

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge

M. Dietlein¹, M. Luster², C. Reiners²



- Weltweit nehmen Neuerkrankungen beim Schilddrüsenkarzinom in den letzten 30–40 Jahren deutlich zu.

- Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome treten im Allgemeinen sporadisch auf.

- Mit der Schnellschnittuntersuchung wird bei papillären sowie bei gering differenzierten und anaplastischen Karzinomen meist bereits intraoperativ ein abschließendes Ergebnis erzielt.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1038394
Thieme-Refresher Onkologie 2008;
R 1 – R 24 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Markus Dietlein
Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für
Nuklearmedizin
Kerpener Straße 62
50937 Köln
E-Mail: markus.dietlein@
uni-koeln.de

Einleitung

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 4000 Personen an Schilddrüsenkrebs. Weltweit hat die Neuerkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in den letzten 30 bis 40 Jahren deutlich zugenommen. Für Deutschland lassen sich verlässliche Inzidenzzahlen vor allem aus den Krebsregistern der DDR und des Saarlands ableiten. Hiernach hat sich im Zeitraum von 1970 bis 1995 bei Männern wie bei Frauen eine Verdopplung der Inzidenz ergeben (3,1 pro 100 000 Männer und 6,3 pro 100 000 Frauen), wobei dieser Trend in den letzten Jahren wieder abflacht [1]. Sehr viel häufiger finden sich kleine, sogenannte okkulte Schilddrüsenkarzinome mit einem Durchmesser ≤ 1 cm bei Autopsieuntersuchungen der Schilddrüse. Je nach Intensität der feingeweblichen Aufarbeitung werden die Prävalenzen für derartige klinisch nicht manifeste Mikrokarzinome mit 6–36% angegeben. Diese Mikrokarzinome sind ab dem frühen Erwachsenenalter in gleicher Häufigkeit nachweisbar wie in den darauf folgenden Altersgruppen. Die weltweit festzustellende Zunahme der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms scheint zumindest zum Teil durch eine verbesserte Diagnostik bedingt zu sein.

Papilläre (PTC) und follikuläre (FTC) Schilddrüsenkarzinome treten im Allgemeinen sporadisch auf; familiäre Häufungen werden aber in etwa 2–6% der Fälle beschrieben [2]. Gesicherter ätiologischer Faktor für die Entstehung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Einwirkung ionisierender Strahlen, weshalb Patienten mit Schilddrüsenknoten gezielt nach früheren Bestrahlungen der Kopf-Hals-Region zu befragen sind.

Pathologie, Staging

Unter den malignen Schilddrüsentumoren besitzen die papillären und die minimalinvasiven follikulären Karzinome die günstigste Prognose, unter anderem, da im Falle der Metastasierung häufig die Möglichkeit einer Radioiod (^{131}I)-Therapie gegeben ist. Die Schnellschnittuntersuchung wird in der Regel bei papillären Karzinomen (Ausnahme follikuläre Variante) sowie bei gering differenzierten und anaplastischen Karzinomen bereits intraoperativ zu einem abschließenden Ergebnis führen. Die intraoperative Dignitätsbeurteilung von gekapselten follikulären Neoplasien hängt vom (zufälligen) Nachweis von Gefäßleinbrüchen und/oder Kapseldurchbrüchen ab und kann daher bei intraoperativ fehlendem Malignitätsnachweis nur zu einem Abwarten der endgültigen Histologie führen.

TNM-Staging

Das weltweit am meisten verwendete System zur Risikostratifikation ist das TNM-Staging-System, welches auf dem Tumortyp, der Tumorausdehnung sowie dem Nachweis von Lymphknoten und/oder Organmetastasen beruht. In **Table 1** wird die derzeit gültige Version (6. Auflage) des TNM-Staging-Systems unter Einarbeitung der 2003 durchgeführten Modifikationen dargestellt [3, 4].

¹ Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

² Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Tab. 1 TNM-Staging-System von 2002 (6. Auflage) [3] mit Modifikation von 2003 [4]**TNM 6th Edition 2002, TNM-Supplement Modifikation 2003**

pT1a	Tumor ≤ 1 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT1b	Tumor > 1 bis ≤ 2 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3a	Tumor > 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3b	alle differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum im M. sternocleidomastoideus und/oder das perithyreoidale Fettgewebe
pT4a	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis
pN0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN1a	regionale Lymphknotenmetastasen im Level IV (prätracheal und paratracheal inklusive prälaryngeal und Delphische Lk)
pN1b	in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen/superioren mediastinalen Lymphknoten
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
(m)	multifokaler Tumor

Tab. 2 Risikoklassifikation in Anlehnung an die European Thyroid Association [7]; p: histopathologisch gesichert; c: klinischer Befund

Very low-risk	Low-risk	High-risk
pT1a cN0 M0	pT1b pN0/cN0 M0 pT1m pN0/cN0 M0 pT2 pN0/cN0 M0	jedes pT3, jedes pT4 jedes pN1/cN1 jedes M1
Kriterien für eine individuelle Entscheidung		
Hinsichtlich des Tumors: Vorbestrahlung, Familiarität, Nähe zur Schilddrüsenkapsel, ggf. histologische Varianten, ggf. Molekulargenetik		
Seitens des Arztes: interdisziplinäres Therapiekonzept, Schilddrüsenrest		
Seitens des Patienten: Sicherheitsbedürfnis		

Risikoklassifikation

International werden verschiedene Klassifikationssysteme für eine initiale Risikostratifikation angewendet. Unklar sind insbesondere die Einstufung des Patientenalters bei Erstdiagnose als unabhängiger Prognosefaktor und die Bewertung bei Verzicht auf eine systematische Lymphknotendissektion (pNX, < 6 Lymphknoten aus dem zervikozentralen Kompartiment). Lymphknotenmetastasen papillärer Karzinome gelten auch im Stadium pT1–pT2 als Risikofaktor, da sie häufiger mit Fernmetastasen vergesellschaftet sind. Die Risikoklassifikation spielt für das Resektionsausmaß, die Indikationsstellung zur ablativen ¹³¹I-Therapie, für die Empfehlung zur endogenen oder exogenen TSH-Stimulation bei nachfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, für die Dosierung der Schilddrüsenhormon-Medikation und für das Nachsorgekonzept eine wichtige Rolle [5,6]. In **☛ Tabelle 2** wurde eine Risikostratifikation in Anlehnung an die European Thyroid Association [7] gewählt.

Operative Therapie

Die vollständige Entfernung des Primärtumors und der befallenen lokoregionalen Lymphknoten minimiert das Rezidivrisiko. Auch bei organüberschreitendem Wachstum ist eine radikale Tumorsektion anzustreben, um das lokale Rezidivrisiko zu senken. Die postoperative Durchführung einer ¹³¹I-Therapie mit anschließender Ganzkörper-Szintigrafie erfordert in der Regel die totale Thyreoidektomie (Ausnahme: unifokales Karzinom ≤ 1 cm). Die Thyreoidektomie dient darüber hinaus der Senkung des Rezidivrisikos infolge okkultur Tumorerde im übrigen Schilddrüsengewebe. Die einzeitige Primärchirurgie setzt die präoperative Feinnadelpunktionszytologie und/oder die Möglichkeit einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik voraus. Wenn der histo-

☛ Die Risikoklassifikation ist wichtig für: Resektionsausmaß, Indikationsstellung zur ablativen ¹³¹I-Therapie, Empfehlung zur endogenen oder exogenen TSH-Stimulation bei nachfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, Dosierung der Schilddrüsenhormon-Medikation, Nachsorgekonzept.

☛ Die einzeitige Primärchirurgie setzt die präoperative Feinnadelpunktionszytologie und/oder die Möglichkeit einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik voraus.



Abb. 1 Organüberschreitendes Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie mit zentraler und bilateraler Lymphknotendissektion pT4 pN1 (4/73) cM0.

logische Nachweis eines Schilddrüsenkarzinoms > 1 cm (bei Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Tumorgöße) erst postoperativ erbracht wird, sollte bei primär subtotalen Resektionsverfahren eine Komplettierungsoperation innerhalb der ersten postoperativen Woche erfolgen. Danach steigt das Morbiditätsrisiko. Eine Nachresektion zur Vermeidung eines im Intervall erhöhten Komplikationsrisikos kann dann nach etwa 3 Monaten durchgeführt werden, sofern der Primärtumor initial komplett entfernt worden ist. Hierdurch wird das Rezidivrisiko nicht erhöht. Bei der Entscheidung über eine Reoperation sind auch die lokalen Verhältnisse bezüglich der Resektabilität und der Integrität der Nervi recurrentes sowie der Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen, da eine Radioiod-Therapie unter besonderen Umständen auch bei größerem Restschilddrüsenewebe von 5 – 10 ml möglich ist.

- Im Einzelfall muss abgewogen werden zwischen erkrankungsbedingtem Risiko und operativ bedingtem Morbiditätsrisiko.

Therapiestrategie beim intrathyroidalen PTC

Die totale Thyreoidektomie ist das Standardverfahren dieser Tumorgruppe. Ausnahme ist das papilläre Mikrokarzinom, das in der Regel kein organablatives Vorgehen (Thyreoidektomie und ¹³¹I-Therapie) erforderlich macht. Bei fehlendem Metastasenverdacht oder -nachweis ist derzeit unklar, ob eine prophylaktische Lymphknotendissektion mit einem Vorteil für rezidivfreies Überleben verbunden ist. Im Einzelfall muss daher abgewogen werden zwischen dem erkrankungsbedingten Risiko (potenzielles Vorkommen von Mikrometastasen, Rezidivgefahr) einerseits und dem operativ bedingten Morbiditätsrisiko (Hypoparathyreoidismus und Recurrensparese) andererseits.

Organkapselüberschreitendes PTC

Für diese Tumorgruppe sollte die Primärtumorresektion zur Minimierung des Lokalrezidivrisikos von Beginn der Präparation an als radikale Kompartmentresektion mit En-bloc-Resektion von Schilddrüse, umgebendem Fettgewebe, zentralen Lymphknoten und kurzer gerader Halsmuskulatur erfolgen (• **Abb. 1**).

Postoperative Einstellung der Stoffwechsellage

In Absprache mit der weiterbehandelnden Klinik für Nuklearmedizin wird in Vorbereitung auf die Radioiod-Therapie entweder auf eine Schilddrüsenhormon-Substitution verzichtet (endogene TSH-Stimulation) oder es erfolgt unter einer unmittelbar eingeleiteten Schilddrüsenhormon-Substitution eine exogene TSH-Stimulation durch Injektion von rekombinantem humanem TSH (rhTSH). Organisatorisch ist zu beachten, dass ein TSH-Anstieg > 30 mU/l unter Schilddrüsenhormon-Karenz häufig bereits etwa 3 Wochen nach einer totalen Thyreoidektomie eintritt; nach subtotalen Resektionen wird meist ein etwas längerer Abstand zur Operation von 4–5 Wochen erforderlich sein. Nach ausgedehnten Resektionen (z. B. ausgedehnter Lymphknotendissektion, Sternotomie, Trachearesektion) bzw. bei eingeschränkter Respiration (Stimm lippenparenese, Glottisödem) sollte vor der ¹³¹I-Therapie zunächst eine Euthyreose medikamentös hergestellt werden, um die Rekonvaleszenz zu unterstützen.

- Häufig steigt TSH auf > 30 mU/l unter Schilddrüsenhormon-Karenz bereits etwa 3 Wochen nach totaler Thyreoidektomie.



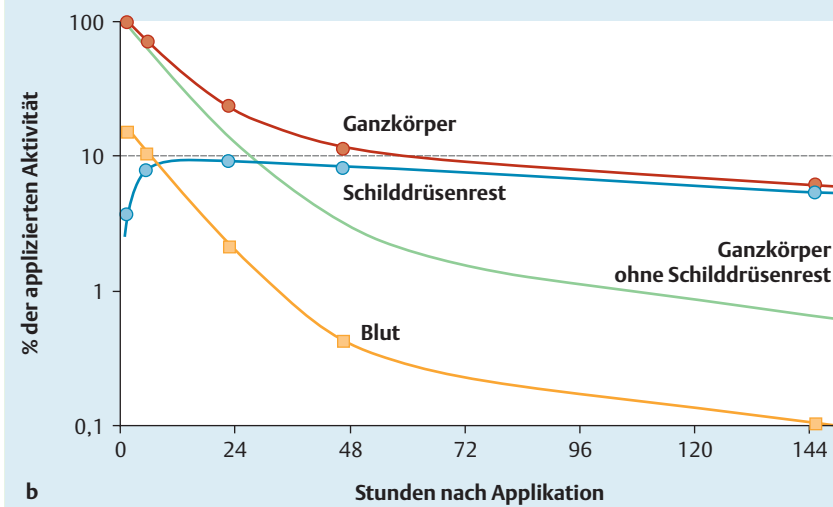
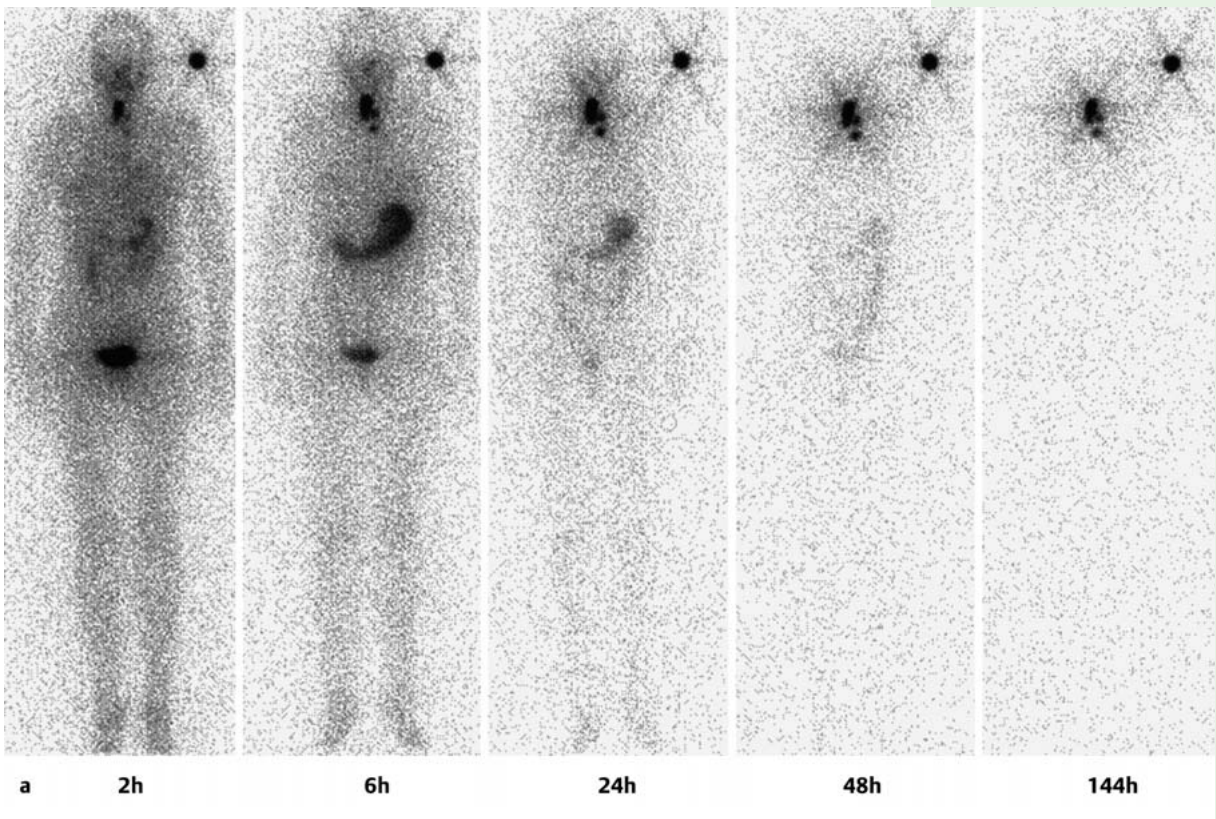


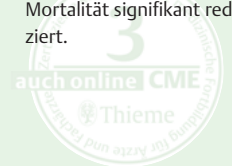
Abb. 2a und b ^{131}I -Therapie zur Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe. Da ^{131}I nur in der Restschilddrüse verstoffwechselt wird, bleibt die Restkörperdosis für den Patienten gering.

Radioiod (^{131}I)-Therapie zur Ablation von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsenrestgewebe

Therapiekonzepte

Die ablativ ^{131}I -Therapie wird zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe durchgeführt und hat das Ziel, die lokoregionäre Rezidivrate und im Langzeitverlauf die Mortalitätsrate zu verringern, zuvor nicht entdeckte Metastasen aufzuspüren sowie die Nachsorge bzw. den frühzeitigen Nachweis eines Rezidivs mittels der ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie und (stimulierter) Thyreoglobulin (Tg)-Messungen zu erleichtern (• **Abb. 2**). Umfangreiche retrospektive Studien zur ablativen ^{131}I -Therapie konnten im Langzeitverlauf von über 10 Jahren eine signifikante Reduktion zum einen der lokoregionären Rezidivrate, zum anderen der krankheitsassoziierten Mortalität zeigen [8] (• **Tab. 3**). Die ablativ ^{131}I -Therapie ist beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowohl in der **High-risk**-Gruppe (pT3, pT4, jedes N1, jedes M1) als auch in der **Low-risk**-Gruppe (pT1b, pT2) eine Standardprozedur. Sie ist auch

- Mit der ablativen ^{131}I -Therapie wurden im Langzeitverlauf (> 10 Jahre) die lokoregionäre Rezidivrate bzw. die krankheitsassoziierte Mortalität signifikant reduziert.



Tab. 3 Wirksamkeit der ablativen Radioiod-Therapie im Langzeitverlauf, Metaanalyse, Sawka et al. [8]

Institution	Patienten (n)	Follow-up (Jahre)	Effektivität	
			Mortalität	Rezidive
Ohio State	1510	16,6	p < 0,0001	p < 0,016
Pisa	964	12	n. s.	p < 0,001
MD Anderson	1599	11	p < 0,001	
Toronto	382	10,8	n. s.	
UCSF	187	10,6	n. s.	p < 0,0001

beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom ≤ 10 mm bei Multifokalität (pT1m), bei Lymphknotenmetastasen und bei Fernmetastasen indiziert.

Das kleine papilläre Schilddrüsenkarzinom

In die **Very-low-risk**-Gruppe fallen die Patienten mit einem unifokalen, papillären Karzinom ≤ 1 cm. Da hierbei nicht regelhaft eine Thyreoidektomie erfolgt, ist bei einem größeren verbliebenen Schilddrüsenrest eine ablative ^{131}I -Therapie nicht indiziert. Zwar haben einzelne retrospektive Beobachtungsstudien eine Verringerung der loko-regionären Rezidivrate nach adjuvanter ablativer ^{131}I -Therapie gezeigt [9], jedoch gilt der generelle Einsatz der ablativen ^{131}I -Therapie in der Very-low-risk-Gruppe als nicht gerechtfertigt. In einer neueren Studie stieg die Wahrscheinlichkeit lymphogener Mikrometastasen beim PTC ab einem Schwellenwert von 5 mm Tumordurchmesser an [10]. Nach einer weitgehenden Thyreoidektomie vereinfacht eine ablative ^{131}I -Therapie die Nachsorge und kann dann in Abhängigkeit von anderen prognostischen Faktoren (Nähe des Tumors zur Schilddrüsenkapsel, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile, Tumordurchmesser 5 – 10 mm, ggf. histologische Varianten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, ggf. molekulargenetische Marker) mit dem Patienten diskutiert werden. Auch ist das Sicherheitsbedürfnis des Patienten zu berücksichtigen. Entsprechende Abwägungen gelten für das kleine FTC ≤ 1 cm, cN0, cM0, das eine Rarität darstellt.

Durchführung der ablativen Radioiod (^{131}I)-Therapie

Prätherapeutische Szintigrafie

„Stunning“ wird als ein reduzierter ^{131}I -Uptake oder eine veränderte ^{131}I -Kinetik während einer ^{131}I -Therapie in engem zeitlichem Abstand zu einer prätherapeutischen, diagnostischen ^{131}I -Gabe definiert. Das bedeutet, dass eine vor der Gabe der therapeutischen Aktivität durchgeführte Radioiod-Diagnostik dazu führen kann, dass die Aufnahme der anschließenden therapeutischen Radioiod-Aktivität in die Zellen vermindert wird. Deshalb wird auf eine prätherapeutische ^{131}I -Diagnostik zunehmend verzichtet [11]. Eine mögliche diagnostische Alternative zu ^{131}I ist ^{123}I , das mit dem Nachteil höherer Kosten und einer wesentlich kürzeren Halbwertszeit behaftet und damit zur Messung der Biokinetik ungeeignet ist; vorteilhaft ist ein weitgehend fehlender Stunning-Effekt von ^{123}I . Soll eine ^{123}I -Ganzkörper-Szintigrafie durchgeführt werden, sind Aktivitäten um 40–200 MBq ^{123}I anzuwenden. Allerdings ist die Sensitivität der ^{123}I -Szintigrafie gegenüber der mit ^{131}I niedriger. Das PET-Radiopharmakon ^{124}I mit Aktivitäten zwischen 40–100 MBq ist eine weitere Alternative zur Lokalisation von Schilddrüsenresten bzw. zur prätherapeutischen Dosimetrie [12], wobei zu diesem Nuklid bisher keine systematischen Daten zum Stunning vorliegen; ein Effekt kann aber aufgrund der hohen lokal deponierten Energie und der Halbwertszeit von 4,2 Tagen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

TSH-Stimulation (rhTSH, Hormonkarenz)

Die ablative ^{131}I -Therapie erfordert eine TSH-Stimulation möglichst > 30 mU/l, um eine ausreichende Iodaufnahme im Restschilddrüsen- und ggf. im Tumorgewebe zu gewährleisten. Diese TSH-Stimulation ist auf 2 Wegen zu erreichen:

- ▶ Endogene TSH-Stimulation durch Verzicht auf eine Schilddrüsenhormon-Medikation mit der Konsequenz einer vorübergehenden, manifesten Hypothyreose oder
- ▶ exogene TSH-Stimulation durch Injektion von rekombinantem, humanem TSH (rhTSH) unter einer Levothyroxin-Medikation und damit klinisch Euthyreose.

In der randomisierten Zulassungsstudie, in die hauptsächlich Low-risk-Patienten eingeschlossen wurden, konnte mit der Standardaktivität von 3,7 GBq ^{131}I eine äquivalent ho-

- Die Wahrscheinlichkeit lymphogener Mikrometastasen beim PTC kann ab einem Schwellenwert von 5 mm Tumordurchmesser ansteigen.

- Auch ist das Sicherheitsbedürfnis des Patienten zu berücksichtigen.

- Auf eine prätherapeutische ^{131}I -Diagnostik wird zunehmend verzichtet.

- Die ablative Radioiod-Therapie unter rhTSH verkürzt die Hypothyreose und verringert die Strahlenexposition des Restkörpers.



Tab. 4 Exogene oder endogene TSH-Stimulation bei der ablativen ^{131}I -Therapie; nicht hinreichend validierte oder nur extrapoliert berechnete Überlegungen sind mit einem Fragezeichen gekennzeichnet

Very low-risk Low-risk	High-risk
rhTSH oder Hormonkarenz	Hormonkarenz oder rhTSH
Vorteil rhTSH	Vorteil Hormonkarenz
Blutaktivität (– 35%), niedrigeres Risiko für Sekundärmalignome (?)	effektivere Therapie iod-speichernder Metastasen
Lebensqualität, Produktivität	Zeitfenster der TSH-Stimulation, Nachtherapie (?) (Stunning)
Planung und Dauer des stationären Aufenthalts	Sensitivität der ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie (?)
rhTSH mit deutlicher Präferenz in allen Risikogruppen bei Komorbidität (z. B. kardiopulmonal, neurologisch, psychiatrisch), bei hypophysärer Erkrankung oder bei langsamem endogenem TSH-Anstieg (z. B. Restschilddrüsengewebe)	

he Ablationsrate beim Vergleich zwischen endogener TSH-Stimulation (TSH > 30 mU/l) und exogener TSH-Stimulation (2-mal 0,9 mg rhTSH i. m.) erzielt werden. Die erfolgreiche Ablation war definiert durch ein Tg/rhTSH < 2 ng/ml und durch einen ^{131}I -Uptake < 0,1% \pm 1 Monate nach der ^{131}I -Ablation [13]. Die Vorteile einer ablativen Radioiod-Therapie unter rhTSH liegen zum einen in einer höheren Lebensqualität durch Verkürzung bzw. Vermeidung der Hypothyreose, zum anderen in einer geringeren Strahlenexposition des Restkörpers infolge einer um etwa 35% geringeren Blutaktivität bei rascherer Nieren-Clearance [14]. Dadurch ergibt sich zumindest hypothetisch ein niedrigeres Risiko für nicht ganz auszuschließende Sekundärmalignome nach ^{131}I -Therapie. Nach der Modellrechnung von Mernagh et al. [15] führte rhTSH zu einem Gewinn von 0,05 QALYs (Quality Adjusted Life Years), was neben den kürzeren Ausfallzeiten im Arbeitsleben auf die hypothetisch extrapolierte niedrigere Rate an Zweitneoplasien zurückzuführen war. Die mit dem QALY-Gewinn assoziierten Zusatzkosten, die sogenannte ICER (incremental cost-effectiveness ratio), betragen in dieser Modellrechnung 958 EUR/QALY, womit die rhTSH-Behandlung als hoch kosteneffizient anzusehen ist. Zudem führt die Kurzzeithypothyreose nach Thyreoidektomie während der Levothyroxin-Karenz zu Fettstoffwechselstörungen und einem erhöhten arteriosklerotischen Risiko. Potenzielle Vorteile der endogenen TSH-Stimulation ergeben sich im Fall von iodaviden nodalen oder distanten Metastasen, da dann das duale Ziel einer Ablation sowie einer ^{131}I -Therapie der Metastasen zu verfolgen ist. Wenn also histopathologisch, bildgebend oder klinisch eine Metastasierung nachgewiesen oder zu vermuten ist, hat die endogene TSH-Stimulation grundsätzlich Vorrang, da die Zulassung von rhTSH derzeit nicht die Therapie von Metastasen umfasst. Insoweit ist die Risikostratifikation bei der Wahl der am besten geeigneten TSH-Stimulation zu berücksichtigen (• Tab. 4).

Offen ist die Empfehlung zu einem „Minientzug“ von Levothyroxin von wenigen Tagen vor der rhTSH-Injektion, um die Iod-Exposition zu senken. Letztlich führen 100 μg Levothyroxin zu einer (dann unerwünschten) zusätzlichen Iod-Exposition von etwa 60 μg Iodid täglich. In einer Studie [16] lag unter rhTSH mit durchgehender Levothyroxin-Medikation die Iod-Ausscheidung mit dem Urin bei $76,4 \pm 9,3 \mu\text{g/l}$, hingegen unter rhTSH mit einem Hormonentzug von wenigen Tagen bei $47,2 \pm 4,0 \mu\text{g/l}$. Der Ablationserfolg nach einem Jahr lag unter rhTSH plus Minientzug mit 81,2% sogar etwas höher als unter Hypothyreose mit 75,0%. Aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion und reduzierter Iod-Clearance müssen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die die Ablationstherapie in Unterfunktion erhalten, im Mittel einen längeren stationären Aufenthalt in Kauf nehmen als euthyreote Patienten nach Stimulation mit rhTSH. Bei Wirtschaftlichkeitsberechnungen kann eine Differenz von durchschnittlich etwa 0,7 Pflegetagen pro Therapie angesetzt werden. Seit 2007 ist die Ablationstherapie unter rhTSH in der Systematik der DRG-Fallpauschalen abgebildet.

Neben dem traditionellen zweizeitigen, chirurgischen und nuklearmedizinischen Behandlungsprotokoll wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover unter Beteiligung der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie ein Modell entwickelt, welches die Auswirkungen eines verkürzten Behandlungsschemas auf die postoperative Rekonvaleszenzphase nach rhTSH-Stimulation untersuchte. Eine Patientengruppe erhielt die ablativ ^{131}I -Therapie im Durchschnitt am 7. postoperativen Tag nach rhTSH-Stimulation, bei einer Kontrollgruppe erfolgte die ablativ ^{131}I -Therapie im Durchschnitt nach etwa 30 Tagen. In beiden Be-

- Bei iodaviden nodalen oder distanten Metastasen ergibt die endogene TSH-Stimulation mögliche Vorteile bereits bei der Ablation von Restgewebe.

- Über einen „Minientzug“ von Levothyroxin von wenigen Tagen vor der rhTSH-Injektion zur Senkung der Iod-Exposition wird diskutiert.



handlungsgruppen wurde bei allen Patienten, welche initial keine Metastasen aufwiesen, eine vollständige Ablation erreicht [17]. Zur Refinanzierung dieses Modells kommt neben einem DRG-Splitting die Implementierung eines integrierten Versorgungsvertrages gem. § 140 ff. SGB V in Betracht.

¹³¹I-Aktivitäten

Wenn die individuelle Dosis (in Gy) nicht abgeschätzt wird, werden Standardaktivitäten zwischen 2 und 3,7 GBq zur ablativen ¹³¹I-Therapie in Hypothyreose bzw. eine Standardaktivität von 3,7 GBq zur ablativen ¹³¹I-Therapie unter rhTSH verwendet. Innerhalb der Bandbreite zwischen 2 und 3,7 GBq ¹³¹I gehen die höheren Aktivitäten tendenziell mit höheren Erfolgsraten einer vollständigen Ablation einher. Ist eine R1-Reaktion anzunehmen oder dokumentiert, besteht ein aggressiver Subtyp des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms oder besteht eine Hochrisiko-Konstellation, können höhere Standardaktivitäten bis 7,4 GBq ¹³¹I eingesetzt werden. Höhere ¹³¹I-Aktivitäten sind möglich, sofern dosimetrische Verfahren eingesetzt werden.

Iodarme Diät

Über einen Zeitraum von 4–8 Wochen vor der ablativen ¹³¹I-Therapie bzw. ¹³¹I-Therapie von Metastasen dürfen keine stark iodhaltigen Medikamente (z. B. Röntgenkontrastmittel, Desinfektionsmittel, Augentropfen, Amiodarone, Iodid-Medikation), oder stark iodhaltige Nahrungsmittel (z. B. auch Multivitamin- und Spurenelementkombinationen, Seetang) verabreicht bzw. eingenommen werden. Eine iodarme Diät (wenn möglich < 50 µg/Tag alimentäres Iod, Verzicht auf Seefisch, Iodsalz) wird 2 Wochen vor einer ablativen ¹³¹I-Therapie und der ¹³¹I-Therapie von Metastasen empfohlen, um den ¹³¹I-Uptake in Schilddrüsenresten und in Metastasen zu erhöhen.

Familienplanung

Nach ablativer ¹³¹I-Therapie bzw. ¹³¹I-Therapie von Metastasen wird die Vermeidung einer Schwangerschaft durch konsequente Kontrazeption für 6–12 Monate bei gebärfähigen Patientinnen empfohlen. Bei einer Konzeption zwischen 6 und 12 Monaten nach einer hochdosierten ¹³¹I-Therapie scheint die Rate an Früh- und Fehlgeburten höher zu sein als bei einer Konzeption ≥ 12 Monate nach Radioiod-Therapie. Bei Patienten mit einer ¹³¹I-Therapie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms ist der Lebenszyklus der Spermatozoen von 4 Monaten Basis einer Empfehlung, innerhalb von 4 Monaten eine Zeugung zu vermeiden. Falls hohe akkumulierte Therapieaktivitäten (15 GBq ¹³¹I und mehr) zu erwarten sind, wird für Patienten ohne abgeschlossene Familienplanung die Kryokonservierung von Sperma empfohlen. Eine gute Hydratation mit häufiger Entleerung der Harnblase und das Vermeiden einer Obstipation reduzieren die testikuläre Strahlenexposition.

Posttherapeutische ¹³¹I-Szintigrafie

Die posttherapeutische ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie zum endgültigen Staging ist obligat, da die ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie mit höherer Therapieaktivität sensitiver ist als eine Szintigraphie mit diagnostischer Aktivität. Der Einsatz tomografischer Verfahren (SPECT, Single Photon Emission Computer Tomography) kann die Sensitivität gegenüber dem planaren Szintigramm steigern. Bei größeren Schilddrüsenresten wird allerdings die Postablations-Szintigrafie durch den thyroidalen Uptake dominiert, wodurch Iodspeicherherde zervikal, mediastinal oder im oberen Thorax potenziell überlagert werden können. Dann erlaubt eine spätere, diagnostische ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie 3–6 Monate nach der Ablation eine optimale Beurteilung.

Radioiod (¹³¹I)-Therapie von Metastasen



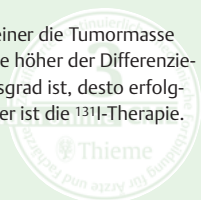
Therapiekonzepte

Bei der Behandlungsplanung von Metastasen sind die Möglichkeiten einer Operation, einer ¹³¹I-Therapie, einer perkutanen Strahlentherapie, einer systemischen Therapie (z. B. Chemotherapie) oder eines kontrollierten Zuwartens bei Patienten mit stabiler, asymptomatischer Erkrankung zu prüfen. Hierbei sind die Aspekte Heilung, Lebensverlängerung, Palliation mit geringer Morbidität, potenzielle Nebenwirkungen einer Behandlung, Verteilungsmuster der Metastasen, Patientenalter und Patientenwunsch zu berücksichtigen. Die Ergebnisse einer ¹³¹I-Therapie sind umso besser, je kleiner die

- Eine iodarme Diät (möglichst < 50 µg/Tag alimentäres Iod) wird 2 Wochen vor einer ablativen ¹³¹I-Therapie und der ¹³¹I-Therapie von Metastasen empfohlen.

- Eine Schwangerschaft muss 6–12 Monate nach ¹³¹I-Therapie konsequent verhütet werden.

- Je kleiner die Tumormasse und je höher der Differenzierungsgrad ist, desto erfolgreicher ist die ¹³¹I-Therapie.



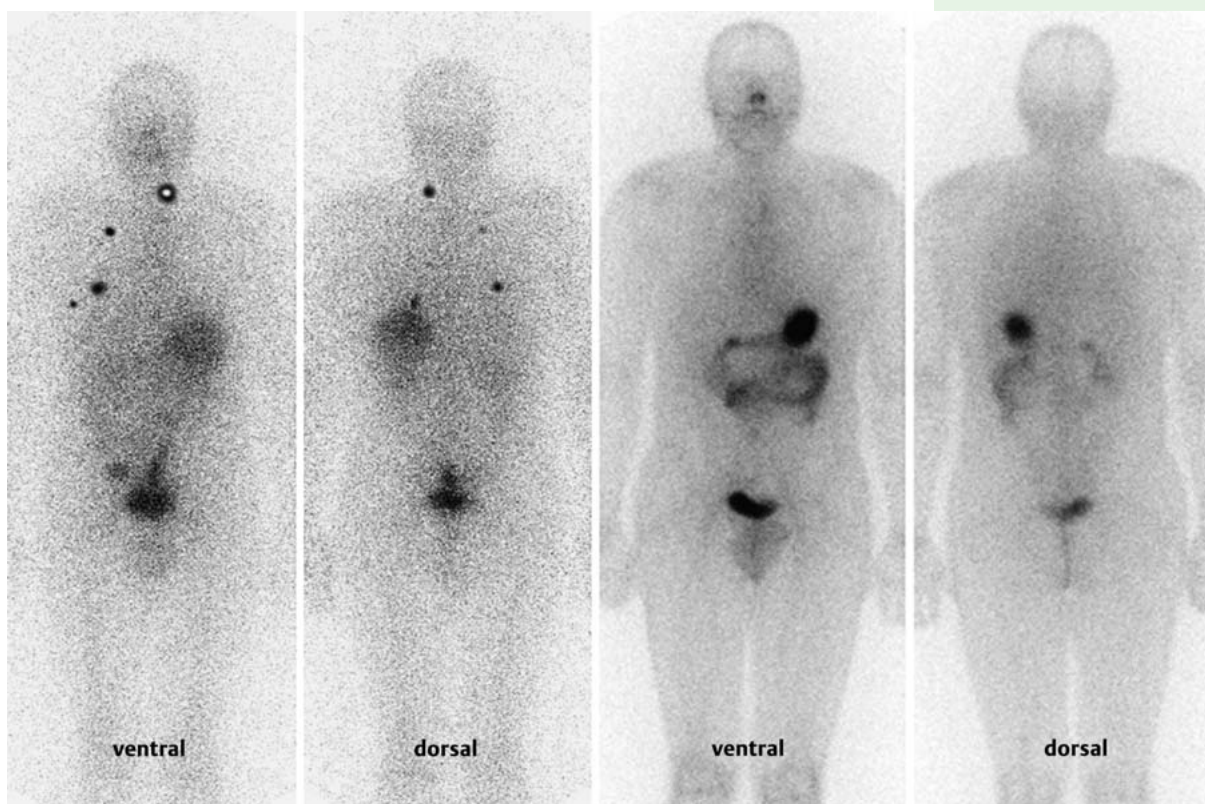


Abb. 3 Iodspeichernde Metastasen in der Lunge und in einem links zervikalen Lymphknoten (links, Ansicht von ventral und dorsal). Dokumentation des Therapieerfolgs 3 Monate später (rechts, Ansicht von ventral und dorsal).

Tumormasse und je höher der Differenzierungsgrad ist. Die ^{131}I -Therapie besitzt auch bei inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren gute palliative Effekte, wenn eine Radioiod-Speicherung besteht.

Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen

Als primäre Therapieoption ist zunächst die operative Behandlung zu prüfen. Auch bei nachgewiesener Iodspeicherung werden lokoregionäre Lymphknotenmetastasen, die anhand der Sonografie, der CT oder der MRT zu lokalisieren sind, grundsätzlich operativ entfernt. ^{131}I wird bei iodaviden Metastasen zur Therapiekontrolle nach Operation eingesetzt oder als alternatives Therapieverfahren, falls keine Operation geplant ist. Konstellationen für einen eventuellen Verzicht auf eine Lymphknotendisektion sind eine geringe Tumormasse, eine fehlende Abgrenzbarkeit in der morphologischen Bildgebung, vorangegangene Lymphknotendisektionen und/oder eine früher durchgeführte Strahlentherapie bzw. der zusätzliche Nachweis von Fernmetastasen, die ohnehin einer ^{131}I -Therapie bedürfen.

Lungenmetastasen

Die Entscheidung über eine ^{131}I -Therapie basiert im Wesentlichen auf der vorhandenen oder fehlenden Iodspeicherung, auf dem Durchmesser der Lungenmetastasen, auf dem Ansprechen auf eine frühere ^{131}I -Therapie und auf der Wachstumsdynamik der Lungenherde in der CT.

Mikronoduläre, iodspeichernde Lungenmetastasen (nicht immer sichtbar im CT) sollten im Intervall von 6 (bis 12) Monaten mit ^{131}I behandelt werden, solange eine ^{131}I -Speicherung vorhanden ist. In dieser Subgruppe bestehen die besten Aussichten auf eine komplette Remission (● **Abb. 3**). Strahlenpneumonitis oder Strahlenfibrose sind seltene Komplikationen einer hochdosierten ^{131}I -Therapie bei disseminierter Verteilung.

Makronoduläre, iodspeichernde Lungenmetastasen (typischerweise bereits im konventionellen Röntgen-Thorax sichtbar) sollten im Falle einer Iodspeicherung ebenfalls mit ^{131}I behandelt werden. Die Höhe der Therapieaktivität und die Anzahl der ^{131}I -Therapien richtet sich nach dem Ansprechen auf vorangegangene ^{131}I -Therapien, der Krankheitsprogression, dem Patientenalter, der Metastasengröße, dem Fehlen/Nachweis anderer

- Als primäre Therapieoption ist zunächst die operative Behandlung zu prüfen.



- Bei langsamer Progredienz der pulmonalen, ^{131}I -negativen Metastasen bietet sich häufig ein konservatives Vorgehen unter einer TSH-suppressiven Schilddrüsenhormon-Medikation an.

- Nicht oder unvollständig resezierbare symptomatische Knochenmetastasen sollten durch eine Kombination verschiedener Therapieverfahren behandelt werden.

- Primäre Option bei Hirnmetastasen ist die operative Resektion.

Metastasen und den Erfolgsaussichten anderer Therapieoptionen. Ein objektivierbarer Therapieerfolg spricht für eine Wiederholung der ^{131}I -Therapie, auch wenn komplette Remissionen bei makronodulären Lungenmetastasen nur selten erzielt werden.

Bei *Lungenmetastasen ohne Iodspeicherung* ist frühzeitig die Möglichkeit der atypischen, gewebeschonenden Resektion zu prüfen. Bei der Einstufung als ^{131}I -negative Metastase ist die geringere Sensitivität einer diagnostischen Ganzkörper-Szintigrafie mit 100–400 MBq ^{131}I oder mit ^{123}I im Vergleich zu einem ^{131}I -Posttherapie-Szintigramm zu bedenken. Dies spricht für die einmalige probatorische Therapie mit 4–11 GBq ^{131}I , um bei posttherapeutisch fehlender ^{131}I -Speicherung auf weitere ^{131}I -Therapien zu verzichten.

Im Falle einer langsamen Progredienz der pulmonalen, ^{131}I -negativen Metastasen bietet sich häufig ein konservatives Vorgehen unter einer TSH-suppressiven Schilddrüsenhormon-Medikation an. Die konventionelle Chemotherapie mit Doxorubicin oder Chemotherapiekombinationen führt zu einer partiellen Remission bei nicht mehr als 25% der Patienten. Im Stadium der fortgeschrittenen endobronchialen pulmonalen Metastasierung sind die Therapieoptionen einer Stentimplantation, einer endobronchialen Laserablation oder einer palliativen Strahlentherapie endobronchialer Tumoren zu erwägen.

Knochenmetastasen

Kriterien für eine Auswahl einer geeigneten Therapiestrategie bei Knochenmetastasen sind das Risiko einer pathologischen Fraktur (gewichtstragende Skelettabschnitte), das Risiko neurologischer Komplikationen (Wirbelsäule), die Schmerzsymptomatik, das Speicherverhalten für ^{131}I und die Strahlenempfindlichkeit der benachbarten Organe (Strahlentherapie). Die komplette operative Resektion isolierter Knochenmetastasen führt zu einem verbesserten Outcome. Symptomatische Knochenmetastasen, die nicht oder nur unvollständig reseziert werden können, sollten durch eine Kombination verschiedener Therapieverfahren (^{131}I -Therapie, perkutane Strahlentherapie, interventionelle Therapie, systemische Therapie) behandelt werden. Bei iodaviden Knochenmetastasen verbessert die ^{131}I -Therapie die Überlebensrate.

Hirnmetastasen

Die operative Resektion stellt die primäre Option bei Hirnmetastasen dar, unabhängig von einer Speicherung für ^{131}I . Sind die ZNS-Metastasen keinem operativen Verfahren zugänglich, empfiehlt sich die perkutane bzw. stereotaktische Strahlentherapie. Wird die ^{131}I -Therapie von ^{131}I -aviden ZNS-Metastasen in Erwägung gezogen, werden zuvor eine Strahlentherapie und begleitend eine Glukokortikoidgabe empfohlen, um die Schwellung der Metastasen und eines eventuellen peritumorales Begleitödems infolge der TSH-Stimulation und der ^{131}I -Strahlung zu minimieren.

Durchführung der Radioiod (^{131}I)-Therapie (Metastasen)

Rekombinantes humanes TSH (rhTSH)

Befürchtete Tumorkomplikationen oder eine mögliche Tumorprogression unter dem Schilddrüsenhormon-Entzug begrenzen bisweilen die Durchführung einer weiteren Radioiod-Therapie von Metastasen. Ferner führt die akute Verschlechterung der Lebensqualität in der Hypothyreose dazu, dass sich die Mehrzahl der Patienten nicht mehr als einmal pro Jahr dem Hormonentzug aussetzen möchte. Die Datenlage zur rhTSH-basierten Radioiod-Therapie von Metastasen wurde in dem Review von Luster et al. [18] für 217 Patienten mit 266 Radioiod-Therapien zusammengestellt. Überwiegend handelte es sich um ältere Patienten mit großen, multilokulären Metastasen in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Da rhTSH für die Behandlung von Metastasen nicht zugelassen ist, wurde die Indikation für den Einsatz von rhTSH als individueller Heilversuch gestellt (● Tab. 5). Szintigrafisch ist für 103 von 138 Patienten (75%)

Tab. 5 Gründe in den Publikationen für den Einsatz von rhTSH als individueller Heilversuch bei der ^{131}I -Therapie von Metastasen

Ungenügender oder langsamer endogener TSH-Anstieg
Risiko des Progresses oder Gefahr von Kompressionssymptomen
Begleiterkrankungen
Notwendigkeit einer raschen Therapie
Ablehnung des Hormonentzugs durch den Patienten



ein ^{131}I -Uptake der Metastasen unter rhTSH dokumentiert. Nur für 3 der 138 Patienten ergab sich die Konstellation, dass ein fehlender ^{131}I -Uptake unter rhTSH mit einer ^{131}I -Speicherung nach Schilddrüsenhormon-Entzug einherging. Obwohl die fortgeschrittene Erkrankung eine ungünstige Ausgangslage für eine ^{131}I -Therapie darstellte, fanden sich Ansprechraten auf die ^{131}I -Therapie von 2% kompletter Remissionen (CR), von 36% partieller Remissionen (PR) und von 27% stabiler Krankheitsverläufe (NC, no change). Die Behandlungsergebnisse sollten aber zurückhaltend bewertet werden, da standardisierte Responsekriterien nur bei etwa der Hälfte der Patienten angewendet worden sind und da ein Selektionsbias bei Fehlen randomisierter Studien möglich ist. Die umfangreichste Studie mit einem Vergleich von rhTSH und Hormonentzug umfasste 54 Patienten [19]. Unter 27 Patienten mit iodpositiven Metastasen ergaben sich konstante Befunde unter rhTSH und Hormonentzug bei 18 Patienten (67%), diskordante Befunde zugunsten rhTSH bei 4 Patienten (15%) und diskordante Befunde zugunsten des Hormonentzugs bei 5 Patienten (19%). Unter den 23 auswertbaren Patienten mit iodnegativen Metastasen unter Hormonentzug fand sich eine Diskordanz zugunsten des rhTSH bei 4 Patienten (17%). Für alle Diskordanzen konnten die Autoren klinische Gründe durch eine Progredienz oder Regredienz der Tumorerkrankung aufzeigen. Nicht nur unter dem Hormonentzug, sondern auch unter rhTSH ist eine plötzlich einsetzende Tumorschwellung durch Ödem oder Einblutung möglich. Sofern durch die Lokalisation der Metastasen Kompressionssymptome ausgelöst werden können, müssen unter Hormonentzug und unter rhTSH die gleichen Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Prämedikation mit Glukokortikoiden) getroffen werden. Derzeit ist die Datenlage zum Outcome unzureichend, um eine rhTSH-basierte ^{131}I -Therapie bei Patienten mit kleinen, iod-speichernden Metastasen in kurativer Zielsetzung zu empfehlen. Unter palliativer Zielsetzung erweitert der Heilversuch einer rhTSH-basierten ^{131}I -Therapie das Behandlungsspektrum beim fortgeschrittenen, metastasierten Schilddrüsenkarzinom.

^{131}I -Therapieaktivität

Die Aktivität für eine ^{131}I -Therapie von Metastasen beruht entweder auf empirisch festgelegten Standardaktivitäten in Höhe von 4–11 GBq ^{131}I oder auf dosimetrischen Verfahren (Blutdosis/Dosis am roten Knochenmark, Tumordosis). Grundsätzlich liegt die erzielbare Energiedosis in Metastasen in Relation zur Schilddrüse um den Faktor 1000–10 000 niedriger. In der Praxis ergeben sich für eine individuelle Dosimetrie folgende Limitationen: Ungenauigkeiten der Volumetrie kleiner Metastasen, Heterogenitäten im ^{131}I -Uptake, Unterschiede in der Halbwertszeit (HWZ) für verschiedene Herde oder in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung, Zumutbarkeit einer zweimaligen ^{131}I -Gabe bei schlechtem Allgemeinzustand, Stunning-Effekt bei zweimaliger ^{131}I -Gabe, Notwendigkeit einer ggf. wiederholten rhTSH-Injektion für Dosimetrie und Therapie. Unter einer rhTSH-basierten ^{131}I -Therapie von Metastasen ist die Nieren-Clearance rascher bzw. die effektive HWZ für ^{131}I im Blut um den Faktor $0,75 \pm 0,07$ kürzer [20]. Für die effektive HWZ im Ganzkörper wurden Werte von $0,43 \pm 0,11$ Tagen unter rhTSH und von $0,54 \pm 0,11$ Tagen unter Hormonentzug ermittelt [21]. Dennoch fand sich innerhalb des Tumors unter rhTSH während der Therapie mit 7,4 GBq ^{131}I eine biologische HWZ von 4,1 Tagen und eine effektive HWZ von 2,7 Tagen [22], vergleichbar mit Daten nach Hormonentzug. Insgesamt legen die Daten eine Vergleichbarkeit der Tumordosis unter exogener und endogener TSH-Stimulation nahe, mehrheitlich erfolgt deshalb unter rhTSH keine Anpassung der ^{131}I -Standardaktivitäten.

Glukokortikoide

Bei zerebralen oder spinalen Metastasen mit Kompressionsgefahr wird vor einer ^{131}I -Therapie grundsätzlich die Gabe von Glukokortikoiden empfohlen. Auch bei disseminierter Lungenmetastasierung sollten Kortikosteroide zur Verminderung des Risikos einer strahleninduzierten Lungenfibrose in Betracht gezogen werden. Vor und während der Glukokortikoid-Therapie sind eingehende Untersuchungen durchzuführen; absolute und relative Kontraindikationen (z. B. Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Elektrolytstörungen) sind zu berücksichtigen.

Lithium bei Metastasen

Lithium verbessert die ^{131}I -Retention in Thyreozyten und Tumorzellen. In einer Studie erhöhte Lithium die erzielte Dosis in Metastasen um den Faktor 2, sofern die Metastasen eine rasche Iodkinetik zeigten [11]. Da aber keine Outcome-Daten für die ^{131}I -The-

- Sofern durch die Lokalisation der Metastasen Kompressionssymptome ausgelöst werden können, müssen unter Hormonentzug und unter rhTSH die gleichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
- Unter palliativer Zielsetzung erweitert der Heilversuch einer rhTSH-basierten ^{131}I -Therapie das Behandlungsspektrum beim fortgeschrittenen, metastasierten Schilddrüsenkarzinom.
- Da die Tumordosis unter exogener und endogener TSH-Stimulation vergleichbar ist, erfolgt unter rhTSH mehrheitlich keine Anpassung der ^{131}I -Standardaktivitäten.
- Glukokortikoide werden bei zerebralen oder spinalen Metastasen mit Kompressionsgefahr grundsätzlich vor ^{131}I -Therapie empfohlen.



Tab. 6 Pharmakologische Ansätze für eine Reinduktion der schilddrüsenspezifischen Transportproteine

Stoffgruppen	Substanzen	Datenlage
Retinoide	Retinsäure	Phase-I/II-Studien und zahlreiche Beobachtungsstudien
Retinoid-X-Rezeptor-Ligand Agonisten des „peroxisome-proliferator activated receptor gamma“ (PPAR-g)	Bexarotene (300 mg)	Phase-I/II-Studie (11 Patienten) Phase-I/II-Studie (10 Patienten)
Histondeacetylase (HDAC)- Inhibitoren	Valproinsäure, Trichostatin A, Depsipeptide	In-vitro-Daten
DNA-Methylase-Inhibitoren	5-Azacytidin	In-vitro-Daten

rapie unter Lithium vorliegen, können derzeit keine Empfehlungen für oder gegen den Einsatz von Lithium gegeben werden.

Versuch der Redifferenzierung

Ansätze, die Radioiod-Aufnahme zu verbessern oder wiederherzustellen, beruhen entweder auf einer genetischen Modifikation der Tumorzelle oder auf einer pharmakologischen Behandlung für eine Reinduktion der Transportproteine in die Tumorzelle. Die genetische Modifikation des humanen Natrium-Iodid-Symporters (NIS) zur Verbesserung des Iod-Uptake, die Überexpression des Pax-8-Gens oder die Identifikation von Kandidatengen im Hinblick auf den Iodid-Efflux wie Pendrin oder den „apical iodide transporter (AIT)“ haben in der klinischen Anwendung derzeit keinen Stellenwert. Pharmakologische Ansätze für eine Reinduktion der schilddrüsenspezifischen Transportproteine beruhen auf verschiedenen Substanzgruppen (● **Tab. 6**), wobei nur für die Retinoide (Vitamin-A-Abkömmlinge) größere klinische Erfahrungen vorliegen. In-vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass Retinoide das Wachstum von malignen Zellen inhibieren und ihre Differenzierung fördern können. Die Anwendung von Retinoiden zur Redifferenzierung und ggf. Verbesserung der ¹³¹I-Speicherung in Metastasen mit zuvor fehlender oder therapeutisch unzureichender ¹³¹I-Speicherung stellt keine Standardbehandlung dar, kann in Einzelfällen aber eingesetzt werden, nachdem in bis zu einem Drittel der so behandelten Patienten die Induktion einer ¹³¹I-Speicherung beschrieben worden ist. Darüber hinaus wird unabhängig von der ¹³¹I-Speicherung eine günstige Beeinflussung des biologischen Verhaltens des Tumors diskutiert.

Radioiod (¹³¹I)-Therapie bei Anstieg des Thyreoglobulin-Spiegels ohne Tumornachweis

Zeigt die Bildgebung keine Metastasen, sollte bei einer Kombination aus klar erhöhtem Thyreoglobulin-Spiegel und einem Thyreoglobulin-Anstieg im Verlauf eine ¹³¹I-Therapie erwogen werden, sofern keine höhergradige Knochenmarkdepression durch hohe akkumulierte ¹³¹I-Gesamtaktivitäten bzw. andere Therapien vorliegt. Die Studien zu einer solchen probatorischen ¹³¹I-Therapie haben vorwiegend Patienten mit einem Thyreoglobulin-Spiegel nach Hormonentzug ≥ 10 ng/ml eingeschlossen, was ungefähr einem Thyreoglobulin-Wert > 5 ng/ml unter rhTSH-Stimulation entspricht. Ziel der probatorischen ¹³¹I-Therapie ist es, entweder die Metastasen bei hoher ¹³¹I-Aktivität zu lokalisieren und ggf. zu operieren oder bei operativ nicht behandelbaren Metastasen auf die Wirkung von Radioiod zu setzen. Mit einer solchen Strategie gelingt die Metastasenlokalisation bei etwa 50% der Patienten mit einem erhöhten Thyreoglobulin-Spiegel, auch wenn zuvor eine diagnostische ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie unter einer niedrigen ¹³¹I-Aktivität unauffällig geblieben war. Gelingt auch mit einer probatorischen ¹³¹I-Therapie keine Metastasenlokalisation, sollte eine FDG-PET durchgeführt werden. Deren Sensitivität wird durch eine rhTSH-Stimulation gesteigert [23] und die Spezifität der Bildgebung verbessert sich durch die integrierte PET/CT.

- Retinoide können in Einzelfällen zur Redifferenzierung und ggf. Verbesserung der ¹³¹I-Speicherung in Metastasen eingesetzt werden, da die Induktion einer ¹³¹I-Speicherung möglich ist.

- Ziel der probatorischen ¹³¹I-Therapie ist es, entweder die Metastasen bei hoher ¹³¹I-Aktivität zu lokalisieren und ggf. zu operieren oder bei operativ nicht behandelbaren Metastasen auf die Radioiod-Wirkung zu setzen.



Tab. 7 Nebenwirkungen der ^{131}I -Therapie und mögliche Maßnahmen

Frühe, passagere Nebenwirkungen	Sicherheitsmaßnahmen
Schwellung Restschilddrüse	Kühlung, Antiphlogistika
Sialadenitis	Anregung Speichelfluss
Gastritis	Antiemetika, ^{131}I -Gabe zeitgleich mit ein wenig Nahrung
Thrombo-, Leukopenie	Mindestabstand zwischen den ^{131}I -Therapien 6 Monate, Blutbild, Kreatinin
Tumorschwellung (Hypothyreose, rTSH)	Glukokortikoide, kurze Zeit der TSH-Stimulation
Späte, chronische Nebenwirkungen	
Xerostomie, Karies, Sicca-Syndrom	individuelle Kariesprophylaxe
Knochenmarkdepression	Mindestabstand zwischen den ^{131}I -Therapien 6 Monate, Blutbild, Kreatinin
Sekundärmalignome (möglich > 22 GBq ^{131}I , Latenzzeit)	altersentsprechende Vorsorge
Lungenfibrose	nur bei iod-speichernden Lungenmetastasen und wiederholten ^{131}I -Therapien, strenge Indikationsstellung
Hypo-, Azoospermie (möglich > 15 GBq ^{131}I)	Kryokonservierung Sperma
Oligo-, Amenorrhö	Hinweis zur Familienplanung: Kontrazeption 6 – 12 Monate; langfristig kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburt oder fetale Missbildung

Kontraindikationen zur Radioiod (^{131}I)-Therapie

Absolute Kontraindikationen sind Gravidität und Stillperiode. Um die Strahlenexposition für das Kind und für die Brust zu minimieren, sollte das Stillen mindestens 6–8 Wochen vor einer ^{131}I -Therapie beendet worden sein. Wegen der potenziellen Strahlenexposition im Falle laktierender Mammae ist das vorübergehende Abpumpen der Milch keine Alternative. Relative Kontraindikationen ergeben sich aus folgenden Konstellationen:

- ▶ Höhergradige Knochenmarkdepression, sofern eine Hochdosistherapie geplant ist.
- ▶ Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion, sofern eine relevante pulmonale ^{131}I -Speicherung zu erwarten ist.
- ▶ Erhebliche Xerostomie bei nachgewiesener Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen, insbesondere bei fraglicher ^{131}I -Speicherung.

Nebenwirkungen der Radioiod (^{131}I)-Therapie

Bei der ablativen Radioiod-Therapie werden – abhängig von der ^{131}I -Aktivität und der postoperativ verbliebenen Gewebsmasse – eine lokale, schmerzhaftige Schwellung, Sialadenitis und Gastritis als frühe, passagere Begleiteffekte häufig beobachtet. Späte, chronische Nebenwirkungen auf mehrfache Radioiod-Therapien treten in Abhängigkeit von der akkumulierten ^{131}I -Aktivität auf (● Tab. 7). Dabei ist die Xerostomie infolge chronischer Entzündung der Speicheldrüsen mit Geschmacksveränderung und einem erhöhten Risiko von Karies – ggf. begleitet von einem Sicca-Syndrom der Tränendrüsen – die häufigste Nebenwirkung. Patienten mit einer Xerostomie sollten zu einer verstärkten individuellen Kariesprophylaxe motiviert werden.

Die Frage nach einer erhöhten Rate an Leukämien und Sekundärmalignomen spielt nur nach mehrfachen, hochdosierten ^{131}I -Therapien mit einer Latenz von 5 und mehr Jahren eine Rolle. Eine Metaanalyse der Daten aus Schweden, Frankreich und Italien legte bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten > 22 GBq ^{131}I ein sehr geringes, dosisabhängiges Risiko für solide Zweitmalignome (Knochen, Weichteile, Kolon, Rektum, Speicheldrüsen) und für eine Leukämie nahe [24]. In der aktuellen amerikanischen Kohortenstudie aus dem amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Registry (SEER) fand sich beim Vergleich der rund 10 000 Radioiod-behandelten Patienten mit 19 000 Kontrollfällen kein erhöhtes Risiko für Zweitumoren nach Radioiod-Therapie [25]. Aus den Daten lässt sich ableiten, dass das Risiko für strahleninduzierte Zweitkarzinome – wenn überhaupt – nur gering erhöht ist. In der Konsequenz sollten alle Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom ermutigt werden, die altersbezogenen Vor-

- Xerostomie infolge chronischer Speicheldrüsenentzündung mit Geschmacksveränderung und erhöhtem Kariesrisiko sind die häufigsten Nebenwirkungen.

- Das Risiko für strahleninduzierte Zweitkarzinome ist nur gering erhöht.



Tab. 8 Kriterien für die Anzahl an diagnostischen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafien [6]

Indikationen zur diagnostischen ¹³¹ I-Ganzkörper-Szintigrafie (¹³¹ I-dGKS)	
¹³¹ I-dGKS verzichtbar	(Very) low-risk pT1 – 2, pN0 M0 und ¹³¹ I-Uptake (Ablation) < 2% und Tg/rhTSH < 1 ng/ml (6 – 12 Monate nach Ablation) und Tg-Wiederfindung ungestört, keine Tg-Ak
1 unauffällige ¹³¹ I-dGKS	Standard 3 – 6 Monate nach Ablation (u. a. alle pNX, ¹³¹ I-Uptake > 2%)
> 1 unauffällige ¹³¹ I-dGKS	Tg-Wiederfindung gestört oder Tg-Ak Sonst gezielt, z. B. Tg/Hypo oder Tg/rhTSH ≥ 2 ng/ml

sorgemaßnahmen wahrzunehmen; ein intensiveres Tumor-Screening wird nicht empfohlen.

Erfolgskontrolle der Radioiod (¹³¹I)-Ablation

Erst 3 – 6 Monate nach einer ablativen Radioiod-Therapie kann anhand der diagnostischen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie und des Thyreoglobulin-Spiegels unter (exogener oder endogener) TSH-Stimulation beurteilt werden, ob die gewünschte Beseitigung des Schilddrüsenrestgewebes gelungen ist. Die Wahrscheinlichkeit einer dann pathologischen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie hängt vom TNM-Stadium, von der adäquaten chirurgischen Behandlung, vom Ergebnis der vorangegangenen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie während der Ablation und vom Thyreoglobulin-Spiegel unter TSH-Stimulation ab. Allerdings schließt ein Thyreoglobulin-Spiegel < 2 ng/ml unter TSH-Stimulation insbesondere für High-risk-Patienten iod-speichernde Metastasen nicht aus. Nur unter eindeutig definierten Voraussetzungen (☉ **Tab. 8**) kann daher auf eine ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie zur Erfolgskontrolle 3 – 6 Monate nach einer ablativen ¹³¹I-Therapie verzichtet werden [6]. Unter den Gegebenheiten, dass in einem Endemiegebiet für Schilddrüsenknoten gehäuft mit dem postoperativen Zufallsbefund eines Schilddrüsenkarzinoms zu rechnen ist, und deshalb häufig keine systematische Lymphknotendissektion im zervikozentralen Kompartiment durchgeführt worden ist oder dass inkomplette Resektionsverfahren zu einem hohen ¹³¹I-Uptake im Posttherapie-Szintigramm der Ablation führen, wird die Durchführung einer diagnostischen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie 3 – 6 Monate nach der ¹³¹I-Ablation in Deutschland eine Standardprozedur bleiben.

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus Deutschland [26] mit einem intra-individuellen Vergleich von rhTSH und Hormontzug profitierten nahezu alle Patienten sowohl subjektiv als auch objektiv von der Verwendung des rhTSH in der Vorbereitung auf eine diagnostische ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie. Neben der häufig auftretenden und teilweise als sehr belastend empfundenen Symptomvielfalt der Hypothyreose sind die kurzen beruflichen Fehlzeiten unter einem Tag sowie die gute Verträglichkeit der rhTSH-Applikation die ausschlaggebenden Gründe für die deutliche Präferenz der exogenen Stimulation seitens der Patienten. Ob ärztlicherseits ein Absetzen der Schilddrüsenhormon-Medikation oder eine exogene TSH-Stimulation gewählt wird, hängt von der individuellen Risikoeinschätzung in Kenntnis der Vorbefunde ab. Konsequenterweise ist im Falle eines rhTSH-stimulierten Thyreoglobulin-Spiegels > 2 ng/ml ohne erkennbaren Iodspeicherherd mit niedriger ¹³¹I-Aktivität zusätzlich die ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie mit höherer ¹³¹I-Aktivität, also bevorzugt eine ¹³¹I-Therapie nach Schilddrüsenhormon-Entzug zu veranlassen. ☉ **Abbildung 4** zeigt das Schema an der Universitätsklinik Köln.

Nachsorge

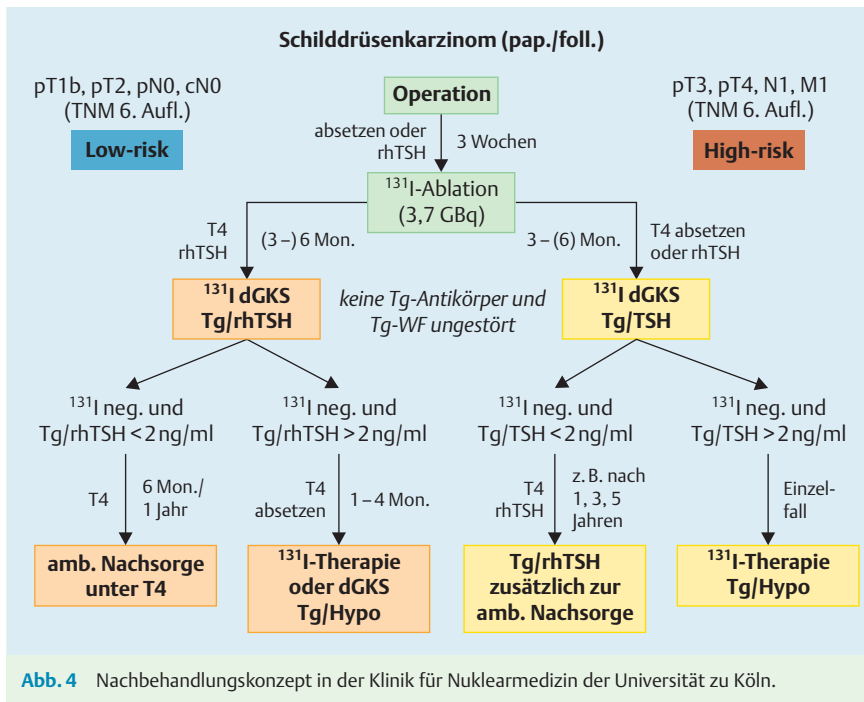
In der Nachsorge kommen folgende Basisuntersuchungen zur Anwendung:

1. Sonografie der Halsweichteile,
2. Messung von Thyreoglobulin (unter Hormon-Medikation) einschließlich Anti-Thyreoglobulin-Antikörpertiter und Thyreoglobulin-Wiederfindung,
3. Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter.

- ☉ Ein Thyreoglobulin-Spiegel < 2 ng/ml unter TSH-Stimulation schließt insbesondere für High-risk-Patienten iod-speichernde Metastasen nicht aus.

- ☉ Entsprechend aktueller Daten profitierten nahezu alle Patienten von der Verwendung des rhTSH zur Vorbereitung einer diagnostischen ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie.





Sofern in der vorangegangenen Therapiekontrolle eine unauffällige ¹³¹I-Szintigrafie mit einem stimulierten Thyreoglobulin < 2 ng/ml dokumentiert worden ist, erreicht die Kombination der Basisuntersuchungen einen negativen prädiktiven Wert von 99,5%. Schwächstes Glied in dieser Kette ist die Messung des Thyreoglobulins unter einer Schilddrüsenhormon-Medikation. Die Thyreoglobulin-Messung unter endogener oder exogener TSH-Stimulation (ohne messbare Anti-Thyreoglobulin-Antikörper) ist zwar aufwendig, erlaubt aber bei günstigem Befund ein schlankes Nachsorgekonzept, wovon insbesondere die High-risk-Patienten profitieren. Darüber hinaus werden nach Behandlung mit höheren ¹³¹I-Aktivitäten das Blutbild und bei Hinweis auf einen Hypoparathyreoidismus der Kalziumspiegel bestimmt. Übliche Nachsorgeintervalle sind 6 Monate in den ersten 5 Jahren, dann lebenslang jährliche Intervalle.

Thyreoglobulin

Erst nach Thyreoidektomie und ablativer ¹³¹I-Therapie ist das Thyreoglobulin ein sensibler und spezifischer Tumormarker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom, wobei die Sensitivität durch Schilddrüsenhormon-Entzug oder durch eine Stimulation mit rhTSH gesteigert wird. Wesentlich ist die Kenntnis der Tumormarkerwerte im zeitlichen Verlauf, möglichst im gleichen Labor mit dem gleichen Assay. Rezidivverdächtig ist insbesondere ein Anstieg des unstimulierten oder stimulierten Thyreoglobulin-Spiegels > 2 ng/ml. Ursachen für falsch negative Befunde einer Thyreoglobulin-Messung unter TSH-Stimulation sind Anti-Thyreoglobulin-Antikörper bzw. eine gestörte Thyreoglobulin-Wiederfindung, eine fehlende Sekretion von immunreaktivem Thyreoglobulin durch die Tumorzellen eines wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinoms oder eine geringe Tumormasse wie bei kleinen Lymphknotenmetastasen. Dabei finden sich Anti-Thyreoglobulin-Antikörper bei bis zu 20% der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom und bei 10% der Bevölkerung. Ein Verschwinden dieser Antikörper wird vielfach innerhalb von 2–3 Jahren nach Thyreoidektomie/¹³¹I-Ablation beobachtet, sodass eine Persistenz oder ein erneutes Auftreten zirkulierender Anti-Thyreoglobulin-Antikörper als ein indirekter Hinweis auf vitalen Tumor zu deuten ist. Die supersensitiven Tg-Assays (mit einem Referenzbereich < 0,1 mU/l) gelten derzeit als nicht ausgereift für den Routineeinsatz; randomisierte Studien und Langzeitstudien bleiben abzuwarten. Insbesondere bei einem flächendeckenden Einsatz in der Low-risk-Gruppe könnten falsch positive Testinterpretationen zu unnötiger Folgediagnostik und ggf. zu einer unnötigen ¹³¹I-Therapie führen [27].

- Die Thyreoglobulin-Messung unter endogener oder exogener TSH-Stimulation erlaubt bei günstigem Befund ein schlankes Nachsorgekonzept, wovon insbesondere die High-risk-Patienten profitieren.

- Steigt im Verlauf der unstimulierten oder stimulierten Thyreoglobulin-Spiegel > 2 ng/ml, besteht Rezidivverdacht.



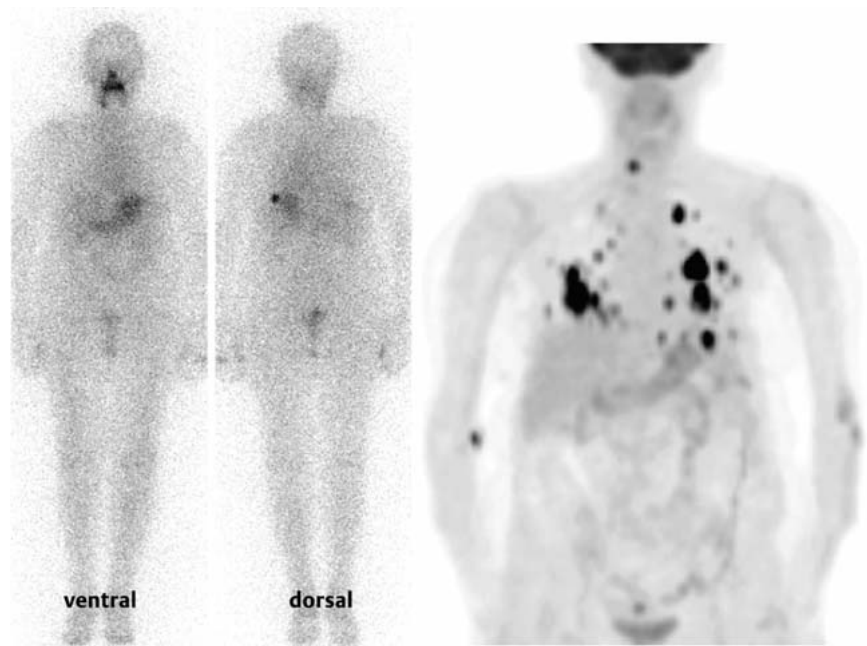


Abb. 5 65-jährige Patientin mit ansteigendem Thyreoglobulin-Spiegel. Die posttherapeutische ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie (Bildpaar links) zeigt eine iod-speichernde Lungenmetastase links basal (Sicht von dorsal). In der FDG-PET zahlreiche weitere Metastasen in Lunge und Lymphknoten, die der ^{131}I -Therapie nicht zugänglich sind.

- Die Sonografie ist eine sensitive Methode zum Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen.

- Bei Thyreoglobulin-Anstieg $> 2 \text{ ng/ml}$ im Verlauf kann die ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie entweder mit niedrigen ^{131}I -Aktivitäten unter rhTSH oder mit höheren ^{131}I -Aktivitäten in Hypothyreose durchgeführt werden.

- Die gute Prognose der Low-risk-Patienten schließt im Verlauf auftretende lokoregionäre Lymphknotenmetastasen nicht aus.



Sonografie

Die Sonografie ist eine sensitive Methode zum Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und kompensiert die eingeschränkte Sensitivität der Thyreoglobulin-Messung bei kleinen Lymphknotenmetastasen. Zervikale Lymphknotenmetastasen können gelegentlich trotz eines – unter TSH-Stimulation – unauffälligen Thyreoglobulin-Spiegels sonografisch sichtbar sein.

Radioiod (^{131}I)-Ganzkörper-Szintigrafie

Wenn das Thyreoglobulin im Verlauf über 2 ng/ml ansteigt, kann die ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie entweder mit niedrigen ^{131}I -Aktivitäten unter rhTSH ($100\text{--}400 \text{ MBq } ^{131}\text{I}$) oder mit höheren ^{131}I -Aktivitäten in Hypothyreose ($3,7\text{--}7,4 \text{ GBq } ^{131}\text{I}$, entspricht einer probatorischen ^{131}I -Therapie) durchgeführt werden. Dabei werden die höheren ^{131}I -Aktivitäten bevorzugt bei einem Anstieg des Thyreoglobulin-Spiegels im Verlauf mit Werten $\geq 10 \text{ ng/ml}$ in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil eingesetzt. Kann kein Iod-speicherherd lokalisiert werden, wird eine weitere Bildgebung erforderlich, die von der Fähigkeit zur Iodspeicherung unabhängig ist (z. B. MRT von Hals und Mediastinum, CT des Thorax, Skelett-Szintigrafie, FDG-PET). Iodhaltige Röntgenkontrastmittel sollten vermieden werden, wenn eine ^{131}I -Therapie in den nächsten Monaten beabsichtigt ist (Abb. 5).

Bei Patienten mit nachweisbaren Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern kann ein Thyreoglobulin-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze nicht als Beweis einer kompletten Remission betrachtet werden. Diese Patienten werden – neben der Sonografie der Halsweichteile – im Verlauf wiederholten, diagnostischen ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafien durchgeführt. Das Verschwinden der Anti-Thyreoglobulin-Antikörper im Verlauf ist als Hinweis auf eine komplette Remission zu bewerten und ermöglicht eine Vereinfachung der Nachsorge.

Langfristige Behandlungsergebnisse

▼ Papilläres Schilddrüsenkarzinom, PTC

In einer populationsbasierten Studie aus dem SEER-Programm lag die 10-Jahres-Überlebensrate für das lokal begrenzte PTC bei 100%, für das regional begrenzte PTC bei 97% [28]. Im Falle einer Fernmetastasierung sank die 10-Jahres-Überlebensrate auf 81%, wo-

bei die Patienten mit einer ausschließlich mikronodulären Lungenmetastasierung mit Iodspeicherung zu der günstigen Prognose beitragen. Die gute Prognose der Low-risk-Patienten – ausgedrückt als Überlebensrate – darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass im Verlauf lokoregionäre Lymphknotenmetastasen auftreten können.

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom, FTC

In der SEER-Studie lag die 10-Jahres-Überlebensrate für das lokal begrenzte FTC bei 98%, für das regional begrenzte FTC bei 87%. Im Falle einer Fernmetastasierung sank die 10-Jahres-Überlebensrate auf 45%. Das in vielen Studien als prognosebestimmend beschriebene Lebensalter bei der Diagnosestellung ist kein unabhängiger Parameter, da prognostisch ungünstige Formen des Schilddrüsenkarzinoms (grob invasive Tumoren, organüberschreitendes Wachstum, Fernmetastasen) bei älteren Patienten häufiger beobachtet werden. Prognosebestimmend sind in erster Linie ein lokal invasives Tumorstadium und Fernmetastasen.

Wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Die 5-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate liegen für Patienten mit einem wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei 30–65% bzw. bei 25–35% [29]. Prognostisch besonders ungünstig ist die Kombination aus irresektablen Metastasen und fehlender Radioiod-Speicherung.

Medikamentöse Begleittherapie

Die Zellen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms exprimieren auf ihrer Zellmembran den TSH-Rezeptor und antworten auf eine TSH-Stimulation mit einer zunehmenden Expression verschiedener Schilddrüsen-spezifischer Proteine (Thyreoglobulin, Natrium-Iodid-Symporter) und vermehrtem Zellwachstum. Dies bildet die Rationale für eine TSH-Suppression mit Levothyroxin bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Eine Metaanalyse bestätigte den Nutzen einer TSH-suppressiven Medikation (relatives Risiko 0,77, 95%-Konfidenzintervall 0,60–0,88) [30]. Risikostratifiziert führt die TSH-Suppression $< 0,1$ mU/l bei High-risk-Patienten zu einer Verbesserung des Outcome, während der Nutzen für Low-risk-Patienten nicht belegt ist. Bei Patienten mit persistierender Erkrankung (z.B. messbares Thyreoglobulin) wird der TSH-Spiegel $< 0,1$ mU/l eingestellt, und zwar langfristig bei Fehlen von Kontraindikationen. Bei High-risk-Patienten, die klinisch und laborchemisch keine Krankheitsaktivität zeigen, erfolgt ebenfalls eine TSH-suppressive Therapie (TSH $< 0,1$ mU/l). Über die Dauer einer TSH-Suppression liegen keine evidenzbasierten Daten vor. Bei Low-risk-Patienten ohne Krankheitsaktivität wird keine TSH-Suppression vorgenommen, sondern die medikamentöse Einstellung zielt auf einen niedrig normalen bis leicht erniedrigten TSH-Spiegel ab (z.B. TSH 0,2–1,0 mU/l). Bei Patienten aus der Very-low-risk-Gruppe ohne Krankheitsaktivität orientiert sich die medikamentöse Einstellung an den Grundsätzen der postoperativen Rezidivprophylaxe (z.B. TSH 0,3–1,0 mU/l).

Zusammenfassung

Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist mit der Kombination aus Operation, ^{131}I -Therapie und Levothyroxin-Medikation gut standardisiert. Dabei orientieren sich erstens das Resektionsausmaß, zweitens die Indikation und Vorbereitung zur ^{131}I -Therapie, drittens die Dosierung der Levothyroxin-Medikation sowie viertens das Nachsorgekonzept an der Risikoeinschätzung gemäß der TNM-Klassifikation. Mit der Zulassung von rekombinantem humanem TSH zur ^{131}I -Ablation und zur diagnostischen ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie steht ein schonendes Verfahren zur TSH-Stimulation zur Verfügung, welches bei gleichwertigen diagnostischen wie therapeutischen Ergebnissen die Strahlenexposition des Restkörpers um etwa 35% senkt. Gegenüber der Thyreoglobulin-Messung unter TSH-Suppression weist die rhTSH-stimulierte Thyreoglobulin-Messung eine signifikant höhere Sensitivität auf. In der Nachsorge kommt daher dem Thyreoglobulin-Spiegel zentrale Bedeutung für die Indikationsstellung zur funktionellen und morphologischen Bildgebung zu, sofern keine Anti-Thyreoglobulin-Antikörper vorliegen und die erfolgreiche ^{131}I -Ablation dokumentiert ist. Hierdurch hat sich für die meisten Patienten der Umfang der lebenslangen Nachsorge verringert.

- Prognosebestimmend beim FTC sind in erster Linie lokal invasives Tumorstadium und Fernmetastasen.

- Bei Patienten mit persistierender Erkrankung wird der TSH-Spiegel $< 0,1$ mU/l eingestellt.



Literatur



Eine ausführliche Literaturliste erhalten Sie beim Georg Thieme Verlag unter: isabelle.berndt@thieme.de.

Zusatztext Thieme-Refresher Onkologie (Basistext Thyrogen®)



Thyrogen®, 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Thyrotropin alfa. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 0,9 mg Thyrotropin alfa. Sonst. Bestandteile: Mannitol; Natriumhydrogenphosphat, Monohydrat; Natriumdihydrogenphosphat, Heptahydrat; Natriumchlorid. **Anwendungsgebiete:** Thyreoglobulintests (Tg-Tests) mit oder ohne Radiojod-Ganzkörperszintigraphie, die durchgeführt werden, um bestimmte Arten von Schilddrüsenkrebs bei Patienten festzustellen, die nach einer Thyreoidektomie mit Schilddrüsenhormonen behandelt werden. Patienten mit niedrigem Gefährdungsgrad bei gut differenziertem Schilddrüsenkrebs, bei denen während der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen keine Tg-Konzentrationen trotz Stimulation mit Thyrotropin alfa nachweisbar sind, können im Anschluss durch Verwendung von Thyrogen zur Bestimmung der Tg-Spiegel überwacht werden. Zur Entfernung (Ablation) von Schilddrüsenrestgewebe, das nach der operativen Entfernung der Schilddrüse bei Patienten mit niedrigem Gefährdungsgrad zurückgeblieben ist, muss Thyrogen in Kombination mit einer Radiojod-Behandlung verwendet werden, während die Schilddrüsenhormone weiterhin eingenommen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber schilddrüsenstimulierenden Hormonen bovinen oder humanen Ursprungs oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Thyrogen. Während Schwangerschaft und Stillzeit darf Thyrogen nicht verabreicht werden. **Warnhinweise:** Thyrogen darf nicht intravenös und nicht mit anderen Medikamenten in derselben Injektion verabreicht werden. Der Kinderarzt entscheidet über die Verabreichung von Thyrogen bei Kindern. Bei bestimmten Patientengruppen (mit Metastasenbildung in Hirn und Rückenmark) sollte eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. **Nebenwirkungen:** Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet: Sehr häufig: Übelkeit. Häufig: Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerz. Selten: Grippeähnliche Symptome, Kribbeln oder Taubheitsgefühl, Schwäche, Fieber, Nesselsucht, Exanthem, Schüttelfrost, Rückenschmerzen und Hitzewallungen. Sehr selten wurden Nebenwirkungen an der Injektionsstelle beobachtet: Rötung, Unwohlsein, Jucken, lokale Schmerzen oder Stechen, juckender Hautausschlag. Nach Verordnungsfähigkeit wurden sehr seltene Nebenwirkungen berichtet: Schwellung des Tumors, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Durchfall, Schmerzen (einschließlich an der Stelle der Metastasen (sekundäre)), Muskel- oder Gelenkschmerzen, niedriger TSH-Spiegel, übermäßige Schweißproduktion, Jucken, Flush, erhöhte Schilddrüsenaktivität und Atemprobleme. **Hinweis:** Nähere Informationen siehe Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande. **Stand:** Oktober 2007.

Weitere Informationen erhalten Sie über die Genzyme GmbH, Siemensstr. 5b, 63263 Neu-Isenburg, Tel.: +49 (0) 6102 3674-591, E-Mail: TSH-info-de@genzyme.com; www.genzyme.de



CME-Fragen **Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge**

1 Welche Aussage zur Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms trifft nicht zu?

- A Frauen erkranken häufiger als Männer.
- B Die Inzidenz hat in den letzten Dekaden zugenommen.
- C Risikofaktor ist die Einwirkung ionisierender Strahlen, speziell in der Kindheit.
- D Papilläre und follikuläre Karzinome treten im Allgemeinen sporadisch auf.
- E Mikrokarzinome sind ein Phänomen des frühen Erwachsenenalters.

2 Welche Aussage trifft zu?

- A Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung führt beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in der Regel zu einer abschließenden Diagnose.
- B Eine Lymphknotendisektion im zervikozentralen Kompartiment erhöht das Morbiditätsrisiko (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus).
- C Lymphknotenmetastasen sind bei einem kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom prognostisch irrelevant.
- D Selbst bei eingeschränkter Respiration nach radikaler Kompartimentresektion sollte der Patient möglichst rasch in die Unterfunktion zwecks Durchführung der ablativen ^{131}I -Therapie gebracht werden.
- E Eine ablative Radioiod (^{131}I)-Therapie ist bei einem Schilddrüsenrestgewebe von 5 ml wegen der zu hohen ^{131}I -Speicherung nicht durchführbar.

3 Welche Aussage zur ablativen Radioiod (^{131}I)-Therapie trifft nicht zu?

- A Die ^{131}I -Therapie verringert die lokoregionäre Rezidivrate.
- B Die ^{131}I -Therapie verringert die krankheitsassoziierte Mortalität.
- C Auf eine prätherapeutische ^{131}I -Szintigrafie wird zunehmend verzichtet.
- D Die ^{131}I -Therapie ist beim kleinen, unifokalen papillären Karzinom ≤ 1 cm eine Standardprozedur.
- E Die Nieren-Clearance ist in Hypothyreose nach Schilddrüsenhormon-Entzug erniedrigt im Vergleich zu einer Stimulation durch rekombinantes humanes TSH (rhTSH).

4 Welche Aussage trifft bei der Vorbereitung zur ablativen ^{131}I -Therapie zu?

- A Es ist eine TSH-Stimulation mit einem TSH > 100 mU/l anzustreben.
- B Nach Thyreoidektomie sollte eine Hormonkarenz über mindestens 5 Wochen beachtet werden.
- C Auf eine iodarme Diät ist 2 Wochen vor der ^{131}I -Therapie zu achten.
- D Die TSH-Stimulation mit rhTSH ist auf Problempatienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu begrenzen.
- E Bei Gabe von rhTSH verlängert sich der in Deutschland vorgeschriebene, stationäre Aufenthalt.

5 Bei der Auswahl zwischen Hormonkarenz und rhTSH vor einer ablativen ^{131}I -Therapie trifft welcher Gesichtspunkt nicht zu?

- A Die posttherapeutische ^{131}I -Ganzkörper-Szintigrafie ist unter rhTSH nicht hinreichend validiert.
- B Unter rhTSH liegt die Blutaktivität um etwa 35% niedriger als in Hypothyreose.
- C Die Erfolgsrate der Ablation ist unter rhTSH und in Hypothyreose gleich hoch.
- D Die Fehlzeiten im Arbeitsleben liegen unter rhTSH niedriger.
- E Steht die ^{131}I -Therapie von kurativ behandelbaren Metastasen im Vordergrund, sollte die Schilddrüsenhormon-Karenz bevorzugt werden.

6 Welche Aussage zur Radioiodtherapie von Metastasen trifft zu?

- A Die Operation hat bei Lymphknotenmetastasen Vorrang vor einer ^{131}I -Therapie.
- B Mikronoduläre Lungenmetastasen sind unabhängig von ihrer Iodspeicherung nicht behandlungsbedürftig.
- C Iod-negative Lungenmetastasen werden stets der Chemotherapie zugeführt.
- D Unter rhTSH ist eine Schwellung von Metastasen ausgeschlossen.
- E Retinoide (Vitamin A-Abkömmling) werden als Therapiestandard vor einer ^{131}I -Therapie von Knochenmetastasen verordnet.

- 7 Wann sollte eine rhTSH-basierte ¹³¹I-Therapie von Metastasen als individueller Heilversuch nicht durchgeführt werden?**
- A Komorbidität (z. B. Psychose).
 - B Gefahr von Kompressionssymptomen durch die Metastase.
 - C Ablehnung des Hormonentzugs durch den Patienten.
 - D Kardiale Dekompensation bei einem früheren Schilddrüsenhormon-Entzug.
 - E Mikronoduläre, iod-speichernde Lungenmetastasen (kurative ¹³¹I-Therapie).

- 8 Welche Aussage zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen der ¹³¹I-Therapie trifft nicht zu?**
- A Stillen ist mindestens 6–8 Wochen vor einer ¹³¹I-Therapie zu beenden.
 - B Eine Xerostomie mit Geschmacksstörungen wird bei der ¹³¹I-Therapie nur ausnahmsweise beobachtet.
 - C Das Risiko für strahleninduzierte Zweitkarzinome ist – wenn überhaupt – nur gering erhöht.
 - D Bei Patientinnen mit einem Schilddrüsenkarzinom ist eine Kontrazeption für 6–12 Monate nach einer ¹³¹I-Therapie durchzuführen.
 - E Die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Sperma ist bei jungen Männern zu bedenken.

- 9 Welche Aussage zur Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms trifft zu?**
- A Die Sensitivität des Thyreoglobulin-Spiegels wird unter rhTSH wegen der fortlaufenden Hormon-Medikation nicht weiter gesteigert.
 - B Ein Thyreoglobulin (Tg)-Spiegel < 2 ng/ml schließt Lymphknotenmetastasen aus.
 - C Die diagnostische ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigrafie sollte in regelmäßigen Intervallen von 1–2 Jahren erfolgen.
 - D Anti-Thyreoglobulin-Antikörper verschwinden innerhalb von 3 Monaten nach kompletter Schilddrüsenresektion.
 - E Die Kombination aus Sonografie und Thyreoglobulin-Messung hat einen hohen negativen prädiktiven Wert.

- 10 Welche Aussage zur medikamentösen Begleittherapie trifft nicht zu?**
- A Zellen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sind hormonsensitiv.
 - B Patienten mit persistierender Erkrankung werden TSH-suppressiv (TSH < 0,1 mU/l) eingestellt.
 - C Patienten aus der Hochrisikogruppe werden zunächst TSH-suppressiv eingestellt.
 - D Bei Patienten aus der Niedrigrisikogruppe sollte der TSH-Spiegel möglichst oberhalb von 4 mU/l liegen.
 - E Der Nutzen einer TSH-suppressiven Schilddrüsenhormon-Medikation hängt vom Rezidivrisiko ab.

Impressum des Thieme-Refreshers Onkologie

Thieme-Refresher Onkologie
*Differenziertes Schilddrüsenkarzinom:
risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge*

Autoren:

Markus Dietlein, Köln
Markus Luster, Würzburg
Christoph Reiners, Würzburg

Konzeption und Umsetzung:

Joachim Ortleb
Georg Thieme Verlag KG
Klinik und Praxis
Zertifizierte Fortbildung

Die CME-Beiträge der Refresher wurden durch die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannt. Thieme ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern sowie, gemäß der Novellierung der DFP-Richtlinien vom 23. 6. 2005 (§ 26 Abs. 3), auch von den österreichischen Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

Die Realisierung dieses Thieme-Refreshers wurde von der DSO – Deutsche Stiftung Organspende, Frankfurt am Main, finanziell unterstützt.

Der Thieme-Refresher basiert auf dem Vortrag der Autoren, den diese im Rahmen eines Symposiums der Genzyme GmbH anlässlich des Kongresses Nuklearmedizin 2008 **basierend auf eigenen Erfahrungen und Erkenntnissen aus der Praxis gehalten haben.**

© 2008 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: <http://cme.thieme.de>

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt



A Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift:

 privat dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als:

 Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt niedergelassener Arzt Sonstiges:**B** Lernerfolgskontrolle

Eine Antwort pro Frage ankreuzen

1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E

6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

C Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

D Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

> Bitte unbedingt Rückseite ausfüllen!

E Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage.
Bitte unbedingt ausfüllen
bzw. ankreuzen, da die
Evaluation sonst unvoll-
ständig ist!

Didaktisch-methodische Evaluation**1** Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2** Für das Fortbildungsthema habe ich eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme: keine Strategie**3** Bezüglich des Fortbildungsthemas fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können**4** Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas nicht erwähnt? ja, welche nein zu knapp behandelt? ja, welche nein überbewertet? ja, welche nein**5** Verständlichkeit des Beitrags Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich**6** Beantwortung der Fragen Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrages allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7** Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8** Wie viel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?**>** Einsendeschluss
31.3.2009

Nehmen Sie online teil bei <http://cme.thieme.de> oder senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart