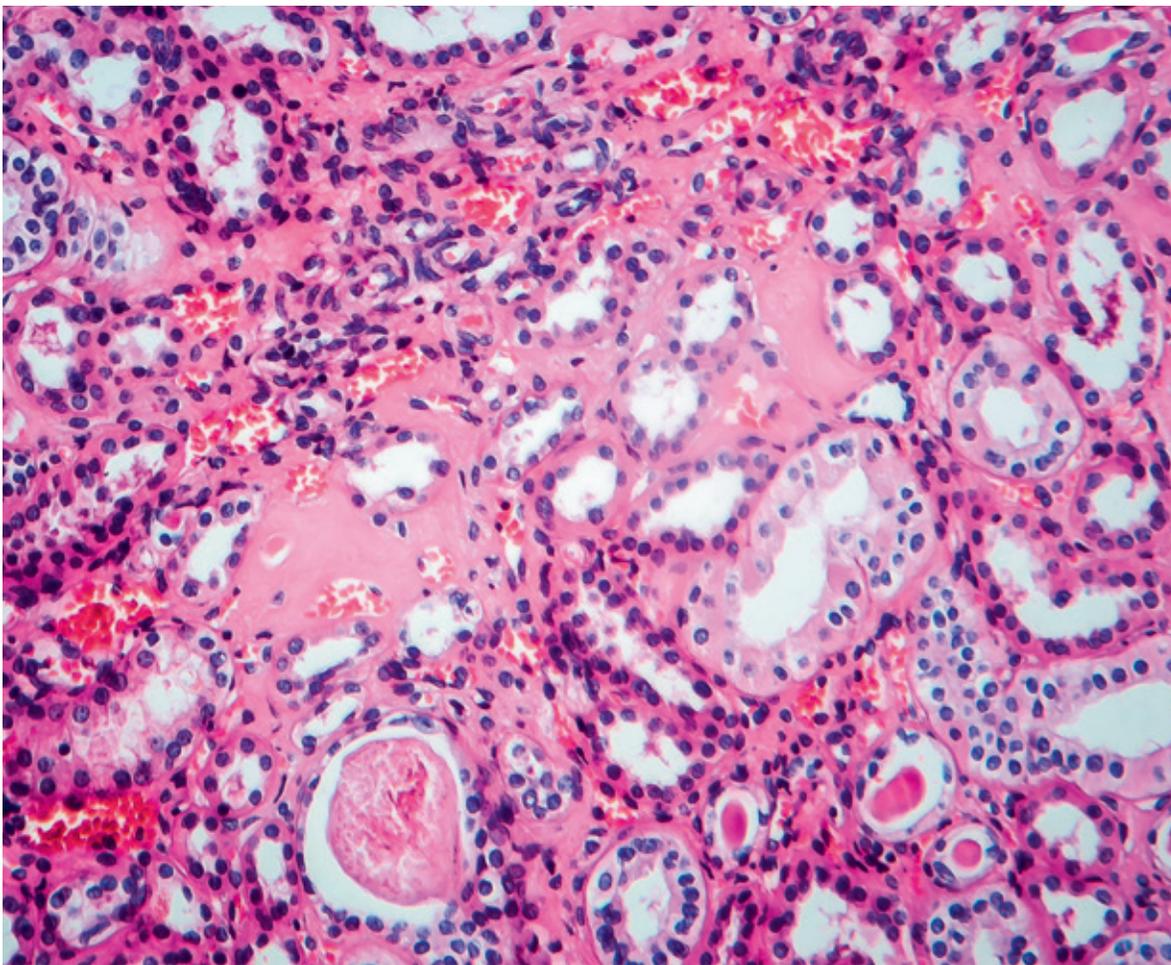


# THY

## DER AKTUELLE SCHILDDRÜSEN- REPORT

### Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC)

## Nicht alles für jeden: individuelles risikoadaptiertes Vorgehen



*Nicht jedes Schilddrüsenkarzinom ist gleich*

Die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen hat in den letzten Jahren stark zugenommen, was in Europa vor allem auf den vermehrten Nachweis kleiner papillärer Schilddrüsenkarzinome zurückzuführen ist. Eine komplette Schilddrüsenentfernung (Thyreoidektomie) ist nicht in allen Fällen notwendig – manchmal reicht es völlig aus, den Tumor einfach zu beobachten („Watch and Wait“) oder nur die halbe Schilddrüse zu entfernen (Hemithyreoidektomie). Die Chirurgische

Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) hat entsprechende Vorschläge für eine Leitlinie zur Initialtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms entwickelt.

85 bis 90 % aller Schilddrüsenkarzinome sind differenziert, wovon 85 bis 90 % papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC) sind. Die Prognose ist gut – 90 bis 95 % der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) können geheilt werden. Die

meisten Schilddrüsenkarzinome werden heute sonografisch entdeckt und der Ultraschall gibt bereits wertvolle, erste Hinweise zur Einschätzung, ob ein hier entdeckter Knoten benigne oder maligne ist (siehe auch Seite 5). Um bei Verdacht auf Malignität das seltene medulläre Schilddrüsenkarzinom auszuschließen, sollte im Vorfeld immer auch eine Calcitonin-Bestimmung erfolgen.

Fortsetzung auf S. 2

### Inhalt:

#### Nicht alles für jeden

Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC) 1–3

#### Forschungsarbeit zu Schilddrüsenhormon-Transporter

Basedow-Preis 2020 4

#### TI-RADS hilft bei der Beurteilung von Knoten

Benigne, suspekt oder maligne? 5

#### Individualisierte Konzepte mit neuen Therapieansätzen

Therapie des fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 6–7

#### Subakute Thyroiditis

Fallbericht 8

#### Sonderdruck und Leseempfehlung

kostenlos bestellen 8

Fortsetzung von S. 1

### Papilläres Mikrokarzinom (PMTC): Auch aktive Überwachung möglich?

Haben PTC eine Größe von < 1cm, spricht man von sogenannten Mikrokarzinomen. Beim papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse (PMTC) ist die Prognose exzellent, und ein Teil der Patienten wird nie Symptome entwickeln und hat eine normale Lebenserwartung, sagt Professor Dr. Peter Goretzki von der Berliner Charité im Gespräch mit der THY. Allerdings gibt es auch Ausnahmen. Nach einer japanischen Studie liegt bei unter 30-jährigen Patienten mit einem PMTC das Risiko für eine Krankheitsprogression immerhin bei 24 % und nimmt mit zunehmendem Alter ab. [1] Die CAEK empfiehlt daher als mögliche Behandlungsstrategie die aktive Überwachung mit regelmäßigen Kontrollen ausschließlich für das isolierte unifokale PMTC mit klassischer Zytologie (keine aggressiven Subtypen) bei über 30-jährigen Patienten ohne zusätzli-

che Schilddrüsenknoten und ohne Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. Operiert werden sollte jedoch bei einem Wachstum des Knotens (> 3 mm), neuen intrathyreoidalen Knoten und vergrößerten Lymphknoten.

### „Krebsdiagnose“ behutsam kommunizieren

Allerdings ist anders als in Japan in Deutschland die Zahl der Patienten mit kleinen Mikrokarzinomen sehr gering in ansonsten unauffälliger Schilddrüse, sodass nur wenige Patienten für eine aktive Überwachung infrage kommen, sagte Prof. Goretzki. Viel häufiger ist man hier mit der Situation konfrontiert, dass bei Patienten, die aufgrund von Struma oder Knoten an der Schilddrüse operiert wurden, im Nachhinein vom Pathologen ein PMTC festgestellt wurde. Wurde dieses bei einer Teilresektion bereits entfernt, besteht vorerst kein weiterer Handlungsbedarf. Die größte Heraus-

forderung in dieser Situation ist die behutsame Aufklärung des Patienten, dass zwar Krebs nachgewiesen wurde, aber nichts weiter unternommen werden muss. Werden hier nicht die richtigen Worte gefunden, hören die Betroffenen nur „Krebs“ und befürchten oft, die Ärzte wollen die Situation beschönigen. Auch durch die Mitteilung dieser Diagnose kann die Lebensqualität eingeschränkt werden. Hier fehlt es immer noch an Schulungen der Ärzte zur angemessenen, einfühlsamen Patientenkommunikation, beklagt Prof. Goretzki.

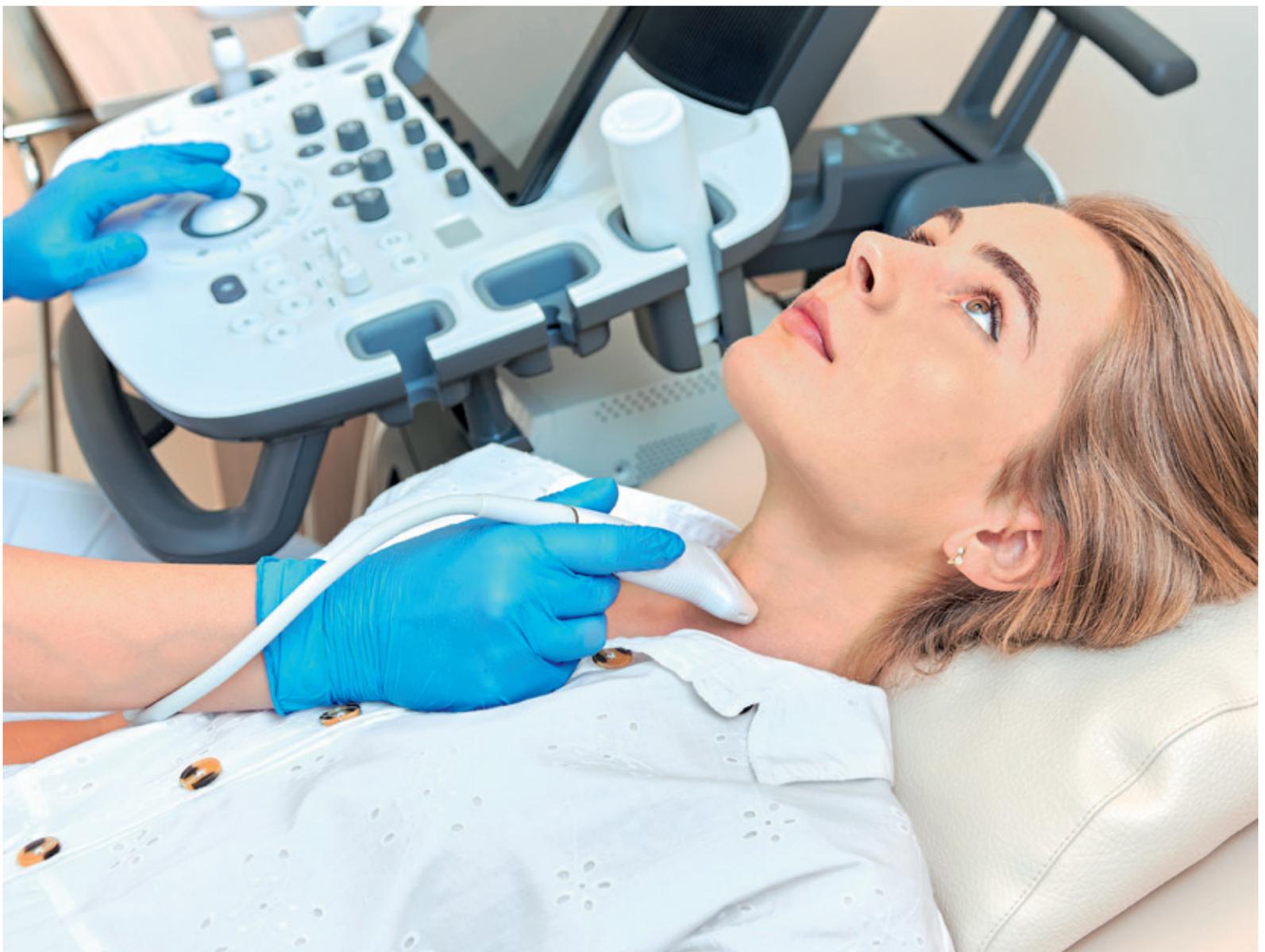
### In vielen Fällen reicht eine Hemithyreoidektomie

Auch bei den anderen Patienten mit PMTC muss nicht gleich die ganze Schilddrüse entfernt werden. Wenn bestimmte Voraussetzungen gegeben sind, kann eine Hemithyreoidektomie (halbseitige Schilddrüsenentfernung) ausreichen. Für den Patienten hat das den Vorteil, dass das Risiko für irre-

versible Schädigungen des N. recurrens geringer ist und auch ein bleibender Hypoparathyreoidismus durch Schädigung bzw. Entfernen der Nebenschilddrüse ausgeschlossen werden kann.

### Bei Risikofaktoren totale Thyreoidektomie

Allerdings sollte man vor der Entscheidung zur Hemithyreoidektomie die Art des Tumors und die Patientenvorgeschichte gut kennen. Infrage kommt die Hemithyreoidektomie beim PMTC nur, wenn Risikofaktoren wie aggressive Varianten, Multifokalität, Kapsel- oder Gefäßseinbruch, Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, Vorbestrahlung in der Kindheit oder familiäre Häufung fehlen. Als „aggressiv“ gelten diffus sklerosierende, säulenzellartige, hufeisenförmige und hochzellige Varianten. Bei Nachweis solcher Risikofaktoren wird auch beim Mikrokarzinom zur totalen Thyreoidektomie geraten, solange keine Kon-



Die Sonografie gibt bei Knoten wertvolle Hinweise zur Dignitätsbeurteilung

traindikationen bestehen. Das gilt unabhängig von der Größe auch beim Nachweis von Metastasen. Auch die Indikation zur Radiojodtherapie wird heute risikoadaptiert gestellt.

Die histologische Diagnose kann in vielen Fällen schon während der Operation im Schnellschnittverfahren gestellt werden, sodass dann bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren die anfänglich geplante Hemithyreoidektomie auf die Entfernung der gesamten Schilddrüse ausgeweitet werden kann.

#### Auch größere PTC risikoadaptiert behandeln

Wie ist es beim PTC > 1 cm? Handelt es sich um einen unifokalen Tumor < 4 cm ohne extrathyreoidales Wachstum, ohne Lymphknotenmetastasen oder weitere Risikofaktoren, ist der Nutzen einer Thyreoidektomie hinsichtlich eines längeren Gesamtüberlebens nicht sicher belegt, sodass auch hier im Prinzip die gleichen Faktoren zur Entscheidung für eine Hemithyreoidektomie angewandt werden können wie beim PMTC. Eine prophylaktische Kompartimentresektion der Lymphknoten sollte beim PTC > 1 cm auch nur bei Risikofaktoren und bei entsprechender Expertise des Operateurs erfolgen. Verdächtige laterale Lymphknoten lassen sich oft schon im Ultraschall erkennen, zentrale Lymphknotenmetastasen meist erst intraoperativ. Schwierig kann die Beurteilung bei einer Hashimoto-Thyreoiditis sein, da die Lymphknoten hier oft primär vergrößert sind und nur histologisch gegenüber metastatisch befallenen Lymphknoten abzugrenzen sind.

#### Auch Indikation zur Radiojodtherapie risikoadaptiert

Wie beim PMTC gilt auch für das größere PTC, dass die Indikation zur Radiojodtherapie heute risikoadaptiert gestellt wird. Empfohlen wird die Radiojodtherapie bei einer Histologie mit Hinweis auf gefährliche Varianten des PTC, Größe des Tumors über 2 cm, Infiltration der Schilddrüsenkapsel (T3), PTC mit multiplen PMTC, alle PTC mit Lymphknotenmetastasen (N1) und alle mit Fernmetastasen (M1), ggf. PTC mit erhöhtem Proliferationsindex (Ki-67) über 2 % Prozent aller erfasster Zellen und einem Alter der Patienten über 45 bzw. 55 Jahre etc. ...

Die Entscheidung, eine Komplementierungsoperation nach Hemithyreoidektomie durchzuführen, wird von den gleichen Risikofaktoren abhängig gemacht, wie die Indikation zur voll-

### Dynamische Risikostratifizierung

Komplettes Ansprechen	Intermediäres Ansprechen	Inkomplettes Ansprechen (biochemisch oder strukturell)
Alle Kriterien	Mind. 1 Kriterium	Mind. 1 Kriterium
Tg suppr. + stimuliert < 1 µg/l	weder A noch B	Tg suppr. ≥ 1 µg/l oder stimuliert ≥ 10 µg/l ansteigende Tg-Werte
unauffälliger US	unspezifisch, LK stabil < 1 cm	Lokalrezidiv
unauffällige weitere Bildgebung (kein 131 I-Uptake)	unspezif. Veränderungen in weiterer Bildgebung	Lokalrezidiv und/oder Metastasen in der Bildgebung
<b>Sehr niedriges Risiko</b>	<b>Intermediäres Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>

Haugen et al. Revised ATA Guidelines Thyroid Cancer. Thyroid 2016

ständigen Thyreoidektomie bei Erstoperation. Größere operative Schwierigkeiten sind hierbei nicht zu erwarten, da die Voroperation nur auf der anderen Seite der Schilddrüse erfolgte.

#### TSH-Suppression nur bei High-Risk-Tumoren

Ob und wie viel L-Thyroxin Patienten nach einer Hemithyreoidektomie benötigen, lässt sich meist schon anhand der nuklearmedizinischen Voruntersuchungen abschätzen. Fast 50% der Patienten mit halber Schilddrüse benötigen nach der Erfahrung von Prof. Goretzki zumindest für einige Jahre eine Substitution von Schilddrüsenhormon, eine Substitution von Jod brauchen fast alle Patienten.

Nach totaler Thyreoidektomie sind die Patienten lebenslang auf die Substitution von Schilddrüsenhormon angewiesen. Eine hoch dosierte L-Thyroxin-Therapie mit TSH-Suppression wird heute aber nur noch bei High-Risk-Tumoren empfohlen, um Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen oder Osteoporose zu vermeiden.

#### Follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind seltener als früher gedacht

Bei der Beurteilung des deutlich selteneren follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) hat sich in den letzten Jahrzehnten einiges geändert. Von Tumoren, die in den 60iger Jahren noch eindeutig als FTC klassifiziert wurden, würde bei heutiger Reevaluation nur noch weniger als die Hälfte als FTC eingestuft werden – die anderen zumeist als PTC mit follikulärem

Muster oder als follikuläre Adenome oder seltener als wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinome. [2] Die nichtinvasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP) wird heute gar nicht mehr als Karzinom angesehen – die belastende Diagnose und ggf. eine Übertherapie kann man dem Patienten ersparen.

#### Angioinvasion beim FTC entscheidend

Auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC) ist heute ein risikoadaptiertes abgestuftes Vorgehen indiziert. Das minimalinvasive FTC hat unabhängig von der Tumorgöße eine sehr gute Prognose, sodass hier die Durchführung einer routinemäßigen primären oder sekundären totalen Thyreoidektomie nicht erforderlich ist. Sobald histopathologisch eine Angioinvasion nachgewiesen wurde, sollte dagegen unabhängig von der Zahl der Gefäßeinbrüche und der Größe immer eine komplette Thyreoidektomie mit anschließender Radiojodtherapie erfolgen. Da die Untersuchung auf Gefäßeinbrüche des Schilddrüsentumors nicht im Schnellschnitt, sondern nur im gesamten Operationspräparat möglich ist, muss die Hemithyreoidektomie ggf. komplementiert werden.

Die neuen, in Arbeit befindlichen Empfehlungen (Guidelines) machen deutlich, dass dem Pathologen im interdisziplinären Team in Zukunft eine immer größere Bedeutung zukommt. Viele der oben genannten Risikofaktoren können nur histopathologisch und in der Gesamtschau beurteilt werden.

#### Nachsorge als dynamische Risikoabschätzung

Wichtig ist die Langzeitnachsorge, die heute als individuelle „dynamische“ Risikoabschätzung verstanden wird. Neun bis 12 Monate nach Ersttherapie sollte eine erste Bestandsaufnahme erfolgen, bei der praktisch der „Reset-Button“ gedrückt werden kann, erklärt Frau Prof. Dr. Dagmar Führer-Sakel vom Universitätsklinikum Essen auf der Online-Veranstaltung „Update Schilddrüse“. Hier lässt sich anhand von Thyreoglobulin n-(Tg-) Spiegel, Sonografie und weiterer Bildgebung erkennen, ob ein inkomplettes, intermediäres oder komplettes Ansprechen vorliegt (siehe Abbildung). Weitere Therapieschritte und Nachsorgekonzepte erfolgen abhängig von den jeweiligen Befunden im Follow-up.

#### Referenzen:

1. Miyauchi A et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery* (2018);163(1):48-52.
2. Cipriani NA et al.; Follicular Thyroid carcinoma: how have histological diagnoses changed in last half century and what are the prognostic implications? *Thyroid* (2015); 25 (11): 209-16.

#### Quellen:

1. „Schilddrüsen-Update“ - Online-Fortbildung vom 5. Juni 2020.
2. Gespräch mit Prof. Dr. Peter Goretzki, Charité Berlin.

Von Basedow-Preis 2020 geht an junge Nachwuchsforscherin

## Forschungsarbeit zu Schilddrüsenhormon-Transporter ausgezeichnet

Mit dem jährlich von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie verliehenen Von Basedow-Preis wurde in diesem Jahr die 26-jährige Medizinstudentin Nina-Maria Wilpert ausgezeichnet. Den mit 5.000 Euro dotierten Preis erhielt die Nachwuchsforscherin für ihre Arbeit zum Schilddrüsenhormon-Transporter MCT8 (Monocarboxylat-Transporter 8), dessen Funktionseinschränkungen zu schweren neurologischen Entwicklungsstörungen führen.

Seltene neurologische Erkrankungen im Kindesalter sind ein besonderer Interessenschwerpunkt von Frau Wilpert. Sie plant, in der Neuropädiatrie weiter zu forschen und zu promovieren. Eine seltene genetische Erkrankung ist auch das Allan-Herndon-Dudley-Syndrom (AHDS), das 1944 erstmals beschrieben wurde und mit ausgeprägten intellektuellen und psychomotorischen Defiziten einhergeht. „Die meisten der betroffenen Kinder werden niemals sprechen oder laufen können“, sagte die Preisträgerin im Gespräch mit der THY.

### Beim Allan-Herndon-Dudley-Syndrom ist MCT8 defekt

Die eigentliche Ursache der X-chromosomal vererbten Erkrankung blieb lange im Dunkeln. Erst in jüngster Zeit konnte man nachweisen, dass dem AHDS verschiedene Mutationen zugrunde liegen, die zu einer isolierten Funktionsstörung des MCT8 führen. Entgegen der früheren Annahme, dass Schilddrüsenhormone in das Zielgewebe diffundieren, weiß man heute, dass dafür verschiedene spezifische Transporter notwendig sind. Sind solche Transporter, wie z. B. MCT8, defekt, können Schilddrüsenhormone trotz extrem hoher T3-Spiegel im Blut nicht in die entsprechenden Zielzellen gelangen. Beim Neugeborenen-Screening auf angeborene Hypothyreose würden diese Patienten nicht auffallen, da der postnatal gemessene TSH-Wert hoch-normal ist. Die Dunkelziffer an AHDS könnte daher höher sein als bisher angenommen.

### MCT8-Expression mit Antikörpern sichtbar machen

Beim MCT8-Defekt ist die Aufnahme von Schilddrüsenhormonen in das Gehirn und in neuronale Strukturen

gestört, was offensichtlich die neuro-motorische Entwicklung und Funktion beeinträchtigt. Bisher existieren keine therapeutischen Optionen, die die neurologischen Schäden (Störungen) der Patienten relevant verbessern. Um den Schilddrüsenhormon-Transportdefekt genauer zu lokalisieren, ging Frau Wilpert in ihrer Forschungsarbeit der Frage nach, in welchen Gehirnregionen und -strukturen und vor allem auch in welchem Zeitfenster der frühkindlichen Entwicklung MCT8 exprimiert wird. Dazu nutzte sie hochspezifische Antikörper, mit denen die Verteilung der MCT8-Expression in den verschiedenen Geweben mittels Immunfluoreszenz dargestellt werden konnten.

### MCT8-Expression im Gehirn vor allem in früher Postnatalzeit

Im Mausmodell zeigte sich, dass MCT8 in der frühen postnatalen Zeit

vor allem in den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke und in Neuronen in verschiedenen Hirnbereichen exprimiert wird. Mit zunehmendem Alter der Tiere nimmt die neuronale MCT8-Expression offensichtlich stark ab und ist vorrangig in den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke präsent. Auch im Hirngewebe erwachsener verstorbener Menschen zeigte sich die MCT8-Expression nur im Bereich der Blut-Hirn-Schranke.

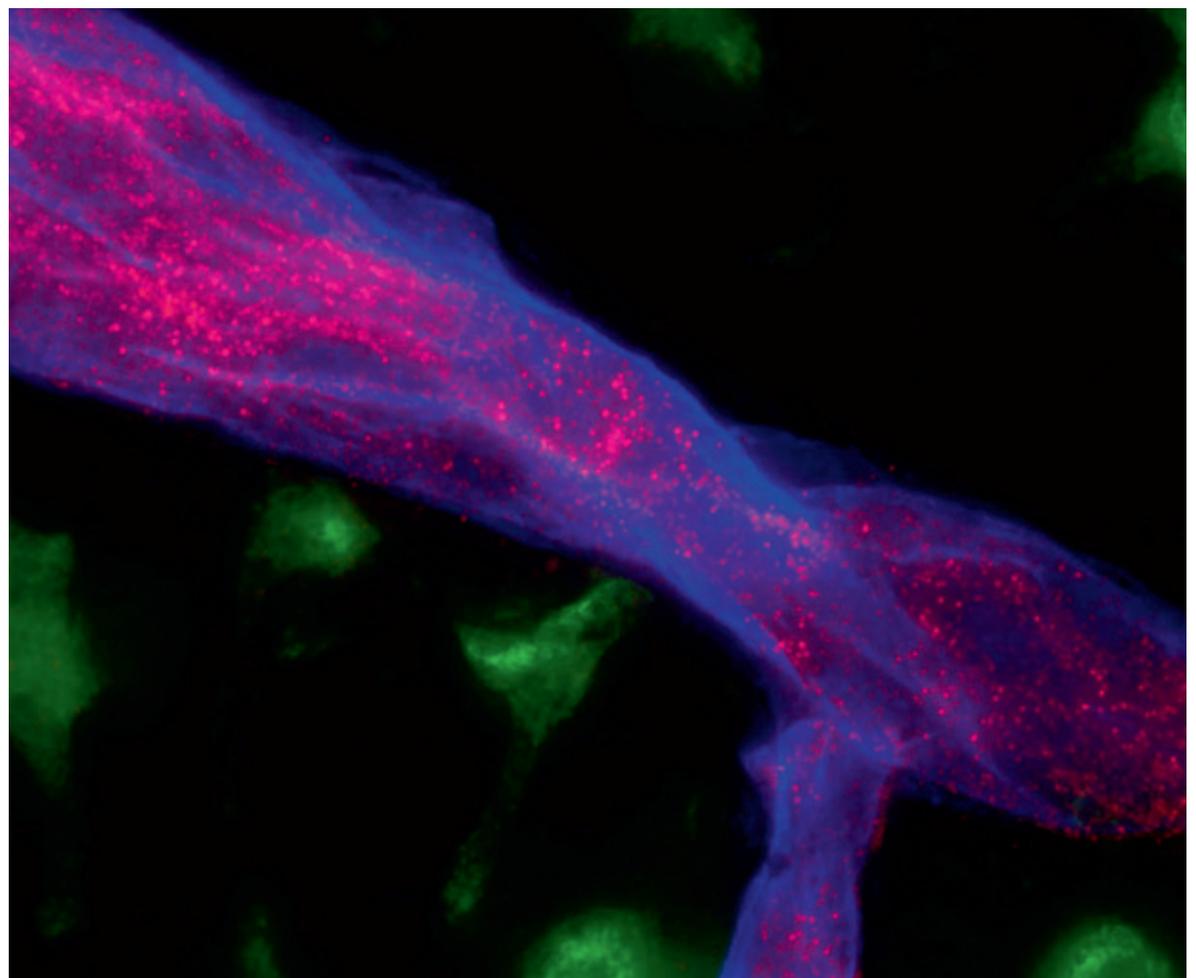
Diese Ergebnisse könnten auch von therapeutischem Interesse sein. Möglicherweise existiert in der humanen Situation ein „Window of opportunity“, in dem bei sehr jungen Kindern mit AHDS durch die Gabe MCT8-unabhängiger Schilddrüsenhormon-Analoga die neurologische Entwicklungsstörung noch aufgehoben werden könnte. Dies soll in einer internationalen Multicenterstudie mit

dem Schilddrüsenhormonanalogen TRIAC (3,5,3' TRIiodothyreoAcetat - D-Thyroxin mit entsprechender peripherer Wirkung) bei unter 2,5-jährigen Kindern getestet werden.

Die Forschungsarbeit der Preisträgerin wurde unter dem Titel „Spatiotemporal Changes of Cerebral Monocarboxylase Transporter 8 Expression“ in dem renommierten Fachjournal „Thyroid“ publiziert. [1]

### Referenzen:

1. Wilpert NM et al.; Spatiotemporal Changes of Cerebral Monocarboxylase Transporter 8 Expression; Thyroid (2020); doi: 10.1089/thy.2019.0544.



Wilpert NM et al.; Spatiotemporal Changes of Cerebral Monocarboxylase Transporter 8 Expression; Thyroid (2020); doi: 10.1089/thy.2019.0544.

## Benigne, suspekt oder maligne?

# TI-RADS hilft bei der Beurteilung von Knoten

Bei der Unterscheidung zwischen eindeutig gutartigen und potenziell oder sicher malignen Schilddrüsenknoten können standardisierte Befundungskriterien wie TI-RADS (Thyroid Imaging-Reporting and Data System) einen wertvollen Beitrag leisten. Unnötige Feinnadelpunktionen oder gar Operationen können dadurch vermieden werden.

Binnenmusters beurteilt werden, da z. B. follikuläre Karzinome häufig eine gemischte Echostruktur aufweisen.

### Randbegrenzung:

Eine glatte reguläre Begrenzung (siehe Abb. S. E5 2b) sowie ein dünner, gleichmäßiger, echoarmer Halo (v. a. in Kombination mit isoechogener Binnenstruktur) sprechen für Benig-



Standardisierte Ultraschallkriterien helfen bei der Beurteilung von Knoten

Nach Erstvorstellung von TI-RADS im Jahr 2009 wurden inzwischen von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften eigene Klassifikationssysteme entwickelt und validiert. Allen gemeinsam ist:

- Die Einteilung in mehrere Risikogruppen mit steigender prozentualer Wahrscheinlichkeit der Malignität
- Die Zuordnung in die Risikogruppen auf Grundlage mehrerer sonographischer Kriterien oder Befundmuster
- Die relevanten Kriterien umfassen mindestens Randbegrenzung, Echogenität und Mikrokalzifikation.
- Blande Zysten (siehe Abb. E4 1 a) und spongiforme Knoten werden regelhaft als sicher benigne klassifiziert.

Folgende Kriterien gehen in die Beurteilung der Knoten ein:

### Echogenität:

Unterschieden werden echoreiche (echoreicher als das gesunde Schilddrüsengewebe), isoechogene (entspricht dem gesunden Schilddrüsengewebe), echoarme und deutlich echoarme (echoärmer als die ventrale Halsmuskulatur) Knoten. Grundsätzlich gilt: je echoärmer, umso suspekter. Zusätzlich sollte die Homogenität des

Knötens, wobei Halos aber zum Teil auch bei Karzinomen gefunden werden. Eine unscharfe Abgrenzung ist allein genommen noch kein Malignitätskriterium – deutliche Hinweise für Malignität geben jedoch lobulierte/spikuliert Begrenzungen oder ein extrathyreoidales Wachstum (siehe Abb. E5 2 c)

### Komposition

Hierbei wird beurteilt, ob der Knoten vollständig oder überwiegend zystisch oder solide ist. Je größer der solide Anteil ist, umso höher die Malignitätswahrscheinlichkeit, wobei ein peripherer, saumartiger solider Anteil mit gleichmäßiger Verteilung eher für Benignität spricht. Vollständig zystische Knoten (Abb. E4 1a) sind zuverlässig benigne.

### Kalzifikationen (echoreiche Foci)

Mikrokalzifikationen sind ein starker Hinweis für Malignität (Abb. Seite E8, c, d) – Makrokalzifikationen dagegen nicht. Kalzifikationen um den Rand sind vor allem dann suspekt, wenn sie unterbrochen sind und/oder mit einem echoarmen Halo um den Knoten einhergehen. Echoreiche Foci mit kometenschweifartigem Artefakt innerhalb zystischer Komponenten sind ein Zeichen für Benignität.

## Befundungsschema nach ACR-TI-RADS:

### Komposition (1 wählen)

(nahezu) vollständig zystisch:	0 Punkte
Spongiform:	0 Punkte
Gemischt zystisch-solide (> 50% solide):	1 Punkt
(nahezu) vollständig solide:	2 Punkte

### Echogenität (1 wählen)

Echofrei:	0 Punkte
Echoreich oder isoechogen:	1 Punkt
Echoarm:	2 Punkte
Deutlich echoarm:	3 Punkte

### Form (1 wählen)

Wider-than-tall:	0 Punkte
Taller-than-wide:	3 Punkte

### Randbegrenzung (1 wählen)

Glatt begrenzt:	0 Punkte
Unscharf abgrenzbar:	0 Punkte
Lobuliert/irregulär:	2 Punkte
Extrathyreoidale Ausbreitung:	3 Punkte

### Echogene Foci (alle zutreffenden)

Keine oder Kolloid:	0 Punkte
Makrokalzifikation:	1 Punkt
Randkalzifikation:	2 Punkte
Mikrokalzifikation:	3 Punkte

### Punktesumme

0 Punkte
2 Punkte
3 Punkte
4–6 Punkte
≥ 7 Punkte

### TI-RADS-Level

TR1 (benigne)
TR2 (nicht verdächtig)
TR3 (gering verdächtig)
TR4 (mittelstark verdächtig)
TR5 (hochgradig verdächtig)

Quelle: Abbildung nach Tessler et al.: ACR TI-RADS: White Paper of the ACR TI-RADS Committee, Journal of the American College of Radiology 2017, 14, 587–595

### Form:

Knoten, die höher sind als breit („taller than wide“ - gemessen in der Transversalebene) sind immer malignitätsverdächtig.

Die höchste diagnostische Genauigkeit weist die TI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology (ACR (American College of Radiology)-TI-RADS) auf, für die auch eine Reduktion unnötiger Feinnadelpunktionen gut belegt ist (siehe Kasten).

Wenn Sie tiefer in das Thema einsteigen wollen, können Sie diese Arbeit als kostenlosen Sonderdruck bestellen.

Quelle: Julian M.M. Rogasch et al; TI-RADS und andere sonographische Klassifikationssysteme für Schilddrüsenknoten; Radiopraxis 2020; E1–E13.

## Therapie des fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

# Individualisierte Konzepte mit neuen Therapieansätzen

Das fortgeschrittene differenzierte Schilddrüsenkarzinom erfordert individuelle Therapiekonzepte bei einem oft über viele Jahre andauernden Verlauf bei relativ guter Lebensqualität. Auch wenn der Tumor radiojodrefraktär geworden ist, stehen heute noch weitere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) wie das papilläre (PTC) oder follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) machen etwa 90 % der bösar-

tigen Tumore der Schilddrüse aus. Auch wenn die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) in den letzten zehn Jahren weltweit zugenommen hat, ist der Anteil der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen mit unter 10 % gering und die Mortalität niedrig.[1]

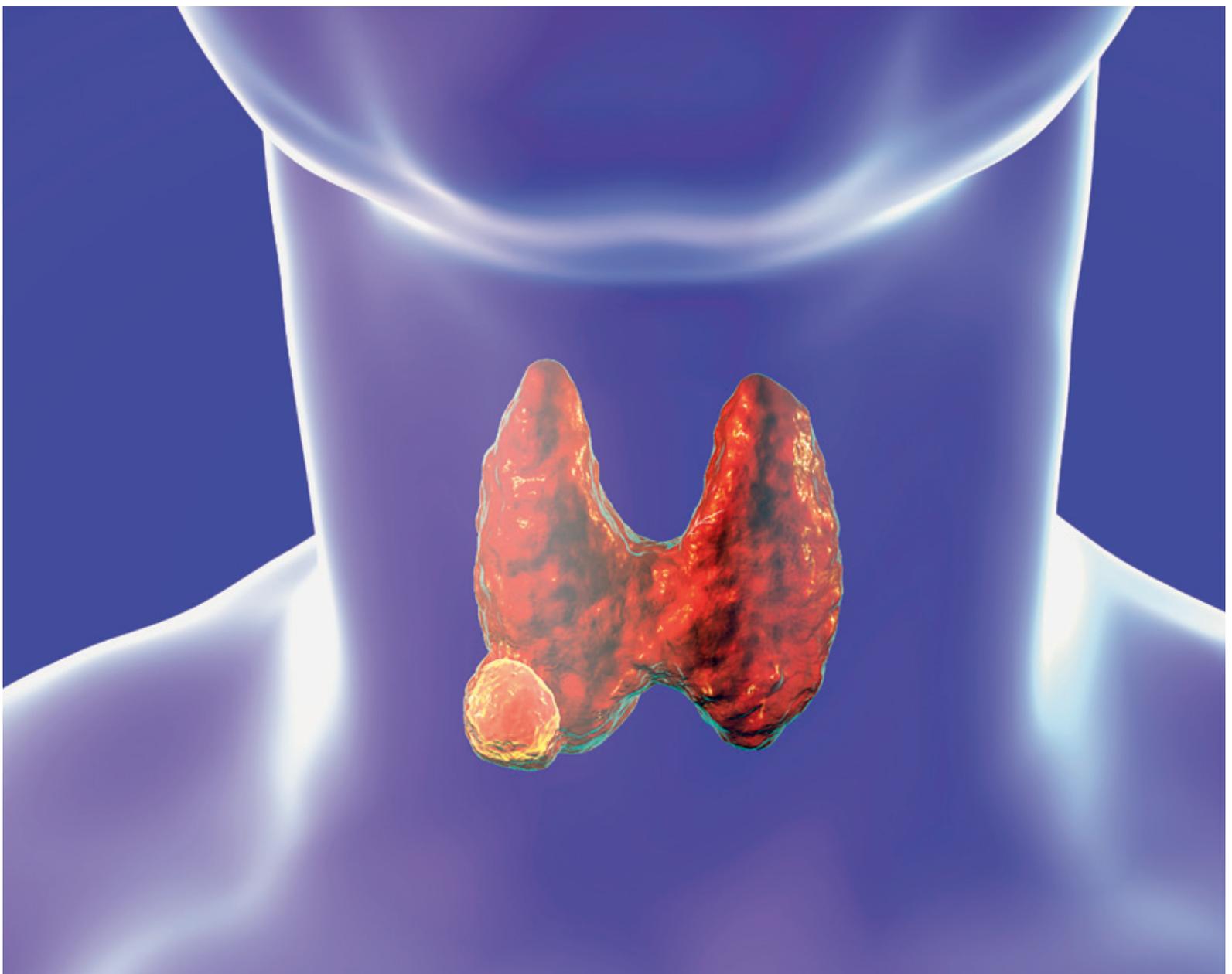
Bei einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist die Standardtherapie nach der Thyreoidektomie mit nachfolgender Radiojodtherapie eine lebenslange TSH-sup-

pressive L-Thyroxin-Substitution. Bei Fernmetastasen werden zusätzliche lokale Therapieoptionen, wie Chirurgie, stereotaktische Radiatio, Thermoablation, Chemo- oder Radioembolisation, im interdisziplinären Tumorboard diskutiert. Ebenso kann die Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossären Metastasen in Betracht gezogen werden. Solange Metastasen eine Radiojodspeicherung aufweisen, ist die Radiojodtherapie auch hier die Therapie der Wahl.

Bei etwa zwei Dritteln der DTC-Patienten mit Fernmetastasen kommt es im Verlauf zu einem Verlust der Radiojodspeicherfähigkeit – der Tumor wird radiojodrefraktär und eine weitere Radiojodtherapie ist nicht mehr sinnvoll.

### Fähigkeit des Tumors zur Radiojodspeicherung wieder herstellen

Inzwischen weiß man, dass die Radiojodrefraktärität auf molekularer Ebene auf den Verlust der Expression des



Beim jodrefraktären Karzinom können heute zielgerichtete Substanzen eingesetzt werden

Natrium-Jodid-Symporters (NIS) und eine defekte Verankerung von NIS zurückzuführen ist, erklärt Prof. Dr. Christine Spitzweg vom Interdisziplinären Schilddrüsenzentrum am Klinikum der Universität München auf dem Henning Schilddrüsen Symposium 2019 in Heidelberg. Das zunehmende Wissen um die molekularen Mechanismen hat auch zu neuen Therapieansätzen geführt, mit denen versucht wird, die Fähigkeit zur Radiojod-speicherung wiederherzustellen. Die Aktivierung des MAPK-Signaltransduktionsweges (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) – häufig durch Treiber Mutationen wie die BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation (PTC) oder RAS-Mutationen (PTC und FTC) – stellt hierbei einen wichtigen Ansatzpunkt dar. Prof. Spitzweg stellte dazu eine Pilotstudie mit dem MEK1/2-Inhibitor Selumetinib vor. Von 20 behandelten Patienten zeigten hier 12 Patienten eine signifikante Steigerung der Radiojodaufnahme in den Metastasen, die bei 8 von ihnen einen therapeutischen Mehrwert hatten. Bei 5 der 8 mit Radiojod behandelten Patienten konnte eine partielle Remission und bei 3 eine Tumorstabilisierung erreicht werden.

Wenig effektiv war die MEK1/2-Inhibition bei Patienten mit PTC und BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation. Bei diesen Patienten konnte mit dem beim malignen Malignom zugelassenen BRAF-Inhibitor Dabrafenib in 60 % eine Reinduktion der Radiojodaufnahmefähigkeit erreicht werden. Ähnliches wurde auch für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib gezeigt. Beide Substanzen können bereits im Rahmen eines individuellen Heilversuches beim BRAF-positiven radiojodrefraktären PTC eingesetzt werden. Insgesamt bietet eine erfolgreiche Induktionstherapie die Chance, den Patienten wieder mit der vergleichsweise nebenwirkungsarmen Radiojodtherapie zu behandeln.

Kommt eine Induktionstherapie nicht infrage oder war nicht erfolgreich, hat man noch einige Pfeile im Köcher. Bei asymptomatischer Erkrankung kann aber auch erst einmal unter aktiver Überwachung abgewartet werden, bis es zu einem Progress oder Symptomen kommt.

### Sorafenib und Lenvatinib als zugelassene Therapien

Zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen DTC sind bisher die beiden oralen Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib und Lenvatinib als Dauertherapie. Für beide Substanzen wurde

eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Ausnahme war hier die Subgruppe der über 65-Jährigen unter Lenvatinib, bei denen ein Überlebensvorteil gezeigt wurde. Problematisch ist das Nebenwirkungsprofil der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (siehe Kasten 1), das häufiger zur Dosisreduktion, Therapiepausen oder auch zum Therapieabbruch zwingt. Lenvatinib scheint insgesamt etwas effektiver zu sein als Sorafenib und wird in den NCCN-Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network) von 2019 als bevorzugte Therapie empfohlen.

### Viele zielgerichtete Substanzen in klinischer Prüfung

Darüber hinaus gibt es noch einige weitere Substanzen, die aktuell in der klinischen Prüfung sind. Dazu gehören weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib, Pazopanib und Vandetanib.

Bei Versagen der Tyrosinkinase-Inhibitoren stehen je nach molekularer Charakterisierung des Tumors weitere zielgerichtete, spezifische Substanzen zur Verfügung:

**mTOR-(mechanistic-Target-of-Rapamycin-)Inhibitoren:** Bei fortgeschrittenen schlecht differenzierten DTC wird häufig eine Aktivierung des P13K/AKT-Signalweges beobachtet. Hier greifen mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Temsirolimus an. Für Everolimus konnte in einer Phase-II-Studie bei besonders aggressivem Verlauf bei 82 % von 50 Patienten eine Stabilisierung mit einem progressionsfreien Überleben von 12,9 Monaten gezeigt werden.

### BRAF-/MEK-Inhibitoren

BRAF<sup>V600E</sup>-Mutationen findet man relativ häufig beim fortgeschrittenen PTC. Für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib konnte in der Erstlinie bei Patienten ohne vorherige TKI-Therapie in einer Phase-II-Studie ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben erreicht werden (18,2 vs. 8,9 Monate), was hier auf ein vielversprechendes Therapieprinzip hindeuten könnte.

### NTRK-Inhibitoren

Bei einer Subgruppe von DTC finden sich Fusionen in den Genen NTRK (Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) und RET, was als onkogener Promotor wirkt. Ist dies der Fall ließe sich mit dem NTRK-Inhibitor Larotrectinib in Phase-I- und -II-Studien bei 4 von 5 Patienten zumindest eine partielle Remission erreichen. Larotrectinib ist

für alle Tumorentitäten zugelassen, bei denen eine TTRK-Genfusion nachweisbar ist.

### Immuntherapien

Bisher konnte eine Monotherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab keine ausreichende Wirksamkeit beim fortgeschrittenen DTC in einer Phase-I-Studie zeigen. Daher werden zurzeit die Kombination von Pembrolizumab mit Lenvatinib sowie die Kombinationen Nivolumab/Ipilimumab und Cabozantinib/Atezolizumab in weiteren Studien untersucht.

### Frühzeitige molekulargenetische Analyse

Auch beim fortgeschrittenen DTC sollten daher frühzeitige molekulargenetische Analysen erfolgen, um ggf. zielgerichtete Therapie einsetzen zu können, betonte Prof. Spitzweg. Da bisher für keine Therapie (mit Ausnahme von Lenvatinib bei über 65-Jährigen) eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde und viele Patienten mit fortgeschrittenem radiojodrefraktärem DTC einen langen stabilen Verlauf bei guter Lebensqualität zeigen, müssen Risiken und Nutzen jeder Therapie

immer sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Um alle möglichen Therapieoptionen (siehe auch Abb. 1) einschließlich Einschluss in klinische Studien abzuwägen, sollten Patienten mit aktivem fortgeschrittenem DTC von einem interdisziplinären Team in einem spezialisierten Zentrum betreut werden.

### Referenzen:

[1] Viktoria F. Koehler et al.; *Medikamentöse Therapieoptionen beim radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom; Der Onkologe (2019); 25:601–608.*

Quelle: Schilddrüse 2019 Henning-Symposium, 10. – 12. Oktober 2019. Heidelberg; Vortrag „Radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom – Aktueller Stand der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren“ (Prof. Dr. Christine Spitzweg).

## Nebenwirkungsprofil von Sorafenib und Lenvatinib

### Sorafenib:

Häufigste Nebenwirkungen

- Hand-Fuß-Syndrom
- Diarrhö
- Alopezie
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Gewichtsabnahme
- Hypertonie

Schwerwiegende Nebenwirkungen: 37,2 %

### Lenvatinib:

Häufigste Nebenwirkungen

- Hypertonie (korreliert mit besonders gutem Ansprechen)
- Diarrhö
- Müdigkeit
- Appetitverlust
- Gewichtsabnahme
- Übelkeit

Schwerwiegende Nebenwirkungen: 75,9 %

Fallbericht:

## Subakute Thyreoiditis De Quervain nach COVID-19-Infektion

Im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM) berichten Endokrinologen aus Pisa von einer 18-jährigen Patientin, die nach einer leicht verlaufenden COVID-19-Erkrankung eine subakute Thyreoiditis De Quervain (SAT) entwickelt hat. Nach Einschätzung der Autoren ist dies der erste Fall dieser entzündlichen Schilddrüsenerkrankung im Zusammenhang mit der Corona-Infektion.

Die junge Frau hatte die bestätigte COVID-19-Infektion gut überstanden und zeigte nach vier Tagen mit Schnupfen und Husten keine Symptome mehr. Zwei nachfolgende Corona-Tests 14 Tage später fielen negativ aus. 15 Tage nach dem ersten positiven Testergebnis trat leichtes Fieber auf (37,5 °C), und die Patientin klagte über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Schmerzen im Halsbereich mit Ausstrahlung ins Kiefergelenk, typische Symptome einer SAT. Bei der

Untersuchung wurde eine vergrößerte Schilddrüse getastet und es fiel eine Tachykardie auf. Die weiteren Untersuchungen bestätigten die Verdachtsdiagnose: Im Ultraschall sah man das typische Bild einer SAT mit mehreren diffus echoarmen Bereichen. TSH (Thyreostimulierendes Hormon) lag unter der unteren Nachweisgrenze, fT4 und fT3 waren gering über dem oberen Referenzwert, was als initiale hyperthyreote Phase bei SAT gedeutet wurde. Thyreoglobulin-Antikörper waren positiv und erhöht, TPO-(Thyreoidale Peroxidase-)AK und TRAK (Thyrotroper Rezeptor Autoantikörper) negativ. Außerdem waren CRP und Blutsenkung deutlich und die Leukozytenanzahl grenzwertig erhöht, was auch zu dem Bild einer SAT passt.

Auch das prompte Ansprechen auf eine sofort begonnene Glukokortikoidtherapie (25 mg/d Prednisolon) unterstützte die Diagnose. Unter dieser

Therapie waren die Symptome innerhalb einer Woche verschwunden, und die Dosis konnte langsam verringert werden. Im Verlauf normalisierten sich auch die anderen pathologischen Befunde.

Die SAT tritt typischerweise im Anschluss an virale Atemwegsinfektionen auf. Dieser Fall zeigt jetzt, dass SARS-CoV-2 hier keine Ausnahme ist und bei COVID-19-Patienten mit entsprechender Symptomatik an eine Thyreoiditis wie eine subakute Thyreoiditis De Quervain denken sollte.

Referenzen

1. *Alessandro Brancatella et al.: Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J. Clin. Endocrinol. Metabol. July 2020, dgaa276101, published 21 May 2020. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>*

Impressum

Herausgeber:  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



Geschäftsbereich Schilddrüse Henning  
10785 Berlin

Verantwortl. i. S. d. P.:  
Dr. med. Michael Haring und  
Bettina Honegger  
Sanofi

Text/Redaktion:  
Maria Weiss, Berlin

Entwurf und Satz:  
Klein & Halm, Berlin

Druck:  
Harfe Verlag und Druckerei GmbH,  
07422 Bad Blankenburg

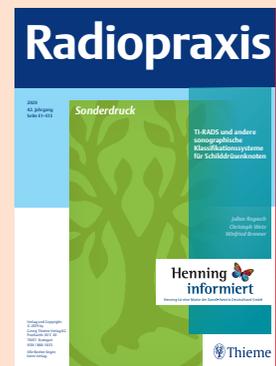
Zitierte Aussagen oder namentlich gekennzeichnete Artikel können Einzelmeinungen widerspiegeln, die nicht mit der Auffassung der Redaktion übereinstimmen müssen.

### Sonderdruck

„TI-RADS und andere sonographische Klassifikationssysteme für Schilddrüsenknoten“  
Schilddrüsenknoten sind ein häufiger Befund in der Praxis. Hier ist es von zentraler Bedeutung, die Malignität abzuklären, um einerseits unnötige Operationen zu vermeiden, aber auch kein Risiko einzugehen, eine Krebserkrankung nicht rechtzeitig zu erkennen. Für die Beurteilung von Schilddrüsenknoten werden seit einigen Jahren die sogenannten TI-RADS-Kriterien genutzt, um standardisiert die Dignität von Schilddrüsenknoten bewerten zu können. Lesen Sie in dem

Artikel von Julian Rogasch et al. nach, welche verschiedenen Klassifikationssysteme es gibt und welche Kriterien jeweils angewandt werden.  
Quelle: Rogasch et al.: Radiopraxis (2020), 42: E1–E13

**Bestellung unter Angabe der Materialnummer 341985 unter: BERbestellung-henning@sanofi.com oder per Fax 030/398 20 994 08\* (solange Vorrat reicht)**



### Leseempfehlung

**Leitfaden zu Schilddrüsenerkrankungen neu aufgelegt**  
Das von Sanofi herausgegebene Buch „Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen – ein Leitfaden für Klinik und Praxis“ steht jetzt fünf Jahre nach Erstveröffentlichung in einer neu überarbeiteten und erweiterten 2. Auflage zur Verfügung. Autoren sind der Endokrinologe Prof. Dr. med. Prof. hc. Michael Derwahl aus Berlin und Prof. Dr. med. Frank Grünwald, Nuklearmediziner in Frankfurt am Main.

**Bestellung unter Angabe der Materialnummer 338694 unter: www.leitfaden-schilddruese.de, BERbestellung-henning@sanofi.com oder per Fax 030 / 398 20 994 08\* (solange Vorrat reicht)**

\*0,06 €/Anruf dt. Festnetz; Mobilfunkpreise max. 0,42 €/min.

