

Informationstag der Selbsthilfegruppe für Patienten mit C-Zellcarcinom und deren Angehörige

Schönklinik Hamburg Eilbek, Dehnhaiide 120, Veranstaltungshalle Haus 6, 22081 Hamburg

1. C-Zellcarcinom: Charakteristika in Präsentation und klinischem Verlauf

Prof. Dr. Karin Frank-Raue, Endokrinologie, Heidelberg

Die Schilddrüse besteht aus 2 Zellarten: Thyreozyten und C-Zellen. C-Zellen befinden sich meist im cranialen (oberen) Teil der SD. Bei Vermehrung der C-Zellen infolge von Mutation entsteht die C-Zellhyperplasie. Diese bedeutet bei familiärem C-Zellcarcinom nicht aber bei anderen gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse eine Vorstufe des Carcinoms. Wenn sich C-Zellen stark, chaotisch oder außerhalb des Organs (SD) vermehren, nennt man das Tumore.

Die Wachstumsgeschwindigkeit ist relativ langsam (d.h. innerhalb von Jahren). Es entwickelt sich ein Tumor von wenigen mm-Größe, der zu einem Knoten werden kann, aus dem dann Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen entstehen.

Tritt der Tumor in der SD auf und sind nur wenige Lymphknoten (LK) betroffen, ist eine Heilung möglich.

Ursache dieses Tumors ist beim familiären C-Zellcarcinom oft eine Mutation im RET-Gen in jeder Körperzelle. Bei Patienten mit sporadischem medullärem SD-Carcinom können diese Genveränderungen auch manchmal nur im Tumor nachgewiesen werden. Sie führen dazu, dass die Hemmung des Wachstums nicht mehr funktioniert, d.h. sie beeinflussen den Wachstumsfaktor. Bei der angeborenen Mutation im RET-Gen bei familiären MTC (=medulläres Schilddrüsen-carcinom – medullary thyroid carcinoma) sind verschiedene Codons betroffen: Codon 634/791/918. Bei der erworbenen Mutation ist meist das Codon 918 betroffen.

Histologisch betrachtet, findet man im Tumor Eiweißablagerungen (das sogenannte Amyloid, welches sich mit HE-Färbung nachweisen lässt). Immunhistologisch wird Calcitonin bestimmt. Calcitonin spielt für die Frühdiagnose und beim weiteren Verlauf eine wichtige Rolle.

Solange sich der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt, ist das MTC heilbar. Durch das Wachstum des Tumors auch in Lymphknoten und später auch in Leber, Lunge und Knochen als Fernmetastasen gibt es keine Heilungsmöglichkeit mehr.

Je nach Ausbreitung teilt man das MTC in verschiedene Stadien ein, d.h. in alleinige C-Zellhyperplasie oder Stadium I, II, III und IV. Das Ausmaß des Tumors korreliert gut mit dem Calcitoninwert.

Beurteilung nach der Operation

Nach der Operation wird das basale Calcitonin bestimmt und evtl. ein Pentastrintest durchgeführt (oder alternativ ein Calciumstimulationstest). Sind die Befunde im Normbereich, ist der Patient geheilt und es werden halbjährliche Kontrollen durchgeführt.

Sind das basale Calcitonin und/oder der Pentastrin-/Calciumstimulationstest erhöht, muss möglicherweise eine nochmalige Operation durchgeführt werden, um doch noch eine Heilung erzielen zu können. Bleibt danach das basale Calcitonin weiterhin höher als im Normbereich, erfolgt eine symptomorientierte Therapie.

Bei ca. 30% der operierten Patienten ist der Spiegel nach der Operation normal.

Beachten muss man, dass es nach dem Eingriff zu einer Schilddrüsenunterfunktion kommt und deshalb L-Thyroxin (das synthetische Schilddrüsenhormon) eingenommen werden muss. Die Dosis beträgt 100 - 150µg/ Tag, mit dem Ziel, einen TSH-Wert von 0,5-2,5 mU/l zu erreichen. Außerdem kann es nach der Operation auch zu einem Hypoparathyreoidismus (einer Nebenschilddrüsenunterfunktion) kommen. Deshalb müssen dann Vitamin D in Form von Calcitriol (Rocaltrol®, Dekostriol®), (0,25-1,0 µg/Tag) und Calcium (1000mg tgl.) eingenommen werden.

Das Nachsorgeschema beim MTC (medulläres Schilddrüsen-carcinom):

Eine Heilung ist chirurgisch **nur möglich**, wenn:

- keine Fernmetastasen vorhanden sind
- der Tumor nicht in Weichteile eingewachsen ist
- weniger als 10 Lymphknoten befallen sind
- weniger als 3 Kompartimente am Hals betroffen sind.

Wenn keine Heilung möglich ist, kann dennoch eine symptomorientierte Therapie erfolgen. Dabei werden sowohl Lebensqualität als auch die gute Überlebenszeit berücksichtigt.

Die Einschätzung der Heilungschancen erlaubt ein dem Risiko angepasstes Vorgehen.

Bei ca. 30% der Patienten findet man trotz erhöhtem Calcitonin-spiegel nach der Operation keine fassbaren Metastasen.

Daraus ergibt sich folgende Frage: War die Operation entsprechend adäquat?

Dann werden alle 6 Monate das Calcitonin und das CEA (Carcinoembryonales Antigen) bestimmt. Wenn das basale Calcitonin unter 150pg/ml liegt, ist eine bildgebende Untersuchung nicht erfolgsversprechend.

Ein wichtiger Parameter ist die **Calcitoninverdopplungszeit**. Liegt diese unter zwei Jahren, ist ein weiteres Tumorstadium wahrscheinlicher., bei geringerem Anstieg von Calcitonin und CEA ist nur mit einem geringeren Tumorstadium zu rechnen.

Bei ca. 30% der Patienten ist der Calcitoninspiegel nach der Operation erhöht und das Vorhandensein von Metastasen sicher festgestellt. Wenn eine diffuse Metastasierung nachgewiesen wurde, welche sich ohne Symptome und Fortschreiten der Erkrankung kennzeichnet, gibt es keine sinnvollen Behandlungsoptionen.

Deshalb gilt: „Wait and see“ („Warten und schauen“). Erst, wenn Symptome auftreten und die Erkrankung rascher fortschreitet, sollte eine Behandlung erwogen werden.

Zusammenfassung:

Durch das langsame Tumorstadium resultiert eine günstige Prognose mit relativ hoher Lebensqualität. Deshalb ist ein risikoangepasstes Vorgehen möglich und sinnvoll. Außerdem ergeben sich neue Möglichkeiten durch das präoperative Calcitoninscreening bei Knotenstrumen, bessere Operationstechniken und eine mögliche medikamentöse Tumorbearbeitung.

Fragen aus dem Auditorium:

- Was sind Wachstumsreize für die Entstehung des Tumors? Es können sein: 1. Mutationen und 2. evtl. auch eine Strahlenbelastung im Halsbereich während der Kindheit
- Warum werden Lymphknoten im Bereich der Luftröhre nicht gleich operiert? Die Diagnostik und Therapie in diesem Bereich ist sehr schwierig.
- Kann man Knochenmetastasen bestrahlen? Durch eine Bestrahlung kann durch die dadurch auftretende Sklerosierung die Häufigkeit von Knochenbrüchen gesenkt werden. Sie sollte jedoch nur erfolgen, wenn die Metastasen Probleme machen oder an kritischen Stellen liegen.

Anmerkung:

Bei der SD-Diagnostik bei vorhandenen Knoten wird in den europäischen Leitlinien die Calcitoninbestimmung empfohlen. Es wird aber häufig nicht bestimmt, weil die Abnahmebedingungen etwas aufwendiger sind (d.h. Serum muss sofort eingefroren und tiefgefroren transportiert werden).

Wenn der Calcitoninspiegel beim MTC im Normbereich liegt, muss der Befund angezweifelt werden und es sollte eine zweite Untersuchung bei einem Referenz-Pathologen erfolgen.

2. C-Zellcarcinom: Chirurgische Therapie

Prof. Dr. T. Musholt, Universitätsklinikum Mainz

Schilddrüsenkarzinome treten sehr selten auf. Dabei sind 70% PTC, <10% FTC, <10% PDTC, <10% KTC und <10% MTC. Von den <10% MTC wiederum sind 30% familiäre und 70% sporadische.

Die Pathologie der C-Zelle:

C-Zellen hypertrophieren und es entsteht eine Hyperplasie, welche sich zu einer diffusen Hyperplasie entwickeln kann, aus der wiederum die noduläre (knötchenförmige) Hyperplasie und daraus schließlich das Carcinom entsteht.

Die Befunde können sehr unterschiedlich sein, z.B.:

1. Basales Calcitonin 10-15pg/ml (normal < 8pg/ml) und bei Stimulierung mit Pentagastrin 60-270pg/ml, das kann trotzdem normal sein, oder
2. Basales Calcitonin 23pg/ml, bei Stimulierung 110pg/ml und es liegt ein MTC vor.

Wichtig bei MTC sind eine frühzeitige Diagnose und die chirurgische Therapie.

Was führt zu einer frühzeitigen Diagnostik?

- a) Das genetische Screening bei Mitgliedern bekannter Risikofamilien (RET).
- b) Präoperative (vor der Operation) Calcitoninbestimmung bei Knotenstrumen (knotige SD-Vergrößerungen), hierbei wird z.B. nur bei 40% der Patienten das Calcitonin bestimmt. Und
- c) Die entscheidende radikale primäre Tumorsektion (d.h. fachgerechte Erstoperation)

Die Pentagastrinbestimmung ergibt folgende Risiken an einem MTC erkrankt zu sein:

- bei stim. Calcitonin v. 100-200pg/ml beträgt das Risiko 10-20%
- bei stim. Calcitonin v. > 500pg/ml beträgt das Risiko 100%

Diese Aussage gilt nur für Männer. Frauen haben bei gleichen Werten etwa das doppelte Risiko.

Die Diagnostik sollte beinhalten:

Laryngoskopie (Kehlkopfspiegelung), Sonographie (Ultraschalluntersuchung), Bestimmung von Calcitonin und CEA im Serum und bei Werten von < 100pg/ml des basalen Calcitonins sollte ein Pentagastrintest durchgeführt werden.

Risiken der Operation:

Die Nähe der angrenzenden Organe an die Schilddrüse, die Nähe der vier Nebenschilddrüsen ((die zwei untersten sollten transplantiert (übertragen) werden)), die Verletzungsmöglichkeit des Nervus recurrens (in ca. 1-3% der Fälle - je nach Größe des Tumors), das Risiko des Hypoparathyreoidismus.

In der Regel wird die gesamte SD mit den Zentrallymphknoten und evtl. auch mit den seitlichen Lymphknoten entfernt. Die Höhe des Calcitoninwertes entscheidet über das Resektionsausmaß (Ausmaß der Operation).

Bei Calcitoninwerten von > 200pg/ml werden die gesamte SD und die zentralen Lymphknoten entfernt.

Bei stimul. Calcitonin zw. 100-200pg/ml wird die SD entfernt. Der Wert einer zentralen Lymphknotenentfernung in dieser Situation ist nicht gesichert, jedoch sind dort auch Lymphknotenmetastasen möglich.

Die Lymphknotenentfernung wird in sogenannte Kompartimente (zentrale und laterale), sogenannte Lymphknotenkompartimente von I-IV eingeteilt.

Die vorbeugende Schilddrüsenentfernung bei MEN 2:

Der Zeitpunkt und das Resektionsausmaß erfolgt nach ATA-Richtlinien. Beim höchsten Risiko (d.h. RET Codon 918/883) sollte eine Schilddrüsenentfernung *schon im ersten Lebensjahr erfolgen*.

Komplettierungs-Operation sollte erfolgen bei:

- basales Calcitonin >2pg/ml oder erhöhtes Calcitonin nach Stimulierung nach erfolgter SD-Entfernung
- basale + stimulierte Calcitoninerhöhung nach teilweiser SD-Entfernung
- basales Calcitonin <2pg/ml und fehlende Stimulierung, hierbei ist die OP wahrscheinlich **nicht** gerechtfertigt

Unter der Operation (OP) ist die Kontrolle der Stimmbandnerven möglich. Es handelt sich um eine Lupenchirurgie wegen der Nähe der Nerven und der Gefahr, diese zu verletzen.

Bei Lymphknotenmetastasen müssen die seitlichen Kompartimente mit entfernt werden. Beim familiären MTC fast immer beidseitig, beim sporadischen manchmal auch nur einseitig. Die mediastinalen (hinter dem Brustbein gelegenen) Lymphknoten werden nur entfernt, wenn vor der Operation Lymphknotenmetastasen dort diagnostiziert worden sind.

Ein Beispiel für den Erfolg einer Operation:

Eine Patientin mit einem Calcitoninwert von 2944 pg/ml vor und 5,7 pg/ml nach dem Eingriff.

Zusammenfassung:

- Wichtig ist die frühzeitige Diagnose durch das Calcitoninscreening
- der Ausschluss anderer endokrinologischer Erkrankungen (Phäochromozytom bei MEN 2) ist bei der erblichen Form notwendig
- Entscheidend für den OP-Zeitpunkt ist die Mutationsanalyse (RET)

Fragen:

Können sich Nebenschilddrüsen erholen? Ja, die Nebenschilddrüsen können sich innerhalb eines Jahres erholen. Danach meist nicht mehr, in diesem Fall benötigt der Betroffene lebenslang Medikamente.

3. HNO-Therapie der Stimmbandlähmung

Dr. S. Noster, UKE Hamburg

Diagnostik:

1. Symptome nach der Operation: Heiserkeit, Verschlucken, Luftnot.
2. PC-gestützte Analyse der Stimme, maximale Tonhaldedauer, subjektive Einschätzung (RBH).
3. Weitere Verfahren: a) Endoskopie – Sichtung des Stimmlippenstillstands, b) EMG – Ableitung von Muskelpotentialen.

Therapie:

- a) Nur Beratung (VHI) > Beratungsbogen
VHI = Voice Handicap Index, beinhaltet 30 Fragen
- Ist VHI niedrig, ist der Leidensdruck niedrig = keine Maßnahmen
- b) Stimulationsbehandlung durch Logopäden
- ist sinnvoll, es gibt unterschiedliche Schulen, die Stimme muss benutzt werden
- c) Elektrostimulation - diese Methode ist strittig
- d) Operation – Unterfütterung
- es werden Stimmlippen sozusagen unterfüttert, es gibt unterschiedliche Materialien: Eigenmaterial-Bauchfett oder Fremdmaterial wie Hyaluronsäure, Calcium-Hydroxylapatit und Silikon (das ist eher etwas unsicher)

oder: Thyreoplastik

- dabei wird versucht, die Stimmlippe in die Mitte hineinzuschwenken, dies erfolgt m.H. eines Fensters im Schildknorpel, in welches verschiedenes Material, z.B. ein Silikonkeil, hineingebracht wird

oder: Arytenoid – Adduktion

- Stroboskopie vor und nach der Operation

Fragen und Anmerkungen:

- *Kann eine Taschenfaltenstimme korrigiert werden?* Ja, aber die Korrektur sollte möglichst schnell erfolgen.
- Eine beidseitige Stimmbandlähmung ist ein großes Problem und im Fall einer Therapieentscheidung immer individuell anzugehen.
- Bei einer einseitigen Stimmbandlähmung sind auftretende Schwingungen eher ein passiver Mechanismus.

4. Nebenschilddrüse – Nebensache?

Frauke Sieger, INSENSU (Interessengemeinschaft Selbsthilfe für Nebenschilddrüsen-Unterfunktion)

- INSENSU: 333 Mitglieder
- Internetseite: www.insensu.de, Projektgruppe Hypoparathyreoidismus
- z. Zt. läuft Studie in Halle, am 30.03.2012 wurden erste Zwischenergebnisse veröffentlicht
- Symptome bei Calciummangel im Blut: unklare Angstgefühle, Reizbarkeit, Kribbeln in Armen, Beinen und im Gesicht sowie Zucken der Lippen beim Beklopfen der Wangen
- wichtig sind der Notfallausweis und der Lückenschluss zwischen Entlassung aus dem Krankenhaus und erster Hausarztkontrolle
- Calciumwert sollte möglichst im unteren Normbereich gehalten werden
- beachtenswert sind Probleme mit den Calciumpräparaten und deren Wechselwirkung mit anderen Medikamenten
- bei gesichertem postoperativem Hypoparathyreoidismus ist die Therapie der Wahl Vitamin D, am besten das schnell und kurz wirkende 1,25 Vit.D (Calcitriol)
- Behandlungsempfehlungen vorhanden

5. Tyrosinkinase-Inhibitoren – aktueller Stand

Prof. Dr. F. Raue, Endokrinologie, Heidelberg

RET-Mutation: 1/3 beim familiären MTC (Keimbahn) und 40-60% beim sporadischen MTC somatisch (nur im Tumor). Die TK-Inhibitoren wirken antiproliferativ und antiapoptotisch. Tyrosinkinasen wirken auf die Zellteilung, den programmierten Zelltod, die Zellwanderung und die Gefäßneubildung.

Postoperatives Management und Langzeitmanagement:

Bei einer Calcitoninverdopplungszeit von über zwei Jahren ist oft kein rasches Tumorwachstum nachweisbar und es kann abgewartet werden. Wenn die Patienten Symptome zeigen und deutliches Tumorwachstum nachweisbar ist, können Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) angewendet werden.

Berücksichtigt werden müssen die Aggression des Tumors sowie die Lebensqualität.

Die TKI-Therapie (bei fünf Patienten) mit Sorafenib in fortgeschrittenen Tumorstadien hat bei 3 Patienten zu einer Verkleinerung des Tumors um 30% geführt. Das Calcitonin ist stark abgefallen. Bei XL184 gibt es ein partielles Ansprechen, nur wenige Patienten haben nicht angesprochen.

Ein Problem ist das Hand-Fuß-Syndrom, welches jedoch nach einer Dosisreduktion nach drei bis vier Wochen wieder abheilt.

Ob eine Tumorverkleinerung und eine Senkung des Calcitoninspiegels auch eine längere Lebenserwartung bedeuten, kann nach diesen zwei Jahren noch nicht beantwortet werden.

Vandetanib (Caprelsa®) ist seit April zur Behandlung des MTC zugelassen. Damit ist im Vergleich zu Placebos ein progressionsfreies Überleben auf 30,5 Monate möglich. In 16-45% der Fälle tritt eine partielle Remission auf. Nebenwirkungen von Vandetanib sind: hoher Blutdruck, Anorexie (Magersucht), Gewichtsverlust, Durchfall und Müdigkeit. Die Einnahme muss dauerhaft erfolgen. Ob eine geringere Dosis gegeben werden kann, wird gerade getestet, wobei die Frage offen bleibt, ob Metastasen nicht weiter wachsen.

Es sind noch viele Fragen unbeantwortet:

Welche Tyrosinkinasen sind für das MTC relevant?

Reicht die Hemmung eines Rezeptors aus? (Multikinaseinhibitoren?)

Wie lange muss behandelt werden?

Gibt es molekulare Prädiktoren für das Ansprechen? (molekulargenetischer Fingerabdruck, z.B. somatische Mutation RET, diese Veränderung zeigt aggressives Wachstum)

Beachte:

Es werden keine erhöhten Tumormarker behandelt. Wichtig ist der Nachweis von wachsendem Tumorgewebe und Symptomatik. Erst dann ist eine Behandlung sinnvoll.

Fragen:

- *Wann sollte man die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wechseln?* Nur aus zwingenden Gründen.
- *Welche Symptome sollten behandelt werden?* Metastasen nahe der Aorta (Hauptschlagader), eine beeinträchtigte Leberfunktion, Luftnot oder schmerzhafte Lymphknotenmetastasen am Hals, welche nicht entfernt werden können.
- Die Präparate unterscheiden sich in ihrem molekularen Wirkungsspektrum.

Anmerkung: Im Verein wurden wir mit einem Fragebogen zu Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) konfrontiert. Man sollte nicht zu früh mit TKI-Therapie beginnen.

6. Wie kann ich mit meinen Angehörigen über meine Tumorerkrankung reden? Wie komme ich mit meinen Ängsten klar?

Gerda Ratsak, Psychoonkologie, Hamburg

1. Reaktionen auf die Tumordiagnose

- erste Reaktionen sind Schock, Angst und Unsicherheit
- Angst vor körperlichen Veränderungen, Kontrollverlust, Verlust von Autonomie, Verlust sozialer Beziehungen, Angst um wirtschaftliche Existenz

Thesen zu Angst:

- Angst kennen alle (Gesunde und Kranke) = lebensnotwendige Reaktion auf Bedrohung
- komplexes und vielschichtiges System
- unangenehmer Gefühlszustand
- gekennzeichnet durch erhöhte Herz- und Atemfrequenz, Schwitzen
- in unserer Gesellschaft negativ besetzt
- hat Auswirkungen auf unser Denken (macht vergesslich), auf unser Handeln (Flucht, Vermeidung, Aggression), auf unser Fühlen (Beunruhigung, Enge, Beklommenheit), auf unsere Wahrnehmung (verzerrt, tunnelartig, auf Angstauslöser eingeengt)

Grundregeln für den Umgang mit Angst

- beeinflusst wird Umgang mit Angst von persönlichem Erleben, Vorerfahrungen, Persönlichkeitsstrukturen und vom sozialen Beziehungsgefüge
- Angst darf nicht bagatellisiert oder ausgedreht werden, muss angenommen und im Gespräch thematisiert werden
- diffuse Angst muss so gut wie möglich konkretisiert werden
- Angst muss abgebaut werden (z.B. über Bewegung, Sport etc.)
- Angst kann man nicht bekämpfen, man muss sich ihr stellen
- spricht man nicht darüber, kann es zu Schlafstörungen, Grübeleien und Appetitlosigkeit kommen
- entscheidend ist die Frage, wieviel Einfluss ich auf die Situation habe

Die Diagnose Krebs betrifft die gesamte Familie!

Was kann sich ändern?

- Entstehung von Befangenheit untereinander
- Änderung des sozialen Gefüges
- sind schon Bewältigungsmuster für bisherige kritische Lebenssituationen (z.B. Krankheiten, Krisen) vorhanden?
- wie offen wird miteinander umgegangen?
- wie ist die Rollenverteilung?
- gibt es weitere Belastungen, Verpflichtungen?
- wie sicher sind Arbeitsplatz, wirtschaftliche Situation?
- wie ist die derzeitige familiäre Situation?
- wichtig ist miteinander zu reden, offen und ehrlich zu sein, den gleichen Informationsstand anstreben
- man soll Wünsche äußern, einander nicht „schonen“, Gefühle zeigen und die Autonomie des Anderen respektieren