

Rubrikherausgeber

H. Lehnert, Lübeck
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Meyer, Mainz
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg



3 Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt. Der Internist ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin mit 0,5 Credits pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

V. Tiedje¹ · K.W. Schmid² · F. Weber³ · A. Bockisch⁴ · D. Führer¹

¹ Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinikum Essen

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen

³ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen

⁴ Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Zusammenfassung

Schilddrüsenkarzinome sind selten und klinisch sehr heterogen. Therapie und Nachsorge müssen auf das individuelle Risiko eines günstigen oder ungünstigen Verlaufs abgestimmt werden. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden zu einem hohen Anteil durch eine Operation und ggf. Radiojodbehandlung geheilt. In Abhängigkeit vom initialen Therapieansprechen sollte das Rezidivrisiko im Verlauf neu eingeschätzt werden. Eine dauerhafte Suppression des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) mit Levothyroxin wird heute nur noch bei Patienten mit hohem Risiko für einen ungünstigen Verlauf empfohlen. Metastasierende radiojodrefraktäre Schilddrüsenkarzinome weisen eine ungünstige Prognose auf. Für diese Sondersituation stehen multimodale Behandlungskonzepte einschließlich der Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren zur Verfügung. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sollte die Behandlung von Schilddrüsenkarzinompatienten in Absprache mit einem erfahrenen interdisziplinären Team erfolgen.

Schlüsselwörter

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom · Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom · Molekularpathologie · Radiojodtherapie · Molekular zielgerichtete Therapie

Aufgrund der meist exzellenten Prognose muss die therapiebedingte Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität minimiert werden

Bei radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinomen besteht die Herausforderung darin, die Indikation für neue medikamentöse Therapieverfahren richtig zu stellen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags kennen Sie allgemeine Prinzipien für

- die Klassifikation und Molekularpathologie von Schilddrüsenkarzinomen.
- die risikoadaptierte Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.
- die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.
- die therapeutische Vorgehensweise und den aktuellen Stellenwert einer systemischen Therapie beim radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom.

Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom [“differentiated thyroid carcinoma“ (DTC)] erfolgt heute risikoadaptiert. Aufgrund der meist exzellenten Prognose gilt es, eine therapiebedingte Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität möglichst zu minimieren. In diesem Zusammenhang gibt es Neuerungen und Kontroversen, u. a. in Bezug auf

- das Ausmaß der Schilddrüsenresektion und kompartimentorientierten Lymphknotendissektion,
- die Indikation und Durchführung der Radiojodtherapie sowie
- Ausmaß und Dauer der Suppression des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH).

Am anderen Ende des Erkrankungsspektrums stehen Patienten mit primär oder sekundär radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom. Hier besteht die Herausforderung darin, die Indikation für neue medikamentöse Therapieverfahren im Kontext einer Palliativsituation richtig zu stellen. Im wissenschaftlichen Fokus stehen molekulargenetische Erkenntnisse zur Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome und deren zukünftige Relevanz für Prognose und Therapie.

In dieser Übersicht werden für den Internisten die allgemeinen Prinzipien der Behandlung von Karzinomen dargestellt, die von den Thyreozyten ausgehen. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom [“medullary thyroid carcinoma“ (MTC)], ein neuroendokriner Tumor der Schilddrüse, wird in einem gesonderten Beitrag behandelt. Angesichts der hohen Komplexität von Schilddrüsenmalignomen wird der interessierte Leser auch auf aktuelle Leitlinien und Konsensusempfehlungen der American Thyroid Association (ATA; [1, 2]), European Thyroid Association (ETA; [3]) und Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN; [4]) sowie auf die 2013 veröffentlichte exzellente Leitlinie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK; [5]) zur chirurgischen Therapie hingewiesen.

Differentiated thyroid cancer

Abstract

Thyroid carcinoma is a rare and heterogeneous disease. Initial therapy and follow-up has to be adjusted to the individual risk for an excellent vs. poor prognosis. Differentiated thyroid cancer has a very high cure rate and is treated by surgery, usually followed by radioiodine ablation. Depending on the response to initial therapy the risk for persisting or recurrent disease should be re-evaluated. Continued TSH suppressive levothyroxine therapy is only recommended in high-risk patients. In contrast, metastatic radioiodine-refractory thyroid cancers have a poor prognosis and may benefit from multidisciplinary treatment concepts including tyrosine kinase inhibitors. Due to its complexity, management of thyroid cancer patients should be performed in close collaboration with a specialized thyroid cancer team.

Keywords

Differentiated thyroid cancer · Undifferentiated thyroid cancer · Molecular pathology · Radioiodine therapy · Targeted therapy

Tab. 1 Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

Karzinom mit Follikel epithelzeldifferenzierung	
Differenziertes Karzinom (DTC)	
Papilläres Karzinom (PTC)	
Konventioneller Typ	
Varianten	
Follikuläres Karzinom (FTC)	
Minimal-invasiv (gekapselt)	
Breit invasiv	
Differenziertes Karzinom „not otherwise specified“ (NOS)	
Gering differenziertes Karzinom (PDTC)	
Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom (ATC/UTC)	
Karzinom mit C-Zell-Differenzierung	
Medulläres Karzinom (MTC)	
Sporadisch	
Autosomal-dominant vererbt (MEN2A, MEN2B, familiäres MTC)	
Karzinom mit gemischter C-Zell- und Follikel epithelzeldifferenzierung	
Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome	
Plattenepithelkarzinom	
Muzinöses Karzinom	
Mukoepidermoides Karzinom	
Mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie	
Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung (SETTLE)	
Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE)	

MEN Multiple endokrine Neoplasie.

Epidemiologie und Klassifikation

In Deutschland wird jährlich bei etwa 6000 Patienten ein Schilddrüsenkarzinom neu diagnostiziert [6]. Die bösartigen Tumoren der Schilddrüse sind damit die häufigsten endokrinen Malignome. Klinisch bedeutsame Schilddrüsenkarzinome machen aber nur etwa 1% aller menschlichen Malignome aus. Frauen sind etwa 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer.

Die Einteilung der Schilddrüsenmalignome erfolgt histologisch nach der **WHO-Klassifikation** von 2004 (■ Tab. 1), die Ausbreitung wird anhand der **TNM-Klassifikation** festgelegt (■ Tab. 2). Über 99% aller primären Schilddrüsenmalignome sind Karzinome, selten finden sich Lymphome und Sarkome als nichtepitheliale Malignome. Bei fast allen Schilddrüsentumoren ist die morphologische Beurteilung für die Klassifikation hinreichend und hat entscheidende Bedeutung für Therapie und Prognose. **Immunhistochemische Untersuchungen** werden routinemäßig zur Identifikation von Tumoren mit Follikelzell- (Thyreoglobulin) oder C-Zell-Differenzierung (Calcitonin, „carcinoembryonic antigen“, Chromogranin A) oder zur Unterscheidung schilddrüseneigener Läsionen von ortsfremdem Gewebe, z. B. einer Metastase, eingesetzt [7]. Für die Diagnose des papillären Schilddrüsenkarzinoms [“papillary thyroid carcinoma“ (PTC)] kann die Molekularpathologie mit **BRAF-Mutationsanalyse** in Zweifelsfällen das entscheidende Untersuchungsverfahren darstellen, eine routinemäßige Molekularpathologie ist derzeit aber nicht indiziert.

Die Inzidenz des primären Schilddrüsenkarzinoms hat in den Industrienationen in den letzten 30–40 Jahren deutlich zugenommen. Deutsche Krebsregister zeigen eine Verdoppelung der Neuerkrankungen bei Frauen (6,3/100.000/Jahr) und Männern (3,1/100.000/Jahr). Diese Inzidenzsteigerung wird praktisch ausschließlich durch eine Zunahme des PTC verursacht. Im überwiegenden Teil handelt es sich um sehr kleine PTC <1 cm, sog. papilläre Mikrokarzinome [“papillary thyroid microcarcinoma“ (PTMC)]. Ungeachtet der veränderten Inzidenz ist die Mortalität in Bezug auf Schilddrüsenkarzinome jedoch leicht rückläufig.

Schilddrüsenkarzinome treten in jedem Lebensalter auf und sind in ihrem klinischen Verlauf außerordentlich heterogen. Während die differenzierten Karzinome eine sehr gute bis exzellente Prognose aufweisen ist das anaplastische bzw. undifferenzierte Karzinom [“anaplastic/undifferentiated thyroid carcinoma“ (ATC/UTC)] eines der aggressivsten menschlichen Malignome überhaupt.

Frauen sind etwa 2- bis 3-mal häufiger von Schilddrüsenkarzinomen betroffen als Männer

Bei fast allen Schilddrüsentumoren ist die morphologische Beurteilung für die Klassifikation hinreichend

Die Inzidenz des primären Schilddrüsenkarzinoms hat in den Industrienationen in den letzten 30–40 Jahren deutlich zugenommen

ATC bzw. UTC gehören zu den aggressivsten menschlichen Malignomen

Tab. 2 TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage)

T (Primärtumor)	pTx	Primärtumor nicht beurteilbar
	pT0	Primärtumor nicht nachweisbar
	pT1a	Tumordurchmesser ≤ 1 cm, auf die Schilddrüse begrenzt
	pT1b	Tumordurchmesser > 1 cm und ≤ 2 cm, auf die Schilddrüse begrenzt
	pT2	Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm, auf die Schilddrüse begrenzt
	pT3	Tumordurchmesser > 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, oder Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder in perithyreoidales Weichgewebe)
	– pT3a ^a	Tumordurchmesser > 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
	– pT3b ^a	Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder in perithyreoidales Weichgewebe)
	pT4a	Tumoren jeder Größe mit Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus und Invasion in eine oder mehrere der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
	pT4b	Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
pT4a (nur ATC)	Tumor jeder Größe, auf die Schilddrüse beschränkt	
pT4b (nur ATC)	Tumor jeder Größe mit extrathyreoidaler Infiltration	
N (regionäre Lymphknoten)	pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
	pN0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
	pN1a	Metastasen in Lymphknoten des Levels VI (prätracheal und paratracheal, einschließlich präalaryngealer und Delphi-Lymphknoten)
	pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV oder V), retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	pM0	Keine Fernmetastasen
	pM1	Fernmetastasen histologisch nachweisbar

^aVorgeschlagene Unterteilung der Kategorie pT3.

Charakteristika

Im Folgenden werden die Prävalenz, Molekulargenetik und Prognose der von den Thyreozyten ausgehenden Karzinome zusammengefasst. Für Einzelheiten zur molekularen Pathogenese wird auf kürzlich erschienene Übersichtsarbeiten verwiesen [8, 9].

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Das PTC ist mit einem Anteil von 60–85% das häufigste Schilddrüsenmalignom. Es tritt sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch im hohen Lebensalter auf. Morphologisch werden verschiedene PTC-Varianten unterschieden (■ **Tab. 1**), diese haben auch für eine prognostische Einschätzung Bedeutung. Genetische Veränderungen im PTC variieren mit dem auslösenden Faktor. Eine Strahlenexposition ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines PTC.

In strahleninduzierten PTC liegen v. a. chromosomale Rearrangements vor (*RET/PTC*, *AKAP9/BRAF*, *NTRK*), während für nicht-strahleninduzierte PTC Punktmutationen typisch sind (*BRAF*, *RAS*). Die genetischen Alterationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK-Wegs in den Thyreozyten. Der molekularpathologische Nachweis einer *BRAF*-Mutation in Schilddrüsentumorgewebe ist praktisch beweisend für ein PTC. Etwa 40–45% der nicht-strahleninduzierten PTC zeigen eine Punktmutation im Codon 600 (V600E) von *BRAF*. In etwa 15–20% liegen *RAS*-Mutationen vor. Hierbei handelt es sich überwiegend um die follikuläre Variante eines PTC [8].

Durch die Primärtherapie (s. unten) wird bei 90–95% aller PTC eine Heilung erreicht, dies gilt auch für PTC mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei etwa 5–10% der Patienten treten im Verlauf Rezidive auf, u. U. auch noch Jahrzehnte nach der Diagnose. In der Regel handelt es sich um Lokalrezidive im Bereich des Schilddrüsenbetts oder der zervikalen Lymphknoten. Nur ein kleiner Teil der Patienten mit Rezidiv (etwa 10–20%) entwickelt Fernmetastasen [5, 10].

Eine Strahlenexposition ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines PTC

Der molekularpathologische Nachweis einer *BRAF*-Mutation in Schilddrüsentumorgewebe ist praktisch beweisend für ein PTC

Durch die Primärtherapie wird bei 90–95% aller PTC eine Heilung erreicht

Papilläres Mikrokarzinom

Nach der WHO-Klassifikation sollte der Begriff Mikrokarzinom ausschließlich für inzidentelle, also nicht klinisch evidente PTC ≤ 1 cm verwendet werden (PMTTC). Der bei Weitem überwiegende Anteil der PTMC wird in Deutschland zufällig bei der histologischen Aufarbeitung von Schilddrüsenoperationspräparaten gefunden, wobei die Rate mit dem Aufwand der Aufarbeitung korreliert. In Autopsiestudien wird über das inzidentelle Vorliegen eines PTMC bei 6–35% der Erwachsenen berichtet [1].

Auch in PTMC lassen sich *RET/PTC*-Rearrangements bzw. *BRAF*-V600E-Mutationen nachweisen, jedoch sind weder das *RET/PTC*-Rearrangement noch die *BRAF*-Mutation signifikant mit einem aggressiveren Verhalten des PTMC korreliert [11]. Patienten mit inzidentellem PTMC haben eine hervorragende Prognose, die sich nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Eine Studie, die fast 18.500 PTMC-Patienten umfasste, ergab ein tumorspezifisches 10- und 15-Jahres-Überleben von 99,5 bzw. 99,3% [12].

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom [“follicular thyroid carcinoma“ (FTC)] ist für etwa 10–30% aller Schilddrüsenkarzinome verantwortlich. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Jodmangelgebieten. Frauen sind bis zu 5-mal häufiger betroffen. Der Altersgipfel des FTC liegt um das 50. Lebensjahr. Die Abgrenzung des follikulären Karzinoms von einem Adenom beruht auf dem histologischen Nachweis eines vollständigen Kapseldurchbruchs bzw. von Gefäßeinbrüchen. Traditionell unterscheidet man gekapselte (minimal-invasive) FTC mit und ohne Angioinvasion (Gefäßeinbrüche ≤ 3 vs. >3) von breit invasiv wachsenden FTC, die das umgebende Schilddrüsengewebe breit infiltrieren [5].

RAS-Mutationen und das *PAX8/PPAR γ* -Rearrangement sind sowohl in follikulären Adenomen als auch beim FTC nachweisbar. Die Prävalenz variiert studienabhängig. Die konstitutive Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs ist ein Charakteristikum der FTC-Pathogenese. Keine der derzeit bekannten molekularen Veränderungen erlaubt eine sichere Differenzialdiagnose zwischen follikulärem Adenom und Karzinom [8].

Minimal-invasive FTC sind mit einem Langzeitüberleben von 95–97% assoziiert, das alters- und geschlechtskorreliert nahezu dem der Normalbevölkerung entspricht. Beim breit invasiven FTC ist die Prognose hingegen schlechter, etwa 50% der Patienten versterben an ihrem Tumorleiden. Ein kleiner Anteil von etwa 7% der breit invasiven FTC zeigt bei Diagnosestellung eine regionäre Lymphknotenmetastasierung, insbesondere onkozytär differenzierte FTC. Häufiger sind Fernmetastasen in Lunge und Knochen, die bei Erstdiagnose in bis zu 66% der Fälle vorliegen. Definitionsgemäß handelt es sich auch bei breit invasiven FTC noch um differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Ein gering differenziertes Karzinom [“poorly differentiated thyroid carcinoma“ (PDTTC)] sollte immer ausgeschlossen werden [1].

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Das PDTTC wurde 2004 als neue Entität in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Es entspricht einer Neoplasie mit Follikelzellendifferenzierung. Morphologisch und biologisch nimmt es eine intermediäre Position zwischen einem differenzierten und einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom ein. PDTTC machen einen Anteil von etwa 4–7% der Karzinome mit Follikelzellendifferenzierung aus. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.

PDTTC können durch Dedifferenzierung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (FTC, PTC) entstehen, ein größerer Teil dürfte sich jedoch de novo entwickeln. Im Gegensatz zu PTC, FTC, ATC und MTC sind für das PDTTC bislang keine eigenständigen genetischen Muster nachgewiesen.

Fast 60% der PDTTC zeigen bei Diagnosestellung ein extrathyreoidales Wachstum. Regionäre Lymphknotenmetastasen finden sich bei 16–48%, Fernmetastasen bei 12–44% der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate des PDTTC beträgt etwa 50%, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 25–35% [1, 5].

Patienten mit inzidentellem PTMC haben eine hervorragende Prognose

Der Altersgipfel des FTC liegt um das 50. Lebensjahr

Die konstitutive Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs ist ein Charakteristikum der FTC-Pathogenese

Etwa 50% der Patienten mit breit invasivem FTC versterben an ihrem Tumorleiden

Für das PDTTC sind bislang keine eigenständigen genetischen Muster nachgewiesen

Die 5-Jahres-Überlebensrate des PDTTC beträgt etwa 50%

Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt für ATC etwa 70 Jahre

Die Prognose des ATC ist infaust

Eine präoperative Karzinomdiagnostik ist wichtig

Gerade mithilfe der Feinnadelpunktion kann das PTC sehr zuverlässig nachgewiesen werden

Bei Unklarheiten hinsichtlich der Histologie empfiehlt sich eine referenzpathologische Mitbeurteilung

Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom

Bei 2–5% aller Schilddrüsenmalignome liegt ein ATC vor. Betroffen sind überwiegend ältere Patienten; das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt etwa 70 Jahre [2]. ATC sind hochmaligne Tumoren, die histologisch vollständig oder überwiegend aus undifferenzierten Zellen aufgebaut sind. Thyreoglobulin (Tg) ist im ATC definitionsgemäß negativ. Das ATC stellt einen genetischen Zustand der maximalen Signaltransduktionsaktivierung dar, als deren Auslöser eine Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens gilt. Multiple Tyrosinkinasekaskaden wie MAPK und PI3K/AKT sind in ATC kumulativ aktiviert [8]. Der nur fallweise Nachweis genetischer Merkmale eines PTC oder FTC spricht dafür, dass das ATC häufiger de novo als durch Dedifferenzierung eines PTC oder FTC entsteht. Neuere Arbeiten zeigen genetische Alterationen des *ALK*-Gens in einem kleinen Teil der ATC [13].

Die Prognose des ATC ist infaust; die mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als 6 Monate. Das ATC hat in der Regel eine sehr kurze Krankengeschichte und metastasiert frühzeitig hämato- und lymphogen. Die oft ausgedehnten Tumoren mit einer Größe von mehr als 6 cm zeigen bei Diagnosestellung meist eine Infiltration umliegender Strukturen. Betroffen sein können perithyreoidale Weichteile, Trachea, Pharynx, Larynx und Ösophagus. Als „günstigere“ prognostische Faktoren werden

- eine Begrenzung auf die Schilddrüse (pT4a),
- differenziertere Tumoranteile, die einem PTC, FTC oder PDTC entsprechen, und
- ein jüngeres Lebensalter

diskutiert. Allerdings sind lange Krankheitsverläufe oder gar eine Heilung beim ATC absolute Raritäten [2, 5].

Diagnostik

Die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms erfolgt idealerweise im Rahmen der Abklärung eines Schilddrüsenknotens, in der Realität aber oft erst postoperativ (ggf. als Zufallsbefund). Ein Algorithmus zur Knotenabklärung wurde an anderer Stelle ausführlich diskutiert [14]. Die wichtigsten Schritte sind

- die Erhebung der Anamnese,
- die klinische Untersuchung,
- die Selektion von Risikoknoten mittels Bildgebung,
- die Feinnadelpunktion von Risikoknoten und
- die Bestimmung von Calcitonin.

Die Selektion von Risikoknoten mittels Bildgebung umfasst eine Ultraschalluntersuchung und szintigraphische Funktionsbeurteilung, insbesondere ist eine Schilddrüsenautonomie auszuschließen.

Eine präoperative Karzinomdiagnostik ist wichtig. So kann primär ein onkologischer Eingriff geplant werden, wodurch sich Komplettierungsoperationen reduzieren lassen. Aus diesem Grund fordern Schilddrüsenchirurgen zunehmend die obligate Durchführung der Feinnadelpunktion vor einer Operation, die unter dem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom erfolgen soll. Gerade mithilfe der Feinnadelpunktion kann das PTC, das mit über 80% häufigste Schilddrüsenmalignom, sehr zuverlässig nachgewiesen werden. Ebenso ist die Calcitoninbestimmung spätestens vor einer Schilddrüsenknotenoperation zum Ausschluss oder Nachweis eines MTC obligat.

Wird ein Schilddrüsenkarzinom erst postoperativ diagnostiziert, ist für die weitere Therapieplanung das Vorliegen eines vollständigen chirurgischen Berichts mit Angaben zur Prozedur und zur ggf. erfolgten kompartmentorientierten Lymphknotendissektion wichtig, der mit dem histopathologischen Befundbericht übereinstimmt (WHO-Klassifikation, pTNM-Stadium, Anzahl/Lokalisation der untersuchten Lymphknoten). Bei Unsicherheiten wird empfohlen, den Operationsbericht einzusehen. Bei Unklarheiten hinsichtlich der Histologie empfiehlt sich eine referenzpathologische Mitbeurteilung bzw. die Kontaktaufnahme mit einem in der Karzinomtherapie erfahrenen Behandlungszentrum. Molekularpathologische Untersuchungen im Operationsmaterial haben derzeit noch keine Bedeutung für die therapeutische Vorgehensweise.

Therapie

Im Folgenden wird die Therapie von Karzinomen mit Follikelzellendifferenzierung beschrieben. Die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms sollte grundsätzlich interdisziplinär und in Einrichtungen mit entsprechender Expertise erfolgen. Kerndisziplinen sind die Endokrinologie, Pathologie, Chirurgie und Nuklearmedizin. Ebenso sollte der Verlauf interdisziplinär reevaluiert werden, um langfristig eine optimale Behandlungsqualität sicherzustellen. Für die Therapieplanung stehen heute sog. **Behandlungskorridore** zur Verfügung, die risikoadaptiert ein individuelles, auf den Patienten abgestimmtes Vorgehen ermöglichen.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Initiale chirurgische Therapie

Die CAEK [5] empfiehlt für alle PTC >1 cm bzw. größenunabhängig beim metastasierten oder makroskopisch invasiven PTC die **Thyreoidektomie**. Bei Vorliegen von klinisch, sonographisch oder intraoperativ detektierten Lymphknotenmetastasen wird eine Lymphknotendissektion im betroffenen Kompartiment empfohlen, insbesondere zur Verringerung des (Lokal-)Rezidivrisikos. Nicht empfohlen wird dagegen die diagnostische oder therapeutische Entfernung einzelner Lymphknoten („berry picking“) im Rahmen des Primäreingriffs. Die Bedeutung der prophylaktischen zentralen Lymphknotendissektion für den Langzeitverlauf des PTC ist derzeit unklar. Argumente für die prophylaktische Dissektion sind die hohe Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen bei einem PTC und die Schwierigkeit, diese sicher prä- oder intraoperativ auszuschließen. Dafür spricht auch ein eventuell erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv mit erhöhter operativer Morbidität beim Rezidiv-eingriff. Argumente gegen eine prophylaktische Dissektion sind der fehlende Beweis einer Prognoseverbesserung – bei einer ohnehin meist geheilten Erkrankung – und das höhere Komplikationsrisiko durch den ausgedehnteren Eingriff. Für den häufigen Befund des inzidentellen PTMC gilt, dass die Diagnose im Operationspräparat in aller Regel keine weitere Behandlung erforderlich macht, da der Tumor biologisch indolent ist.

Beim FTC mit Gefäßinfiltration und beim breit invasiven FTC wird ebenfalls eine totale Thyreoidektomie empfohlen und, sofern Lymphknotenfiliae makroskopisch vorliegen, auch die Lymphknotendissektion. Letzterer Fall ist aber selten. Beim solitären minimal-invasiven FTC ohne Gefäßinvasion ist ein Zweiteingriff als Komplettierungsoperation nicht erforderlich, sofern zuvor eine R0-Resektion erfolgte. Das onkozytäre FTC ist eine prognostisch ungünstige Variante des FTC. Bei diesem Tumor werden eine Thyreoidektomie und die zentrale Lymphknotendissektion empfohlen.

Adjuvante Radiojodtherapie

Zu unterscheiden sind die adjuvante Radiojodtherapie mit dem Ziel unbekannt kleinste Metastasen zu eliminieren, und die Radiojodtherapie, die beim Nachweis jodspeichernder Metastasen eingesetzt wird (s. unten).

Ziele der adjuvanten ¹³¹I-Therapie sind

- die Kuration von lokoregionären Metastasen,
- die Detektion von (Fern-)Metastasen in der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie und
- damit insgesamt die Optimierung der Langzeitprognose sowie Optimierung der Nachsorge.

Die Radiojodtherapie ist seit 60 Jahren in der Klinik etabliert. Ihr Nutzen ist bei DTC-Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv bzw. einen ungünstigen Verlauf nachgewiesen. Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko ist der positive Effekt der adjuvanten Radiojodtherapie auf das tumorfreie und Gesamtüberleben nicht ausreichend durch Studien belegt [1].

Die Radiojodtherapie erfordert eine hohe Aufnahme von Jod in den Tumor bzw. vermuteten Tumor. Konventionsgemäß wird dafür ein TSH-Wert >30 mU/l gefordert. Dieser lässt sich entweder durch die Pausierung einer Levothyroxin(LT₄)-Gabe (Hypothyreose) oder durch die Applikation von rekombinantem TSH (2-mal 0,9 mg rhTSH i.m.) erreichen. Beide Verfahren unterscheiden sich nach patientenbezogenen Aspekten wie der Lebensqualität oder Arbeitsunfähigkeit, aber auch in ökonomischen Charakteristika, beispielsweise Therapiekosten [15].

Die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms und die Reevaluation des Verlaufs sollten grundsätzlich interdisziplinär erfolgen

Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird beim PTC eine Lymphknotendissektion im betroffenen Kompartiment empfohlen

Die Diagnose eines inzidentellen PTMC im Operationspräparat macht in aller Regel keine weitere Behandlung erforderlich

DTC-Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv bzw. einen ungünstigen Verlauf profitieren nachweislich von einer Radiojodtherapie

Mit der initial gewählten LT_4 -Dosierung muss eine TSH-Suppression erzielt werden

Eine langfristige TSH-Suppression auf $<0,1$ mU/l wird nur für Hochrisikopatienten und Patienten mit persistierender Erkrankung empfohlen

Bei einem PTMC ohne Hinweis für eine Metastasierung oder Lokalinvasion ist eine Hemithyreoidektomie ausreichend

Lebenslange Nachsorgeuntersuchungen zur Detektion von Rezidiven werden empfohlen

Tab. 3 Essener Vorgehensweise bei der TSH-Zieleinstellung nach Thyreoidektomie und Radiojodablation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

	T1–2 N0 M0	Rest
	TSH (mU/l)	TSH (mU/l)
Initial	Um 0,2	$<0,1$
Vollremission im Verlauf (kein Thyreoglobulin, kein Verdacht in Bildgebung)	Unterer Normbereich	5 Jahre um 0,1, dann unterer Normbereich
Karzinompersistenz/Rezidiv	$<0,1$	$<0,1$

TSH Thyreostimulierendes Hormon.

Levothyroxintherapie

Nach totaler Thyreoidektomie ist eine lebenslange Schilddrüsenhormontherapie erforderlich, die in der Regel als LT_4 -Monotherapie erfolgt. Da TSH das Wachstum von verbliebenen DTC-Zellen begünstigen könnte, ist die LT_4 -Dosierung initial so zu wählen, dass eine TSH-Suppression erzielt wird. Eine Erhöhung des freien Trijodthyronin (fT_3) ist dabei zu vermeiden. Die LT_4 -Medikation erfolgt initial gewichtsadaptiert mit einer Dosis von $2 \mu\text{g}/\text{kgKG}$. Die Schilddrüsenfunktion (TSH, fT_4 , fT_3) sollte nach etwa 6- bis 8-wöchiger Therapie überprüft und die Medikation angepasst werden.

Eine langfristige TSH-Suppression auf Werte $<0,1$ mU/l wird aktuell nur noch für Hochrisikopatienten und Patienten mit persistierender Erkrankung empfohlen. Bei ihnen führt die TSH-Suppression nachweislich zu einer Verbesserung der Prognose. Zur optimalen Dauer der TSH-Suppression liegen keine evidenzbasierten Daten vor. Für Niedrigrisikopatienten ist der Nutzen einer TSH-Suppression nicht belegt. Bei fehlendem Nachweis einer Erkrankung im Verlauf wird bei diesen Patienten ein TSH-Wert im unteren Normbereich als ausreichend angesehen [1, 3].

In **Tab. 3** ist die Vorgehensweise bei der TSH-Zieleinstellung nach Thyreoidektomie und Radiojodablation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms dargestellt, wie wir sie am Universitätsklinikum Essen praktizieren.

Individuelle patientenbezogene Faktoren wie eine kardiale Begleiterkrankung und das Vorliegen einer Osteopenie bzw. Osteoporose sollten bei der Schilddrüsenhormontherapie immer berücksichtigt und gegen das Rezidivrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei älteren Patienten sollte die Indikation zur TSH-suppressiven Therapie sorgfältig gestellt werden, da das Risiko von Komplikationen wie dem Auftreten eines Vorhofflimmerns insbesondere bei Patienten >60 Jahre signifikant erhöht ist [16].

Sonderfall des papillären Mikrokarzinoms

Das PTC ist in der Regel ein indolenter Tumor. Demzufolge ist bei einem PTMC ohne Hinweis für eine (Lymphknoten-)Metastasierung oder Lokalinvasion eine Hemithyreoidektomie ausreichend. Danach erfolgt eine LT_4 -Substitution mit dem Ziel einer euthyreoten Stoffwechsellage. Bei unklarer Befundkonstellation, z. B. bei minimalem extrathyroidalem Wachstum oder bei Multifokalität, sollte die Behandlung in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden; dann besteht die Indikation zur Komplettierungsoperation und Radiojodablation [1].

Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei leitliniengerechter Therapie unterscheidet sich die Lebenserwartung der meisten DTC-Patienten (Stadien pT1–3, pN0–1, M0) nicht wesentlich von der Allgemeinbevölkerung. Die kumulative Rezidivrate beträgt aber bis zu 30%. Da Rezidive auch nach Jahrzehnten auftreten können, werden lebenslange Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, mindestens jedoch für 30 Jahre. Initial sollten etwa halbjährliche Kontrollen erfolgen, bei unauffälligem Verlauf und ohne erhöhtes Risiko sind anschließend jährliche Kontrollen ausreichend. Das diagnostische Prozedere in der DTC-Nachsorge ist in **Abb. 1** dargestellt.

Eckpfeiler der Nachsorge sind

- die klinische Untersuchung,
- die hochauflösende zervikale Sonographie,
- die einmalige diagnostische Ganzkörperszintigraphie (obligat 6–12 Monate nach Ersttherapie, nachfolgend nur bei Verdacht auf ein Rezidiv),
- die Bestimmung des Tumormarkers Tg einschließlich der Tg-Wiederfindung (langfristig unter LT_4) und die Bestimmung der Tg-Antikörper,

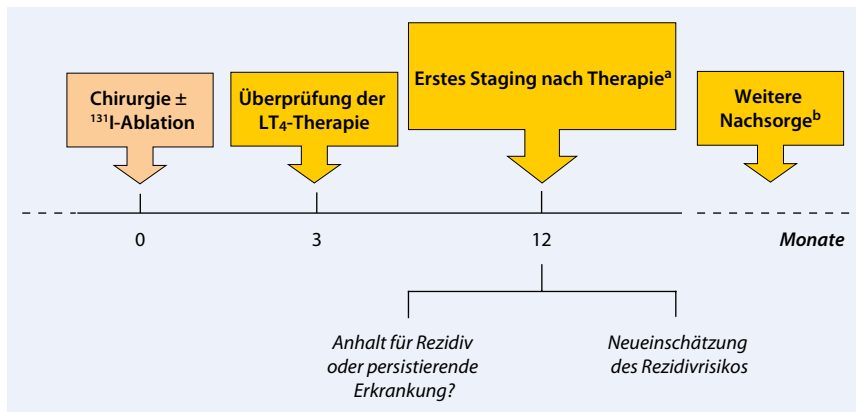


Abb. 1 ▲ Nachsorgeschema bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. ^a¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie und Tg-Spiegel unter TSH-Stimulation. ^bBei Krankheitsfreiheit: klinischer Status, Tg-Spiegel, Schilddrüsenfunktion und Halssonographie. LT₄ Levothyroxin; Tg Thyreoglobulin; TSH thyreoideastimulierendes Hormon

- die Überprüfung der LT₄-Therapie (TSH, fT₃, fT₄), insbesondere bei Änderung der Komedikation, und
- bei Vorliegen eines postoperativen Hypoparathyreoidismus die Überprüfung der Substitutionstherapie (alle 3–6 Monate, auch unabhängig von der DTC-Nachsorge).

Der Tumormarker Tg ist nach chirurgischer oder ¹³¹I-Schilddrüsenablation für die Erkennung einer Tumorpersistenz sowie von Rezidiven des DTC hochsensitiv und hochspezifisch. Folgende Besonderheiten sind bei der Tg-Bestimmung und -Bewertung zu beachten [1, 3]:

- Die Tg-Messung sollte nach dem europäischen Referenzstandard CRM-457 erfolgen.
- Verfügbare Tg-Assays unterscheiden sich erheblich, deshalb sollte die Tg-Messung möglichst mit dem gleichen Assay und im selben Labor erfolgen. Unter dieser Prämisse ist ein Anstieg des Tg-Spiegels im Verlauf (Tg-Dynamik) in der Regel gleichbedeutend mit einem Rezidiv bzw. einer zunehmenden Tumormasse. Das Labor sollte sich der Bedeutung von Tg als Tumormarker bewusst sein. Die Messgenauigkeit muss insbesondere im unteren Testbereich hoch sein und der Wiederfindungstest sollte mit geringen Tg-Mengen erfolgen.
- Die Freisetzung von Tg aus DTC-Zellen unterliegt der Kontrolle durch TSH, die Sensitivität von Tg-Assays verbessert sich mit steigendem TSH-Spiegel. Wird ein ultrasensitiver Assay mit funktioneller Sensitivität <0,1 ng/ml verwendet, ist eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven auch unter suppressiver LT₄-Therapie zuverlässig möglich.
- Die Bestimmung der Tg-Antikörper (falsch-negative Befunde der Tg-Bestimmung) und die Tg-Wiederfindung zum Ausschluss weiterer Interferenzen der Tg-Analytik sind obligat. Persistieren die Tg-Antikörper oder treten Tg-Antikörper neu auf, ist dies ein Hinweis für eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv.

Die ATA und ETA haben Kriterien für ein **krankheitsfreies Stadium** 6–12 Monate nach Ersttherapie des DTC mit totaler Thyreoidektomie ± Radiojodtherapie definiert [1, 3, 17]. Diese lauten wie folgt:

- Kein klinischer Hinweis auf ein Schilddrüsenkarzinom
- Kein Hinweis in der Bildgebung (diagnostische Ganzkörperszintigraphie nach TSH-Stimulation, Ultraschall)
- Tg-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze (unter Suppression und nach TSH-Stimulation)
- Fehlen von Tg-Antikörpern

Patienten, die diese Bedingungen erfüllen, weisen unabhängig von ihrer initialen Risikokonstellation zum Zeitpunkt der DTC-Diagnose eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv auf. Daher kann sich die Nachsorge auf die Klinik, Tg-Bestimmung unter Thyroxin, Halssonographie und Überprüfung der Thyroxintherapie beschränken. Ist bei Hinweisen auf ein Rezidiv kein jodspeicherndes Tumorgewebe erkennbar, sollte eine Diagnostik zur Suche nach nichtjodspeicherndem Tumorgewebe angeschlossen werden.

Anhand des Tumormarkers Tg lässt sich eine Tumorpersistenz oder ein DTC-Rezidiv hochsensitiv und hochspezifisch erkennen

Scoring-System der ATA und Restratifizierung

Nach den ATA-Vorschlägen kann das Rezidivrisiko anhand des initialen Therapieansprechens bei Patienten mit DTC möglicherweise zuverlässiger beurteilt werden als mit den bisher verfügbaren Scoring-Systemen. So lag in einer Studie das Risiko eines Rezidivs in Abhängigkeit von der initialen Risikogruppe bei 2% (initial niedriges bzw. intermediäres Rezidivrisiko) vs. 14% (initial hohes Rezidivrisiko), wenn die Patienten ein sehr gutes Therapieansprechen aufwiesen (Tg <1 ng/ml, negativer Halsultraschall, im Falle einer Radiojoddiagnostik kein Nachweis einer pathologischen Jodspeicherung). Demgegenüber wurde als unvollständiges Therapieansprechen das Vorliegen eines der folgenden Befunde definiert:

- Tg >1 ng/ml unter supprimiertem TSH
- Stimuliertes Tg >10 ng/ml
- Steigende Tg-Werte im Verlauf
- Persistierender Tumor bzw. neuer morphologischer Tumornachweis

Patienten mit mangelndem Therapieansprechen hatten ein Rezidivrisiko von 13% (initial niedriges Risiko), 41% (initial intermediäres Risiko) und 79% (initial hohes Risiko; [17]).

Die von der ATA vorgeschlagene Restratifizierung in Abhängigkeit vom initialen Therapieansprechen soll helfen, Patienten mit problematischen Schilddrüsenkarzinomen früher zu identifizieren. Zudem soll bei der großen Patientengruppe mit sehr geringer Rezidivwahrscheinlichkeit langfristig eine erhöhte therapiebedingte Morbidität verhindert werden.

Metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Fernmetastasen treten bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit einer Prävalenz von etwa 5–10% auf. Insbesondere betreffen sie Lunge und Knochen [18].

Bei Nachweis von jodspeichernden Metastasen sind verschiedene Therapieoptionen abzuwägen. Lokoregionäre Lymphknotenfiliae sollten vorrangig operiert werden, danach kommt ¹³¹I zur Anwendung. Bei mikronodulären pulmonalen Metastasen erfolgt als kurativer Ansatz eine ¹³¹I-Therapie in 3- bis 12-monatigem Abstand, solange eine ausreichende Speicherung vorhanden ist. Makronoduläre pulmonale Metastasen sollten ebenfalls mit ¹³¹I therapiert werden, wobei die kurativen Erfolgsaussichten geringer sind und alternativ oder in Kombination eine chirurgische Resektabilität zu prüfen ist. Knochenmetastasen erfordern ebenfalls eine multimodale Therapie, ggf. mit ¹³¹I, Operation und Strahlentherapie. Gleiches gilt auch für Hirnmetastasen [1, 4].

Zur ¹³¹I-Therapie von Metastasen werden meist Standardaktivitäten von 4–11 GBq eingesetzt. Deren Höhe variiert mit der bekannten Tumorausbreitung und individuellen Patientencharakteristika, u. a. mit dem Alter, der Nierenfunktion und der Knochenmarkreserve. Alternativ lässt sich mithilfe einer prätherapeutischen ¹²⁴I-PET/CT-Dosimetrie abschätzen, welche Therapieaktivität zur Erzielung der gewünschten Strahlendosis im Tumorgewebe individuell erforderlich ist. Dies ist insbesondere für Hochrisikopatienten und für Patienten mit bekannter Metastasierung sinnvoll. Bei mehr als 50% der Hochrisikopatienten ist die Konsequenz eine Abweichung vom Standardkonzept. Für das detaillierte Vorgehen bei einer Radiojodtherapie wird auf Empfehlungen der DGN verwiesen [4].

Allgemeine onkologische Fragen, die abgewogen werden müssen und in jedem Fall in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden sollten, sind die Entscheidung zwischen kurativem und palliativem Ansatz und die Bewertung der tumorbedingten gegenüber der therapiebedingten Morbidität. Die CAEK [5] empfiehlt auch in einer Palliativsituation die Entfernung von „**Schrittmachermetastasen**“, die für den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten bedeutend sind.

Vorgehen bei radiojodrefraktären Metastasen

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellt das Auftreten von radiojodrefraktären Metastasen dar. Jodrefraktärität beschreibt einen funktionellen Zustand, in dem ein Schilddrüsenkarzinom und/oder Metastasen keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I zeigen. Eine sekundäre Jodrefraktärität tritt bei etwa 5% der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ein und zeigt eine Dedifferenzierung an, die mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einhergeht. Durante et al. [19] untersuchten das Langzeitüberleben von 444 Patienten mit metastasiertem PTC und FTC. Die Studie zeigte ein 10-Jahres-Überleben von 10% bei Patienten mit radiojodrefraktären Metastasen. Bei Patienten mit radiojodspeichernden Metastasen und Ansprechen auf die Radiojodtherapie betrug es dagegen 90% [20].

Die Restratifizierung nach dem initialen Therapieansprechen soll Patienten mit problematischem Schilddrüsenkarzinom früher identifizieren

Bei Nachweis von jodspeichernden Metastasen sind verschiedene Therapieoptionen abzuwägen

Zur ¹³¹I-Therapie von Metastasen werden meist Standardaktivitäten von 4–11 GBq eingesetzt

Bei Jodrefraktärität zeigen Schilddrüsenkarzinome und/oder Metastasen keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I

Bei Jodrefraktärität verschlechtert sich die Prognose deutlich

Die genaue Definition der Jodrefraktärität wird kontrovers diskutiert. In aktuellen internationalen Studien war sie definiert

- als Nachweis von mindestens einer Läsion ohne Radiojodspeicherung in der Radiojoddiagnostik unter jodarmer Diät und bei ausreichend stimuliertem TSH,
- als Größenprogredienz einer Läsion in der CT/MRT nach Radiojodtherapie in den vorausgegangenen 12 Monaten oder
- als metastasierte Erkrankung nach Radiojodtherapie mit einer Gesamtdosis von über 600 mCi bzw. 22 GBq.

Liegt ein radiojodrefraktares DTC oder PDTC vor, muss vor der weiteren Therapieplanung zum einen die Tumorausbreitung und zum anderen die Tumorbiologie (Wachstum und Auftreten neuer Metastasen) eingeschätzt werden. Hierfür steht die morphologische Bildgebung zur Verfügung, insbesondere die zervikale Sonographie, Thorax-CT, Leber-CT bzw. MRT und die Wirbelsäulen-MRT. Analog zu anderen Karzinomen wird die Tumorbiologie anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (**RECIST**) im Verlauf eingeschätzt. Mit der **funktionellen Bildgebung** kann nicht nur die Jodspeicherfahigkeit der Metastasen analysiert werden, sie findet auch bei nicht-jodspeichernden Metastasen Anwendung. Der ¹⁸F-Fluorodesoxyglukose(FDG)-PET kommt eine besondere Bedeutung in der Ausbreitungsdiagnostik und Risikoeinschätzung zu [1]. Der Ganzkorperstatus bezüglich Skelettmetastasen wird über die Skelettszintigraphie ermittelt.

Nach derzeitigem Kenntnisstand und Design medikamentöser Therapiestudien werden bei Patienten mit fortgeschrittenem DTC folgende Situationen als Behandlungsindikation gesehen:

- Bestehende oder drohende Lokalsymptomatik (Trachealinfiltration, Ösophagus-/Trachealkompression) und organspezifische Komplikationen bei Fernmetastasen (Leber, Lunge, Knochen, Zentralnervensystem)
- Klinische Beschwerden bei großer Tumorlast
- Aggressive Tumorbiologie (Progress nach RECIST) und in naher Zukunft zu erwartende Komplikationen

Therapeutisch zur Anwendung kommen können

- lokale Therapieverfahren, z. B.
 - Bestrahlung,
 - Kyphoplastie,
 - lokal-ablative Verfahren oder
 - Chirurgie, und
- systemische Therapieverfahren wie
 - eine medikamentöse Therapie
 - (als Einzelfallentscheidung die Radiopeptidrezeptortherapie bei Somatostatinrezeptorexpression).

Für die systemische medikamentöse Therapie des nichtmedullaren Schilddrüsenkarzinoms war in Deutschland bis vor Kurzem nur die Chemotherapie mit Doxorubicin zugelassen. Aufgrund des schlechten Therapieansprechens sollte diese nicht mehr verordnet werden. Seit Juni 2014 steht mit Sorafenib ein erster Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) zur Therapie des radiojodrefraktären nichtmedullaren Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung.

Die Zulassung erfolgte auf der Basis der DECISION-Studie [21], in der Sorafenib bei 417 Patienten mit progredientem radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom untersucht wurde. Das mediane progressionsfreie berleben [“progression-free survival“ (PFS)] lag im Sorafenib-Arm (800 mg/Tag) bei 10,8 Monaten gegenüber 5,8 Monaten im Placeboarm.

Aktuell liegen Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie mit dem TKI **Lenvatinib** vor: In der SELECT-Studie wurde Lenvatinib (24 mg/Tag) bei 392 Patienten mit progredientem radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Das mediane PFS lag unter Lenvatinib bei 18,3 Monaten im Vergleich zu 3,6 Monaten unter Placebo. Eine Zulassung wird für 2015 erwartet. Für verschiedene, teils unter anderen onkologischen Indikationen in Deutschland zugelassene TKI liegen Daten aus Phase-I- und Phase-II-Studien für das radiojodrefraktare Schilddrüsenkarzinom vor, u. a. für Axitinib, Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib und Vandetanib. Die molekular zielgerichteten Therapien antagonisieren spezifisch aktivierte Signalwege im Tumor (MAPK- und/oder PI3K/AKT-Kaskade).

Die genaue Definition der Jodrefraktärität wird kontrovers diskutiert

Bei Radiojodrefraktaritat müssen vor der weiteren Therapieplanung die Tumorausbreitung und Tumorbiologie eingeschätzt werden

Mit Sorafenib steht ein erster TKI zur Therapie des radiojodrefraktären nichtmedullaren Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung

Molekular zielgerichtete Therapien antagonisieren spezifisch aktivierte Signalwege im Tumor

Bei jodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zeichnet sich eine vorsichtige Renaissance der Redifferenzierungstherapie ab

Die TKI-Therapie ist immer ein palliativer Ansatz

Unter einer TKI-Therapie treten häufig Nebenwirkungen auf

Die TKI-Therapie sollte unbedingt in spezialisierten Zentren erfolgen

Beim PDTC ist in jedem Fall die Möglichkeit zur Radiojodtherapie zu prüfen

Die meisten TKI inhibieren auch die VEGF-Signaltransduktion, sodass zusätzlich eine antiangiogenetische Behandlungskomponente besteht; man spricht hier von **Multikinaseinhibitoren**.

Zusätzlich zeichnet sich für die Redifferenzierungstherapie bei jodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine vorsichtige Renaissance ab, nachdem sich die frühere Retinsäuretherapie als nicht zuverlässig wirksam erwiesen hat. In einer Proof-of-concept-Studie [22] wurde bei 12 von 20 Patienten mit radiojodrefraktärem PTC oder PDTC nach Vorbehandlung mit dem MEK1/2-Inhibitor Selumetinib (2-mal 75 mg/Tag über 4 Wochen) wieder eine Radiojodaufnahme erreicht. Bei 8 Patienten war sie für die Durchführung einer Radiojodtherapie ausreichend. Prinzipiell sollte eine Redifferenzierungstherapie auch unter anderen BRAF- oder MEK-Inhibitoren möglich sein. Daher werden sich aus der molekulargenetisch determinierten Behandlung wahrscheinlich interessante Therapieoptionen ergeben.

Besonderheiten der zielgerichteten Therapie

Nach heutigem Kenntnisstand wird mit der TKI-Therapie im Wesentlichen eine Krankheitsstabilisierung erreicht, die sich im Median über Monate erstreckt. Somit handelt es sich immer um ein palliatives Therapiekonzept. Für keine Substanz ist bislang eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Im Falle des Progresses wird derzeit am ehesten ein Wechsel des TKI empfohlen [9]. Da Zulassungen fehlen und die Genehmigungsverfahren der Kostenträger oft langwierig und variabel sind, kann dies u. U. problematisch sein.

Unter einer TKI-Therapie ist zu einem hohen Prozentsatz mit Nebenwirkungen zu rechnen; bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom sind es 10–97%. Bei vielen Patienten ist eine Dosisreduktion erforderlich. Nebenwirkungen betreffen insbesondere

- die Haut:
 - Lichtempfindlichkeit,
 - Exantheme,
 - Akne,
 - Hand-Fuß-Syndrom;
- den Gastrointestinaltrakt:
 - Diarrhö,
 - Nausea.

Weitere häufige, substanzabhängige Nebenwirkungen sind u. a. eine arterielle Hypertonie, Fatigue und QT-Zeit-Verlängerungen. Darüber hinaus muss die LT_4 -Dosis überprüft und ggf. angepasst werden, da unter TKI die LT_4 -Resorption inhibiert und der LT_4 -Metabolismus verändert ist [23].

Die Behandlung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit molekular zielgerichteten Substanzen erfordert besondere Rahmenbedingungen, u. a.

- Erfahrung in der Schilddrüsenkarzinomtherapie,
- ein Betreuungsteam, das Erfahrung im Nebenwirkungsmanagement hat,
- einen zuverlässigen, aufgeklärten Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand und mit Therapiewunsch sowie
- eine regelmäßige Überprüfung des Therapieansprechens.

Da es sich um eine palliative Behandlungssituation handelt, ist die Beachtung dieser Rahmenbedingungen besonders wichtig. Ungeachtet neuer Zulassungsverfahren sollten die Patienten deshalb unbedingt in spezialisierten Zentren betreut werden. Zudem sollte ihnen der Einschluss in neue Therapiestudien angeboten werden (weitere Informationen: <http://clinicaltrials.gov/>).

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Bei vielen Patienten liegt zum Diagnosezeitpunkt ein größerer Tumor mit bereits bestehender Lymphknoten- (etwa 64%) und/oder Fernmetastasierung (etwa 50%) vor. Die Radiojodaffinität ist meist gering. Der FDG-PET-Bildgebung kommt, ähnlich wie beim metastasierten radiojodrefraktären DTC, eine wichtige Rolle in der Ausbreitungsdiagnostik zu. Die Prognose ist schlecht. Liegt ein resektabler Tumor vor, werden die totale Thyreoidektomie und die Lymphknotendissektion mindestens des zentralen Kompartments mit lokal-kurativem Therapieansatz empfohlen. In jedem Fall ist die Möglichkeit zur Radiojodtherapie zu prüfen. Sofern diese keine Option darstellt, sollte im Tu-

morboard die Behandlung interdisziplinär besprochen werden (Studienoptionen, TKI, klassische Chemotherapie bei Tumoren mit Biologie eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms, lokale Therapieverfahren; [1, 5]).

Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom

In den ATA-Leitlinien aus dem Jahr 2012 [2] und den CAEK-Leitlinien [5] wird empfohlen, sofern möglich eine primäre radikale Tumorsektion mit früher postoperativer Radio(chemo)therapie durchzuführen. Beim extrathyreoidalen ATC ohne Zervikoviszeralinfiltration bietet sich alternativ auch ein neoadjuvantes Konzept mit sekundärer Chirurgie an, so kann etwa eine Radiochemotherapie zum „downstaging“ Anwendung finden. Grund ist die extrem aggressive Tumorbiologie. Die Behandlung sollte nach ausführlicher Aufklärung des Patienten erfolgen.

Nicht resektabel sind extrathyreoidale ATC mit Zervikoviszeralinfiltration. Hier werden eine Debulking-Operation und auch eine Tracheotomie ausdrücklich *nicht* empfohlen.

Die meisten Patienten mit ATC weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasierung auf. In allen bisher vorliegenden Studien blieb ein Nutzen der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben aus. Daher ist der Therapiewunsch des Patienten besonders sorgfältig zu erfragen. In der bislang größten Therapiestudie an 80 Patienten mit metastasiertem ATC wurde eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel mit einer Kombinationstherapie aus Carboplatin, Paclitaxel und dem „vascular disrupting agent“ Fosbretabulin (nicht zugelassen) verglichen [24]. Dabei konnte ein Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens (median 5,2 Monate vs. 4,0 Monate), nicht jedoch ein positiver Effekt auf das PFS nachgewiesen werden, besonders bei jüngeren (<60 Jahren) und bei operierten Patienten. Für Sorafenib (800 mg/Tag) konnte in einer Phase-II-Studie ein partielles Ansprechen bzw. eine Krankheitsstabilisierung über 3–11 Monate bei 7 von 20 Patienten gezeigt werden [25]. Ferner wurde 2013 ein Fallbericht veröffentlicht, in dem bei einer Patientin mit BRAF-V600E-positivem ATC eine Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib (2-mal 960 mg/Tag) erfolgte – zugelassen ist der Wirkstoff für das maligne Melanom. Bei zuvor unter Chemotherapie progredienten Lungenmetastasen zeigte sich eine eindrucksvolle Tumorregression nach 38 Behandlungstagen [26]. Kürzlich wurde bei einem Patienten mit ALK-Mutation im ATC ein Ansprechen auf den ALK-Inhibitor Crizotinib berichtet [27].

Von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe wurde kürzlich ein Behandlungsschema für Patienten mit neu diagnostiziertem ATC vorgeschlagen, um für Deutschland die Therapie eines der aggressivsten menschlichen Tumoren zu vereinheitlichen. Das Protokoll kann über die angegebene Korrespondenzadresse erfragt werden.

Fazit für die Praxis

- Schilddrüsenkarzinome sind sehr selten und nicht für jede Situation existiert ein evidenzbasiertes Behandlungskonzept.
- Bei leitliniengerechter Therapie unterscheidet sich die Lebenserwartung der meisten DTC-Patienten nicht von der Allgemeinbevölkerung.
- Eine Übertherapie bei DTC ist initial und im Verlauf zu vermeiden. Beobachtendes Zuwarten ist lange Zeit die Option der Wahl. Eine fokussierte Nachsorge ist dennoch erforderlich, da über Jahre hinweg Rezidive möglich sind und die LT₄-Therapie kontrolliert werden muss.
- Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Schilddrüsenkarzinom sollten unbedingt an einer Einrichtung mit spezieller therapeutischer Expertise vorgestellt werden. Die weitere Therapie erfolgt in Absprache mit dem Zentrum.
- Für kein Therapieverfahren ist bislang eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit radiojodrefraktärer persistierender Metastasierung nachgewiesen. Die mit den neuen TKI-Therapien verbundenen Hoffnungen müssen in praxi evaluiert werden. Angesichts der hohen Kosten und Nebenwirkungsraten ist eine systematische Erfassung der Patientenverläufe wünschenswert.
- In prospektiven Studien muss evaluiert werden, welche Bedeutung molekularpathologische Signaturen der Schilddrüsenmalignome für das biologische Verhalten des Schilddrüsenkarzinoms haben und welche Konsequenzen für die Therapieentscheidungen sich daraus ergeben.

Beim ATC/UTC wird sofern möglich eine primäre radikale Tumorsektion mit früher postoperativer Radiochemotherapie empfohlen

Die meisten Patienten mit ATC weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasierung auf

Für Deutschland wird ein einheitliches Behandlungsschema vorgeschlagen

Korrespondenzadresse

Dr. V. Tiedje

Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
vera.tiedje@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Führer: Beratungs- und Referententätigkeit: AstraZeneca, Bayer, Eisai, Genzyme, Sanofi-Aventis, Pfizer, Sobi. V. Tiedje: Beratungs- und Referententätigkeit: AstraZeneca, Sobi, Eisai. K.W. Schmid und F. Weber und A. Bockisch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM et al (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19(11):1167–1214
- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al (2012) American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 22(11):1104–1139
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154(6):787–803
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W et al (2007) Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 46(5):213–219
- Dralle H, Musholt TJ, Schabram J et al (2013) German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 398(3):347–375
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2013) *Krebs in Deutschland 2009/2010*, 9. Ausgabe. Berlin
- Schmid KW (2010) Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie* 16(7):644–656
- Xing M, Haugen BR, Schlumberger M (2013) Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 381(9871):1058–1069
- Wells SA Jr, Santoro M (2014) Update: the status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 99(5):1543–1555
- McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS (2013) Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet* 381(9871):1046–1057
- Choi SY, Park H, Kang MK et al (2013) The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors. *World J Surg Oncol* 11:291
- Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H (2011) Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 254(4):653–660
- Murugan AK, Xing M (2011) Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res* 71(13):4403–4411
- Führer D, Bockisch A, Schmid KW (2012) Euthyroid goiter with and without nodules—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109(29–30):506–515
- Schlumberger M, Ricard M, De Pourville G, Pacini F et al (2007) How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(9):641–650
- Abonowara A, uraishi A, Sapp JL et al (2012) Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 35(3):E152–E156
- Tuttle RM, Tala H, Shah J et al (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 20(12):1341–1349
- Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D (2006) Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 30(6):1088–1095
- Durante C, Haddy N, Baudin E et al (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):2892–2899
- Brose MS, Nutting CM, Sherman SI et al (2011) Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 11:349
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al (2013) Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31(29):3639–3646
- Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al (2013) Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 368(7):623–632
- Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C et al (2013) The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 98(1):31–42
- Sosa JA, Elisei R, Jarzab B et al (2014) Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 24(2):232–240
- Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P et al (2013) Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 23(5):600–604
- Rosove MH, Peddi PF, Glaspy JA (2013) BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 368(7):684–685
- Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F et al (2014) Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* (im Druck)

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? In welcher Lebensdekade treten am häufigsten Schilddrüsenkarzinome auf?

- 3.–4. Dekade.
- 4.–5. Dekade.
- 6. Dekade.
- >7. Dekade.
- In jedem Lebensalter.

? Welche molekularpathologische Veränderung gilt als beweisend für ein PTC?

- BRAF-Mutation.
- RET/PTC-Rearrangement.
- p53-Mutation.
- RAS-Mutation.
- ALK-Mutation.

? Wie viel Prozent der Patienten mit einem PTC sind durch die Primärtherapie (Operation, ggf. Radiojodtherapie) geheilt?

- 60–70%.
- 90–95%.
- <20%.
- 20–30%.
- 30–50%.

? Wie erfolgt die Unterscheidung zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Karzinom?

- Durch die vor der Operation stattgefundene Feinnadelpunktion.
- Durch das Vorliegen folgender spezifischer molekularpathologischer Veränderungen: PAX8/PPAR γ -Rearrangement und RAS-Mutationen.
- Durch den histologischen Nachweis eines vollständigen Kapseldurchbruchs bzw. von Gefäßleinbrüchen in Verbindung mit dem Vorliegen spezifischer molekularpathologischer Veränderungen (PAX8/PPAR γ -Rearrangement und RAS-Mutationen).

- Durch den postoperativ fehlenden Abfall von Tg bei guter Wiederfindung und fehlenden Antikörpern gegen Tg.
- Histologisch durch den Nachweis eines vollständigen Kapseldurchbruchs bzw. von Gefäßleinbrüchen.

? Wie lange ist die mittlere Überlebenszeit bei einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom?

- Ca. 6 Monate.
- Ca. 1 Jahr.
- Ca. 2 Jahre.
- Ca. 3 Jahre.
- Ca. 5 Jahre.

? Welche Aussage ist in Bezug auf die chirurgische Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms falsch?

- Im Falle eines inzidentellen papillären Mikrokarzinoms sollte in aller Regel eine Thyreoidektomie erfolgen.
- Bei einem PTC mit Lymphknotenmetastasen sollte eine Thyreoidektomie mit einer Lymphknotendissektion des betroffenen Kompartments erfolgen.
- Bei einem minimal-invasiven, solitären follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Gefäßleinbrüche ist eine Hemithyreoidektomie mit dem Ziel einer R0-Resektion ausreichend.
- Der Stellenwert der prophylaktischen Lymphknotendissektion beim PTC ist unklar.
- Beim onkozytären Schilddrüsenkarzinom besteht die Indikation zur Thyreoidektomie sowie zur zentralen Lymphknotendissektion.

? Die Indikation zur TSH-suppressiven Therapie mit einem TSH-Wert <0,1 mU/l besteht beim ...

- MTC mit Lymphknotenmetastasen nach operativer Therapie.
- anaplastischen Schilddrüsenkarzinom nach operativer Therapie.
- breit invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom, Zustand nach Thyreoidektomie und Nachweis von Restgewebe in der Radiojodszintigraphie.
- PTC ohne zervikale Lymphknotenmetastasen und im Verlauf ohne Hinweis für ein Rezidiv.
- PTMC mit initialer Hemithyreoidektomie.

? Bei 5–10% der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom treten Fernmetastasen auf. Welche Therapieoption sollte primär geprüft werden?

- Die Radiojodtherapie bei nachgewiesener Jodspeicherung in den Fernmetastasen.
- Die operative Entfernung der Metastasen in kurativer Absicht.
- Eine Strahlentherapie der Metastasen.
- Eine TKI-Therapie.
- Eine konventionelle Chemotherapie.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Die Therapie mit Sorafenib ist beim Schilddrüsenkarzinom in welcher Situation zugelassen?

- Bei einem unter einer konventionellen Chemotherapie progredienten, metastasierten undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinom.
- Beim progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, differenzierten radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom.
- Bei einem Rezidiv eines radiojodspeichernden differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach Radiojodtherapie.
- Beim progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten radiojodrefraktären MTC.
- Beim progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinom.

? In welcher der folgenden Konstellationen ist die Tg-Bestimmung indiziert?

- Zur prognostischen präoperativen Einschätzung bei Verdacht auf ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom.
- Zur Nachsorge nach Thyreoidektomie und kombinierter Radiochemotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom.
- Zum Ausschluss eines Rezidivs beim MTC.
- Zur Nachsorge nach Thyreoidektomie und Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom.
- Zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinom.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar.

Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Akademie – mehr Service für alle!

Die e.Akademie macht es Ihnen noch einfacher, Ihre Fortbildung zu planen, Ihren Lernerfolg zu messen und zu dokumentieren:

➤ Die **Kursübersicht** umfasst alle Fortbildungen der e.Akademie. Hier können Sie die gewünschten Kurse starten, für die spätere Teilnahme vormerken und die Kursdetails einsehen. Auf Wunsch können Sie die Kursübersicht auch nach Zeitschriften oder Fachgebieten einschränken.

➤ **Mein Kursplaner** zeigt alle Kurse an, die Sie vorgemerkt oder bereits begonnen haben.

➤ **Mein Kursarchiv/Punktekonto** bietet Ihnen jederzeit einen Überblick über die Ergebnisse Ihrer Kursteilnahme und Ihr persönliches Punktekonto. Darüber hinaus haben Sie die

Möglichkeit, Ihre Teilnahmebescheinigungen einzusehen und Kurse zu Übungszwecken zu wiederholen.

➤ **e.Akademie aktuell** informiert Sie über aktuelle Fortbildungsthemen. Sie können diesen kostenlosen monatlichen Newsletter bestellen unter springermedizin.de/Newsletter

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter springermedizin.de/eMed