

**9. Tagung des mitteldeutschen
Endokrinologischen Arbeitskreises
Weimar, 18.-19. September 2009**

**Seltene Schilddrüsenmalignome:
Medulläres, anaplastisches Carcinom
und Lymphome (und Metastasen) der
Schilddrüse**

R. Hehrmann, B. Soudah, Hannover

Schilddrüsenerkrankheiten: Einteilung nach Häufigkeit

- **Schilddrüsenvergrößerung
(Struma, Kropf) 20-40%**
- **Schilddrüsenüberfunktion 1-3%**
- **Schilddrüsenunterfunktion 1-3%**
- **Autoimmunerkrankungen der SD**
- **Schilddrüsenentzündungen**
- **Schilddrüsenkrebs**

Ursachen von SD-Knoten

- **Benigne**

- **Multinodöse Struma**
- **Zysten**
 - **Solitär, hämorrhagisch**
 - **Zystische Degenerationshöhlen**
- **Follikuläre Adenome**
 - **Mikro, makrofollikulär**
- **Hürthle-Zell-Adenome**
- **Fokale Thyreoiditis de Quervain**

- **Maligne**

- **Papilläres Carcinom**
- **Follikuläres Ca.**
 - **Minimal invasiv**
 - **Invasiv**
 - **oxyphil**
- **Medulläres SD-Ca**
- **Anaplastisches SD-Ca**
- **Primäres SD-Lymphom**
- **Metastasen**
 - **Mamma, Niere, Magen etc.**

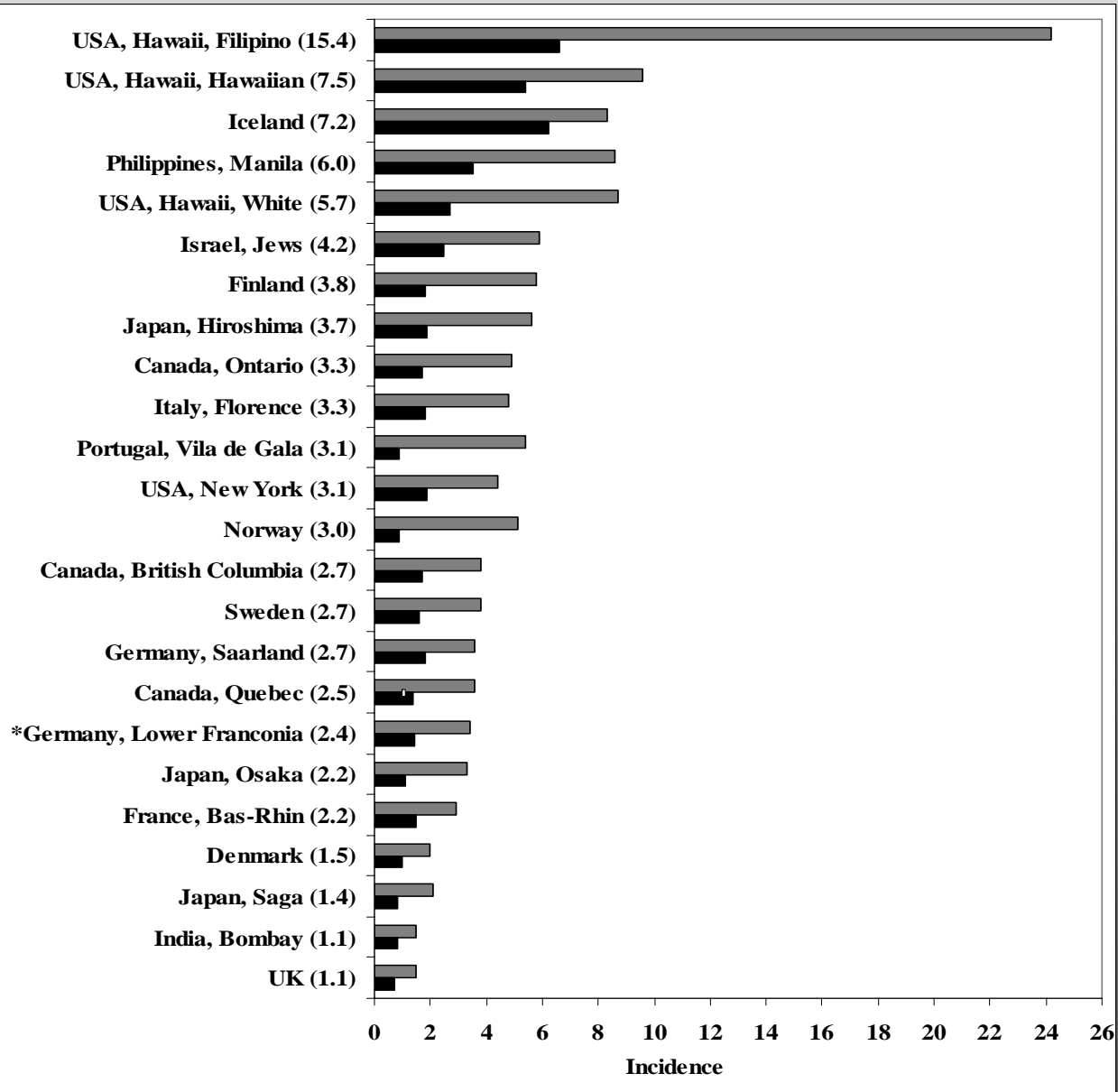
Schilddrüsentumoren

- **1. Gutartige (benigne) Tumoren**
 - **A. Inaktive Adenome**
 - **B. Autonome Adenome**
- **2. Bösartige (maligne) Tumoren**
 - **A. Differenzierte Karzinome**
 - **Papilläre Schilddrüsenkarzinome**
 - **Follikuläre Karzinome**
 - **B. Undifferenzierte Karzinome**
 - **Anaplastische Karzinome**
- **3. Karzinome der C-Zellen**
- **4. Metastasen**
- **5. Lymphome der Schilddrüse**

Schilddrüsenkrebs:Häufigkeit

- **1 –2 % aller Krebserkrankungen**
- **0,2 – 0,3 % aller krebsbedingten Todesfälle**
- **Große geographische und ethnische Unterschiede**
- **Unter den organbezogenen Krebserkrankungen an 13. Stelle bei Frauen, an 20. Stelle bei Männern**
- **Sterblichkeit: 5/Mio/Jahr bei Männern, 8/Mio/Jahr bei Frauen**

SD-Karzinom: geographische und ethnische Unterschiede



Schilddrüsenkarzinome

- **20-30 Neuerkrankungen/Mio/Jahr in BRD**
- **Mittleres Alter 45 – 50 Jahre (alle Formen)**
- **Inzidenz alters- und geschlechtsabhängig:**
 - **Männer <60J: 20/Mio/Jahr; >60J: 60/Mio/Jahr**
 - **Frauen <60J: 60/Mio/Jahr; >60J: 94/Mio/Jahr**
- **Frauen 3x häufiger als Männer (außer medulläres Schilddrüsenkarzinom)**
- **Sonderform medulläres SD-Ca**

Schilddrüsenkarzinome

- **Differenziert:**
- **1. Papilläres Schilddrüsenkarzinom**
- **2. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom**
- **3. Medulläres Schilddrüsenkarzinom**
 - Sporadisch
 - Familiär (FMCT): Mutation im RET-PO
 - Familiär im Rahmen von MEN II
- **Undifferenziert:**
- **Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom**

Verteilung histologischer Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Histologie	BRD (n=2537) in %	USA (n=4862) in %
Papillär	66,4	80,8
Follikulär	27,2	14,3
Medullär	2,8	3,2
Anaplastisch	3,6	1,8

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (1)

❖ 1. Papilläres Schilddrüsenkarzinom

- Altersgipfel breit: 35 – 60 Jahre
- Wachstum langsam
- Absiedlung primär in Lymphbahnen/ Lymphknoten am Hals, im Brustkorb
- Gute Ansprechbarkeit auf Radiojod
- Prognose günstig: 10 - Jahre-Überlebensraten > 90 %

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (2)

❖ 2. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

- Altersgipfel schmal: 40 – 50 Jahre
- Wachstum langsam
- Absiedlung primär über die Blutbahn in Lunge, Knochen, Leber
- Gute Ansprechbarkeit auf Radiojod
- Prognose günstig: 10 - Jahre-Überlebensrate > 90 %

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (3)

❖ 3. Anaplastisches SD – karzinom

- Altersgipfel 70-80 Jahre, Rarität <50J
- Wachstum rasch, Ausbreitung in Nachbarorgane
- Absiedlung über Blut und Lymphe
- Kaum radikal zu operieren
- Keine Ansprechbarkeit auf Radiojod

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (4)

❖ 4. Medulläres Schilddrüsenkarzinom

- Vorkommen in jedem Lebensalter
- Familiäre Form kann schon im Kindesalter auftreten
- Genetische Ursache heute klärbar
- Prophylaktische Therapie (Operation) bei Familienangehörigen möglich

Schilddrüsentumoren

- **1. Gutartige (benigne) Tumoren**
 - **A. Inaktive Adenome**
 - **B. Autonome Adenome**
- **2. Bösartige (maligne) Tumoren**
 - **A. Differenzierte Karzinome**
 - **Papilläre Schilddrüsenkarzinome**
 - **Follikuläre Karzinome**
 - **B. Undifferenzierte Karzinome**
 - **Anaplastische Karzinome**
- **3. Karzinome der C-Zellen**
- **4. Metastasen**
- **5. Lymphome der Schilddrüse**

Befunde, die zur Diagnose Schilddrüsenkarzinom führen

- 1. Verdächtiger Knoten 50 %**
- 2. Metastasen 27 %**
- 3. Zufallsbefund bei
 Strumaoperation 23 %**

(nach Goretzki, Röher et al. Universität Düsseldorf)

Diagnose von Schilddrüsenkarzinomen

- Wachstum eines einzelnen SD-Knotens in sonst normaler Schilddrüse**
- Bei vorbestehender Knotenstruma: Wachstum eines Knotens**
- Lymphknotenvergrößerung am Hals**

Diagnostik der Schilddrüsenmorphologie

- **Sonographie**
- **Szintigraphie**
- **Röntgen: Brustkorb, Zielaufnahme der Luftröhre und Speiseröhre**
- **Feinnadelpunktion und Zytologie**

Schilddrüsenkarzinome Ultraschall (Sonographie)

- **Inhomogen – echoarme Knoten**
- **Echokomplexe Knoten**
- **Unschärfe Begrenzung**
- **Mikroverkalkungen**
- **Solitäre Knoten vor der dorsalen Kapsel
(beim familiärem medullären SD-Ca)**
- **Gegen Karzinom sprechen:
Multiple Knoten, Makroverkalkungen,
zystische Degenerationshöhlen, solitäre
Zysten**

Labordiagnostik vor Operation bei Verdacht auf SD-Karzinom

- **Calcitonin: Wichtiger Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom vor der Operation und in der Nachsorge**
- **Untersuchung auf Genmutation beim familiären medullären SD-Karzinom, auch bei Angehörigen (Kinder, Geschwister, Eltern etc.)**
- **Thyreoglobulin in der Nachsorge bei differenziertem SD-Karzinom**

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (4)

❖ 4. Medulläres Schilddrüsenkarzinom

- Vorkommen in jedem Lebensalter
- Familiäre Form kann schon im Kindesalter auftreten
- Genetische Ursache heute klärbar
- Prophylaktische Therapie (Operation) bei Familienangehörigen möglich

Sonderform medulläres Schilddrüsenkarzinom

- **Ausgehend von den zwischen den Follikeln liegenden C-Zellen**
- **C-Zellen geben Calcitonin ins Blut ab**
- **Sporadische Form (50 – 70%)**
- **Familiäre, genetisch determinierte Form verursacht durch „Punktmutation“ in einem Gen**
- **Genort: Chromosom 10, kurzer Arm**

Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Verlauf und Prognose

- **Deutsches Register für MCT**
- **Letzte publizierte Auswertung 1998
(F. Raue, K. Frank-Raue, Heidelberg)**
- **5- Jahre - Überlebensrate 87 %**
- **10-Jahre- Überlebensrate 76 %**
- **8 % im Stadium IV bei Diagnose**
- **5-Jahre-ÜLR bei Stadium IV 46 %**

Ret-Mutationen für MCT/MEN 2a+b

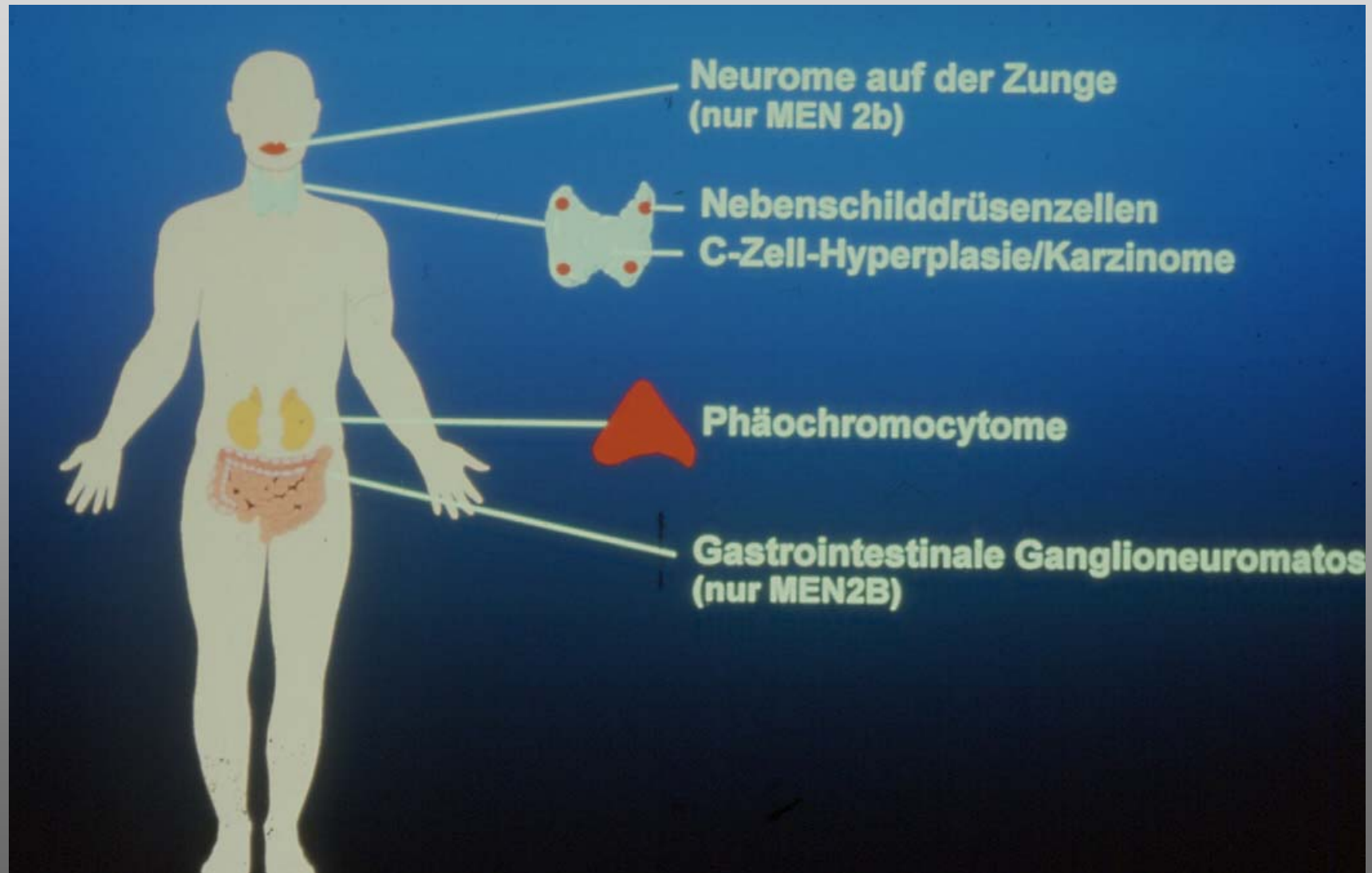
(Prof. W. Hoepfner, Hamburg)

Exon	Codon	Aminosäureaustausch	Phänotyp	Häufigkeit [%]
10	609	Cys → x	MEN 2a/FMTC	0-1
	610	Cys → x	MEN 2a/FMTC	2-3
	618	Cys → x	MEN 2a/FMTC	3-5
	620	Cys → x	MEN 2a/FMTC	6-8
				} ~12
11	634	Cys → x	MEN 2a	70-75
	634	"complex mutations"	MEN 2a/FMTC	1-2
13	768	Gln → Asp	FMTC	0-1
	790	Leu → Phe	FMTC	7
	791	Tyr → Phe	FMTC	4
14	844	Arg → Leu	FMTC	0-1
16	918	Met → Thr	MEN 2b	90

Multiple endokrine Neoplasien

- **MEN Typ 1**
- **Typ 2A**
- **Typ 2B**
- **FMCT (familiäres MCT, ~30%)**

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2



MEN Typ 1

- **Primärer Hyperparathyreoidismus (>90%)**
- **Hypophysentumoren (10 – 20%)**
 - Prolaktinome, STH-,ACTH-prod.Tumoren
 - Endokrin inaktive Tumoren
- **Enteropankreatische Tumoren (60-70%)**
 - Gastrinome (Zollinger-Ellison)
 - Insulinome, Glukanomome
 - VIPome, PP-sezernierend
 - Endokrin inaktive Tumoren

MEN Typ 2A, 2B, FMCT

- **MEN Typ 2 A**
 - Medulläres SD-Carcinom (>90%)
 - Phäochromozytom (40 – 50%)
 - Nebenschilddrüsenhyperplasie (10-20%)
- **MEN Typ 2 B**
 - wie 2 A plus: Schleimhautnerinome, intestinale Ganglioneurome, marfanoider Habitus
- **Familiäres medulläres SD-Carcinom**
 - Variante von 2 A

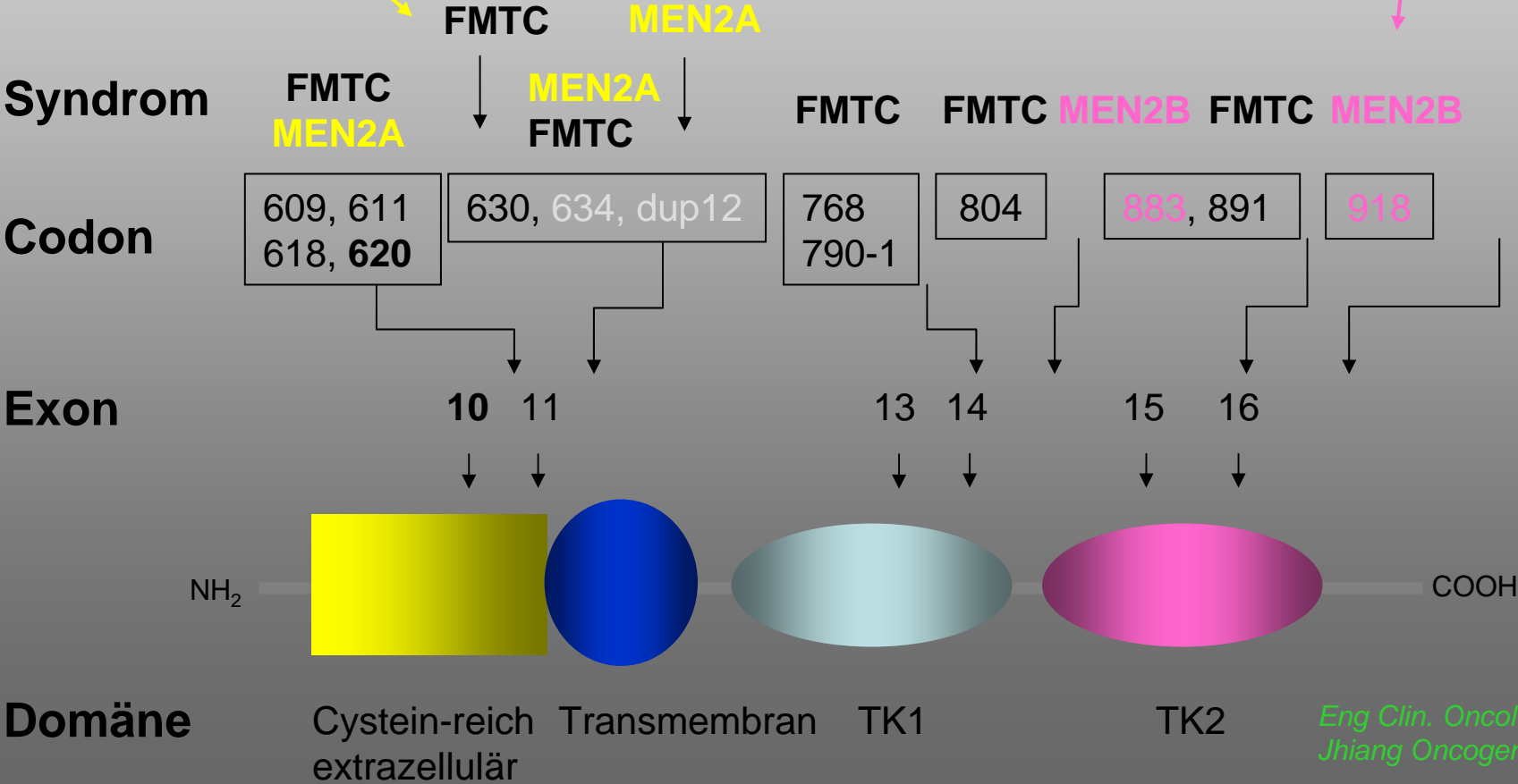
ret Proto-Onkogen (10p11.2)

(Dr. D. Führer, Leipzig)

Hotspot Exons 10-11
90% MEN2

C634R
85% MEN2A

Hotspot M918T
95% MEN2B



Eng Clin. Oncol. 1999
Jiang Oncogene 2000

Age-related progression of hereditary MTC

RET genotype	Youngest age at first diagnosis of MTC
918	9 months
630	12 months
634	15 months
609	5 years
620	6 years
804	6 years
611	7 years
618	7 years
790	10 years
891	13 years

Data from: Machens, A, Ukkat, J, Brauckhoff, M, et al. *Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. J Intern Med* 2005; 257:50. Original Table 1 (p. 52).

Recommended age for prophylactic thyroidectomy

Level*	RET genotype (Mutation in codon)	Recommended timing of surgery
3	883, 918, 922	Before age 1 year
2	609, 611, 618, 620, 630, 634, 804	2 to 4 years
1	533, 666, 768, 790, 791, 891	Before age 6 years

* Level of malignancy.

Data from:

Machens, A, Ukkat, J, Brauckhoff, M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257:50. Original Table 2 (p. 52).

Skinner, MA, Moley, JA, Dilley, WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 2005; 353:1105.

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 und familiäres medulläres SD-Ca: Genotyp

- **Autosomal-dominanter Erbgang**
- **Genort: Chromosom 10, p11.2**
- **Punktmutation im RET- Proto-Onkogen**
- **MEN II a: extrazelluläre Domäne (Exons 10 – 11 und 13 – 14, Codon 609 - 634)**
- **MEN II b: intrazelluläre Domäne (Exons 15 – 16; Codon 918, 883)**
- **FMCT: Exons 10-11, Codon 618, 620 etc.**

Eigenschaften der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome (3)

❖ 3. Anaplastisches SD – karzinom

- Altersgipfel 70-80 Jahre, Rarität <50J
- Wachstum rasch, Ausbreitung in Nachbarorgane
- Absiedlung über Blut und Lymphe
- Kaum radikal zu operieren
- Keine Ansprechbarkeit auf Radiojod

Anaplastisches SD-Carcinom

- **Selten, 2 bis maximal 5 %**
- **Altersgipfel ~ 65 Jahre, selten > 50 J**
- **Schlechte Prognose, KH-bez. Mort. 100%**
- **Überlebenszeit meist < 1 J, selten >2 J**
- **20.-30% haben anamnestisch oder koexistent ein differenziertes SD-Ca**
- **Hypothese: Dedifferenzierung (Verlust von p53 suppr.-Gen, p16, BRAF-Mutation**

Anaplastisches SD-Carcinom

- **Klinik:**
- **Tumor bzw. Struma rasch wachsend**
- **Regionale Ausbreitung 90% bei Diagnose**
 - **Perithyreoid. Fett, Muskulatur, LK, Trachea, Larynx, Tonsillen, Ösophagus**
- **Fernmetastasen initial zwischen 15-50%**
 - **Lunge 90 %, Knochen 15 %, Hirn 5 %**

Anaplastisches SD-Carcinom

- **Diagnose:**
- **Klinik, Ultraschall, Zytologie**
- **Szinti:** kalt mit Tc,Jod, Anreicherung mit Gallium
- **Tg nicht erhöht außer bei koexistentem differenzierten Ca**
- **Rö: Thorax, Skelett**
- **CT**
- **Skelettszintigraphie**

Anaplastisches SD-Carcinom

- **Therapie:**
- **Chirurgie, wenn Tumor lokal begrenzt ohne Fernmetastasierung**
- **Chirurgie und Radiatio bei lokaler Bergrenzung**
- **Radiatio verlängert Überleben nicht bei fortgeschrittenen Stadien**
- **Chemotherapie: Paclitaxel hat höchste Ansprechrate bis 50%, aber meist kurz**

Schilddrüsentumoren

- **1. Gutartige (benigne) Tumoren**
 - A. Inaktive Adenome
 - B. Autonome Adenome
- **2. Bösartige (maligne) Tumoren**
 - A. Differenzierte Karzinome
 - Papilläre Schilddrüsenkarzinome
 - Follikuläre Karzinome
 - B. Undifferenzierte Karzinome
 - Anaplastische Karzinome
- **3. Karzinome der C-Zellen**
- **4. Metastasen**
- **5. Lymphome der Schilddrüse**

Primäres Lymphom der SD

- **Selten, < 2% der malignen SD-Tumoren**
- **Praktisch immer Non-Hodgkin-Lymphom**
- **Frauen 4 x häufiger als Männer**
- **Erkrankungsgipfel 65 – 75 Jahre**
- **Einzigster bekannter Risikofaktor:
Hashimoto-Thyreoiditis bei 50 % der Pat.**
- **Pathologie: überwiegend B-Zell ~ 60%
und Marginalzonen-Lymphome ~ 30%**

Primäres Lymphom der SD

- **Klinik:**
- **Rasch wachsende „Struma“**
- **Kompression von Trachea, Ösophagus, Halsvenen**
- **Schluckbeschwerden, Luftnot, Stridor**
- **Heiserkeit, Gesichtsschwellung, Schmerz**
- **Schilddrüse fest, hart, unverschieblich**
- **B-Symptomatik: Fieber, Schweiß, Gewicht**

Primäres Lymphom der SD

- **Diagnostik:**
- Keine spezifischen Laborabweichungen
- Szintigraphie: kalt
- US: inhomogen-echoarm, „Pseudozyste“
- Feinnadelpunktion, Zytologie
- FDG-PET: schwierig, da auch bei Hashimoto diffuser Uptake
- Diagnose oft bei Op wegen Struma

Primäres Lymphom der SD

- **Therapie:**
- **Chemotherapie wie bei anderen NHL, z.B. CHOP + Rituximab**
- **Bei lokal begrenztem Marginalzonen-L. gelegentlich nur Strahlentherapie**
- **Chirurgie ab Stadium II E nicht kurativ**
- **Komplette Remission in 85% von Patienten im Stadium I E und II E**

Primäres Lymphom der SD

- **Ann Arbor Stadieneinteilung von NHL**
- **I: 1 Lymphknotenregion oder 1 extralymphatisches Organ (I E)**
- **II: 2 oder mehr LK-Stationen auf 1 Seite des Zwerchfells oder mit extralymphat. Befall (II E)**
- **III: LK-Stationen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder mit extralymphatische Befall (III E)**
- **IV: Diffus disseminierte Befall von LK und extralymphatischen Organen**

Primäres Lymphom der SD

- **Chemotherapie von NH-Lymphomen:**
- **CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison**
- **Varianten:**
 - **CNOP: Mitoxantron ersetzt Doxorubicin**
 - **CHOPE: + Etoposid**
 - **CHOP-Bleo: + Bleomycin (Tag 1)**
 - **CHOP-R: + Rituximab**

Hashimoto-Thyreoiditis

- **Besonderheiten:**
- **Hashimoto-Enzephalopathie**
 - **Seltenes Syndrom assoziiert mit AIT**
 - **SREAT** (steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis)
 - **Non-vasculitic autoimmune meningoencephalitis**
 - **Klinik: subakute Bewußtseinsstörungen, Ohnmachten, Myokloni**
- **Schilddrüsen-Lymphome**
 - **50% der Patienten haben vorher chron. AIT**

Schilddrüsentumoren

- 1. Gutartige (benigne) Tumoren
 - A. Inaktive Adenome
 - B. Autonome Adenome
- 2. Bösartige (maligne) Tumoren
 - A. Differenzierte Karzinome
 - Papilläre Schilddrüsenkarzinome
 - Follikuläre Karzinome
 - B. Undifferenzierte Karzinome
 - Anaplastische Karzinome
- 3. Karzinome der C-Zellen
- 4. Metastasen
- 5. Lymphome der Schilddrüse

Ursachen von SD-Knoten

- **Benigne**
 - Multinodöse Struma
 - Zysten
 - Solitär, hämorrhagisch
 - Zystische Degenerationshöhlen
 - Follikuläre Adenome
 - Mikro, makrofollikulär
 - Hürthle-Zell-Adenome
 - Fokale Thyreoiditis de Quervain
- **Maligne**
 - Papilläres Carcinom
 - Follikuläres Ca.
 - Minimal invasiv
 - Invasiv
 - oxyphil
 - Medulläres SD-Ca
 - Anaplastisches SD-Ca
 - Primäres SD-Lymphom
 - **Metastasen**
 - **Mamma, Niere, Magen, Melanom etc.**

Diagnose von Schilddrüsenkarzinomen

- **Lage, Form, Größe, Struktur ?**
 - Befragen der Beschwerden
 - Sicht- und Tastbefund
 - Ultraschall (Sonographie)
 - Szintigraphie
 - Evtl. Röntgen der Luft-/Speiseröhre