Resümee/Ausblick

Schilddrüsenkarzinome zeigen (in allen Stadien) eine zunehmende Häufigkeit. Sie haben bei rechtzeitiger, adäquater chirurgischer Therapie meist eine ausgezeichnete Prognose. Dank zielgerichteter Therapie ist heute eine Behandlung (z. B. mit Thyrosinkinaseinhibitoren) auch im fortgeschrittenen Stadium möglich. In diesem Jahr werden neue Leitlinien (deutschsprachige und US-amerikanische) zum Schilddrüsenkarzinom mit Spannung erwartet. •

Referenzen: (1) Anonymous n. d. Available from: www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheits-und-krankheiten/krebskrankheiten (2) Davies L, Welch HG, JAMA 2006; 295(18):2164–7 (3) Kitahara CM, Sosa JA, Nat Rev Endocrinol 2016; 12(11):646–53 (4) Inabnet WB et al., World J Surg 2019; 13(2):658–10 (5) Staubitz JI et al., Innovative Surg Sci 2021; 7(3–4):000010151520210004 (6) Haugen BR et al., Thyroid 2016; 26(1):1–133 (7) Iacobone M et al., Langenbecks Arch Surg 2014; 399:141–54 (8) Niederle MB et al., Thyroid 2020; 30(7):974–84 (9) Niederle B et al., Langenbecks Arch Surg; 2014; 399:185–97 (10) Riss P et al., Der Chir 2021; 92:996–1002 (11) Subbiah V et al., JCO 2018; 36(1):7–13

TEIL 2

VORSCHAU

AUSGABE 2/2024

Morbus Waldenström