Chirurg 2020 · 91:991–993
<https://doi.org/10.1007/s00104-020-01290-9>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion
 H. Dralle, Essen

Henning Dralle · Frank Weber

Sektion Endokrine Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Schilddrüsenkarzinome im Wandel

Beständigkeit und Wandel – ein anhaltendes Thema aller Zeiten und Bereiche des Lebens, wie wir es nicht zuletzt auch in der Medizin und der Chirurgie erleben. Schilddrüsenkarzinome sind hierbei keine Ausnahme. Zwar hat sich die grundlegende Morphe der papillären, follikulären, wenig differenzierten, anaplastischen und medullären Karzinome nicht verändert, jedoch hat sowohl die weltweit enorm gestiegene Inzidenz insbesondere der am häufigsten vorkommenden papillären Schilddrüsenkarzinome als auch die moderne Pathologie und Bildgebung in den zurückliegenden 20 Jahren zu einem, man könnte und muss sagen, fundamentalen Neuverständnis und konsekutiv gewandelten, auch die Chirurgie erfassenden Therapiekonzept geführt, ohne dass dieser Prozess heute schon als abgeschlossen zu betrachten ist. Der Herausgeber hat sich mit der Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome seit Beginn seiner chirurgischen und akademischen Laufbahn beschäftigt und es daher als Leitthema des letzten Heftes seiner Schriftleitertätigkeit für *Der Chirurg* gewählt, um den Wandel auf diesem Gebiet mit herausgehobenen Beiträgen und kompetenten Autoren zu verdeutlichen.

» Schilddrüsenkarzinome sind in den USA die häufigste Krebserkrankung bei jungen Patienten

Allein die weltweit insbesondere bei jungen Patienten gestiegene Inzidenz kleiner, prognostisch äußerst günstiger papillärer Schilddrüsenkarzinome

(PTC) musste zu einem Umdenken der Therapieintensität führen, um die psychophysischen Nachteile einer Übertherapie für die Mehrheit der PTC-Patienten zu vermeiden, ohne das potenzielle Risiko der wenigen, zwar kleinen, jedoch nicht harmlosen Karzinome zu übersehen. Wie *Theresia Weber* in ihrem Beitrag ausführt, sind Schilddrüsenkarzinome durch die gestiegene Inzidenz des PTC heute in den USA bei den 15- bis 29-jährigen Frauen und 30- bis 39-jährigen Männern die häufigste Krebserkrankung. Die Inzidenz papillärer Mikrokarzinome (PTMC) stieg zwischen 1973 und 2006 mit einem jährlichen Zuwachs von 19 % um insgesamt 440 %.

Angesichts der exzellenten Prognose der papillären Niedrigrisikokarzinome war es daher nur konsequent, darüber nachzudenken, ob nicht bei ausgewählten Patienten eine alleinige Beobachtungsstrategie vertretbar sei. Das von zwei japanischen Arbeitsgruppen in Kobe (2003) und Tokio (2010) erstmals publizierte Konzept der „active surveillance“ wird seit Beginn kontrovers diskutiert. Dabei geht es im Wesentlichen weniger darum, ob es gerechtfertigt erscheint, bestimmten, vorwiegend älteren Patienten dieses Konzept anzubieten, als um die Fragen, welche Patienten dafür nicht infrage kommen und in welcher Form und mit welchen Methoden beobachtete Patienten kontrolliert werden, um eine kritische Progression rechtzeitig zu erkennen, und wie zu bewerten ist, dass nichtoperierte PTMC-Patienten unter „active surveillance“ signifikant häufiger tumorbezogene Ängste und Sorgen haben als operierte [1]. Für die Chirurgie bedeutet diese Entwicklung, dass PTMC bei kontralateral knotenfreiem Schild-

drüsenlappen, fehlenden Metastasen und „klassischer“ Pathologie mit einer Hemithyreoidektomie ausreichend behandelt sind. Die „Grauzonen“ dieses Konzepts werden im Beitrag von *Theresia Weber* ausführlich diskutiert.

Der Beitrag von *Sarah Theurer und Mitarbeitern* zeigt sehr deutlich, auf welchem wesentlich differenzierteren histo- und molekularpathologischen Boden heute im Gegensatz zu früher Chirurgen und im Nachgang der Chirurgie Tumorboards ihre Therapieentscheidungen und Therapieempfehlungen treffen müssen. So hat sich z. B. herausgestellt, dass außer den genannten PTMC histologisch charakterisierte Subentitäten abgrenzbar sind, die bislang der Gruppe der PTC zugeordnet wurden, jetzt aber wegen ihres nichtmetastasierenden Verhaltens aus der Gruppe der PTC gänzlich herausgenommen werden können (NIFPT [nichtinvasive follikuläre Schilddrüsenneoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen]; WDG-UMP [gut differenzierter Tumor mit unsicherem Malignitätspotenzial]) und daher aus chirurgischer Sicht zumindest keiner totalen Thyreoidektomie und Lymphadenektomie bedürfen. Inwieweit eingeschränkte Operationsverfahren auch für weitere Subentitäten des PTC Geltung erlangen können, z. B. gekapselte/nichtgekapselte follikulär gebaute PTC, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. In jedem Fall haben die Erkenntnisse bez. der PTMC und die histopathologisch basierte Abgrenzung klinisch günstiger von klinisch potenziell weniger günstigen oder ungünstigen Subentitäten des PTC zu einem begründeten, aus Sicht der Betroffenen in substanzieller Weise

lebensqualitätssteigernden „downtreating“ der nichtproliferierenden Subtypen geführt.

Ebenso wie bei den PTC werden heute auch bei follikulären Karzinomen (FTC) mehrere Subtypen unterschieden, aus deren Nachweis sich eine jeweils unterschiedliche Therapiestrategie ergibt. Wegen der sich von den PTC grundlegend unterscheidenden Molekularpathologie, Wuchsform und Metastasierung kommt bei diesem Karzinomtyp eine „active surveillance“ nicht in Betracht, jedoch für einen Teil der FTC, den Subtyp mit alleiniger minimaler Kapselinvasion, ein ebenfalls weniger eingreifendes Vorgehen als der frühere Standard im Sinne einer totalen Thyreoidektomie. Als neuer, durch umfangreiche Studien gut belegter Standard kann heute die Hemithyreoidektomie als allgemein akzeptiert gelten [2]. Die meist erst aufgrund postoperativer Pathologie diagnostizierten Karzinome erfordern daher im Gegensatz zu den beiden anderen Subtypen des FTC, den minimal-kapselinvasiven FTC mit Angioinvasion und den breit-invasiven FTC, auch keine routinemäßige Komplettierung nach primär kontralateralem Lappenerhalt. Im Beitrag von *Frank Weber* wird ein entsprechender Therapiealgorithmus vorgestellt und diskutiert.

» Hemithyreoidektomie: neuer Standard bei nicht metastasiertem Karzinom

Der Verzicht auf die routinemäßige Entfernung des tumorfreien kontralateralen Schilddrüsenlappens bei nichtmetastasierten kleinen PTC und minimal-kapselinvasiven nichtangioinvasiven FTC hat auch zu einem Wandel in der nuklearmedizinischen Therapiestrategie zumindest bei den genannten Karzinomtypen geführt (Beitrag *Burkhard Riemann*). Relevant ist hierbei nicht nur der Verzicht auf die früher übliche routinemäßige adjuvante Radiojodtherapie bei vorangegangener Hemithyreoidektomie, sondern nach totaler Thyreoidektomie bei gegebener Indikation auch die individuelle, karzinombefundangepasste, Nebenwirkungen reduzierende Radiojoddosis und die Möglichkeit der

heute zur Ablation des Restgewebes als ebenso wirksam gezeigten exogenen TSH-Stimulation mit rekombinantem TSH. Letztere ist mit dem Vorteil verbunden, dass den Patienten die belastende mehrwöchige Hypothyreosephase erspart wird. Der Beitrag betont zu Recht die gerade wegen der sich wandelnden therapeutischen Ansätze und Ziele gestiegene Bedeutung des interdisziplinären Tumorboards mit ihren Chancen zur Individualisierung und Optimierung der Radiojodübertherapie.

» Risikoadjustierte anstelle routinemäßiger Radiojodtherapie

Nach umfangreichen Forschungen zur lokoregionären Metastasierung medullärer Schilddrüsenkarzinome haben Arbeiten der Wiener, Hallenser und Essener Chirurgen und Pathologen ergeben, dass das Metastasierungsrisiko entscheidend davon beeinflusst wird, ob und in welchem Ausmaß im Tumor Desmoplasie und ein Überschreiten der Organkapsel nachgewiesen wird. Intrathyreoidale sporadische MTC ohne nennenswerte Desmoplasie zeigten unabhängig von der Tumorgroße keine Lymphknotenmetastasen, sodass aufgrund der hierzu mittlerweile hinreichenden Datenlage bei intraoperativ schnellschnitthistologischem Nachweis fehlender oder sehr geringer Desmoplasie die Durchführung lediglich einer Hemithyreoidektomie als befundgerechtes Vorgehen empfohlen werden kann. Im Beitrag von *Kerstin Lorenz et al.* wird das neue, onkologisch sehr gut begründete, chirurgisch wesentlich schonendere Konzept eingehend vorgestellt.

Etwa die Hälfte der Patienten mit PTC und MTC hat Lymphknotenmetastasen, beim MTC besteht zudem keine Möglichkeit der Radiojodtherapie, sodass dem Ausmaß und der Technik der Lymphknotendissektion erhebliche Bedeutung zukommt. Dies gilt vor allem für das krankheitsbezogene Rezidivrisiko, aber auch für das operativ bedingte Risiko der Lymphadenektomie, welches quantitativ und qualitativ dasjenige bei alleiniger Thyreoidektomie deutlich übersteigen kann (Beitrag *Dietmar Simon und Marc Boucher*). Aus Morbiditätsgründen

wurde früher vielfach ein „fokussiertes“ Vorgehen zur Lymphknotenentfernung präferiert. Seit Entwicklung der Technik der „kompartmentorientierten Mikrodissektion“ [3], bei der anstelle der früher auf die Entfernung der Makrolymphknotenmetastasen beschränkten Strategie der gesamte mikro- und makrometastatisch befallene anatomische „Raum“ zentral, lateral oder mediastinal entfernt wird, steht ein eingriffsbezogenes risikofreies Verfahren zur Verfügung, dass darüber hinaus mit einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos verbunden ist [4]. Die kompartmentorientierte Mikrodissektion hat daher auch Eingang in die nationalen und internationalen Leitlinien gefunden [5, 6]. Gleichwohl sind die potenziellen Komplikationen der Lymphknotendissektion hinreichender Grund, dass in Abwägung mit den individuell krankheitsbezogenen Risiken eine prophylaktische Lymphknotendissektion nicht mehr empfohlen wird [7]. Während für das zentrale Kompartment durch Etablierung des Neuromonitorings nervenschonende Techniken zur Verfügung stehen, die zu einer signifikanten Senkung der Komplikationsrate geführt haben [8], fehlen derartige Routinetechniken bislang für das laterale Nervensystem. Die laterale Halsdissektion erfordert daher weiterhin neben entsprechender chirurgischer Expertise in der Regel eine präoperativ bildgebende Indikation.

» Risikoadjustierte anstelle routinemäßiger Lymphknoten-dissektion

Etwa 10% der Schilddrüsenkarzinome sind lokal fortgeschritten, sie sind für etwa die Hälfte aller erkrankungsbezogenen Todesfälle verantwortlich. Umso höher sind die patientenseitigen Erwartungen und gleichermaßen die chirurgischen Anforderungen an eine möglichst morbiditätsarme Umsetzung der meist komplexen Eingriffe. Auch in Deutschland gibt es nur sehr wenige Zentren, die hiermit vertraut sind. Für die Entscheidungsfindung, Patientenberatung und Indikationsstellung zur Operation genauso wie zur Durchfüh-

rung der Operation, insbesondere wenn es um Eingriffe an der zervikoviszeralen Achse oder Resektionen im Bereich des anatomisch komplexen zervikomediatinalen Übergangsbereich geht [9], sind eine hochspezialisierte Detailkenntnis der chirurgischen Anatomie, Resektion und Rekonstruktion und ihrer inhärenten Komplikationsmöglichkeiten erforderlich (Beitrag *Thomas J. Musholt*). Die frühpostoperativen und Langzeitergebnisse nach radikaler Resektion sind ermutigend, aber auch lokale Palliativresektionen können durchaus sinnvoll sein, wenn dadurch eine tracheale Deviation vermieden oder hinausgeschoben werden kann.

Für alle vier großen Gruppen des Schilddrüsenkarzinoms (differenziert, wenig differenziert, anaplastisch, medullär) stehen im metastasierten Stadium multimodale Therapiekonzepte zur Verfügung, die immer dann empfohlen werden können, wenn die Tumorprogression ohne Inkaufnahme gravierender Nebenwirkungen vorübergehend gestoppt oder verlangsamt werden kann. Auf der Basis von Phase-3-Studien sind in Deutschland derzeit je zwei Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (MTKI) für radiojodrefraktäre und medulläre Karzinome zugelassen. Noch sehr neu sind beim MTC zwei selektiv wirkende RET-Kinase-Inhibitoren (LOXO-292 [Selpercatinib]; BLU-667 [Pralsetinib]), deren Ansprechraten vielversprechend, bei einigen Patienten sogar im Sinne eines therapeutischen „Break-through“-Effektes zu bewerten sind, ohne dass sie mit der Frequenz und Intensität der Nebenwirkungen wie bei den bisherigen MTKI verbunden sind (Beitrag *Tim Brandenburg* und *Dagmar Führer-Sakel*). Molekularbasierte Systemtherapien bei metastasierten Schilddrüsenkarzinomen sind heute therapeutisches Standardrepertoire, ihr Einsatz erfordert jedoch viel Erfahrung. Hinsichtlich der Frage eines im interdisziplinären Kontext radikal oder lokal-palliativ umzusetzenden Therapiekonzepts ist die profunde Kenntnis der chirurgischen „Machbarkeit“ und Risiken gerade in dieser Situation für den Patienten absolut essenziell.

Schilddrüsenkarzinome im Wandel: Die fundamentalen Entwicklungen der

Epidemiologie, pathologischen Differenzierung, molekularen Bildgebung und der medikamentösen Therapie im metastasierten Stadium haben auch die viszeralchirurgischen Therapiekonzepte in den letzten Jahren nachhaltig verändert. Der Hals mit seiner eigenständigen Ästhetik und Funktionalität und die darin eingebettete Schilddrüse mit ihren lebenswichtigen Stoffwechselwirkungen ist die Grundlage einer stets interdisziplinären Zusammenarbeit. Die Erhaltung, Verbesserung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten bleibt unser vornehmstes Ziel. Dazu dienen in besonderem Maße die neuen chirurgischen Therapiekonzepte, die mit guter Evidenz die Durchführung einer Hemithyreoidektomie als neuem Standardvorgehen beim nichtmetastasierten kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom, beim minimal-invasiven nichtangioginvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom und beim sporadischen desmoplasie-negativen intrathyreoidalen medullären Schilddrüsenkarzinom begründen.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Henning Dralle

Prof. Dr. med. Frank Weber

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Henning Dralle, FRCS FACS FEBS

Sektion Endokrine Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
henning.dralle@uk-essen.de

Interessenkonflikt. H. Dralle und F. Weber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T (2020) Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid* 30:681–687

2. Staubitz JI, Musholt PB, Musholt TJ (2019) The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33:1–14
3. Dralle H, Damm I, Scheumann GFW et al (1994) Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 24:112–121
4. Rowland KJ, Jin LX, Moley JF (2015) Biochemical cure after reoperation for medullary thyroid carcinoma: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol* 22:96–102
5. 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* 398:347–375
6. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25:567–610
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26:1–133
8. Schneider R, Machens A, Sekulla C et al (2020) Real-life superiority of continuous over intermittent intraoperative nerve monitoring in preventing vocal cord palsy. *Br J Surg*. <https://doi.org/10.1002/bjs.11901>
9. Dralle H, Machens A, Brauckhoff M, Than PN (2016) Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. *Textbook of Endocrine Surgery*. In: Clark OH, al (Hrsg) Jaypee brothers medical publishers, 3. Aufl., S 603–623