



TUMORZENTRUM FREIBURG
am Universitätsklinikum

Empfehlungen zur standardisierten
Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Schilddrüsenkarzinom

(3. Auflage)



Herausgegeben vom Tumorzentrum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg i. Brsg.
Tel. 0761 / 2 70 - 33 12, Fax: 0761 / 2 70 - 33 98
www.tumorzentrum-freiburg.de

Im Auftrag des Vorstands des
Tumorzentrums Freiburg
3. Auflage, Dezember 2002



Autoren

Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. E. Moser (federführend)
Abt. Nuklearmedizin
Radiologische Universitätsklinik
e-mail: emoser@ukl.uni-freiburg.de

Frau Dr. A. Barke
Abt. für Strahlenheilkunde
Radiologische Universitätsklinik
e-mail: barke@mst1.ukl.uni-freiburg.de

PD Dr. W. Digel
Abt. Innere Medizin I
(Hämatologie/Onkologie)
Medizinische Universitätsklinik
e-mail: digel@mm11.ukl.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Dr. h.c. N. Freudenberg
Sektion Zytopathologie
Pathologisches Institut
e-mail: freudenberg@frk.ukl.uni-freiburg.de

Dr. J. Rädecke
Abt. Allgemein- und Viszeralchirurgie
mit Poliklinik
Chirurgische Universitätsklinik
e-mail: raedcke@chir.ukl.uni-freiburg.de

Prof. Dr. M. Reincke
Abt. Innere Medizin II (Gastroenterologie,
Hepatology und Endokrinologie)
Medizinische Universitätsklinik
e-mail: reincke@mm21.ukl.uni-freiburg.de

Gemeinsame Anschrift:
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg



I Epidemiologie

II Tumorklassifizierung

1. Histologische Einteilung
2. Biologisches Verhalten
3. Tumorgrading
4. Stadieneinteilung

III Diagnostik

1. Allgemeine Symptomatik
2. Untersuchungsprogramm
 - 2.1. Allgemeine Untersuchungen
 - 2.2. Zusätzliche Diagnostik bei Verdacht auf MEN II

IV Therapie

1. Differenziertes thyreozytäres Schilddrüsenkarzinom: Papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom
 - 1.1. Operative Therapie
 - 1.2. Radioiodtherapie

- 1.3. Perkutane Strahlenbehandlung
- 1.4. Chemotherapie
- 1.5. Schilddrüsenhormontherapie
2. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom)
 - 2.1. Operative Therapie
 - 2.2. Radioiodtherapie
 - 2.3. Perkutane Strahlenbehandlung
 - 2.4. Chemotherapie
 - 2.5. Schilddrüsenhormontherapie
3. Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
 - 3.1. Operative Therapie
 - 3.2. Radioiodtherapie
 - 3.3. Perkutane Strahlenbehandlung
 - 3.4. Chemotherapie
 - 3.5. Schilddrüsenhormonbehandlung

V Nachsorge

1. Differenziertes thyreozytäres Schilddrüsenkarzinom
2. Medulläres Schilddrüsenkarzinom
3. Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

I Epidemiologie

Die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome liegt in der Bundesrepublik Deutschland bei etwa 1,4 auf 100.000 Einwohner. Frauen sind 2-3 mal häufiger betroffen als Männer. Es werden verschiedene kausalgenetische Faktoren diskutiert:

- Genetische Disposition
- Allgemeine geographische Unterschiede
- Strumainzidenz und Iodversorgung
- Ionisierende Strahlung

Als gesicherte Risikofaktoren für das Entstehen einer Schilddrüsen-Neoplasie sind genetische Faktoren und eine Bestrahlung der Halsregion anerkannt, besonders wenn sie im Kindesalter erfolgte. Dies trifft insbesondere für die Anrainergebiete der Stadt Tschernobyl (Ukraine, Weißrußland und Rußland) zu. 1986 löste eine Explosion im Atomreaktor von Tschernobyl eine radioaktive Katastrophe mit massiven Emissionen von Iod¹³¹ und Cäsium¹³⁷ aus. Von 1990-1998 stieg in der Region die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (überwiegend vom papillären Typ) bei Kindern unter 15 Jahren von durchschnittlich 13 auf 109 Fälle pro 10⁶ und Jahr.



II Tumorklassifizierung

1. Histologische Einteilung

Allgemein verbindlich ist die Klassifikation der World Health Organization (WHO) für die bösartigen Schilddrüsentumoren von 1988. Danach werden folgende Tumortypen unterschieden:

1.1. Maligne epitheliale Tumoren

1.1.1. Differenzierte Thyreozyten-Karzinome (i.d.R. iodspeichernd)

1.1.1.1. Papilläres Karzinom (ICD-O-8260/3)

Varianten: Follikuläre Variante (ICD-O-8340/3), Oxyphiler Zelltyp (ICD-O-8342/3), Papilläres Mikrokarzinom (1 cm im Durchmesser oder kleiner), gekapselte Form (ICD-O-8343/3), diffus sklerosierende Form (ICD-O-8350/3)

1.1.1.2. Follikuläres Karzinom (ICD-O-8330/3)

Varianten: Oxyphiler Zelltyp (Onkozytäres Karzinom, ICD-O-8290/3), Klarzelltyp (ICD-O-DA-M-8310/3), Ausbreitungsformen: Minimal invasiv (gekapselt), grob invasiv (nicht gekapselt)

1.1.2. Medulläres Karzinom (C-Zellen-Karzinom) (ICD-O-8510/3)

Variante: Medullär-follikuläres Mischkarzinom (ICD-O-8346/3)

Besonderheit: Erbliches medulläres Karzinom

1.1.3. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (ICD-O-8020/3)

1.1.4. Andere Karzinome (extrem selten)

1.2. Maligne nicht-epitheliale Tumoren

- 1.2.1. Sarkome, z.B. Malignes Hämangioendotheliom
- 1.2.2. Maligne Lymphome; meistens Non-Hodkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, oft auf dem Boden chronischer Thyreoiditiden (DD kleinzellig anaplastisches Karzinom)

Mit immunhistochemischen Verfahren sind bei Schilddrüsenkarzinomen histogenetisch relevante Marker darstellbar. Bei follikulären und papillären Karzinomen kommt dem Nachweis von Thyreoglobulin für die Identifizierung eines unbekanntes, mutmaßlich thyreoidalen Primärtumors, meistens bei der Untersuchung von Metastasengewebe ein differentialdiagnostischer Aussagewert zu. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Thyreoglobulin selten auch von Tumoren des Ovars (Struma maligna ovarii, ausgehend von einem Teratom) gebildet wird. Medulläre Schilddrüsenkarzinome können durch ihre obligate Expression von Kalzitinin eindeutig von histogenetisch verwandten Karzinoiden oder anderen morphologisch ähnlichen Tumoren abgegrenzt werden.



2. Biologisches Verhalten

Die beste Prognose hat das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Abhängig vom Alter des Patienten (< 40 Jahre bessere Prognose als > 40 Jahre), vom Tumorstadium, seiner Ausbreitungsform und seinem Differenzierungsgrad zeigt dieser Tumor eine sehr gute bis mäßige Prognose. Das follikuläre Karzinom hat - abhängig von seiner Ausbreitung und seinen histologischen Varianten (onkozytärer Typ bedeutet aggressiveres Verhalten) eine gute bis mäßige Prognose. Das medulläre Karzinom zeigt stadienabhängig eine mäßige bis schlechte Prognose. Einen besonders negativen prognostischen Faktor stellt die erbliche Form des C-Zellen-Karzinoms dar. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist eine der aggressivsten malignen Geschwülste des Menschen, 60% der Patienten mit diesem Tumor sterben innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung.

Das Metastasierungsverhalten der Schilddrüsenkarzinome ist bei den differenzierten Formen der von den Thyreozyten ausgehenden Tumoren insofern typisch, als die follikulären Karzinome zu einer hämatogenen Metastasierung, besonders in die Knochen (osteolytisch) und die Lungen neigen, während papilläre Schilddrüsenkarzinome

eher in die regionären (zervikalen) Lymphknoten streuen. Medulläre Karzinome metastasieren sowohl lymphogen wie hämatogen, letzteres unter Bevorzugung der Leber.

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom zeigt lymphogene wie hämatogene Metastasen.

3. Tumorgrading

Bei den Schilddrüsenkarzinomen hat sich die Angabe eines histologischen Differenzierungsgrades nur bei den papillären Karzinomen als prognostisch relevant erwiesen. Die übrigen Typen und Subtypen der Schilddrüsenkarzinome implizieren in der Regel einen bestimmten Malignitätsgrad.

4. Stadieneinteilung

Die Tumorausbreitung wird nach den Regeln der UICC (1997) klassifiziert. Das pTNM-System beschreibt die Tumorausbreitung (T), das Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und die Fernmetastasen (M). Regionäre Lymphknoten sind die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten.

TNM Klassifikation (UICC 1997*)

T = Tumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO Kein Anhalt für Primärtumor
T1 Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T2 Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T4 Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

Anmerkung: Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in:
a. solitärer Tumor
b. multifokaler Tumor (größter Tumor für die Klassifikation bestimmend)

N = Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
NO Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N1b Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten

M = Fernmetastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
MO Keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

Die Kategorie M1 kann wie folgt spezifiziert werden:

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Haut	SKI
Lymphknoten	LYM	Andere Organe	OTH

* Die 6. Ausgabe der TNM Klassifikation (2002) war erst nach Drucklegung verfügbar.



Stadiengruppierung

Papillär oder follikulär

unter 45 Jahre

45 Jahre und mehr

Stadium I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1	T2 T3	N0 N0	M0 M0
Stadium III				T4 jedes T N1	N0 M0	M0
Stadium IV				jedes T jedes N		M1

Medullär

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Undifferenziert

Stadium IV	jedes T	jedes N	jedes M
(alle Fälle sind Stadium IV)			

III Diagnostik

1. Allgemeine Symptomatik

Das Leitsymptom des Schilddrüsenkarzinoms ist ein trotz ausreichender Suppressionstherapie wachsender, derber Knoten. Die Wachstumskinetik ist variabel und korreliert mit dem Entdifferenzierungsgrad des Karzinoms. Allerdings machen nur etwa 40% der Fälle mit einem Solitärknoten auf sich aufmerksam. 50% der Patienten haben eine Struma. Zervikale Lymphknoten stellen beim medullären Karzinom in 27% und beim papillären Karzinom in 15% der Fälle das Erstsymptom dar. Folgende Beschwerden und Befunde treten erst in einem späten Stadium auf und werden heute fast nur noch beim undifferenzierten Karzinom beobachtet:

- Derbe, höckrige, unverschiebliche Struma
- Fixierte Haut
- Heiserkeit (Rekurrensparese)
- Horner'scher Symptomenkomplex
- Hals-Ohren-Hinterhaupt-Schmerz
- Stridor
- Schluckbeschwerden
- Einflusstauung

Die Häufigkeit eines Schilddrüsenmalignoms ist abhängig von der regionalen Strumainzidenz und damit indirekt von der regionalen Iodversorgung der Bevölkerung. Im hiesigen Strumaendemiegebiet mit einer Prävalenz von 30-50% Strumen sind weniger als 1% der Knotenstrumen maligne entartet. Die diagnostische Herausforderung liegt somit in der Abgrenzung der zahlreichen benignen Knoten von den wenigen malignen Veränderungen.

Eine Sonderstellung nimmt das medulläre Karzinom ein, denn 25% treten im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ II auf. Folgende Befunde sollten an eine MEN denken lassen: rezidivierende Durchfälle unklarer Genese, Tachykardien, hypertensive Krisen, Phäochromozytom und primärer Hyperparathyreoidismus bei Blutsverwandten.



2. Untersuchungsprogramm

2.1. Allgemeine Diagnostik

Wenn nach Anamnese und klinischer Untersuchung Tumorverdacht besteht, sind folgende Untersuchungen erforderlich:

1. Sonographie der Halsregion
2. Szintigraphie (üblicherweise mit ^{99m}Tc zur Beurteilung der endokrinen Aktivität)
3. Schilddrüsenfunktionsparameter: fT3, fT4, TSH (supersensitiv), Thyreoglobulin (TG)
4. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
5. Prüfung der Stimmbandbeweglichkeit
6. Serumkalzium

Während die o.g. Untersuchungen obligat sind, handelt es sich im folgenden um Ergänzungsmaßnahmen:

1. Feinnadelpunktion (FNP)
2. Kalzitinin im Serum, CEA
3. Halslymphknotenexstirpation

4. Abklärung MEN II – Syndrom (Multiple Endokrine Neoplasie: Nebenniere, Nebenschilddrüse?)
5. MRT oder CT ohne Kontrastmittel, ggf. Oesophagusbreischluck
6. Trachea-Zielaufnahmen bei Verdacht auf organübergreifendes Wachstum
7. Bei medullärem und undifferenziertem Karzinom weitere Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen

Die FNP ist immer dann indiziert, wenn sich im Szintigramm eine sonographisch echoarme Läsion nur vermindert darstellt („kalter Knoten“) oder nach Anamnese und Tastbefund ein Malignitätsrisiko besteht. In der Hand des Geübten werden mit der FNP Sensitivitäten über 95% und Spezifitäten um 90% erreicht. Diese Treffsicherheit liegt über der einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung. Lediglich follikuläre Tumoren sind zytologisch nicht sicher klassifizierbar, denn das follikuläre Adenom (gutartig) und das follikuläre Karzinom (bösartig) sind zytologisch noch schwieriger zu unterscheiden als histologisch. Deshalb werden follikuläre Veränderungen in der Zytologie unter dem Begriff „follikuläre Neoplasie“ zusammengefasst. Die endgültige Klä-

zung obliegt der Histologie. Bei Verdacht auf ein medulläres Karzinom sollte ein immunzytochemischer Nachweis von Kalzitinin am Ausstrichpräparat erfolgen.

Mit Ausnahme einer hämorrhagischen Diathese gibt es für die FNP keine Kontraindikationen. Das Risiko und die Belästigung für den Patienten sind der einer Venenpunktion vergleichbar. Implantationsmetastasen im Stichkanal nach Punktion sind bisher nicht bekannt geworden. Die FNP kann ambulant durchgeführt werden. Für eine korrekte Beurteilung des Ausstrichs durch den Zytologen sind Angaben zur vorausgegangenen Medikation, insbesondere der Einnahme von Thyreostatika, unverzichtbar.

2.2. Zusätzliche Diagnostik bei Verdacht auf MEN II:

Familien-Screening mit Pentagastrin-Test, molekulargenetische Diagnostik, Katecholaminbestimmung in Urin und Serum, Sonographie und/oder CT der Nebennieren, Nebennierenmarksszintigraphie mit Radioiod-Metaiodobenzylguanidin (MIBG) oder 18-F-DOPA-PET.

Dopplersonographie, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRI) haben in der Primärdiagnostik von Schilddrüsenmalignomen nur eine begrenzte Aussagekraft. Bei der CT kommt erschwerend hinzu, dass auf die zur Gewebedifferenzierung hilfreiche Gabe iodhaltiger Kontrastmittel verzichtet werden muss. Bekanntlich führen diese Röntgenkontrastmittel zu einer Blockade der Iodaufnahme durch die Schilddrüse und verhindern damit auf Monate eine diagnostische und therapeutische Radioiodgabe.

Solitärknoten, deren Dignität trotz der genannten Untersuchungsverfahren nicht geklärt werden kann, sollten operativ entfernt werden. Dies betrifft insbesondere jüngere Patienten.



IV THERAPIE

1. Differenziertes thyreozytäres Schilddrüsenkarzinom: Papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom

1.1. Operative Therapie

Die Operation steht am Anfang eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes. Ziel ist die vollständige Entfernung des Primärtumors und der regionären Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus ist die Beseitigung allen funktionsfähigen Schilddrüsengewebes Voraussetzung für eine wirksame Radioiodtherapie. Die Verfahrenswahl wird vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (prä-, intra-, postoperativ), vom Tumortyp und vom Tumorstadium bestimmt.

Regeleingriff beim follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinom ist die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknoten-dissektion. Die Nervi recurrentes sollten hierbei identifiziert und zumindest eine Nebenschilddrüse dargestellt

und belassen werden. Bei der Thyreoidektomie werden die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten entfernt. Bei präoperativ palpatorisch bzw. sonographisch verdächtigen oder intraoperativ palpablen lateralen Halslymphknoten erfolgt die systematische ipsilaterale und ggf. auch kontralaterale Dissektion dieser Lymphknotengruppe im Sinne einer modifiziert radikalen Neckdissection unter Erhaltung der V. jugularis interna und des M. sternocleidomastoideus. Die mediastinale Lymphknoten-dissektion (anteriore mediastinale Lymphknoten) erfolgt ebenfalls abhängig von der individuell vorliegenden Situation. Hier werden bei Tumorbefall die oberen tracheoösophagealen sowie die anterioren mediastinalen Lymphknoten zusammen mit dem Thymus entfernt.

Von diesem Standardverfahren kann unter bestimmten Voraussetzungen abgewichen werden. Bei kleinem und solitärem papillärem Karzinom bis 1 cm Durchmesser (pT1a), das die Schilddrüsenkapsel nicht infiltriert, sowie fehlendem Hinweis auf Lymphknoten- und Fernmetastasen ist die Hemithyreoidektomie onkologisch ausreichend. Findet sich nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion als Zufallsbefund ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, so ist eine Nachoperation dann nicht

erforderlich, wenn ein Stadium pT1a vorliegt, der Tumor vollständig im Gesunden reseziert wurde und darüber hinaus kein Hinweis auf Lymphknoten- und Fernmetastasen besteht.

Bei einem follikulären Schilddrüsenkarzinom des Stadiums pT1a, das postoperativ nach subtotaler Resektion festgestellt wird, ist nach derzeitigem Kenntnisstand unklar, ob die komplette Entfernung des restlichen Schilddrüsengewebes die Prognose verbessert. Im Zweifelsfall empfiehlt sich das radikalere Vorgehen.

Bei nicht eindeutigem präoperativen Zytologiebefund, sowie bei unklarer intraoperativer Schnellschnittdiagnose (z.B. follikuläre Neoplasie) kommt die ipsilaterale Hemithyreoidektomie zur Anwendung. Wird der Malignombefund bestätigt, muss in einem zweiten Eingriff nur noch auf der kontralateralen Seite restthyreoidectomiert werden. Durch diese Vorgehensweise kann die operationsspezifische Morbidität (Recurrentyparese, Epithelkörperchenentfernung) gesenkt werden, da ipsilaterale Wiederholungseingriffe mit entsprechend höherem Komplikationsrisiko vermieden werden können.

Bei fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen der Stadien T3 und T4 wird wegen der Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen (65 - 90%) von manchen Autoren grundsätzlich die ipsilaterale Lymphknotendissektion ungeachtet von Palpations- und Sonographiebefund empfohlen. Bei Infiltration von benachbarten Organen durch differenzierte Schilddrüsenmalignome kann eine multiviszerele Resektion dann indiziert sein, wenn hierdurch eine vollständige Tumorentfernung, d.h. eine R0-Situation erreicht werden kann. Wenn es zu Lokal- oder Lymphknotenrezidiven nach vorausgegangener Thyreoidektomie kommt, sollte primär deren chirurgische Entfernung angestrebt werden.

1.2. Radioiodtherapie (RIT)

Ziel der Radioiodtherapie nach totaler Thyreoidektomie ist neben der Ablation von evtl. noch vorhandenem Restschilddrüsengewebe (z.B. Lobus pyramidalis) der Nachweis bzw. Ausschluss von speichernden Lymphknoten- und Fernmetastasen.



Keine Indikation zur RIT stellen das papilläre Mikrokarzinom (pT1a, M0, Durchmesser < 1 cm) nach eingeschränkter radikaler Operation, sowie das medulläre und anaplastische Karzinom dar.

Kontraindikation:

Gravidität (die bei Frauen im gebärfähigen Alter durch einen Schwangerschaftstest auszuschließen ist) und Stillperiode.

Nach RIT Kontrazeption für 6-12 Monate!

Die vorbereitende Diagnostik erfolgt 3-4 Wochen nach Thyreoidektomie. Dabei soll der basale TSH-Spiegel > 30 mU/l liegen, zwischenzeitlich sind Hormonsubstitution bzw. Applikation iodhaltiger Medikamente oder Kontrastmittel zu vermeiden.

Diagnostik vor RIT:

- Zwischenanamnese und klinische Untersuchung
- Labor: Thyreoglobulin mit Wiederfindung, Blutbild, Kalzium
- Halssonographie
- Radioiodtest (131-I: 10-20 MBq) mit Uptake-Messung nach 24 Std. (bei einem Uptake >20% sollte eine Reoperation diskutiert werden!)

- Szintigraphie der Halsregion; bei Verdacht auf Fernmetastasen: Ganzkörperszintigraphie (u.U. mit höherer 131-I Aktivität)

Durchführung:

In Deutschland ist die RIT nach den Richtlinien Strahlenschutz in der Medizin grundsätzlich nur unter stationären Bedingungen möglich. Sie dauert in der Regel 5-8 Tage.

- Gabe von Standardaktivitäten (1-3 GBq 131-I) oder
- Individuelle Aktivitätsabschätzung (nach Marinelli) für eine Herddosis >300 Gy
- Orale Applikation als Kapsel
- Nahrungskarenz: Mindestens 6 Std. vor und 1 Std. nach Applikation
- Messung der individuellen Kapselaktivität unmittelbar vor Applikation
- Tägliche intratherapeutische Aktivitätsmessung des Patienten zur Dosimetrie
- Ganzkörperszintigraphie zum endgültigen Staging (am Entlassungstag, jedoch nicht früher als 72 Std. nach Applikation)

Begleitende Maßnahmen:

- Reichlich Flüssigkeitszufuhr
- Bei Obstipation Laxantiengabe (insbes. vor Ganzkörperszintigraphie)
- Stimulation der Speicheldrüsen (z.B. mit Zitronensaft)
- Magenschleimhautschutz
- Eiskrawatte bzw. Antiphlogistika (bei entzündlichen Reaktionen im Halsbereich)

Nebenwirkungen:

Frühe: (8-14 Tage nach Abschluss der RIT)

- Lokale schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse, des Tumors bzw. der Metastasen (Häufigkeit: 10-20%, abhängig von der Gewebsmasse)
- Passagere Gastritis (Häufigkeit ca. 30%)
- Passagere Knochenmarksveränderungen mit Thrombo-/Leukopenie (Häufigkeit bis zu 70%, abhängig von der Therapieaktivität)
- Radiogene Sialadenitis (Häufigkeit ca. 30%)

Späte:

- Siccasyndrom (Häufigkeit: 10-20%)
- Knochenmarksdepression (abhängig von der kumulativen Aktivität; sehr selten)

- Leukämie mit einer Latenz von 5 oder mehr Jahren (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität: ca. 1%)
- Lungenfibrose bei speichernden Metastasen (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität: ca. 1%)
- Azoospermie (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität; sehr selten)

Weitere Indikationen zur RIT stellen Lokalrezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastasen dar. Allerdings sollten zunächst die Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung voll ausgeschöpft werden. Die Durchführung der RIT bei lokoregionärem Rezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastasen ist weitgehend identisch mit der Ablation, jedoch kommen höhere Aktivitäten bzw. Dosen zur Anwendung: Standardaktivität: 5-8 GBq ¹³¹I (ggf. auch noch mehr) oder individuelle Aktivitätsabschätzung (nach Marinelli) für eine Herddosis > 500 Gy. Wegen der höheren Aktivitäten spielen begleitende Maßnahmen eine besondere Rolle. Beim Vorliegen von zerebralen oder spinalen Metastasen mit lokaler Kompressionsgefahr empfiehlt sich die Gabe von Kortikosteroiden.



1.3. Perkutane Strahlentherapie

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie international kontrovers diskutiert. Nach Operation und Radioiodtherapie ist sie die dritte Therapieoption im interdisziplinären Konzept. Sowohl bei Inoperabilität des Primär- oder Rezidivtumors, der Lymphknoten- oder Fernmetastasen als auch bei fehlender Iod-speicherfähigkeit des Tumorgewebes ist sie die wichtigste lokal effektive Therapie.

Als **primäre** perkutane Strahlentherapie ist sie eine ausschließlich palliative symptomatische Maßnahme und wird lediglich dann eingesetzt, wenn Operation oder Radioiodtherapie nicht möglich sind.

Als **adjuvante postoperative** Therapie hat sie das Ziel, nach Operation und Radioiodtherapie verbliebene okkulte Tumorzellreste definitiv zu eliminieren.

Nach R1- oder R2-Resektion trägt sie dazu bei, das kurative Therapiekonzept zu erhalten.

Seit den frühen 90er Jahren besteht am Freiburger Universitätsklinikum der interdisziplinäre **Freiburger Konsens** zwischen Nuklearmedizin, Chirurgie und Strahlenheilkunde (2). Er gliedert die Therapiestruktur bei allen Schilddrüsenmalignomen und beinhaltet über-

sichtliche Empfehlungen. Der Konsens ermöglicht eine rasche stringente Therapieanbindung des Patienten und optimale interdisziplinäre Zusammenarbeit. Darüber hinaus bietet die Klinik den Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom seit Ende des Jahres 2000 die Möglichkeit zur Teilnahme an der multizentrischen MSDS-Studie (12). Die Therapiekriterien der Münsteraner MSDS Studie entsprechen im Wesentlichen dem Freiburger Konsens, allerdings werden die Patienten zu Therapiebeginn durch Randomisierung in unterschiedlich strukturierte Therapiearme geführt, die bei gleicher Basistherapie eine Strahlenbehandlung oder deren Verzicht untersuchen.

Der Freiburger Konsens stellt bei allen Patienten mit follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT4 pN0-1 R0-2 GI-III M0 nach Operation und ablativer Radioiodtherapie die Indikation zu einer perkutanen EF-Bestrahlung (EF = Extended Field, Definition: s. Bestrahlungstechnik).

Aufgrund des kapselüberschreitenden Wachstums besteht das Risiko okkulterer Tumorzellreste, die mittels einer EF-Strahlentherapie eliminiert werden sollen.

Das Langzeitüberleben der Patienten kann dadurch verbessert werden. Im Stadium pT1-3

pN0 R0-2 GI-III M0 besteht keine Indikation zur Bestrahlung. Wurde der Tumor histologisch nicht im Gesunden entfernt (R1-R2), erfolgt, wenn möglich, eine Nachresektion und die Radioiodtherapie.

Im Stadium pT1-3 pN1 R0-2 GI-III M0 wird eine EF-Bestrahlung empfohlen, die Indikation wird im interdisziplinären Kolloquium nach individueller Risikodefinition festgelegt. Als Risikofaktoren gelten männliches Geschlecht, Alter > 45 Jahre, ungünstige Histologie, geringer Differenzierungsgrad, inoperable Lymphknotenmetastasen.

Im Stadium pT1-4 pN1 R0-2 GI-III M1 ist eine Bestrahlung indiziert, wenn Primärtumor oder Metastase nicht oder nicht mehr radioiodspeichern, Lokalrezidiv oder Metastasen inoperabel sind bzw. wenn symptomorientiert therapiert werden muss. In diesen Fällen ist eine symptomatisch-palliative IF-Bestrahlung am Ort der Beschwerden wirksam und sinnvoll.

Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung erfolgt nach Abheilung des Operationsgebietes und wenige Wochen nach Abschluss der Radioiodtherapie mit hochenergetischen Photonen oder Elektronen eines Linearbeschleunigers. Zur Bestrahlungsplanung

sollten eine moderne präoperative Schnittbild-diagnostik und exakte Befunde über die Krankheitsausbreitung vorliegen. Besondere Berücksichtigung in der Bestrahlungsplanung finden Rückenmark, Kehlkopf und Lungenspitze als Risikoorgane sowie die außergewöhnliche Dosisinhomogenität des Bestrahlungsfeldes, bedingt durch die anatomisch begründeten Divergenzen im Gewebedurchmesser an Mundboden, Hals und Schultern.

Die moderne Bestrahlungsplanung nutzt alle technischen Möglichkeiten einer computergestützten dreidimensionalen CT-Planung zur Definition des Zielvolumens und Optimierung der Dosisverteilung. Spezielle Kompensatoren und Vielfeldertechniken ermöglichen computersimuliert eine ideale Homogenisierung der Dosis im anatomisch ungünstigen Zielvolumen. Das Bestrahlungsvolumen wird entsprechend des Therapieziels als „involved field“ IF oder als „extended field“ EF gewählt. Das IF umfasst den Tumor bzw. das ehemalige Tumorbett, umgeben von einer allseitigen Sicherheitszone. Das EF umfasst zusätzlich zum Tumorbett die regionären, zervikalen, supra-klavikulären und oberen mediastinalen Lymphknoten.

Die Bestrahlungsdosis richtet sich nach den oben aufgeführten Indikationen:



Adjuvant postoperativ mit **kurativem** Ansatz werden 50-60 Gy im Bereich der regionalen Lymphabflusswege als EF und 60-70 Gy als Boostaufsättigung in der primären Tumoregion als IF verabreicht. In der **palliativen** Situation werden 40-60 Gy im Bereich des Tumoralagers als IF appliziert. Bei Metastasen kann eine Dosis zwischen 30-40 Gy ausreichend sein.

In der Regel wird die konventionelle Fraktionierung mit wöchentlich 5 x 2 Gy Einzeldosis gewählt. Beim undifferenzierten Karzinom, großen oder rasch wachsenden Tumoren ist ein akzeleriertes hyperfraktioniertes Konzept mit 2 x 1,6 Gy Einzeldosis täglich 5 x wöchentlich vorzuziehen. Die palliative Situation, besonders bei Fernmetastasen, rechtfertigt Ausnahmebedingungen wie z.B. wöchentlich 5 x 3 Gy bis 30 Gy, 3 x 4 bis 24 Gy oder sogar Einzelzeitbestrahlungen mit jeweils 8-10 Gy am Ort der Beschwerden.

1.4. Chemotherapie

Die Chemotherapie sollte nur nach Ausschöpfung aller operativen und strahlentherapeutischen Optionen in Betracht gezogen werden. Erfahrungsgemäß verläuft selbst eine fortge-

schriftene Fernmetastasierung nur sehr langsam und schubweise. Da eine Vollremission nicht erreicht werden kann, sollte die Indikation zur Chemotherapie erst bei eindeutiger Progredienz und ernster klinischer Symptomatik (Knochenschmerzen, drohende Fraktur, Kompression) gestellt werden. Doxorubicin besitzt die höchste Ansprechrate von ca. 30 %. Bei einer Kontraindikation gegen Anthrazykline oder deren Unwirksamkeit ist eine Cisplatin-Monotherapie indiziert. Der Nutzen einer Kombinationschemotherapie ist nicht belegt.

1.5. Schilddrüsen- hormontherapie

Nach Abschluss der Primärbehandlung erfolgt eine lebenslange Hormonsubstitution. Diese dient einerseits zum Ausgleich der fehlenden Schilddrüsenfunktion und andererseits, bei den differenzierten Karzinomen, der Suppression der hypophysären TSH-Sekretion. Hierdurch wird evtl. noch vorhandenes Restgewebe mit Thyreotropin-Rezeptoren einer endogenen Wachstumsstimulation entzogen. Zur Substitution kommen reine T4- und T3-Präparate sowie Kombinationspräparate zur Anwendung. Wegen der im Vergleich zu reinen T4-Präparaten kürzeren biologischen Halbwertszeit von T3 (19 Std.) lassen sich bei Verdacht auf Tumorprogression durch reine Triiodthyronin-Substitution (z.B. Thybo®) Diagnostik und Therapie mit Radioiod beschleunigen.

Erfahrungsgemäß genügen 80-120 µg Triiodthyronin (T3) und 175-250 µg (T4) pro Tag, um eine TSH-Suppression (basaler TSH-Spiegel: 0,1-0,2 mU/l) zu erreichen. Das TSH sollte jeweils 6-8 Wochen nach Doseinleitung bzw. -umstellung kontrolliert werden.

2. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom)

2.1. Operative Therapie

Die chirurgische Therapie der medullären Schilddrüsenkarzinome besitzt wegen fehlender wirksamer Behandlungsalternativen einen herausragenden Stellenwert. Immer erfolgt die Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknoten und obligat die beidseitige systematische Dissektion der lateralen Halslymphknoten. Die mediastinale Lymphadenektomie wird nur bei Verdacht auf Befall durchgeführt. Im Prinzip wäre beim sporadischen, monolokulären C-Zell-Karzinom eine Hemithyreoidektomie mit homolateraler Lymphadenektomie unter dem Gesichtspunkt der onkologischen Radikalität ausreichend. Da aber im Einzelfall die Zugehörigkeit zum familiären, multilokulär auftretenden Typ nicht sicher auszuschließen ist, hat in jedem Falle die beidseitige Operation zu erfolgen.



Beim Auftreten von lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen verbessern Wiederholungseingriffe wegen der fehlenden alternativen Therapieformen die eher ungünstige Prognose am wirkungsvollsten.

Mittlerweile ist es möglich, durch molekulargenetische Diagnostik Risikopatienten in der familiären, autosomal vererbaren Form noch vor der Entwicklung eines C-Zell-Karzinomes zu erfassen. Bei diesen Patienten sollte die frühzeitige (ab 6. Lebensjahr) prophylaktische Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknoten-dissektion durchgeführt werden.

2.2. Radioiodtherapie (RIT)

Parafollikuläre Zellen speichern bekanntlich kein Iod. Damit ist das C-Zell-Karzinom für eine RIT nicht geeignet. Die Wirkung einer immer wieder diskutierten „Umgebungsbestrahlung“ bleibt hypothetisch. Damit liegt eine erfolgreiche Ablation ausschließlich in den Händen des Chirurgen.

2.3. Perkutane Strahlentherapie

Der Wert einer adjuvanten postoperativen Strahlentherapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist in der Literatur umstritten. Nach R0-Resektion ist aus den Daten keine Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie abzuleiten. Falls ein radikales chirurgisches Vorgehen nicht oder nicht mehr möglich ist, kann eine externe Bestrahlung nach Abschluss der Wundheilung indiziert sein. Patienten mit ausgedehnten, R1-2 resezierten Tumoren oder ausgedehnten kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen werden einer IF-Bestrahlung zugeführt, ebenso Patienten mit inoperablem Primär- oder Rezidivtumor bzw. inoperablen Metastasen. Das Zielvolumen umfasst das Risikoareal mit ausreichendem Sicherheitsraum und sollte eine Gesamtdosis von 60-70 Gy erhalten. Ermöglichen Schnittbilddiagnostik oder intraoperative Clipmarkierung eine exakte Lokalisation der verbliebenen Tumormasse, sollte eine umschriebene hochdosierte Boostaufsättigung auf mindestens 70 Gy erfolgen.

2.4. Chemotherapie

Eine systematische Therapie sollte erst bei nachgewiesener Progression der Metastasierung begonnen werden. Es ist zunächst ein Therapieversuch mit dem Somatostatinanalogon Octreotid empfehlenswert. Bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand und dringendem Therapiewunsch sollte eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin, Cisplatin mit oder ohne Vindesin gewählt werden. Eine Mono-Chemotherapie mit Doxorubicin ist im höheren Alter empfehlenswert. Die Chemotherapie sollte bei Ansprechen bis zur Progression fortgeführt werden.

2.5. Schilddrüsenhormontherapie

Da karzinomatöse C-Zellen keine Thyreotropin-Rezeptoren besitzen, ist eine suppressive Dosierung nicht erforderlich, sie dient lediglich zur Kompensation der Hypothyreose. Richtwert: 150-200 µg L-Thyroxin/Tag.

3. Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

3.1. Operative Therapie

Beim anaplastischen Karzinom mit der weitaus schlechtesten Prognose der Schilddrüsenmalignome muss die chirurgische Therapie mit der größtmöglichen Radikalität erfolgen. Sie beinhaltet demzufolge neben der Thyreoidektomie auch die Dissektion der zentralen, lateralen und ggf. mediastinalen Lymphknoten. Allerdings ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist schon so fortgeschritten, dass nur noch atypische palliative Resektionen, Tumorverkleinerungsoperationen und nicht selten auch die Tracheotomie zur Anwendung kommen. In diesen Fällen müssen die Patienten einem multimodalen Therapiekonzept zugeführt werden. Deshalb sollten Patienten mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom in einem Zentrum behandelt werden, das alle Therapieoptionen anbieten kann.



3.2. Radioiodtherapie (RIT)

Das entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinom hat seine Fähigkeit zur Iodspeicherung verloren. Eine RIT ist deshalb vom Ansatz her nicht erfolgversprechend.

Das schnelle Wachsen des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms mit dem hohen Risiko von Lokalkomplikationen erfordert schnelles Handeln und macht postoperativ die umgehende Einleitung einer lokoregionären Nachbestrahlung notwendig.

3.3. Perkutane Strahlentherapie

Beim anaplastischen Karzinom ist ein kurativer Ansatz durch Strahlentherapie nicht möglich. Die perkutane Bestrahlung ist neben der Operation eine ergänzende palliative Maßnahme, die Auftreten und Ausprägung von Symptomen verzögern, lindern und abschwächen kann. Sie ist sowohl bei Inoperabilität als auch nach jeder Art der Resektion (R0-R2) unmittelbar und unverzüglich postoperativ nach Abschluss der Wundheilung indiziert. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom rezidiert rasch lokal, teilweise innerhalb von Tagen und Wochen mit gravierenden Symptomen wie Luftnot, Dysphagie und oberer Einflusstauung. Darüber hinaus neigt es zu frühzeitiger Fernmetastasierung, daher muss die Strahlentherapie sofort nach Diagnose bzw. Operation eingeleitet werden.

Zielvolumen ist die Tumorregion mit Sicherheitssaum (IF), die Gesamtdosis ist abhängig von der palliativen Therapieintention und sollte mindestens 45-60 Gy, eventuell bis 70 Gy umfassen. Besonders bei jüngeren Patienten mit geringen Symptomen kann postoperativ ein akzeleriert hyperfraktioniertes Konzept versucht werden.

3.4. Chemotherapie

Eine Chemotherapie sollte dann begonnen werden, wenn Metastasen nachgewiesen wurden, da diese Tumorerkrankung rasch fortschreitet. Eine Kombinationschemotherapie sollte einer Doxorubicin-Monotherapie vorgezogen werden. Die Kombination von Doxorubicin/Cisplatin bzw. Etoposid/Cisplatin sind

am wirksamsten. Bei Ansprechen sollte eine Kombinationstherapie bis zur Progression bzw. maximal 6 Zyklen durchgeführt werden, eine Doxorubicin-Monotherapie bei Ansprechen bis zur Progression maximal 1 Jahr. Die Wirksamkeit einer kombinierten Chemo-/ Strahlentherapie wird derzeit in Studien geprüft.

Chemotherapieprotokolle

1. Doxorubicinmonotherapie

Doxorubicin 75 mg/m² i.v. Bolus Tag 1

Wiederholung Tag 22

CAVE: Anthrazyklingrenzdosierung (50mg/m²) bzw. Toxizität

2. Doxorubicinmonotherapie wöchentlich

Doxorubicin 12 – 15 mg/m² i.v. Bolus wöchentlich bis zur Progression

3. Doxorubicin/Cisplatin

Doxorubicin 60 mg/m² i.v. Bolus Tag 1

Cisplatin 40 mg/m² i.v. 30-min-Infusion Tag 1

Wiederholung Tag 22 (-29)



3.5. Schilddrüsenhormonbehandlung

Da in dieser Frage vergleichbare Gegebenheiten wie beim medullären Schilddrüsenkarzinom vorliegen, können die dort (2.5.) gegebenen Empfehlungen gelten.

V Nachsorge

1. Differenziertes thyreozytäres Schilddrüsenkarzinom

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome sollte risikoorientiert und lebenslang durchgeführt werden. Ein mögliches Schema zeigt Tab. 1. Das halbjährlich, nach 5 Jahren jährlich, durchzuführende Basisprogramm umfasst:

1. Anamnese und klinischer Befund
2. Sonographie der Halsregion
3. Thyreoglobulin im Serum (TG)

Die ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie erfolgt 3-4 Monate nach Radioiodtherapie sowie 1 Jahr danach. Nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko wird eine ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie etwa alle 2 Jahre empfohlen.

Bei TG-Anstieg dienen zur Lokalisation des Rezidivs:

- ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie
- Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie von Hals und Thorax
- Sonographie des Abdomens
- ¹⁸F-FDG-PET oder ^{99m}Tc-MIBI-Szintigraphie

Die ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie erfolgt 2-4 Tage nach Applikation von 100-300 MBq ¹³¹I, entweder in Hypothyreose (TSH > 30 mU/l) bei Hormonkarenz oder nach exogener Stimulation mit rekombinantem TSH (rhTSH).



Tabelle 1

Risikoorientierte Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Niedriges Risiko: Stadium I
ca. 75%

Hohes Risiko: Stadium II-IV
ca. 25%

Nach Beweis der vollständigen Ablation durch 2-maligen 131-I-Scan

Basisprogramm

Alle 6 Monate, ab 5. Jahr
jährlich
Klinik
Sonographie
TG unter T4

Basisprogramm

Alle 6 Monate, ab 5. Jahr
jährlich
Klinik
Sonographie
TG unter T4

Röntgen Thorax

alle 2 Jahre

Röntgen Thorax

alle 2 Jahre

131-I-Ganzkörperszintigraphie
einschließlich TG*
nach 3-4 Monaten und 1 Jahr nach
der Radioiodtherapie bzw. dem
letzten 131-I-Scan

I-131-Ganzkörperszintigraphie
einschließlich TG*
regelmäßig alle 1-2 Jahre

* Die Ganzkörperszintigraphie erfolgt 2-4 Tage nach Applikation von 100-300 MBq 131-I, entweder in Hypothyreose (TSH>30 mU/l) nach Hormonkarenz oder nach exogener Stimulation mit rekombinantem TSH (rhTSH).

2. Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Nach Operation eines medullären Karzinoms muss eine hereditäre Form durch molekulargenetische Untersuchung belegt oder ausgeschlossen werden und beim betroffenen Patienten die Suche nach assoziierten Endokrinopathien (Phäochromozytom, primärer Hypoparathyreoidismus) erfolgen.

Die Nachsorge beim medullären Karzinom schließt in der Verlaufskontrolle die Bestimmung des Kalzitinin-Spiegels und des CEA-Wertes im Serum ein. Beim Anstieg der Tumormarker kann die weitere Abklärung durch 18-F-DOPA-PET oder 111-In-Octreotid-Szintigraphie erfolgen. Die Nachsorgefrequenz orientiert sich am Vorgehen beim papillären und follikulären Karzinom.

3. Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Wegen der schlechten Prognose ist im allgemeinen nur eine kurzzeitige Nachsorge erforderlich, die zusammen mit den anderen behandelnden Disziplinen (Strahlenheilkunde, internistische Onkologie) individuell gestaltet wird.



Literatur:

1. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL: Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 125-128
2. Reinhardt M, Guttenberger R, Slanina J, Frommhold H, Moser E: Indikationen zur perkutanen Strahlentherapie beim Karzinom der Schilddrüse. *Radiologe* 1995; 35: 535-539
3. Saur HB, Lerch H, Schober O: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne primäre perkutane Bestrahlung des Halsbereiches. *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 306-311
4. Faharati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, Sack H: Differentiated thyroid cancer. The impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (T4). *Cancer* 1996; 77: 172-180
5. Ain KB: Management of undifferentiated thyroid cancer. *Best Pract res clin endocrinol metab* 2000; 14: 615-629
6. Schlumberger MJ, Torlantano M: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Best Pract res clin endocrinol metab* 2000; 14: 601-613
7. Jeffrey F, Moley MD: The Surgical Treatment of Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; Vol 7/5: 391-392
8. Douglas B, Evens MD: The Surgical Treatment of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; Vol 7/5: 393-398
9. Gimm O, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:156-165
10. Mazzaferri EL, Kloos RT: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Endocr Metabol* 2001; 86:1447-1463
11. Gemenjäger E et al: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Zur Chirurgie und Bedeutung von Lymphknotenbefall. *Chirurg* 2002; 73: 38-45
12. MSDS – Multizentrische Studie Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Perkutane Strahlentherapie lokal fortgeschrittener papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome. Studienzentrale: Dr. M. Biermann, Klinik für Nuklearmedizin; Dr. A. Schuck, Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Westfälische Wilhelms-Universität, 48129 Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33; <http://med-web.uni-muenster.de/institute/nuklear/msds>

Für die freundliche Unterstützung danken wir den Firmen:

Amersham Buchler GmbH & Co. KG
Henning Berlin GmbH
Merck KG aA
tyco Healthcare Deutschland GmbH

Herausgegeben vom Tumorzentrum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg
Tel. 0761/270-3312, Fax: 0761/270-3398
www.tumorzentrum-freiburg.de

Im Auftrag des Vorstands des Tumorzentrums Freiburg
3. Auflage, Dezember 2002