

Informationsveranstaltung für Patienten mit C-Zell-Karzinom und deren Angehörige

am 20. April in Essen

(Universitätsklinikum, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen)

Begrüßung durch Frau Prof. Dr. Dr. Führer-Sakel und Michael Dixon:

Frau Professor Führer-Sakel erwähnte, dass in Essen deutschlandweit die meisten Krebserkrankungen behandelt werden und in ihrer Klinik der Schwerpunkt in der Behandlung von Schilddrüsenkrebs liegt.

I. Update medulläres Schilddrüsenkarzinom – Wann benötigen wir eine systemische Therapie?

Fr. Prof. Dr. Dr. Führer-Sakel -Universitätsklinik Essen

Das medulläre (C-Zellen betreffende) SD (Schilddrüsen)-Carcinom (Krebs) ist ein sehr seltener Tumor. Es macht nur ca. 5% aller SD-Carcinome aus. Nur 1% aller SD-Knoten sind bösartig.

Zur Früherkennung steht das Calcitoninscreening zur Verfügung. Die operative Behandlung ist die einzige Methode, die eine Heilung erzielen kann. Alle anderen Methoden haben als Konzept die Verhinderung der Krankheitsausbreitung.

Bei 7-23% aller Patienten wird die Diagnose erst gestellt, wenn bereits Fernmetastasen vorhanden sind. Bei 25% der Erkrankungen liegt die vererbte Form vor, d.h. auch Angehörige können betroffen sein. Die sporadische Form, bei der nur der Erkrankte betroffen ist, tritt in 75% der Fälle auf.

Calcitoninabhängige Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms:

- wenn Calcitonin (Ct) und CEA (carcinoembryonales Antigen) im Normbereich oder erniedrigt sind, erfolgt eine jährliche Labor- und Ultraschallkontrolle (Pat. geheilt).
- bei Calcitoninwerten zwischen 10 und 150pg/ml ist die Wahrscheinlichkeit, dass Metastasen mit bildgebenden Verfahren gefunden werden, gering (geringer Tumorrest).
- wenn Calcitonin > 150pg/ml ist, erfolgt eine gründliche Untersuchung (Staging): verschiedene Methoden können eingesetzt werden.
Hals- und Bauchsonographie, Hals-CT (CT = Computertomographie), Thorax-CT, Leber-MRT (MRT = Magnetresonanztomographie), MRT von Becken und Wirbelsäule, Knochenszintigraphie.

Prognostische Bedeutung und Bedeutung für das operative Vorgehen hat das präoperative Calcitonin. Je nach Höhe des Wertes wird dann das operative Ausmaß empfohlen.

Über die Überlebenswahrscheinlichkeit, berechnet aus einem großen Kollektiv des MTC-Registers, haben Raue und Kollegen berichtet.

Entscheidungsgrundlagen für eine Therapie sind die Tumorlast (Fernmetastasen), d.h., wie viel Tumorgewebe vorhanden ist, das Fortschreiten der Erkrankung sowie die vorhandenen Symptome.

Als Kriterien werden die Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit und das bildmorphologische Fortschreiten (z.B. im CT sichtbar) herangezogen (Giraudet L, EJE 158: 239, 2008). Je kürzer die Verdopplungszeit, desto ungünstiger ist der Krankheitsverlauf, d.h. man hat es mit einem aggressiveren medullären SD-Carcinom zu tun.

Wenn die spezielle Bildgebung keinen Metastasennachweis ergibt, erfolgt nach Anstieg des Calcitonins und des CEA (> 20-100%) eine Wiederholung der Untersuchung, ggf. nach einem Jahr.

Eine wichtige Rolle spielen die Symptome:

1. Schmerzen
2. Hormonexzess (Durchfall und Cushing-Symptome)
3. Beeinträchtigte Lebensqualität
4. Beeinträchtigte Organfunktionen

Als Ziel wird eine Verbesserung der Lebensqualität in palliativer Situation (d.h. der Patient kann nicht mehr geheilt werden, es kann nur gelindert werden) angestrebt.

Eine systemische Therapie wird bei entsprechender Tumorlast und Symptomen oder bei Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung nach RECIST (Progress bedeutet >20% Tumorwachstum in 1 Jahr), erwogen. Die Erwartung an die Therapie besteht in einer Verlängerung des Langzeitüberlebens und einer Verbesserung der Lebensqualität.

Als systemische Therapie kommen bei großer Tumormasse, Wachstum nach RECIST-Kriterien und Beschwerden die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in Frage. Dabei ist Vandetanib bisher am besten untersucht und jetzt auch zur Behandlung des medullären SD-Carcinoms zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie wurde Vandetanib 300mg mit einer Placebogruppe verglichen und hat eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt. Ein weiteres, in den USA zugelassenes Medikament, das Cabozantinib, zeigte ähnliche Ergebnisse. Man könnte aus der Hemmung des Tumorwachstums schliessen, dass das Überleben an sich durch diese TKI-Therapie verlängert wird, jedoch konnte dies in keiner Studie bisher nachgewiesen werden, möglicherweise aufgrund der kurzen Studiendauer, bei gleichzeitig relativ langsamem Fortschreiten des MTC.

Die bei TKI häufig auftretenden Nebenwirkungen haben oft zu einer Reduzierung der Dosis geführt. Mehr Aussagen hierzu sind derzeit noch nicht möglich. Weitere TKI sind in Erprobung.

Indikationen für die medikamentöse Therapie sind eine große Tumorlast, die o.g. Symptome sowie ein Progress (Fortschreiten) der Erkrankung nach RECIST.

Eine Herausforderung für die Zukunft ist es, Prädiktoren (Vorhersagewerte) für den Therapieerfolg zu finden.

Wichtig bei der Behandlung ist es, das „1x1“ nicht zu vergessen:

- euthyreoter Stoffwechsel
- wenn vorhanden Therapie des Hypoparathyreoidismus
- wenn vorhanden Therapie der Diarrhoe (Durchfall)

Dazu ist ein interdisziplinäres Management notwendig.

Diskussion:

Frage: Wie kann erklärt werden, dass Calcitonin ohne Medikamente gefallen ist?

Antwort: Es gibt unterschiedliche Calcitoninassays (z.B. sichtbar an unterschiedlichen Dimensionen: pg/ml oder pmol/l, aber es gibt auch verschiedene Meßsysteme mit gleichen Dimensionen, aber unterschiedlichem Normbereich) und auch Medikamente können Einfluss haben (z.B. Protonenpumpenhemmer). Außerdem können Probleme bei Lagerung und Transport (zu langer Transportweg) auftreten.

Anmerkung: TKI haben günstige Auswirkungen auf Tumormarker, d.h. diese fallen ab. Der Erfolg der Behandlung wird anhand der Bildgebung gemessen.

II. Praktischer Umgang mit Nebenwirkungen der systemischen Therapie mit TK-Inhibitoren

OA Dr. med. H. Lahner -Universitätsklinik Essen

Tyrosinkinase (TK) sind bei jedem Menschen im Körper vorhanden. Es handelt sich um Gruppen von Eiweißen, die andere Eiweiße aktivieren und dann für Zellwachstum sorgen (kontrolliertes Zellwachstum). Sind TK gestört, geben sie permanent Signale ab, welche zu stetigem Wachstum führen. Dadurch kann Krebs entstehen.

Die daueraktiven TK können gehemmt werden. Je enger die TK ins Tumorstadium involviert sind, desto besser wirken die TKI (Tyrosinkinase -Inhibitoren = TK-Hemmer).

Die **Nebenwirkungen** aller TKI sind sich ähnlich:

a) Durchfälle

Einteilung in Grade:

- Grad 1: Zunahme der Stuhlfrequenz, jedoch weniger als 4 Stühle pro Tag
- Grad 2: 4-6 Stühle pro Tag, d.h. notwendige Flüssigkeitszufuhr für maximal 24h über die Vene
- Grad 3: 6 oder mehr Stühle, deshalb notwendige Krankenhauseinweisung und venöse Flüssigkeitszufuhr länger als 24h
- Grad 4: Auswirkungen auf den Kreislauf mit Blutdruckabfall und Kollaps

Hausmittel zur Behandlung:

- kleine Portionen essen und trinken, dafür häufigere Mahlzeiten
- Flüssigkeitszufuhr mindestens 3l pro Tag oder mehr (z.B. als Elektrolytlösung)
- Getränke auf Raumtemperatur erwärmen
- reizarme, schwach gewürzte Speisen (z.B. Joghurt, Bananen, Reis, geriebene Äpfel, Kartoffeln, Toast)
- Vermeidung von fettreicher Kost, Früchten, Fruchtsäften, Hülsenfrüchten

Medikamentöse Behandlung:

- Loperamid (=Imodium) frühzeitig und ausreichend einsetzen (z.B. 2 Kapseln nach jedem Durchfall)
- Opiumtinktur nur nach ärztlicher Anordnung
- Ab Grad 3 Unterbrechung der TKI-Therapie

Warnsymptome:

- Starker Durst, Fieber, Benommenheit, Herzklopfen, Muskelkrämpfe, zahlreiche wässrige Stühle

b) Hautausschläge

Ebenfalls Einteilung nach Schweregraden:

- Grad 1: „Pickel“, Rötung, jedoch keine weiteren Symptome
- Grad 2: „Pickel“, Rötung, Juckreiz
- Grad 3: generalisierter Hautausschlag auf mehr als 50% der Körperoberfläche
- Grad 4: generalisierter Hautausschlag mit offenen Stellen (Ulcerationen)

Hausmittel zur Behandlung:

- direkte Sonne vermeiden, Verwendung von Sonnenschutzcremes mit Lichtschutzfaktor größer als 15
- Tragen von Kopfbedeckungen und weiter Kleidung
- Vermeidung von heißem Baden und Duschen
- hautfreundliche Reinigung (pH-neutral)

Medikamentöse Behandlung:

- Harnstoffcreme 5-10%, cortisonhaltige Cremes, Antihistaminika
- Ab Grad 2 Unterbrechung der TKI-Therapie

Warnsymptome:

- Offene, blutige und blasenbildende Haut und Infektionen

c) **Übelkeit und Erbrechen**

Einteilung in Grade:

- Grad 1: Appetitminderung ca. 1x in 24h
- Grad 2: Verminderung der Nahrungsaufnahme 2-5x täglich
- Grad 3: Verminderung der Nahrungsaufnahme mit Gewichtsverlust und notwendiger Ernährung über die Vene

Hausmittel zur Behandlung:

- kleine Portionen essen, viel trinken
- fettreiche und scharfe Nahrungsmittel vermeiden
- Minze lindert die Symptome

Medikamentöse Behandlung:

- MCP + PPI

Warnsymptome:

- Wenn Flüssigkeit nicht mehr behalten wird und Medikamente nicht mehr wirken

d) **Blutdruckerhöhungen (RR= Blutdruck)**

Einteilung in Grade:

- Grad 1: keine Symptome
- Grad 2: RR-Steigerung um mehr als 20mmHg
- Grad 3: behandlungsbedürftiger RR
- Grad 4: bedrohliche RR-Krisen

Hausmittel zur Behandlung:

- tägliche RR-Messung, regelmäßige Gewichtskontrolle
- regelmäßige körperliche Bewegung
- natriumarme Ernährung, eingeschränkter Alkoholkonsum

e) **Erschöpfungszustände (Fatigue)**

- tritt bei ca. 24% der Patienten auf

Einteilung in Grade:

- Grad 1: milde Fatigue
- Grad 2: einige Aktivitäten sind beeinträchtigt
- Grad 3: Alltagskompetenz ist deutlich herabgesetzt
- Grad 4: Pflegezustand ist aufgetreten

Hausmittel zur Behandlung:

- körperliche und soziale Aktivitäten anstreben
- normalen Schlafrhythmus angewöhnen
- regelmäßigen Tagesablauf gewährleisten
- Entspannungsübungen durchführen

Allgemeines:

- TKI regelmäßig zur selben Uhrzeit einnehmen, vor oder nach den Mahlzeiten
- Anlegen eines Erinnerungsrituals empfehlenswert
- Vermeidung von Grapefruit oder deren Saft (da die darin enthaltenen Bitterstoffe das Leberenzym CYP 3 A4 behindern, d.h. der Medikamentenabbau wird gehemmt)

Anmerkung: indischer Flohsamen hilft gut bei Durchfällen

III. Bildgebung beim medullären SD-Carcinom

Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. A Bockisch - Universitätsklinik Essen

Die bildgebende Diagnostik erfordert eine konkrete Fragestellung Die Antwort auf diese Frage muss für den Patienten von relevantem Vorteil sein. Die diagnostische Methode, welche für die Beantwortung gewählt wird, muss erfolgversprechend sein und die Verhältnismäßigkeit berücksichtigen. Eine Beurteilung im Hinblick auf den Aufwand ist ebenfalls nötig.

Die Nachsorge beim C-Zell-Carcinom basiert in allererster Linie auf der Calcitonin- und CEA-Bestimmung sowie der hochauflösenden Ultraschalluntersuchung des Halses mit Beurteilung der Durchblutung.

Die Untersuchung der Morphologie erfolgt mittels Ultraschall, CT und MRT, wobei das Nachweisprinzip ähnlich ist, nämlich der prinzipielle Nachweis einer veränderten Gewebestruktur.

Ultraschall ist:

- sehr sensitiv, preiswert, überall verfügbar
- jedoch ist die subjektive Reproduzierbarkeit mit einem Fragezeichen versehen und nicht alle Regionen sind erreichbar

Computertomographie (CT) ist:

- objektiv, wohldefiniert, reproduzierbar
- besonders aussagekräftig im Bereich der Lunge

Magnetresonanztomographie (MRT) ist:

- vorteilhaft im Bereich der Weichteilgewebe

Die Nuklearmedizin beschäftigt sich mit **spezifischen** Eigenheiten des Tumorstoffwechsels, z.B. der Überexpression (ein zu viel) von Wachstumsrezeptoren sowie **unspezifischen** Eigenheiten, dem erhöhten Energieverbrauch und dem Zuckerstoffwechsel. Sie stellt die Reaktion des gesunden Gewebes auf den Tumor dar.

Mit dem Ultraschall ist die Durchblutung zuverlässig einschätzbar, es erfolgt nach dem B-Mode Kriterium und hat ein biologisches Korrelat. Die Beurteilung, ob gut- oder bösartig ist relativ sicher (d.h. mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit und 80-85%iger Trefferrate). Es kann mit Ultraschall eine bildgebungsgestützte Biopsie erfolgen. Die Elastographie ist für eine Lymphknotenbeurteilung noch nicht ausgereift.

Beim Spektrum der molekularen Bildgebung hat das ¹⁸F FDG zurzeit den besten Aussagewert. Die Nuklearmedizin strebt eine möglichst spezifische Funktionsdiagnostik an. Das Bild ist das Vehikel zur Informationsübermittlung. Dabei bestimmt der Tracer den Befund und nicht das Gerät. Mögliche Untersuchungen sind Szintigraphie und PET (Positronenmissionstomographie). Wobei das PET eine bessere räumliche Auflösung besitzt sowie sensitiver und absolut quantifizierbar ist.

Die Diagnostik mit Ultraschall am Hals ist gut, das ¹⁸F FDG-PET ist nur bei schnellwachsenden Tumoren gut.

Die Daumenregel besagt: gut differenzierte Tumore reichern spezifische Tracer an, schlecht differenzierte unspezifische Tracer. Deshalb ist oft eine Kombination von zwei Tracern nötig.

Beachte: Es ist ein frühzeitiger Einsatz dieser weiterführenden Diagnostik bei der Tumorsuche außerhalb des Halses notwendig. Neben dem CT kann jetzt auch das MRT mit dem PET kombiniert werden. Das PET-MRT ist eine rasche, zuverlässige Ganzkörpermethode! Man kann damit u.a. auch klären, ob es sich um SD-Restgewebe oder eine Metastase handelt.

Die Treffsicherheit bei schnellwachsenden Tumoren (d.h. mit einer Verdopplungszeit von 1 Jahr) liegt bei FDG bei 80%, bei langsam wachsenden Tumoren bei 50%.

IV. Komplementäre und alternative Methoden – Chancen und Risiken

Dr. med. Hübner - Universitätsklinik Berlin

Die oft gestellte Frage lautet: „Doktor, was kann ich selber tun?“

Der Begriff „Alternative Medizin“ stellt keinen geeigneten Ausdruck dar, denn es gibt keine Alternativen, sondern lediglich begleitende, ergänzende Maßnahmen. Deshalb ist komplementäre Medizin ein besser geeigneter Ausdruck.

Aufgrund fehlender Studien ist deren Nutzen nicht eindeutig geklärt. Beachtenswert sind in jedem Fall die Neben- und Wechselwirkungen mit schulmedizinischer Behandlung. Beispielsweise Grapefruitsaft, welcher die Verstoffwechslung der Medikamente negativ beeinflusst oder Johanniskraut, bei dem die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten einkalkuliert werden muss. Einen weiteren wesentlichen Faktor stellen die Kosten dar, denn es gibt Menschen, die mit der Not anderer Geld verdienen wollen.

Mistel

Krebs entsteht nicht, weil das Immunsystem versagt hat. Letzteres wehrt Bakterien, Viren, Würmer etc. ab und unterscheidet zwischen körpereigenem und körperfremdem. Im Zellinneren verändern sich zwar Gene, doch das Immunsystem reagiert nicht, weil es sich um körpereigene Veränderungen handelt. Deshalb reagieren die Immunzellen anfangs nicht auf diese Veränderungen.

Misteltherapie ist eigentlich nicht notwendig, dennoch wird die schulmedizinische Therapie damit möglicherweise besser vertragen. Nicht angewendet werden darf sie bei Leukämie und Lymphomen, Allergien und bei bestimmten Medikamenten (z.B. Cortison).

Es gibt verschiedene Präparate wie Lektinol, Eurixor uvm., welche in sehr unterschiedlicher Konzentration angeboten werden bzw stark unterschiedliche Konzentrationen enthalten..

Nahrungsergänzungsmittel

Es handelt sich um Vitamine und Spurenelemente, z.B. Antioxidantien wie Calcium, Selen und Zink. Jedoch ist es besser, sich gesund zu ernähren, da auch sekundäre Inhaltsstoffe der Nahrung eine große Rolle bei der Krebsbewältigung spielen.

Einen wichtigen Hinweis stellt das Buch „Krebszellen mögen keine Himbeeren“ dar.

Es ist Folgendes zu überlegen: Welche Rolle spielt/spielen?

- a) **Vitamin D** (bei der Bevölkerung liegt oft ein Mangel vor), dieses hemmt das Wachstum von Tumorzellen, der Vitamin D- Spiegel sollte einmal bestimmt werden.
- b) **Selen**, dieses kommt in Paranüssen, Kokosnüssen oder Selenpräparaten vor, Patienten mit Selenmangel haben bei Tumorerkrankungen eine schlechtere Prognose.
- c) **Omega-3-Fettsäuren**, diese sind für Tumorpatienten wichtig, da sie Entzündungsprozesse im Körper verhindern. Möglicherweise kann der chronische Gewichtsverlust dadurch reduziert werden. Sie kommen in pflanzlichen Ölen (Leinöl 1-2 Tl/Tag), Fisch, Nüssen vor oder können als sich erst im Dünndarm öffnende Kapseln (Nahrungsergänzungstherapie) eingenommen werden.
- d) **sekundäre Pflanzenstoffe**, besonders Curcumin, Quercetin, Resveratrol, EGCG und viele andere mehr (***Cave! 1-2 Äpfel am Tag halten Ihnen den Onkologen vom Hals***). Curcuma (in Currypulver enthalten) wird in Verbindung mit schwarzem Pfeffer im Darm besser aufgenommen.

Maßnahmen bei häufigen Nebenwirkungen der Chemotherapie

1. **Erbrechen:**

- Ingwer
- Entspannungsverfahren, Bewegung und Akupressur

2. **Fatigue:** zur Verbesserung der Symptomatik trägt bei:

- Bewegung und
- Ernährung, Omega-3-Fettsäuren (?), Ginseng, möglicherweise Ingwer Guarana (**Achtung:** Ginseng nicht bei hormonabhängigem Brustkrebs anwenden)

3. **Gewichtsverlust:**

- Reduzierung durch ausreichende Ernährung und Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren
- Beachte: Gewichtsverlust ist immer ein schlechtes Zeichen, deshalb sind Onkologen gegen eine zuckerfreie Ernährung, da Tumorzellen, die ohne Zucker überleben, resistenter und aggressiver sind

4. **Schleimhautentzündungen:**

- Honig, Kamille/Salbei (jedoch Mundtrockenheit beachten)
- Mund mit Öl spülen und anschließend ausspucken

5. **„Chemobrain“ (Konzentrationsschwäche):**

- Qigong (Entspannungstechnik)

V. Fallbeispiele aus dem westdeutschen Zentrum für endokrine Tumoren (WZET) und MTC Studien in Essen

Dr. med. V. Tiedje - Universitätsklinik Essen

1. Eine 39jährige Patientin mit Schwellungen der Halslymphknoten und erhöhtem basalen Calcitonin, das gleichbleibend erhöht war – es erfolgte keine weitere Behandlung- nur die übliche Überwachung.
2. Eine 27jährige Patientin mit geschwollenen Halslymphknoten wurde 2008 punktiert und ein familiäres MTC festgestellt, es entwickelten sich weitere Metastasen und deshalb wurde die Patientin in eine Studie eingebunden. Danach war ein rückläufiger Befund mit einem stabilen Verlauf zu verzeichnen.
3. Eine 64jährige Patientin mit der Erstdiagnose 1990 und einer totalen Schilddrüsenentfernung kam 2002 erstmals nach Essen und entwickelte 2008 eine Calcitoninerhöhung. Diese signalisierte ein deutliches Fortschreiten der Metastasierung. Deshalb wurde sie in eine Studie eingeschlossen. Im weiteren Verlauf kam es zur Besserung. Jedoch litt die Patientin unter Fatigue und Exanthenen der Haut.

Erreichbarkeit von Fr. Dr. Tiedje: 02017236401

Am Ende der Veranstaltung berichtete der Psychologiestudent Daniel Schmidt über sein Vorhaben, Fragebögen für die Erfassung von positiv erlebten Persönlichkeitsveränderungen nach medullärem Schilddrüsenkrebs an die Teilnehmer auszugeben und bat um Mitarbeit.

Protokoll: Dr. med. Sigrid Annemüller