

SCHILDDRÜSENKNOTEN UND -KARZINOME: EIN PLÄDOYER FÜR EINE RISIKOADAPTIERTE ABKLÄRUNG UND THERAPIE

Prof. Dr. med. Gudrun Neises, Prof. Dr. med. Stephan Haerle

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung von Schilddrüsenknoten haben sich stark verbessert. Ziel ist es, eine Überdiagnostik und -behandlung zu vermeiden. Bei Schilddrüsenkarzinomen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von grossem Wert. Das funktionierende Zusammenspiel der endokrinologischen, chirurgischen und nuklearmedizinischen Aspekte stellt für die Patient*innen einen entscheidenden Vorteil dar. Die posttherapeutische Hormonsubstitution gehört in erfahrene Hände.

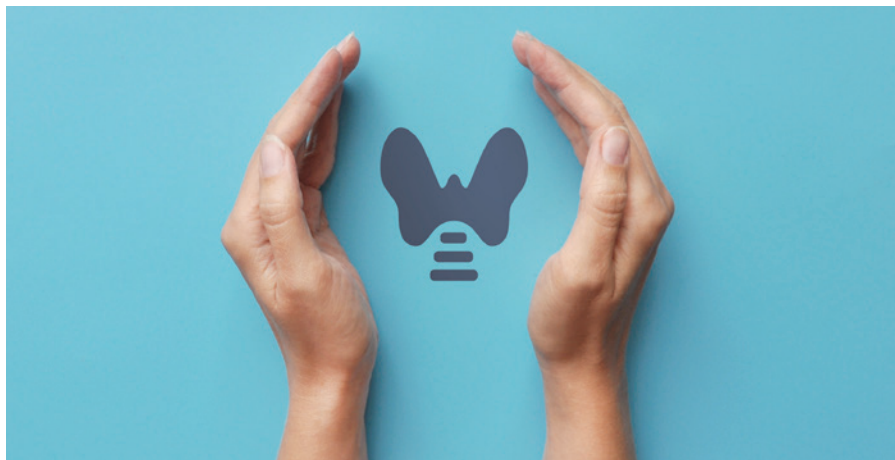
Überdiagnostik und Management von Low-Risk-Schilddrüsenkarzinomen

In den letzten dreissig Jahren haben sich die diagnostischen Möglichkeiten zur Bewertung von Schilddrüsenknoten im Hinblick auf eine Malignität erheblich verbessert. Verschiedene risikoadaptierte Stratifizierungssysteme ermöglichen eine gezielte Diagnostik und

Abklärung. Gleichzeitig führt die zunehmende Verfügbarkeit hochauflösender Bildgebungstechnologien sowie vermutlich auch eine tatsächliche Zunahme der Inzidenz differenzierter Schilddrüsentumore dazu, dass wir eine wachsende Zahl kleiner Schilddrüsenknoten mit niedrigem Risiko und fehlender klinischer Relevanz identifizieren und unnötig behandeln. In der Tat hat sich die Zahl der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome in den letzten Jahrzehnten verdreifacht – bei nahezu unveränderter Mortalitätsrate.

Die Daten deuten darauf hin, dass viele Karzinome lediglich durch intensivere Diagnostik entdeckt werden und zu Thyreoidektomien bei klinisch unbedeutenden Tumoren führen.

Man soll sich der Problematik der Überdiagnostik und Übertherapie von Low-Risk-Schilddrüsenkarzinomen bewusst sein. Die Prognose variiert je nach Art des Schilddrü-



senkarzinoms und erfordert ein jeweils unterschiedliches und risikoadaptiertes Vorgehen.

Risikoadaptierte Stratifizierungssysteme und weiterführende Diagnostik: Interdisziplinarität ist ein Muss!

Interdisziplinarität

Am Anfang einer jeden Abklärung hinsichtlich Schilddrüsenknoten steht die Anamnese, gefolgt von einer klinischen Untersuchung, laborchemischen Analyse, Hals- und Schilddrüsenultraschall mit allenfalls ergänzender weiterer Diagnostik. Allgemein gilt, dass ein Netzwerk von interdisziplinären Partner*innen hierbei von Vorteil ist. Involviert in solche Prozesse können sein: Hausärzt*innen, Endokrinolog*innen, Hals-Nasen-Ohrenärzt*innen, Radiolog*innen oder Nuklearmediziner*innen.

Risikofaktoren

In der Anamnese interessiert nebst den Symptomen einer allfälligen Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse vor allem, ob eine familiäre Disposition hinsichtlich eines Schilddrüsenmalignoms vorliegt. Weitere relevante Risikofaktoren sind die Dynamik des Knotenwachstums, Heiserkeit unklarer Genese, vorgängige Bestrahlung oder vorausgegangene maligne Erkrankungen. Auch das Vorliegen eines MEN-Typ-2-Syndroms (multiple endokrine Neoplasie Typ 2) kann für das Prozedere von entscheidender Bedeutung sein.

Prävalenz von Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinom

Die klinische Palpation der Schilddrüse erfolgt in einem nächsten Schritt. Generell gilt: 5 % aller Frauen und 1 % aller Männer in Regionen ohne Jodmangel weisen palpable Schilddrüsenknoten auf. Die Häufigkeit von sonografisch detektierten Schilddrüsenkno-

ten in derselben Gruppe liegt im Mittel bei Faktor 10-, also circa 50 % der Gesamtpopulation ($w > m$; ältere > jüngere). Schliesslich ergibt sich daraus eine Prävalenz von Karzinomen in Knoten von etwa 10 %.

Sonographie, ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion, Labor

Die Sonographie der Schilddrüsenknoten stellt einen wichtigen, wenn nicht den wichtigsten aller weiterführenden Abklärungsschritte dar. Ein sicherer Malignitätsausschluss ist mittels Sonographie nicht möglich. Allerdings erhärtet die Summe von sonographischen Kriterien den Malignitätsverdacht. Diverse Klassifizierungssysteme zur Risikostratifizierung der verschiedenen nationalen Fachgesellschaften stehen zur Verfügung und sollen angewendet werden. Mikrokalkifikationen, unscharf begrenzte Knotenränder, Hypoechogenität und zentrale vaskuläre Perfusionsmuster zählen zu den sonographischen Kriterien, die mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert sind.

Oft sind es mehrere einzelne Parameter, die die Weiterabklärung mittels ultraschallgesteuerter Feinnadelpunktion (USgFNP) rechtfertigen. Die Aussagekraft einer solchen Punktion steigt, je mehr Zellmaterial vorliegt, respektive je mehr Erfahrung die Untersucher*innen mitbringen. Deshalb ist der Anschluss an die entsprechenden Fachstellen bzw. das regelmässige Durchführen der Prozedur so wichtig. Verschiedene Klassifikationssysteme zur Risikostratifizierung stehen zur Verfügung – eine häufige Anwendung findet das Bethesda-Klassifikationssystem. Je nach Klassifikation oder Fragestellung werden seit geraumer Zeit auch zusätzliche molekulargenetische Abklärungen aus dem Punktat vorgenommen, zum Beispiel die BRAF-V600E-Mutation, die häu-

figste genetische Mutation beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Letztere ist assoziiert mit aggressiverem Verhalten und kann das weitere Vorgehen mitbeeinflussen.

Betreffend die Labordiagnostik im Zusammenhang mit Schilddrüsenknoten ist die Bestimmung des Hormonstatus (TSH, fT3/4) sinnvoll, allenfalls noch die Bestimmung der entsprechenden Autoantikörper wie TPO-AK oder TRAK. Eine Thyreoglobulinbestimmung ist erst nach kompletter Entfernung der Schilddrüse indiziert respektive wert- und sinnvoll. Die Calcitoninbestimmung als Screeningparameter ist nur bei bestimmten Fragestellungen angezeigt.

Chirurgische Behandlung

Steht die Indikation zur diagnostischen und therapeutischen Operation, stellt sich die Frage nach der Radikalität. Wie eingangs erwähnt, scheint eine gewisse Überversorgung vermeidbar. Die Operationsindikationsstellung ist mitunter der wichtigste therapeutische Schritt und soll entsprechend fundiert sein. Eine interdisziplinäre Absprache, zum Beispiel in einem Board oder unter erfahrenen Kolleg*innen, hilft. Prinzipiell soll das Risiko einer chirurgischen Komplikation gut abgewogen sein, nicht zuletzt auf die je nach Karzinomart bezogene sehr gute Prognose.

Am häufigsten kommen die gut differenzierten papillären Schilddrüsenkarzinome vor. Es ist in der Literatur bekannt, dass eine Hemithyreoidektomie bei gut differenzierten papillären Schilddrüsenkarzinomen ähnlich gute Outcomes aufweist wie die komplette Organentfernung. Dies mit deutlich weniger häufigen iatrogenen Recurrensverletzungen oder permanentem Hypoparathyreoidismus. Erst bei einer Tumorgröße > 2 cm Durchmesser steigt das Risiko von regionären und Fernmetastasen, sodass

Tumoren < 2 cm Durchmesser auch als Low-Risk-Tumoren eingestuft werden können. In einzelnen Leitlinien, wie derjenigen der American-Thyroid-Association (ATA), ist die Tumorgröße nicht näher als Risikofaktor definiert. Wiederum andere Guidelines definieren nodal-negative papilläre Mikrokarzinome ≤ 10 mm als Cut-off für die Hemithyreoidektomie.

Unabhängig davon, ob die entscheidende Tumorgröße als ≤ 10 mm oder als ≤ 20 mm definiert wird, scheint das Risiko für okkulte Metastasen bei gut differenzierten papillären Karzinomen in diesem Korridor sehr gering, sodass auf eine ipsilaterale prophylaktische Lymphknotenausräumung oder totale Thyreoidektomie beiderseits verzichtet werden kann. Multilokalität (> 4 Karzinomherde), Kapselinvasion, positiver BRAF-Status oder vaskuläre Infiltration sind histologische Parameter, die je nach Situation eine Komplettierungsthyreoidektomie +/- adjuvante Radiojodtherapie erfordern. Die anderen Karzinomformen wie follikuläre Karzinome, onkozytäre Karzinome etc. erfordern weitere Überlegungen zur Festlegung des definitiven Behandlungsprozederes.

Galt die Schilddrüsenchirurgie noch im letzten Jahrhundert als potenziell tödlicher Eingriff, so ist die (peri-)operative Sterberate heute kein Thema mehr und auch die operativen Komplikationen wie Blutung oder Recurrensverletzung sind in geübten Händen als sehr gering einzustufen. Moderne Ultraschallenergiegeräte, wie Scheren, reduzieren die Operationsdauer im Vergleich zu früher dramatisch. Auch postoperative Blutungen werden weniger wahrgenommen. Die Anwendung eines intraoperativen Nervenmonitorings gibt den Schilddrüsenchirurg*innen zusätzliche Sicherheit beim Auffinden und Schonen der Stimmnerven.

Weitere Behandlung und Nachsorge

Nach der (Teil-)Entfernung der Schilddrüse und histologischer Aufarbeitung stellt sich die Frage nach a) weiterer Behandlung, b) Hormonsubstitution oder c) Nachsorge.

a) Radiojodbehandlung

Je nach Histologie oder Vorhandensein einer genetischen Mutation, wie zum Beispiel BRAF V600E, ist eine adjuvante Radiojodbehandlung indiziert. Die verschiedenen Anbieter*innen einer solchen Behandlung handeln gemäss internen Richtlinien und in gemeinsamer Absprache mit den Operateur*innen und Endokrinolog*innen. Primär erfolgt die zusätzliche Behandlung unter endogener oder exogener Stimulation. Bei Hochrisikopatient*innen wird eine endogene Stimulation bevorzugt, das heisst die Patient*innen werden postoperativ nach totaler Thyreoidektomie nicht mit Hormonen substituiert. Diese Patient*innen erscheinen sozusagen ausgehungert zur adjuvanten Therapie. Die Aufklärung der Patient*innen, Planung und Begleitung in dieser Phase ist wichtig.

b) Postoperative Schilddrüsenhormonsubstitution bei Schilddrüsenkarzinom

Nach einer totalen Thyreoidektomie benötigen alle Patient*innen eine postoperative Schilddrüsenhormontherapie. Eine Evaluation der Schilddrüsenwerte (TSH, fT4) ist bei sämtlichen Patient*innen circa sechs bis zwölf Wochen postoperativ notwendig.

Dabei orientieren sich Beginn, Dosis, Art des Schilddrüsenhormons (Levothyroxin LT4 oder Liothyronin LT3) und TSH-Zielwerte an der Notwendigkeit einer Radiojoduntersuchung/-ablation und dem Progredienz-/Rezidivrisiko.

Bei Patient*innen mit Low-Risk-differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Wahrscheinlich-

keit eines Rezidivs < 5 %) kann die Therapie mit Schilddrüsenhormonen in der Regel unmittelbar postoperativ begonnen werden, da grundsätzlich auf eine Radiojoduntersuchung oder -ablation verzichtet werden kann. Bei Patient*innen mit intermediärem Risiko erfolgt zunächst eine individuelle Risikoabwägung.

Erfolgt nur eine Lobektomie ohne bzw. mit Isthmusektomie wird möglicherweise keine Substitution mit Levothyroxin gebraucht bzw. kann postoperativ mit einer Substitution abgewartet werden, sofern präoperativ keine relevante Hypothyreose bestand. Empfehlenswert ist jedoch eine Reevaluation der Substitutionsbedürftigkeit mit einer TSH-Kontrolle circa sechs Wochen postoperativ. Ein TSH-Wert zwischen 0,5 und 3 mU/L ist bei Status nach Lobektomie akzeptabel.

c) TSH-Suppressionstherapie bei differenzierten Karzinomen (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom)

Je nach Risikosituation und Ausmass der Chirurgie ist eine TSH-Suppression bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom erforderlich.

Durch die Suppression des TSH-Spiegels sollen Rezidive oder eine Progression bzw. das Wachstum residueller Schilddrüsenzellen oder Tumorzellen verhindert werden. Keinen Effekt von TSH auf das Tumorstadium zeigen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom.

Es ist allseits bekannt, dass das Thyreoid-stimulierende Hormon (TSH) eine bedeutende regulatorische Rolle beim Fortschreiten von Schilddrüsenkrebs spielt. Dabei ist jedoch das Zusammenspiel verschiedener Signalwege und Wechselwirkungen mit zahlreichen Faktoren komplex und bislang unklar. Darüber hinaus sind die Ergebnisse aus zahl-

reichen Studien zur postoperativen Prognose von Fällen mit differenziertem Schilddrüsenkrebs oft nicht vergleichbar und schwierig zu interpretieren.

In Anbetracht der unzureichenden Evidenz sollten bei der Entscheidung zur TSH-Suppressionstherapie mit einem TSH-Wert $< 0,1$ mIU/L Risiko und Nutzen einer möglichen Progredienz mit den Nebenwirkungen der exogenen subklinischen Hyperthyreose – ganz besonders im höheren Alter und bei Vorliegen von Begleiterkrankungen – abgewogen werden.

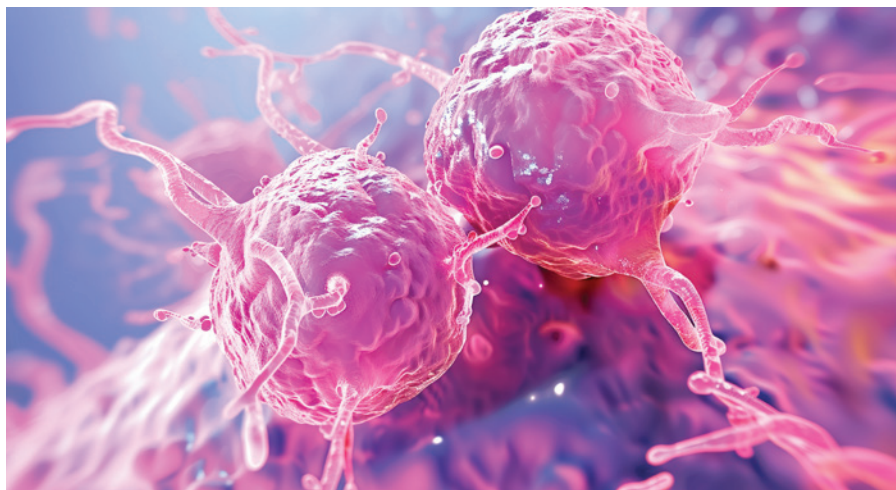
Negative Auswirkungen der TSH-Suppression sind Osteoporose, Knochenbrüche und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschliesslich Vorhofflimmern.

Unerwünschte Wirkungen einer Hormonsubstitution treten besonders bei Patienten mit einem TSH-Wert $< 0,1$ mIU/L signifikant häufiger auf. Bei Patienten mit TSH-Werten um $0,1$ mIU/L sind Folgeerscheinungen weniger zu beobachten.

Es sollte stets die niedrigst mögliche Dosis gewählt werden, die es erlaubt, den jeweiligen TSH-Zielbereich zu erreichen. Die TSH-Zielbereiche sind Empfehlungen. Diese müssen nicht exakt eingehalten werden, sofern die Patient*innen eine leicht abweichende

Dosierung besser vertragen. Die Anpassung der Schilddrüsenhormontherapie sollte nur in möglichst kleinen Dosisschritten und nicht zu häufig erfolgen.

Die Daten zeigen, dass bei Patient*innen mit niedrigem Rezidivrisiko eine LT4-suppressive Behandlung – nicht nachweisbarer TSH-Spiegel – nicht mit verringerter Krankheitsrückfallrate und krebserkrankter Mortalität assoziiert ist. Bei Patient*innen mit einem niedrigen Risiko soll daher auf eine TSH-Suppression verzichtet werden. Eine TSH-Suppression $< 0,1$ mIU/L wird nur bei Patient*innen mit einem höheren Rezidivrisiko ($> 20\%$) nach der Primärbehandlung empfohlen. Bei Patient*innen mit intermediärem Rezidivrisiko ($5\text{--}20\%$) sollte eine moderate TSH-Suppression ($0,1\text{--}0,5$ mIU/L) angestrebt werden. Das Ansprechen auf die initiale Therapie (Operation und Radiojodtherapie) ist von hoher Bedeutung für das individuelle Rezidivrisiko. Eine Neubewertung des anfänglichen Rezidivrisikos und des TSH-Zielbereiches im postoperativen Verlauf ist daher erlaubt und gewünscht. Die initiale postoperative Risikostratifizierung kann sich also ändern: Somit bleiben nicht alle Low-Risk-Patient*innen «low-risk» und umgekehrt verharren nicht alle High-Risk-Patient*innen in ihrem Hochrisikostatus.



Empfohlene TSH-Zielwerte – differenziert nach Risikoprofil und Therapiephase

Therapiephase	Risikoprofil / Ansprechen	TSH-Zielwert	
Initiale Therapiephase (OP ± RIT)	Sehr niedriges Risiko (Hemithyreoidektomie)	Im Normbereich	Keine Suppression
	Sehr niedriges Risiko (komplette Thyreoid-ektomie)	Im Normbereich	Keine Suppression
	Niedriges Risiko – ex- zellentes Ansprechen	0,5–2,0 µIU/l	Tg < 0,2 ng/ml
	Niedriges Risiko – in- komplettes Ansprechen	0,1–0,5 µIU/l	Tg ≥ 0,2 ng/ml
	Mittleres Risiko	0,1–0,5 µIU/l	
	Hohes Risiko	< 0,1 µIU/l	
Ab Response-Evaluation (6–12 Monate)	Exzellentes Ansprechen	0,5–2,0 mU/l	
	Gutes/akzeptables Ansprechen	0,1–0,5 mU/l	Unter Beachtung von Risikofaktoren
	Biochemisch unvoll- ständiges Ansprechen	0,1–0,5 mU/l	Unter Beachtung von Risikofaktoren
	Strukturell unvollstän- diges Ansprechen	< 0,1 mU/l	Unter Beachtung von Risikofaktoren

Operation (OP) und Radiojodtherapie (RIT)

d) Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollte sich zunächst an der initialen Risikoklassifikation orientieren. Im weiteren Verlauf ist sie abhängig vom Krankheitsverlauf, insbesondere vom Ansprechen auf die Initialtherapie, und sollte entsprechend angepasst werden.

Patient*innen mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen haben meist eine nicht verringerte Lebenserwartung. Da Lokalrezidive oder Fernmetastasen jedoch noch

nach vielen Jahren oder auch Jahrzehnten auftreten, sollte die Tumornachsorge für Patient*innen mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mindestens über zehn Jahre durchgeführt werden. In den ersten fünf Jahren der Nachsorge treten Lokalrezidive oder Fernmetastasen am häufigsten auf.

Die Nachsorge umfasst die Überprüfung und medikamentöse Einstellung der Schilddrüsenhormonsubstitution. Ebenso gehören zur Nachsorge unter anderem eine Sonographie der Schilddrüsenloge, der Halsweich-

teile/Lymphknoten, eine Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) und der Thyreoglobulin-Antikörper (TAK). Tg-Antikörper müssen immer mitbestimmt werden, da diese die Messung von Thyreoglobulin beeinträchtigen und auch prognostisch wichtig sein können.

Für Patient*innen nach kompletter Organentfernung gefolgt von einer Radiojodtherapie sind in der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (papillär und follikulär) die Ganzkörperszintigraphie und das stimulierte Thyreoglobulin zentrale Untersuchungen. Es werden so Restgewebe, Rezidive oder Metastasen frühzeitig detektiert. Die Ganzkörperszintigraphie dient der Visualisierung von jodaufnehmendem Restgewebe oder Metastasen. Die Durchführung erfolgt sechs bis zwölf Monate nach der Radiojodtherapie. In der Folge wird diese nicht mehr routinemässig vorgenommen.

Die TSH-Stimulation erfolgt durch den Entzug von Levothyroxin für vier Wochen oder die Gabe von rekombinantem humanem TSH (z. B. Thyrogen). Ein Thyreoglobulinwert < 1 unter Stimulation spricht für eine sehr gute Prognose. Bei Patient*innen nach totaler Thyreoidektomie ohne Radiojodtherapie fällt der unstimulierte Tg-Wert im Laufe der Nachsorgejahre häufig in den nicht messbaren Bereich und kann in diesen Fällen als zuverlässiger Indikator für eine unauffällige Nachsorge gewertet werden. Dennoch sollten sonographische Verlaufskontrollen vorgenommen werden. Das Thyreoglobulin ist bei Patient*innen nach Hemithyreoidektomie ein unzuverlässiger Verlaufssparameter. Jedoch können auch bei kleinen Karzinomen nach Lobektomie Rezidive auftreten. Daher sind wiederum regelmässige sonographische Nachsorgeuntersuchungen von hoher Bedeutung. In

den ersten fünf Jahren nach Operation und Radiojodtherapie sollte die Nachsorge halbjährlich erfolgen. Nachfolgend können die Nachsorgeintervalle auf zwölf Monate oder langfristig auf zwölf bis vierundzwanzig Monate verlängert werden.

Ausblick und Fazit

Keine pauschalen Therapieempfehlungen – ein individualisiertes, risikoadaptiertes Vorgehen ist sinnvoll und zeitgemäss!

Die Risikostratifizierung zur Detektion von Schilddrüsenkarzinomen in -knoten wird sich in Zukunft weiter verfeinern, sodass Hochrisikokarzinome besser von Niedrigrisikobehafteten Tumoren und benignen Knoten unterschieden werden können. Dies wird eine noch gezieltere Entscheidung zwischen operativer und konservativer Behandlung ermöglichen.

Die Behandlung und Nachsorge von Patient*innen besonders mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Statt eines einheitlichen Behandlungsansatzes für alle Patient*innen wird heute ein individualisiertes Vorgehen priorisiert.

Es gilt, eine Überbehandlung und eine belastende Nachsorge bei der Mehrheit der Patient*innen mit guter Prognose zu vermeiden. Ganz im Sinne von «weniger ist mehr» sind die Entwicklungen Ausdruck eines veränderten Managements insbesondere von Low-Risk-Schilddrüsenkarzinomen.

Wichtige Massnahmen können sein eine verbesserte Umsetzung der Behandlungsempfehlungen in die Praxis, zurückhaltende Nutzung von Radiojod, weniger und gezielte TSH-Suppressionstherapien, Anwendung weniger extensiver Operationen (z. B. Hemistatt totaler Thyreoidektomie) und eine aktive Überwachung (Active Surveillance).

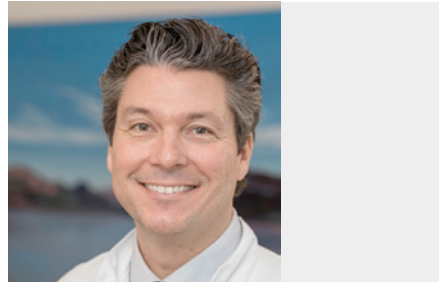


Prof. Dr. med. Gudrun Neises

Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie

Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, mit eigener Praxis in Luzern seit 2011. Mit über dreissig Jahren Erfahrung und zahlreichen wegweisenden Publikationen ist Prof. Dr. med. Gudrun Neises eine anerkannte Persönlichkeit in der Endokrinologie und Diabetologie. Sie arbeitet als Konsiliar- und Belegärztin an der Hirslanden Klinik St. Anna in Luzern.

Prof. Dr. med. Gudrun Neises
Praxis für Endokrinologie
und Diabetologie
Obergrundstrasse 109
6005 Luzern
041 552 05 06
endo-dia-care@hin.ch



Prof. Dr. med. Stephan Haerle

FMH Otorhinolaryngologie, spez. Hals- und Gesichtschirurgie

Prof. Dr. med. Stephan Haerle ist Gründer und Inhaber des Zentrums für Kopf-Hals-Chirurgie. Er ist ausgewiesener und international anerkannter Schild- und Nebenschilddrüsenchirurg mit hoher Fallzahl an der Hirslanden Klinik St. Anna in Luzern. Seine Tätigkeit umfasst daneben auch die Abklärung und Behandlung aller gut- und bösartigen Tumoren im ORL-Bereich.

Zentrum für Kopf-Hals-Chirurgie AG
Lützelmatstrasse 3
6006 Luzern
041 544 07 08
stephan.haerle@hin.ch