

# Schilddrüsenkarzinom:

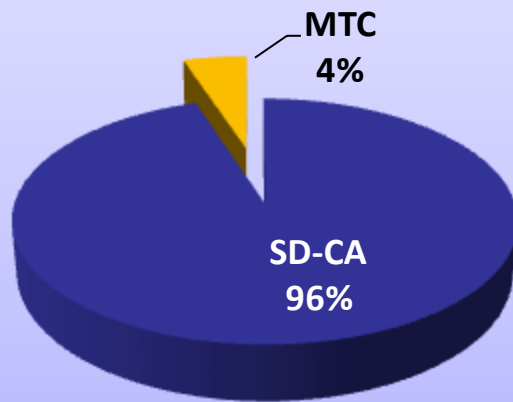
- medulläres
- wenig differenziertes
- anaplastisches

\*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)  
\*American Thyroid Association (ATA)  
\*British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer

W. Müller

# Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC)

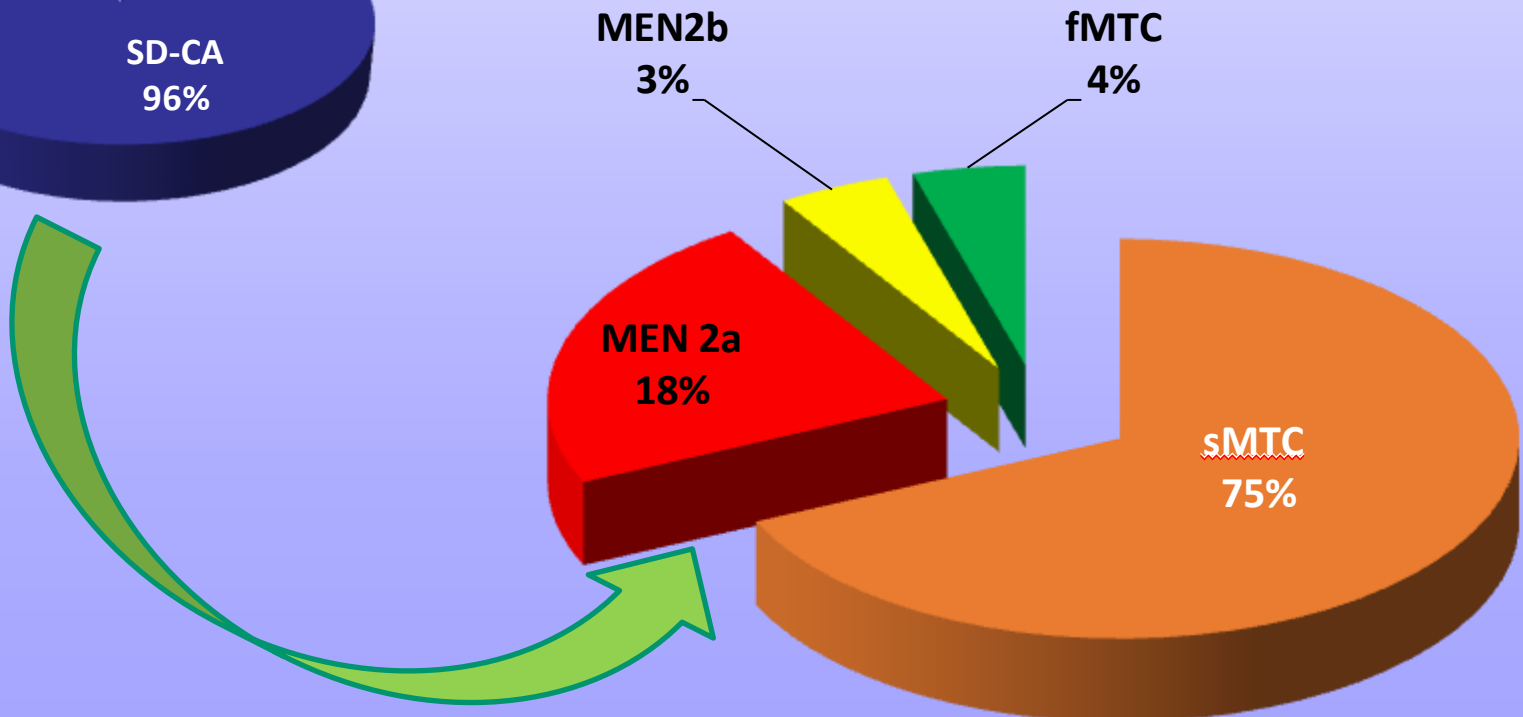
Alle Schilddrüsenkarzinome



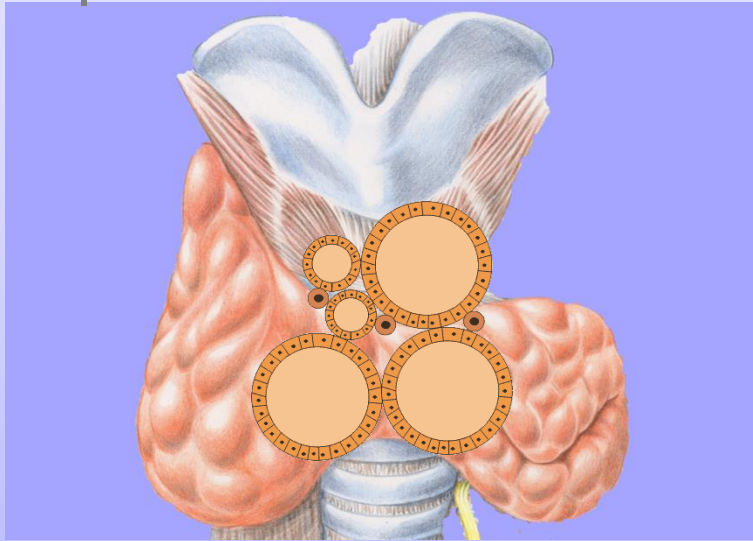
HNO/LU: 4% (28 Fälle/15 Jahre)

→ 710 SD-Ca

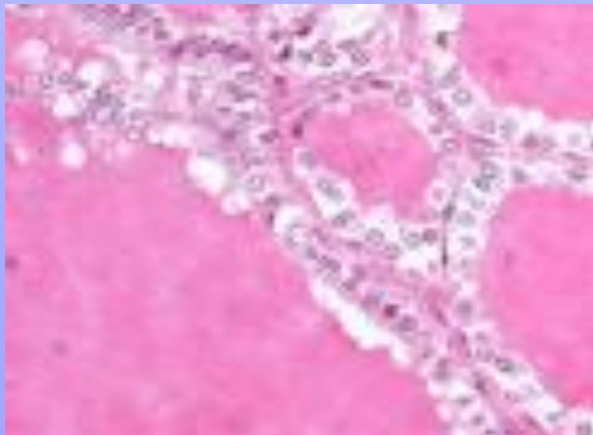
Medulläre Schilddrüsenkarzinome



# Medulläres Schilddrüsenkarzinom



Mutationen im  
RET-Protoonkogen

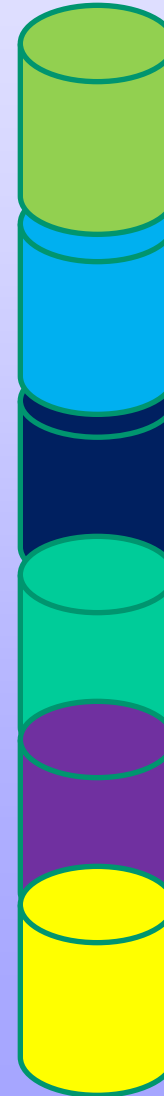


Exone

10,  
11

13,  
14,  
15

15,  
16



MEN 2A

f MTC

MEN 2B

# Hereditäres medulläres SD-Ca

Krankheitsbild (Phänotyp)	Häufigkeit	Genabschnitt (Exon)	Stelle (Codon)
MEN 2a FMTC	23 %	10	609 611 618 620
MEN 2a	66 %	11	634 640
MEN 2a FMTC	8 %	13	768 790 791
FMTC	< 1 %	14	804 844
MEN 2b	ca. 3 %  95 % 2 - 3 %	15  16	883 891 918 922



# Medulläres Schilddrüsenkarzinom

## Classification of multiple endocrine neoplasia type 2

### Type 2A

MEN2A classical (medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism)

MEN2A with cutaneous lichen amyloidosis

MEN2A with Hirschsprung disease

Familial medullary cancer without pheochromocytoma or parathyroid hyperplasia

### Type 2B

Medullary thyroid cancer

Pheochromocytoma

Other

Mucosal neuromas

Intestinal ganglioneuromas

Marfanoid habitus



# Medulläres Schilddrüsenkarzinom

<b>Risk</b>	<b><i>RET</i> codon mutation</b>	<b>Recommended age to begin annual screening for MTC*</b>	<b>Recommended timing of prophylactic thyroidectomy<sup>¶</sup></b>
Highest	918	Not applicable	In the first months to year of life
High	634, 883	3 years	At or before age 5 years
Moderate	533, 609, 611, 618, 620, 630, 666, 768, 790, 804, 891, 912	5 years	Childhood or young adulthood

# 4 Fälle mit MTC

(sMTC)



---



**Prognose**

**Diagnostik**

**Therapien**

Heilung????



Pat.: f., 53 Jahre

---

## Befunde



Knoten 4.1 cm im US, keine LK.

FNP: Vd. auf med. SD-Ca

TSH: 2 mE/l (Referenz: 0.2-4.2)

fT4: 17 pmol/l (Referenz: 10-23)

Calcitonin: 1787 pmol/l

Pat.: f, 53 Jahre

Radiologie: PET/CT 249  
MBq F-18-Dopa



**OP ?**



- tot. Thyreoidektomie
- Neck dissection Level VI bds.
- Calcitonin: 34pmol/l  
(2 Tage später)
- Calcitonin: <0.6pmol/l  
(5 Wochen später)



Pat.: m, 57 Jahre

---

## Anamnese



- Struma links mit Recurrensparese 2011
- FNP: Vd. Auf medulläres SD.Ca
- Calcitonin: 3050 pmol/l

## OP ?

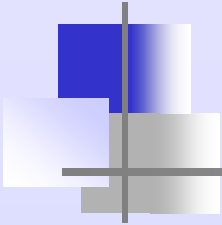


- tot. Thyreoidektomie
- Neck dissection bds. li. mit inkompletter Tumoresektion (Trachea, Ösophagus!!)

Pat.: m, 57 Jahre

Radiologie: US

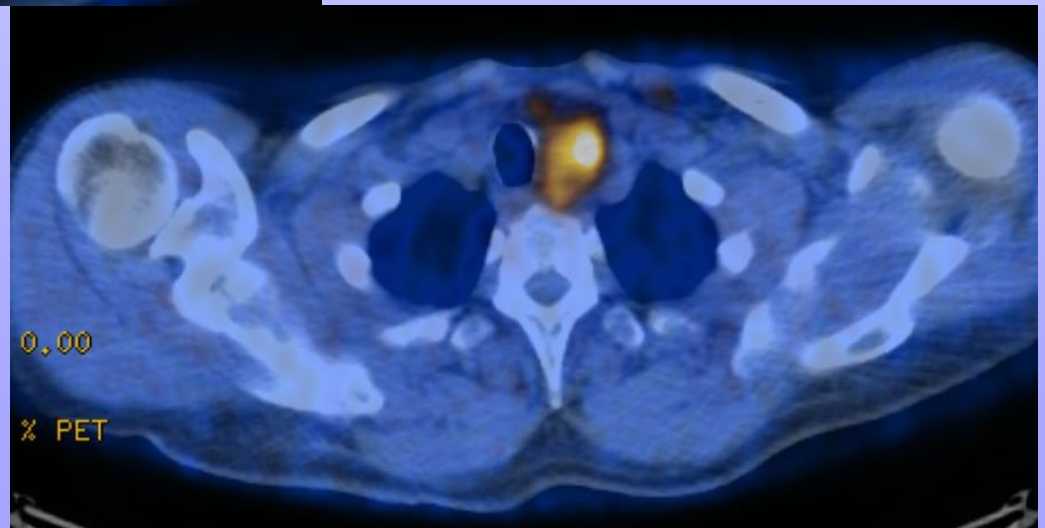
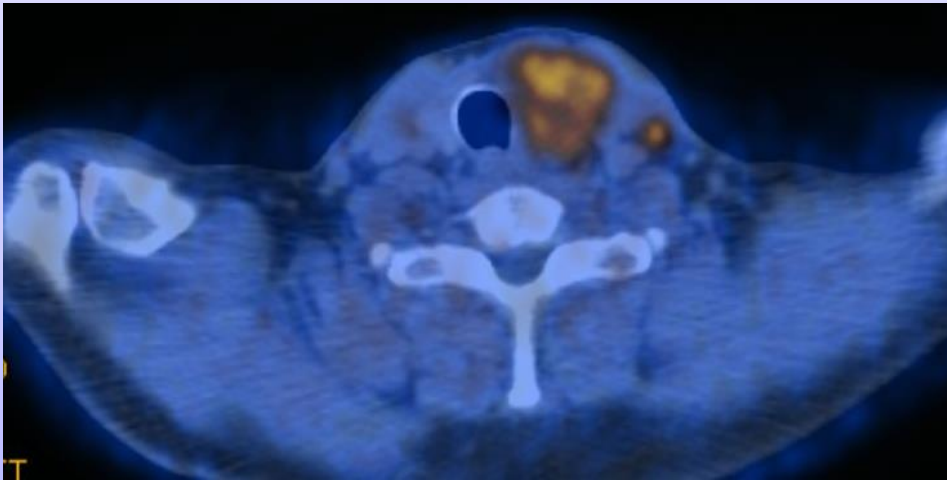




Pat.: m, 57 Jahre

---

Radiologie: PET/CT 249 MBq F-18-Dopa





Pat.: m, 57 Jahre

---

## Verlauf



### **Radiologie:**

<sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT: Somatostatin pos.

### **Therapie:**

4x metabolische Therapie mit 200 mCi <sup>77</sup>Lu-DOTATOC



Pat.: m, 57 Jahre

---

## Verlauf (bis aktuell)



### **Calcitonin:**

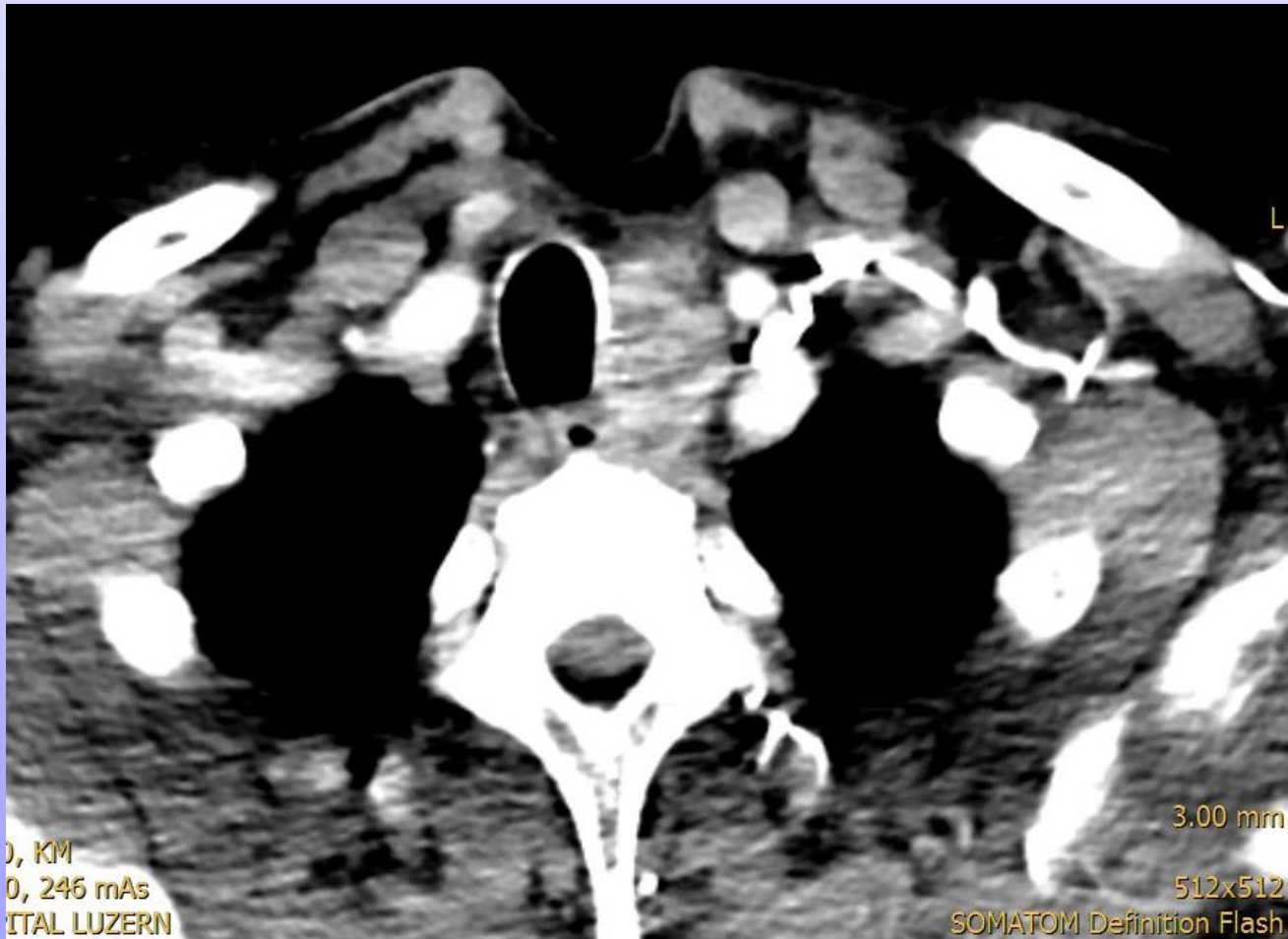
356 pmol/l (1 Mt. postop.), 756 pmol/l (3 Mt. postop.),  
450 (post DOTATOC-Therapie)

### **CEA:**

106 µg/l (1 Mt. postop.), 133 µg/l (3 Mt. postop.),  
110 µg/l (post DOTATOC-Therapie)

Pat.: m, 57 Jahre

Radiologie: CT





Pat.: f, 47 Jahre

## Diagnose/Therapie



- Medulläres SD-CA pT2,pN1a (ED 2004)
- Calcitonin: 3200 pmol/l
- Totale ND bds – 9 LK pos.
- 4x metabolische Therapie mit 200 mCi  $^{77}\text{Lu}$ -DOTATOC
- Calcitonin: 56 pmol/l

## Verlauf



- 2016:
- Calcitonin: 245 pmol/l
- CEA: 14  $\mu\text{g/l}$
- PET/CT 18 F-FDG
  - ➡ HWK 6 Meta.
  - ➡ Radiatio



Pat.: m, 55 Jahre

---

## Diagnose



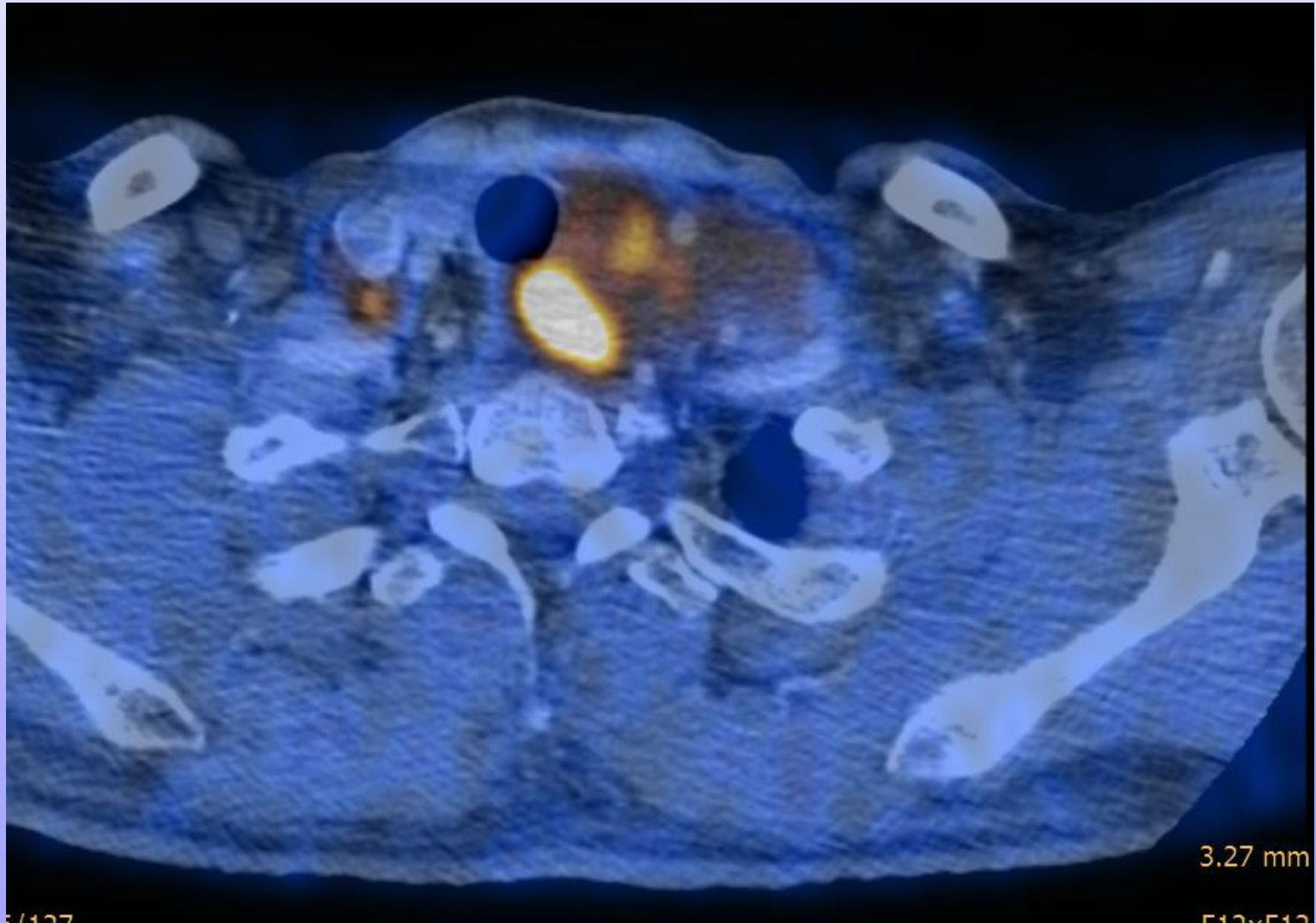
- Medulläres SD-CA, cT4b, cN1b, Mx
- Calcitonin: 4100 pmol/l
- CEA: 136 µg/l
- Octreotid-Szintigrafie: kein Nachweis von Somatostatinrezeptoren

## Therapie

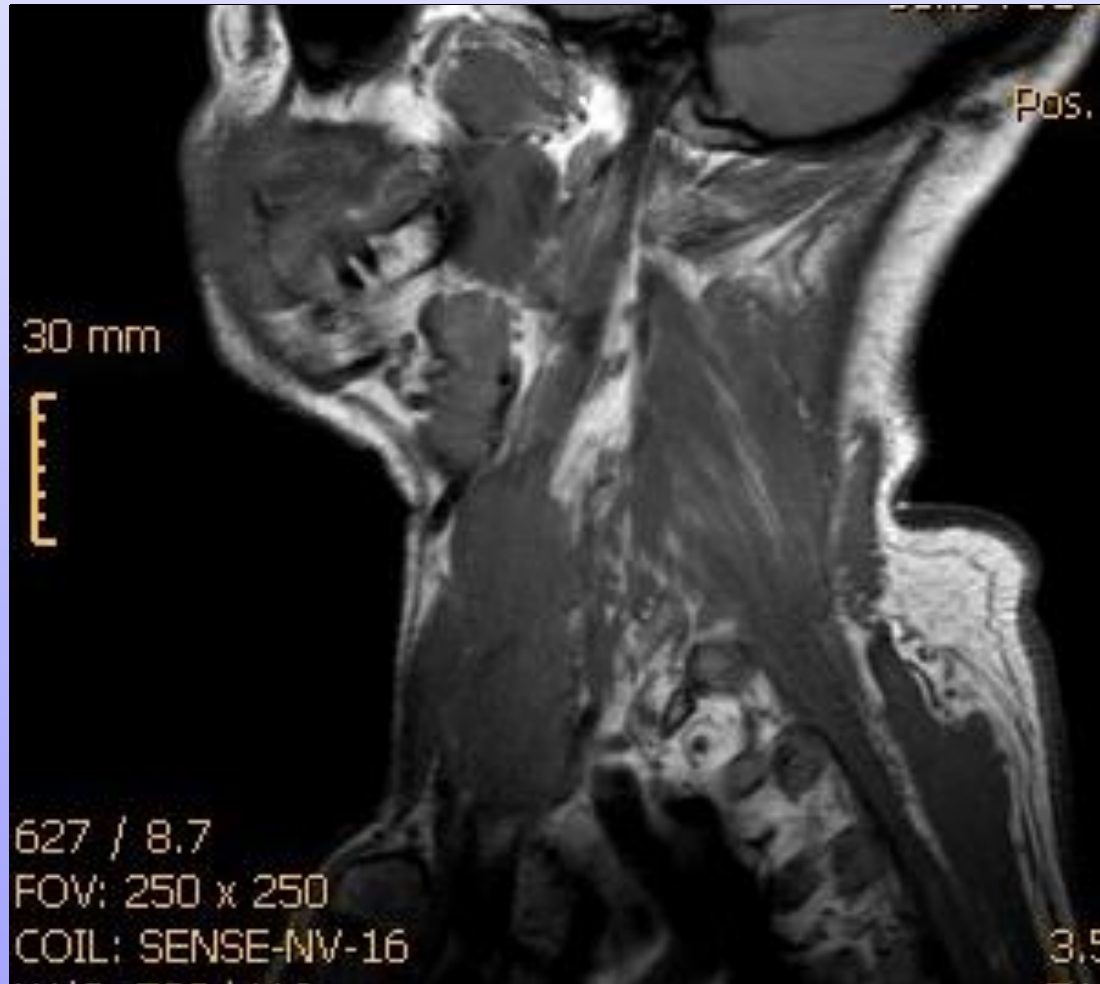


- Operation?
- Radiatio?
- Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie mit Vandetanib?

Pat.: m, 55 Jahre



Pat.: m, 55 Jahre



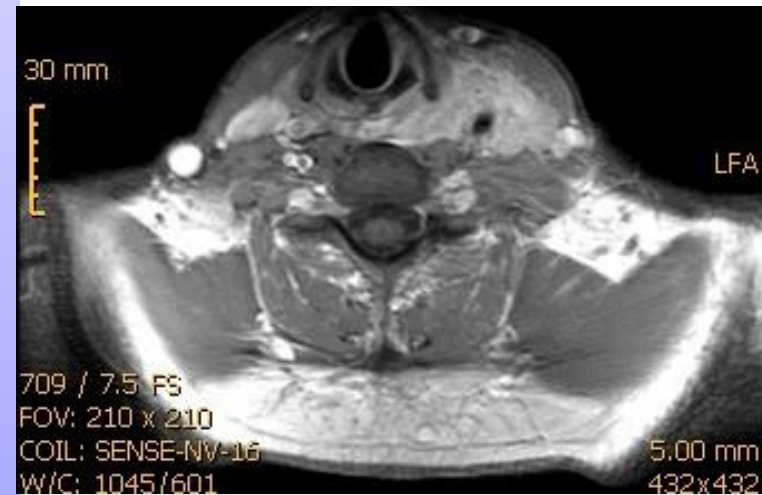
Pat.: m, 55 Jahre

## Verlauf



- Unter Therapie: Dysphagie, Schmerzen verschwanden
- Beschwerdefrei
- Calcitonin: 455 pmol/l
- CEA: 93 µg/l

## Verlauf



# Allgemeines: Calcitonin (Ct)



- Ct (32 Aminosäure langes Peptid), das von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert wird
- Physiologische Bedeutung weitgehend unbekannt ??? ( $\leftrightarrow$ PTH)
- Sekretion wird kurzfristig durch Gastrin od. Ca gesteigert
- PPI reaktive Gastrinausschüttung (1.2-8x, 7-8 d)
- Halbwertszeit (Stunden-Wochen???)

# Allgemeines: Calcitonin (CT)



- Sensitive Detektion von MTC (>FNP)
- klinische Bedeutung der frühen Erkennung des MTC beim kleinen SD-Knoten (routinem. CT: Anstieg früher Stadien)
- Pos. Korrelation zw. basalem CT-Wert und MTC-Grösse
- signifikante Prognoseverbesserung (10-Surv. 43%-86%)

# Prognostische Kriterien



- Sehr frühe lymphogene Metastasierung (<10mm, 11-20% nodale Metastasierung)
- Aussicht Heilung abhängig signifikant vom Lymphknotenstadium, Tumorgröße, Ct, Fernmetastasen

- > 9 metastatische LK
- PT > 4cm
- Ct > 3000
- M+

Chance einer Heilung  
sehr gering



## Diagnostische Cut-off für Kalzitinin

- diagnostischer Cut-off: meisten klinischen Studien zur Erkennung von MTC ein basaler Kalzitininwert von 10 pg/ml (bis anhin)
- Die umfassende Studie von Rink et al. an über 21.000 Patienten mit Knotenstruma konnte zeigen, dass ein Cut-off von 15 pg/ml nicht mit einem Verlust an diagnostischer Sensitivität für das MTC einhergeht.

# Allgemeines: Ct vs CEA

Wenige MCT gehen in aggressivere “Disease”  
(Zunahme der Zellheterogenität)



Produktion Ct



CEA wiedergibt Tumorgeschehen besser

Ct sensitiver für Dokumentation - CEA besserer Prediktor  
für Aggressivität vom MCT

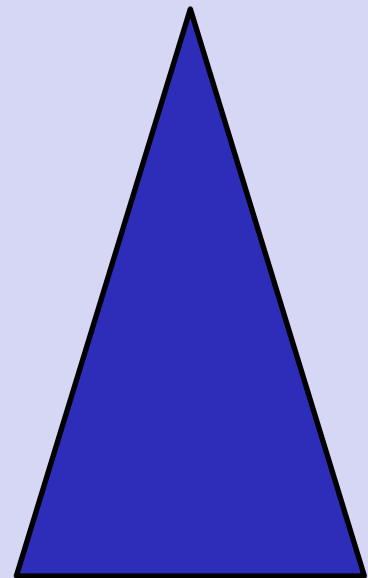
# Bildgebung PET/CT



$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

(Sensitivität für Meta 50-95%)

Sensitivität



$^{68}\text{Ga}$  Somatostatin Analoge

[DOTA]-(Tyr3)-octreotide [TOC]

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-(1NaI3)-octretotide [NOC]

$^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT



# Therapie

---

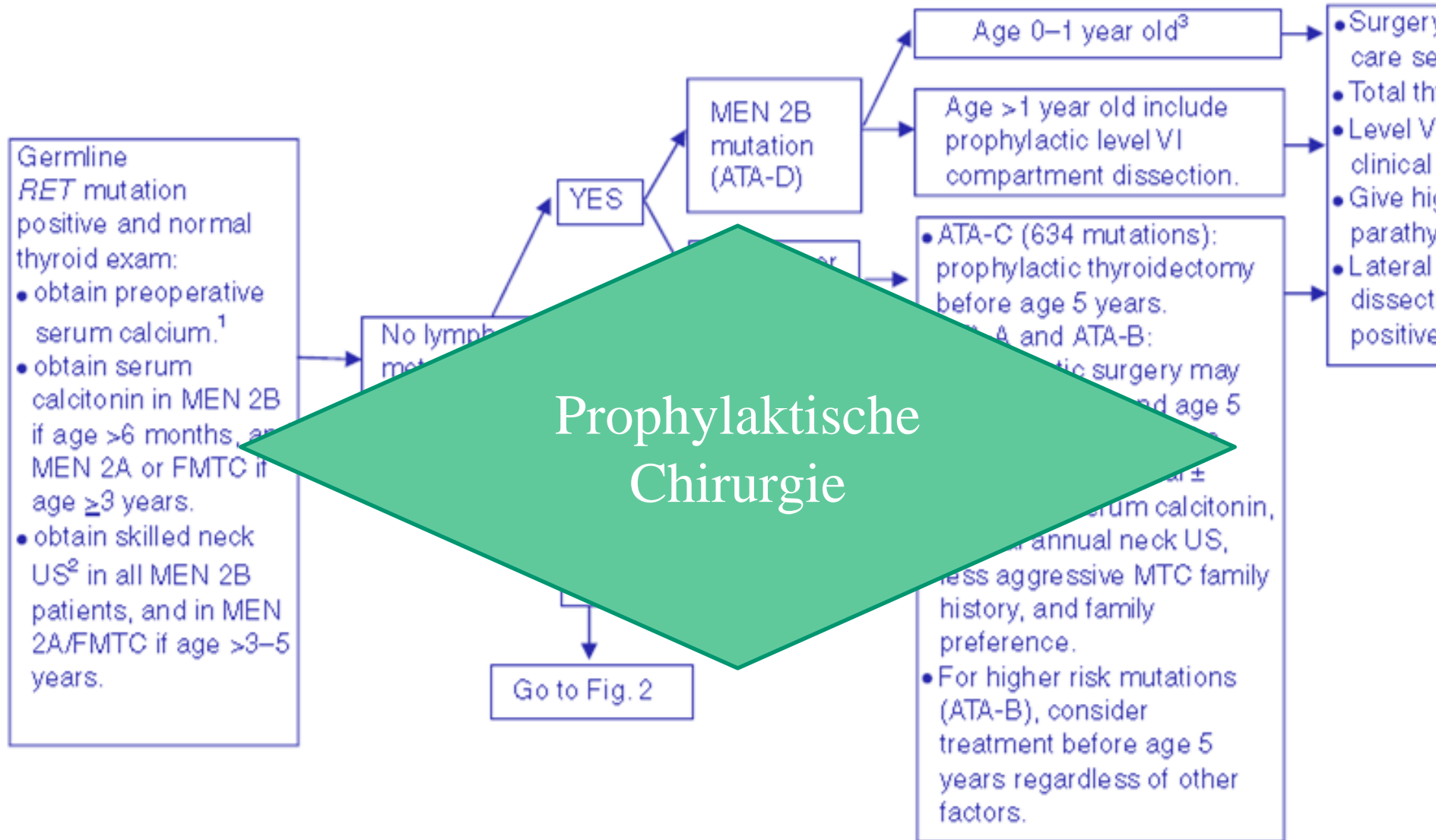
**Chirurgie**  
Kurativ!!

**Bestrahlung**  
➤ ext. Radiatio  
➤ Radiopeptidtherapie

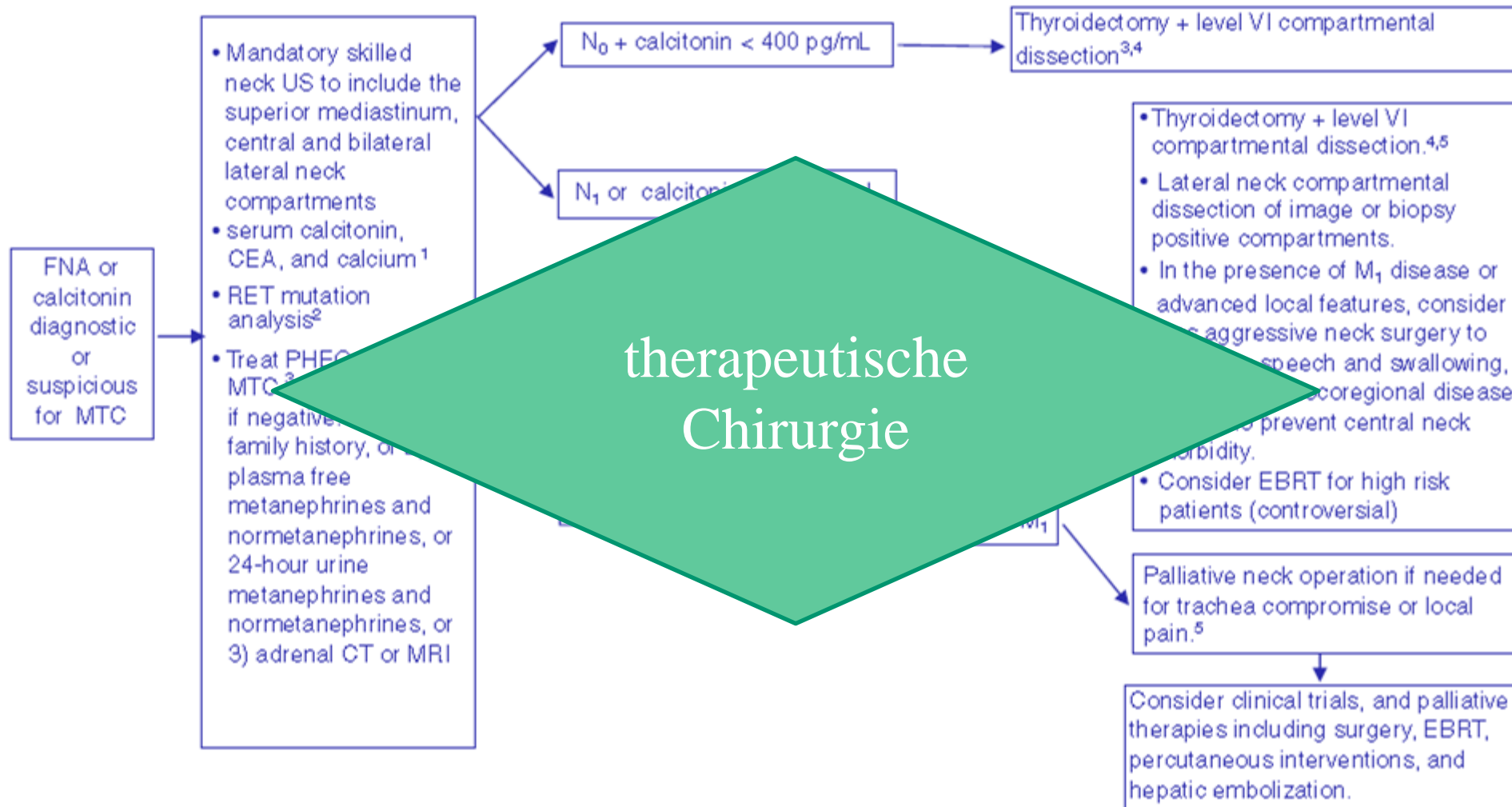
**Immun-/Chemoth.**  
-Thyrosinkinase  
-CT



# Initial diagnosis and therapy of **pre-clinical disease**



# Initial diagnosis and therapy of clinically apparent disease

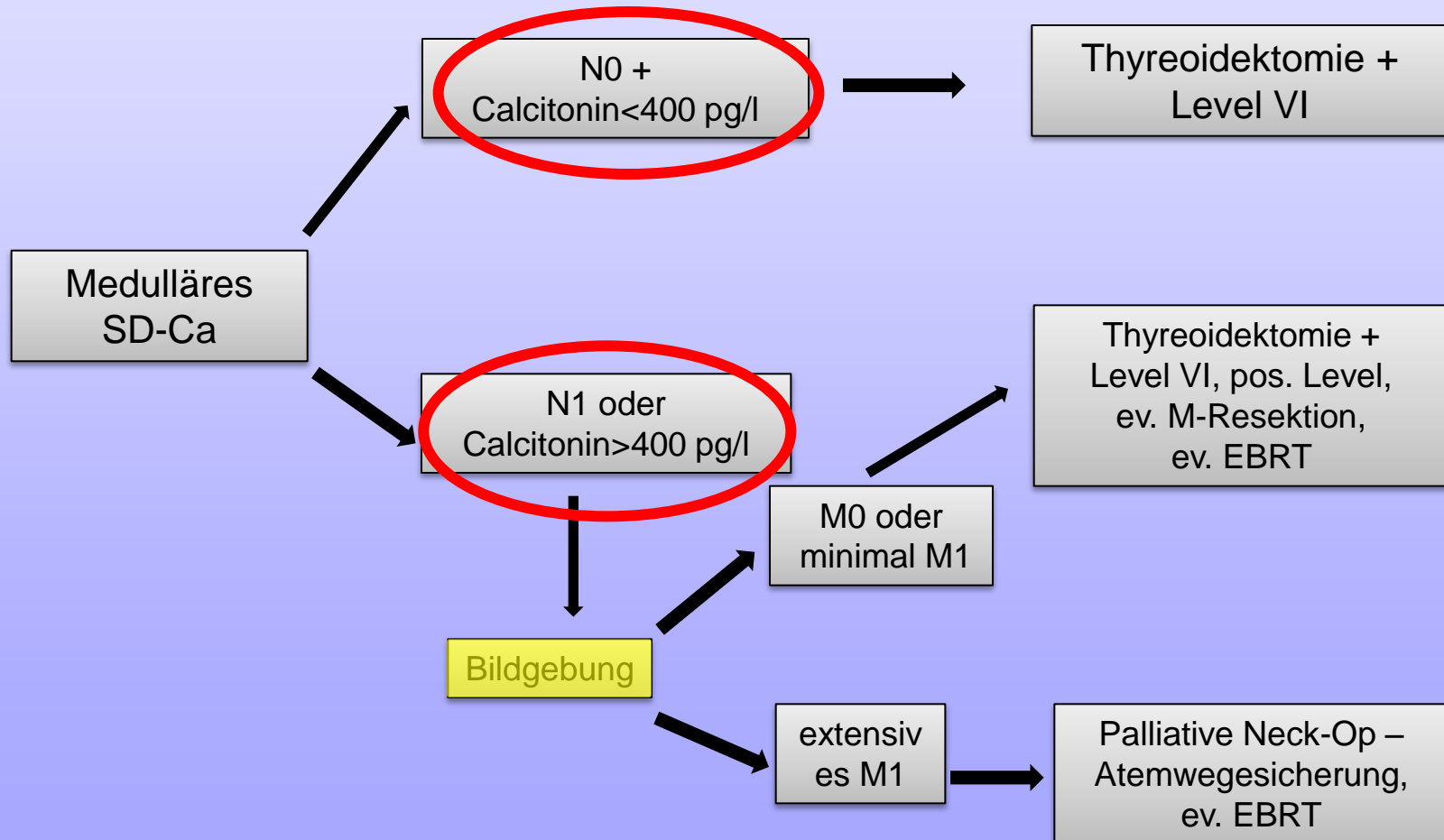


<sup>1</sup>Treat hyperparathyroidism with 4 gland resection and autograft to heterotopic site, or subtotal parathyroidectomy. Consider cryopreservation.

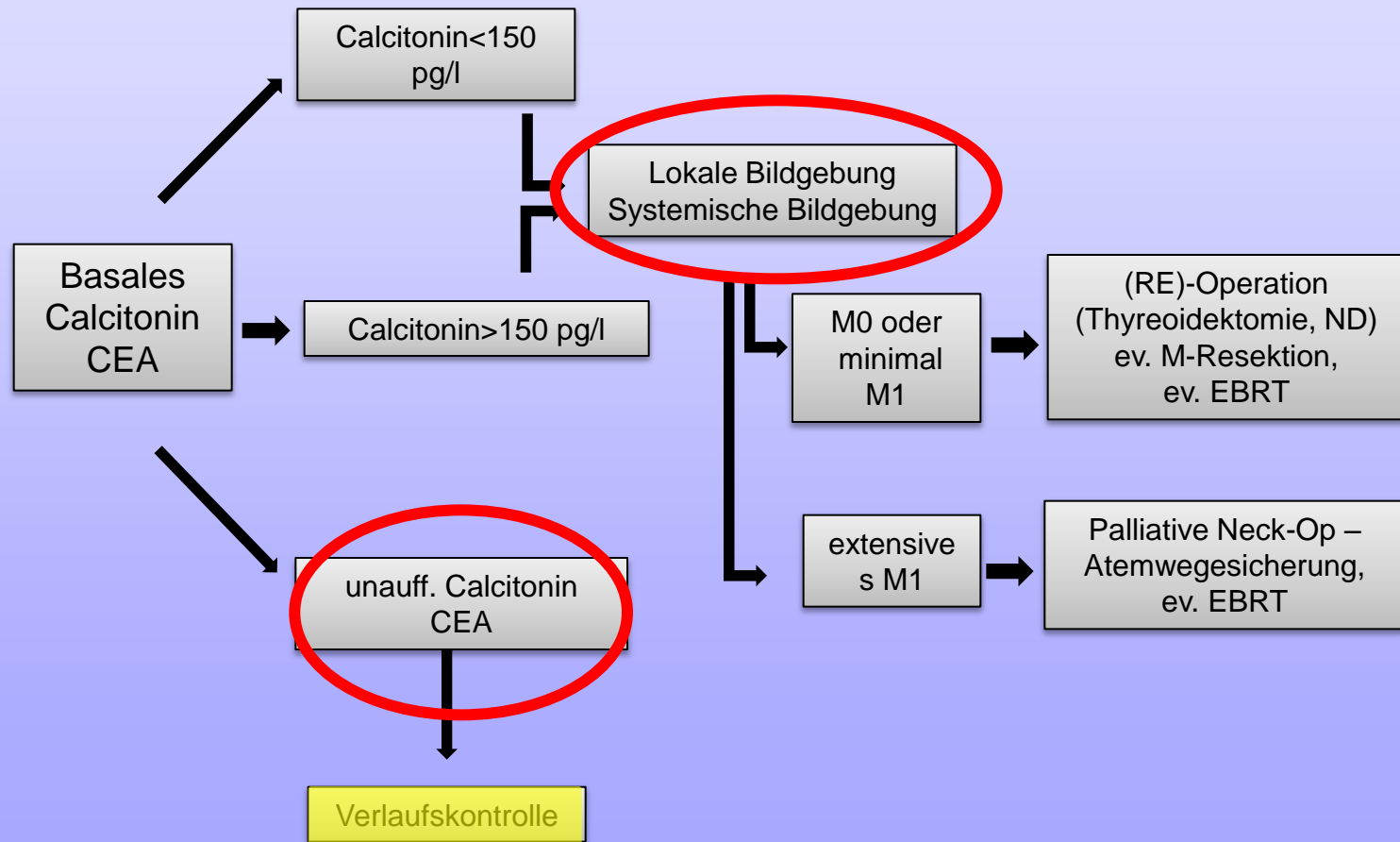
<sup>2</sup>Ideally performed with genetics counseling and completed preoperatively.

<sup>3</sup>PHEO preoperative screening should begin by age 8 years for MEN 2B and mutated *RET* codons 634 and 630; and by age 20 years for MEN 2A.

# chir. Therapie des medullären SD-Ca (ATA) (klinisch manifest)



# chir. Therapie des medullären SD-Ca (ATA) (posttherapeutisch)



# Allgemeines: Calcitonin (CT)



## **Kosten-Nutzen-Aspekte (2 Studien):**

Insgesamt kann jedoch von einer guten Kosteneffektivität der Kalzitininbestimmung bei Patienten mit Schilddrüsenknoten ausgegangen werden, die im Vergleich zu anderen Früherkennungsverfahren wie der Koloskopie oder Mammographie als gleichwertig oder besser angesehen wird

# Radiatio:



## Indikationen:

-symptomatische chirurgisch nicht angehende Metastasen  
(Knochen, Luftwege)

# radioaktiv markierter Moleküle:



## Limitierte Erfahrung

-<sup>90</sup>yttrium-dotatoc bei Tumor uptake von <sup>111</sup>I-Octreoscan

# Chemotherapie:



- **Bei signifikanten Tumorleiden und symptomatischen oder progressiven Erkrankung:**
  - Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin
  - Tyrosine Kinase Inhibitoren (effektiver!!)
  
- **Tyrosine Kinase Inhibitoren: Vanetanib**
  - Signifikante Verbesserung der «progression-free survival»
  - keine Verbesserung vom «overall survival»
- **Indikationen:** bei unresektablen, meist disseminierten symptomatischen Tumorgeschehen

## **Symptome von horm. aktiver Metastasen**



- Diarroe**
- Cushing Syndrom**

# Schlecht differenziertes Schilddrüsen-Ca (PDSC)

- Überblick
- Fälle
- Diagnostik/Therapie



Synonyma: schlecht (wenig, gering, nicht gut, „poorly“) differenziertes SD-Ca

# Histologische Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome



## UpToDate (2016)

### Karzinome mit Follikelzellursprung

1. Papilläres Karzinom
  - a. Klassische Form
  - b. Varianten
  - c. Mischformen
2. Follikuläres Karzinom
  - a. Minimal invasives Karzinom
  - b. Grob-invasives Karzinom
3. Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

## I. Karzinome mit Follikelzellursprung

### A. Differenzierte Karzinome

#### 1. Papilläres Karzinom

- a. Klassische Form
- b. Varianten
- c. Mischformen

#### 2. Follikuläres Karzinom

- a. Minimal invasives Karzinom
- b. Grob-invasives Karzinom

### B. Gering differenziertes Karzinom

### C. Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

## II. Karzinome mit C-Zelldifferenzierung

### 1. Medulläres Karzinom

- a. Familiär
  - i. Neoplastische C-Zellhyperplasie
- b. Sporadisch

### 2. Gemischte Follikelzell und C-Zelldifferenzierung

## III. Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome

# Allgemeines: PDTC



Umstrittene Diagnose:

- Klinik: fehlende RJ-Speicherung, schnell wachsendes SD-Ca
- Histologie: follikulär gebaut, wenig Tg. produzierend, fehlende morphologische Struktur eines pap./follik. Ca

# Allgemeines: PDTC



**WHO** (specific histological characteristics to attempt to universally define PDTC):

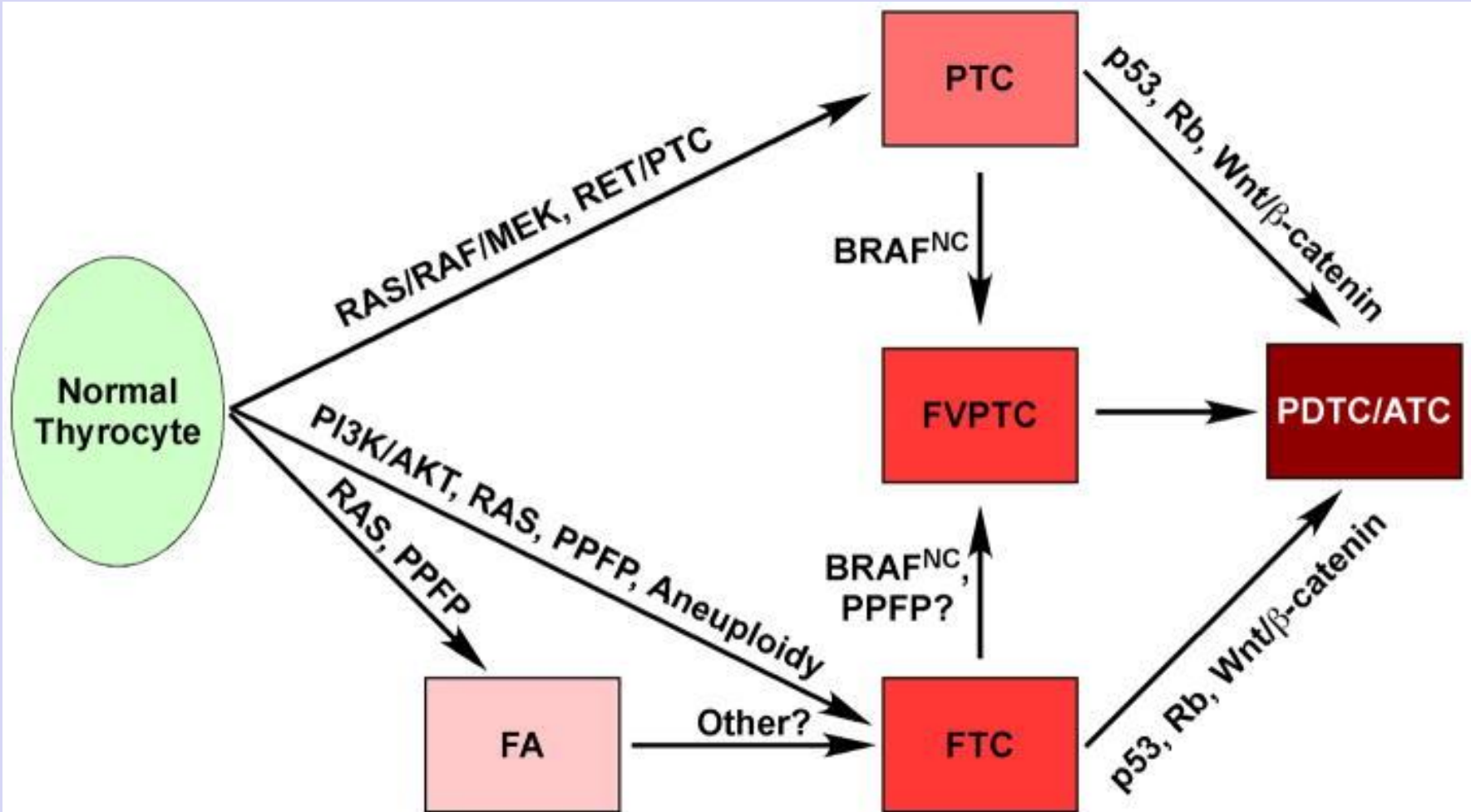
- 1) the presence of a solid/trabecular/insular pattern of growth
- 2) the absence of the conventional nuclear features of papillary carcinoma
- 3) the presence of at least one of the following features: convoluted nuclei, mitotic activity 3 per 10 high-power fields, and tumor necrosis



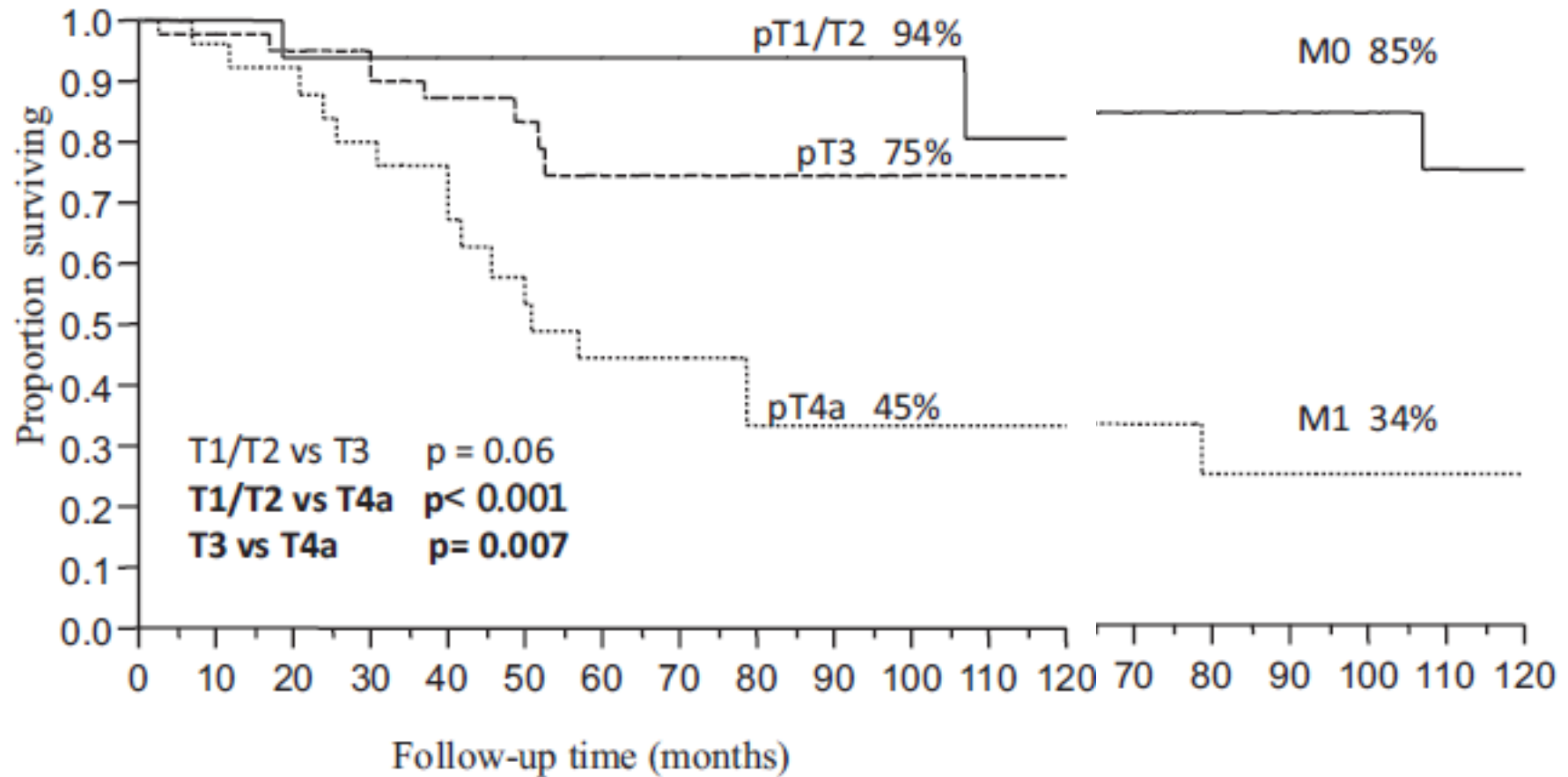
**Meiste Literatur einig:**

**Es braucht für Diagnose PDTC die klinischen und pathologischen Kriterien**

# Path. Modelle



# Allgemeines: PDTC





Pat.m.: 48 Jahre

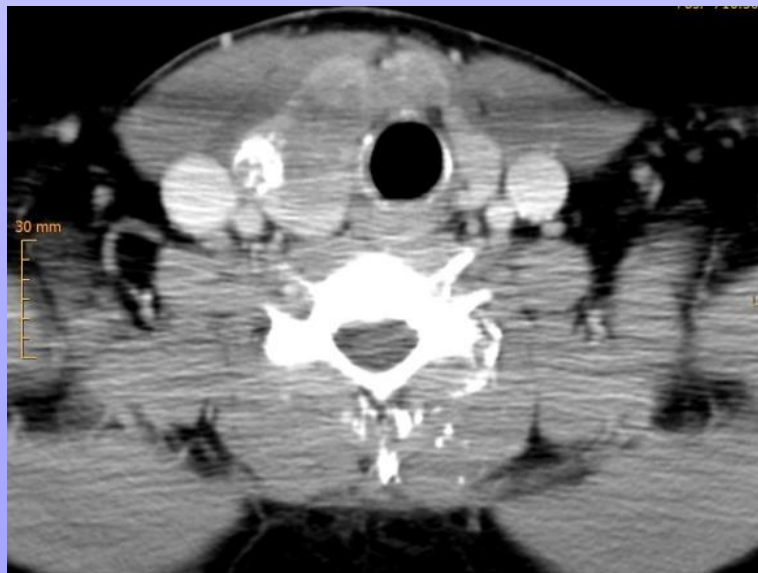
---

## Anamnese



- Vor 7 Jahre erstmals Knoten Level VI re. – Struma (US)
- Seit 6 Monaten schnelle Grössenzunahme, Druckgefühl, leichte Schmerzen
  - **US:** grosse Knoten in SD und Halslymphknoten
  - FNP:** Neoplasie der Schilddrüse (papilläres Karzinom verdächtig)

# Pat.: m., 48 Jahre (CT)





Pat.m.: 48 Jahre

---

## Therapie/Histologie



- **Operation:** totale Thyreoidektomie bds., ND re.  
Level II-VII, li. II-IV
- **Histologie:** wenig differenziertes SD-Ca (aus einem papillären hervorgehend), zusätzlich Lymph- und Hämangiosis
- **TNM-Klassifikation (UICC 2009):** pT3, pN1b (25/50), L1, V1.



Pat.m.: 48 Jahre

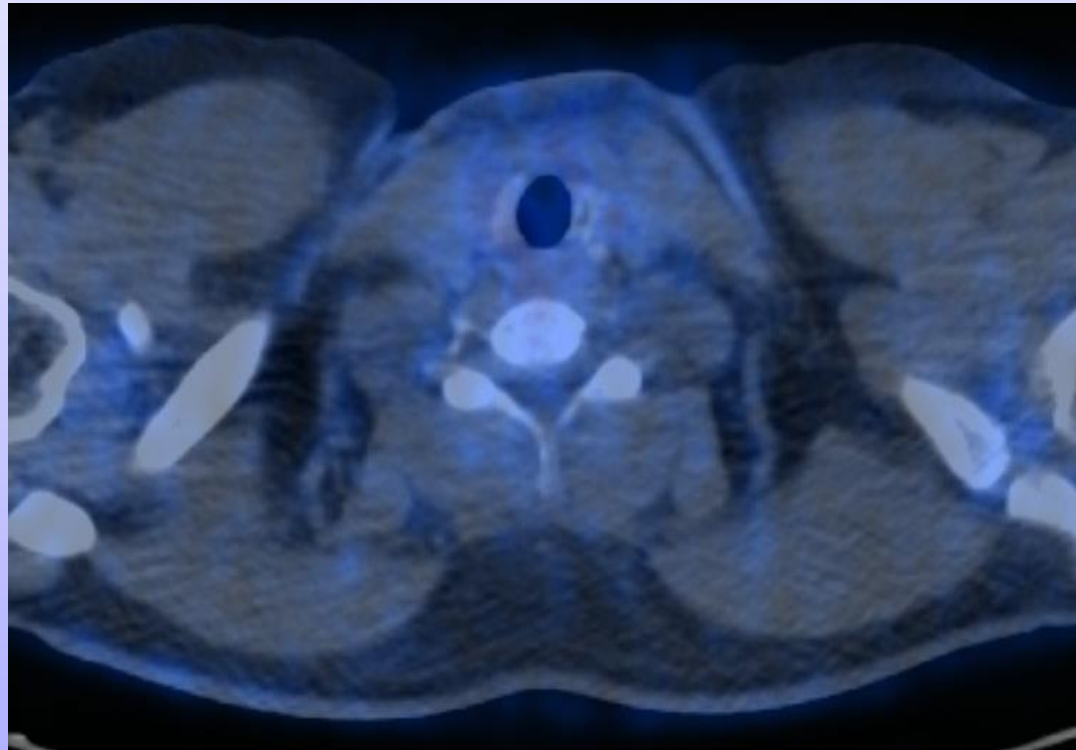
---

## Therapie (RJ, RT)



- **Radiojodablation mit 4927 MBq Jod 131:**  
Keine pathologischen Radiojodanreicherungen, TG unter TSH-Stimulation und unter Schilddrüsenhormonsuppression 19 mg/l
- **Radiotherapie** zervikal und mediastinal mit 5 x 2 Gy pro Woche bis 66 Gy

Pat.: m., 48 Jahre (CT)



**PET/CT-Teilkörper** (320MBq 18-F-FDG):

Postentzündliche/postoperative Veränderungen im SD-Bett.

Kein Hinweis auf FDG-aktive LK- oder Fernmetastasen



Pat.f.: 66 Jahre

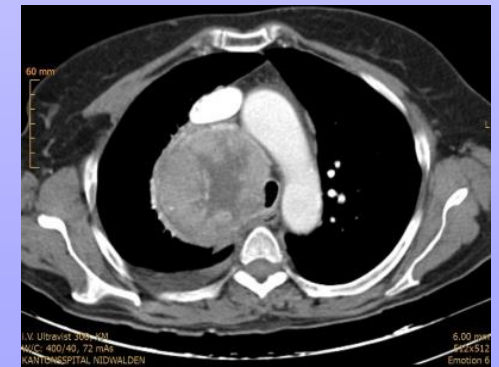
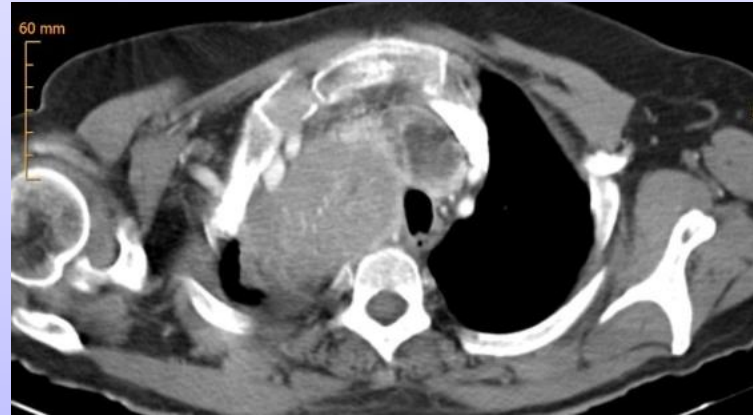
---

## Anamnese

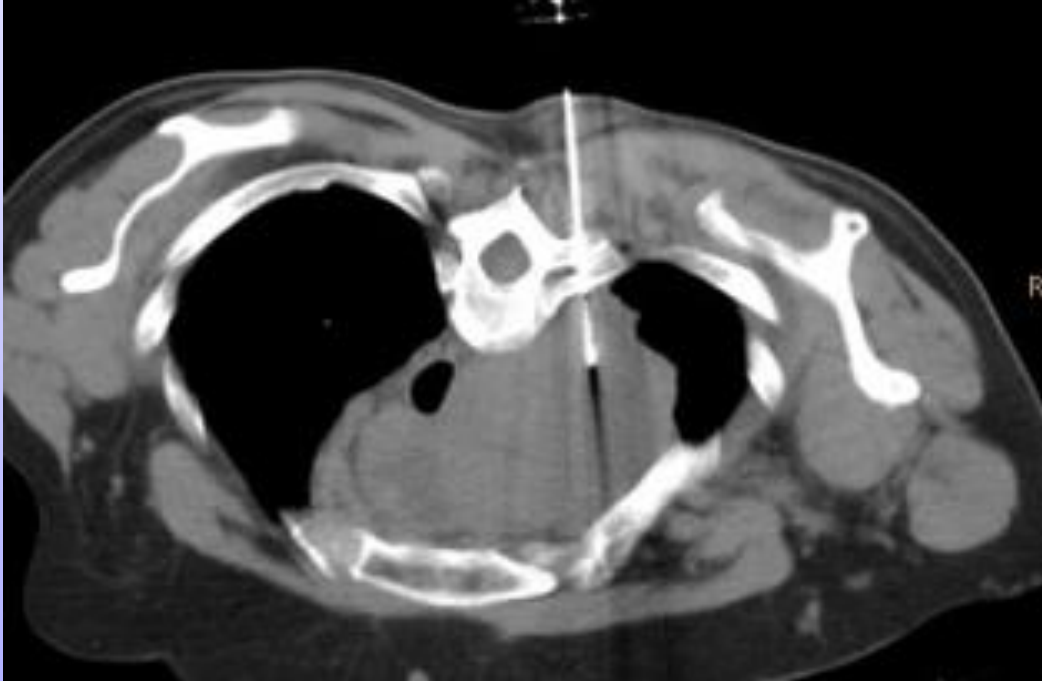


- ✓ Anstrengungsdyspnoe
- ✓ Schlockbeschwerden
- ✓ leichte Heisterkeit
- ✓ Schmerzexazerbation Hals
- ✓ 10 kg an Gewicht 6 Mt verloren

# Pat.: f., 66 Jahre (CT)



Pat.f.: 66 Jahre



- Überwiegend solide onkozytäre Epithelproliferation. Immunhistochemisch positiv für Thyreoglobulin, für TTF-1 und für PAX-8



Pat.f.: 66 Jahre

---

## Therapie (Operation)



- Thyreoidektomie bds.
- mediastinale Tumorresektion über Sternotomie und lat. Thorakotomie



Pat.f.: 66 Jahre

---

## Histologie



Wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom, solid-multinodulär wachsend, follikulär und onkozytär differenziert

UICC 2009: pT4a pN0 (0/12) L0 V1

# Pat.: f., 66/68 Jahre (CT)





- Sind eine eigene Gruppe von Schilddrüsenkarzinomen, intermediär zwischen gut differenzierten und anaplastischen Karzinomen
- Eigenes biologisches Verhalten, weniger aggressiv als die anaplastischen, aber deutlich aggressiver als die gut differenzierten
- Kliniker muss diese erkennen und die multimodalen Therapiemöglichkeiten nutzen

# Anaplastisches Schilddrüsen-Ca

- Überblick
- Sinn der Therapie
- Fall



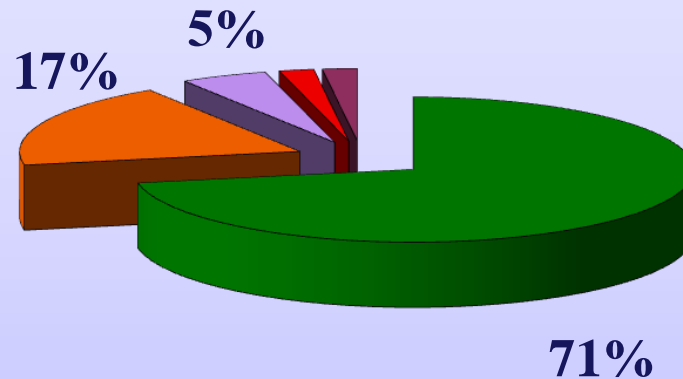
# Anaplastisches SD-Ca



- Extrem aggressiver maligner Tumor
- Mediane Überlebenszeit von 2-12 Monaten
- Jährliche Inzidenz ca. 1-2/1'000'000
- 90% aller Patienten > 50 Jahre
- 20% Geschichte eines differenzierten SD-Ca
- 20-30% Coexistenz eines diff. Ca
- 50% haben Struma

# Material und Methoden

**HNO-Klinik LUKS: 1995-2015, n=402**



Patient	Alter	Überlebenszeit (Monate)	Therapie	Todesursache
1	83	2	W W	Arrosionsblutung
2	63	5	CT	Arrosionsblutung
3	78	45	OP + RT	Fernmetastasen
4	75	19	OP + RT	Lungenmetastasen
5	69	6	OP + RT + CT	Lungenmetastasen
6	62	3	OP + RT + CT	Lungenmetastasen
7	71	3	OP + RT + CT	Lungenmetastasen
8	64	41	OP + RT + CT	Lungenmetastasen
9	59	104	OP + RT + CT	Fernmetastasen
10	66	51	OP + RT + CT	Fernmetastasen

# Anaplastisches SD-Ca



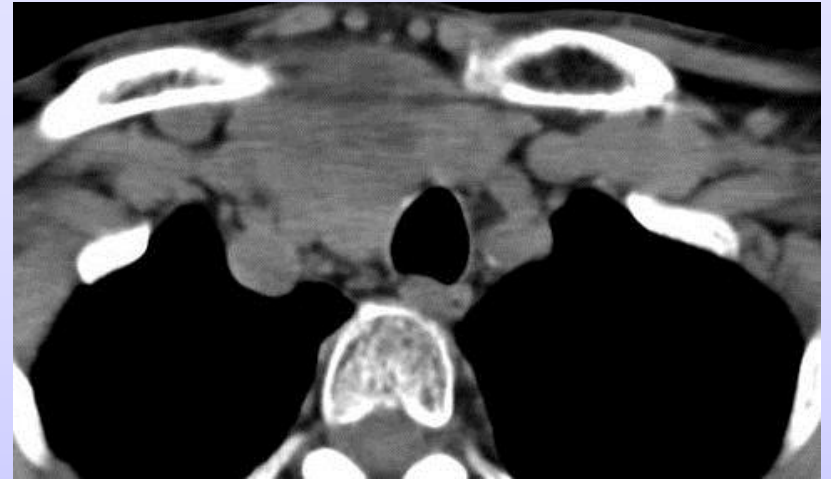
- **Klinik:**
  - rasch wachsende zervikal Masse  
(90% schon Metastasen -Lunge)
  - Dyspnoe
  - Schluckprobleme
- **Therapie:** Multimodaler Ansatz
  - Chirurgie
  - Radiotherapie
  - Chemotherapie



# Anaplastisches SD-Ca



- Lokale Komplikationen können durch Operation und oder RCT positiv beeinflusst werden
- Jedes therapeutische Vorgehen muss in Anbetracht der Lebensqualität des Patienten individuell evaluiert werden

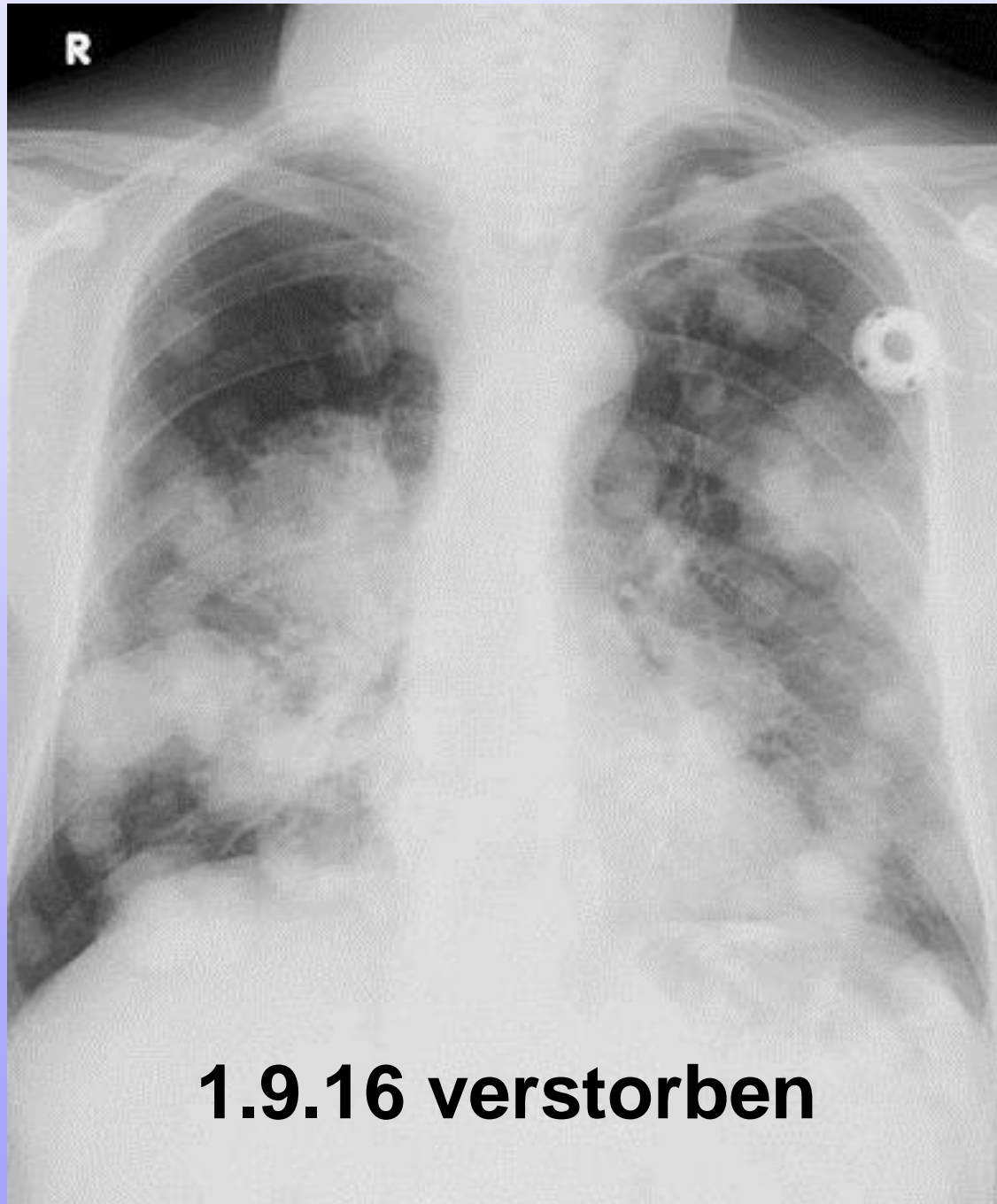


**Operation: erweiterte Thyreoidektomie bds.**

**Histologie: anaplastisches SD-Ca**

**Verlauf: Radio-Chemotherapie**





**1.9.16 verstorben**



**DANKIE**