

Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V.

Website: www.c-zell-karzinom-online.info

Vorsitzender: Michael Dixon, Kastanienstraße 28, 67459 Böhl-Iggelheim, Tel.: 06324-970347

Stellvertreter: Tobias Grad, Kreuzstraße 14, 92318 Neumarkt, Tel.: 09181-5230584, E-Mail: c-zell@gmx-topmail.de

Informationsveranstaltung der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom und deren Angehörige sowie die Mitgliederversammlung der SHG

Universitätsklinikum Halle/Saale am 18.04.2015

1. Begrüßung

Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Henning Dralle und der stellvertretende Vorsitzende der SHG Tobias Grad begrüßten die Anwesenden mit sehr freundlichen und einladenden Worten. Herr Prof. Dralle wies insbesondere darauf hin, dass sich das MTC (medullary thyroid carcinoma = medulläres SD-Carcinom) hinsichtlich der Prognose von allen anderen Tumorerkrankungen unterscheidet und auch darin, dass dadurch jahrelang Fragen, den Patienten betreffend, immer wieder neu beantwortet werden müssen, unter anderem auch **die Suche nach der individuell besten Entscheidung für den Patienten**, was nicht immer in Einklang mit den Leitlinien zu bringen ist.

2. Die neue Leitlinie der ATA: Was gibt es Neues?

Herr Prof. Dr. med. Friedhelm Raue, Endokrinologische Ambulanz, Heidelberg

Die Leitlinien von 2009 wurden 2014 revidiert und am 26.03.2015 neu beschlossen. Es wurde die Einteilung des familiären MTC verändert: 1. MEN 2 A; 2. MEN 2 B.

Die **Risikoklassifikation** der RET lauten 2014:

Moderate:	z.B. 790, 804, 609, 611, 618, 620
High:	634, 883
Highest:	918

Hiernach wurde je nach Risikoklassifikation das Alter bei der Thyreoidektomie festgelegt:

Risikoklasse - Alter bei Thyreoidektomie

Moderate	-	in Abhängigkeit vom Calcitoninspiegel
High	-	vor, bzw. bis zum 5.Lj. und in Abhängigkeit vom Calcitoninspiegel
Highest	-	im 1. Lebensjahr, sobald wie möglich

Bedeutung der Calcitoninbestimmung

Calcitonin ist ein spezifischer und sensitiver Tumormarker. Die Bestimmung sollte ausschließlich mit dem immunochemoluminometrischen Assay erfolgen. Das Calcitoninscreening bei SD-Knoten wird unterschiedlich gehandhabt. Mit Hilfe des Calcitonins wird Zeitpunkt und Ausmaß der Operation bei RET-Mutations-Trägern festgelegt. Der Calcitoninstimulationstest verliert an Bedeutung.

Die Calcitoninverdopplungszeit ist ein Prognosefaktor, d.h. aus dem Verlauf und dem Anstieg des Calcitonins lässt sich die Prognose ableiten.

Cytlogie und Histologie (= feingewebliche Untersuchung) beim MCT

Das Biopsiematerial (=Gewebeprobe) wird immuncytologisch auf Calcitonin untersucht. Immunhistologisch wird Calcitonin, CEA und Chromogranin untersucht (die alle positiv ausfallen). Das Thyreoglobulin ist negativ. Außerdem muss nach einer C-Zellhyperplasie und weiteren Herden eines MTC in der SD gesucht werden.

Vor der Operation sollte eine Ultraschall-Untersuchung der SD erfolgen und bei einem Calcitoninwert > 500pg/ml zur Metastasensuche ein CT des Halses, der Lunge und der Leber.

Nach der Operation muss das SD-Hormon (L-Thyroxin) substituiert (gegeben) werden. Der TSH-Wert soll im Normalbereich liegen. Beim Auftreten eines Hypoparathyreoidismus muss Calcium und 1,25-Vitamin D gegeben werden. Calcitonin und CEA sollten alle 3-6 Monate kontrolliert und die Tumormarkerverdopplungszeit berechnet werden. Bei einem Calcitoninwert unter 150 pg/ml ist eine Tumorsuche in der Regel nicht erfolgreich, d.h. die Tumorherde sind so klein, dass sie mit der Computertomographie oder dem MRT nicht entdeckt werden können.

Beachte: Es sollen keine Behandlungen von erhöhten Calcitoninspiegeln **bei nicht oder wenig** progredienten, asymptomatischen Patienten erfolgen.

Nicht chirurgische Therapiemöglichkeiten

- Externe Bestrahlung des Halses bei chirurgisch austherapierten Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung
- Medikamentöse Behandlung von Durchfällen mit Loperamid (so viel wie nötig), Tinctura Opii, Codein, ggf. Somostatin
- Chemoembolisation („Verödung“) von großen Lebermetastasen, ggf. eine palliative Operation
- Lokale Therapie von symptomatischen Metastasen (z.B. bei Schmerzen); bei Hirnmetastasen = neurochirurgische Resektion; Knochenmetastasen bei Instabilität: Operation, Bisphosphonate ; bei Lungenmetastasen Resektion, Stent, systemische Therapie

Systemische Therapie

- Klassische Chemotherapie wird nur in Studien durchgeführt
- Zur Therapie mit radioaktiv markierten Molekülen gibt es keine ausreichenden Studien

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) sind Mittel der Wahl bei symptomatischen, aggressiven, progredienten MTC. Die Therapie ist lebenslang. Es gibt derzeit **2 zugelassene** Medikamente: Vandetanib und Cabozantinib.

Informationen- online: liebert.com/doi/10.1089/thy.2014.0335

3. MTC-Leitlinie der ATA - Was gibt es Neues aus Sicht der Chirurgie?

Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Henning Dralle, Chirurgische Universitätsklinik/ Halle

A. Lymphknoten (LK)- Entfernung im seitlichen Halsbereich

In diesem Bereich befinden sich viele Nerven und Gefäße (für den Schulter-, Arm- und Kopfbereich). Kompartiment bezeichnet eine eingeschlossene anatomische Region im Halsbereich, wobei die Klassifikation beim MTC in zwei laterale (seitliche) und ein zentrales (mittleres) Lymphknotenkompartiment eingeteilt wird. Tumore im mittleren und unteren Bereich der Schilddrüse (SD) metastasieren meist als erstes bevorzugt nach zentral. (Beachte: Die Lymphgefäße laufen zusammen mit den Venen.)

Zur Anatomie (Aufbau) des seitlichen Halsbereiches gehören Plexusnerven, Nervus phrenicus, Nervus vagus, Nervus hypoglossus.

Komplikationsmöglichkeiten bei der Lymphknotenentfernung (= LK-Dissektion) beim MTC sind

a) beim zentralen Kompartiment

- Schädigung des Nervus recurrens mit Stimmlippenlähmung
- Entfernung der Nebenschilddrüsen mit Calcium- und Parathormonmangel (=Hypoparathyreoidismus)

b) beim lateralen Kompartiment

- Schädigung des Nervus accessorius mit gestörter Armhebung über die Horizontale
- Schädigung des Nervus phrenicus mit Zwerchfelllähmung
- Schädigung des Truncus sympathicus mit Horner-Syndrom (= herunterhängendes Augenlid und weite Pupille)
- Schädigung des Nervus hypoglossus mit Abweichung der Zunge zur gelähmten Seite
- Schädigung der Hautnerven mit Taubheitsgefühl

- Schädigung der Lymphgefäße (des Lymphganges) mit auftretender Lymphfistel

Der primäre LK-Befall beim MTC in Abhängigkeit vom präoperativen, basalen Calcitoninspiegel (pg/ml): <100; 100-200; 200-500; 500-1000; 1000-2000; >2000. (nach Machens & Dralle JCEM 2010).

Wenn LK-Metastasen (=LKM) im zentralen Kompartiment vorhanden sind, ist die Wahrscheinlichkeit für ipsilaterale (= gleiche Seite wie der Tumor), bzw. laterale (= seitliche) LKM sehr hoch. Bei Werten >200 pg/ml Calcitonin muss man auch auf der Gegenseite mit LKM rechnen. Ab 500 pg/ml muss man Fernmetastasen kalkulieren.

Nach den ATA-Leitlinien ist wie folgt operativ vorzugehen: Beim MTC ohne LKM im Ultraschall und ohne Fernmetastasen erfolgt die totale Schilddrüsenentfernung und LK-Entfernung im Kompartiment 1. Beim MTC mit LKM im Ultraschall so wie o.g. und LK-Entfernung auf der gleichen Seite lateral (ipsilateral-lateral) in Abhängigkeit vom Calcitoninwert.

Operationszeitpunkt bei asymptomatischen Genträgern

RET-Mutation	Alter des Patienten (in Jahren)	
	MTC - NO	MTC - N1
611	26-53	40-45
618	7-67	21-70
918	0,5-14	5-31

Beim basalen Calcitoninwert zwischen 10-40 pg/ml wird der Bereich des optimalen Operationszeitpunktes angezeigt.

Beachte: Ein steiler Anstieg des stimulierten Calcitonins weist auf eine stark differenzierte Tumorzelle hin.

Diskussion:

- Frage nach Vergleichswerten des Calcitonins bei unterschiedlicher Maßeinheit: pg/ml, bzw. ng/l, bzw. pmol/l (pg/ml = ng/l **und** pmol/l x 3,6 = pg/ml)
- Frage nach dem Wächter-Lymphknoten – Die Darstellung mit radioaktiver Substanz ist für die Schilddrüse nicht so relevant.
- Frage nach dem Schnellschnitt bei LK: Ist nur evtl. hilfreich und setzt eine große Erfahrung von Chirurgen und Pathologen voraus.

4. Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI): Indikation Therapiekontrolle, Nebenwirkungen

Oberarzt Dr. med. Jörn Rissel – Onkologische Klinik Universität Halle

MTC sind ca. 4-5 % aller SD-Carcinome, das sind ca. 1000 Fälle/Jahr in Europa, davon sind ca. 500 Fälle/Jahr fortgeschrittenes Stadium. Die Metastasierung kann lymphogen und haematogen erfolgen (in LK, Lunge, Leber, Knochen). Die Tumorzellproliferation erfolgt über den Zellkern. Bei Anwendung von TKI werden die Tyrosinkinasen (TK) unterhalb des Rezeptors gehemmt. Zugelassen sind bisher 2 Medikamente, die zur Krankheitsstabilisierung in der palliativen Therapie eingesetzt werden. (Vandetanib (Caprelsa) und Cabozantinib (Cometriq)).

Dabei ist nach einem bestimmten Schema vorzugehen. („Der Onkologe“ 2014 zum Nachlesen): Operation → Re-Operation → watch and wait → lokale Tumorkontrolle und dann erst TKI!

Medikamente sind: Vandetanib und Cabozantinib, sowie im Einzelfall evtl. Sorafenib.

Bei 50 % der Patienten gibt es für 12-24 Monate und auch länger ein Ansprechen der Therapie (d.h. sie hilft!)

Mögliche Nebenwirkungen:

Hoher Blutdruck, Hauterscheinungen, Durchfall, Blutungen, Ischämie (Sauerstoffmangel im Gewebe), Herzrhythmusstörungen, Leberschädigung, SD-Unterfunktion.

Es kann Wechselwirkungen mit Cytochrom 450 geben (z.B. ist die Anwendung von Ciprobay (Antibiotikum) bei TKI ist gefährlich). Verschiedene RET-Mutationen (Gatekeeper-Mutation, z.B. V804 M/L) entwickeln eine Resistenz gegen zugelassene TKI (d.h. die Therapie wirkt nicht).

Vor Anwendung des Medikaments sollte immer ein EKG gemacht werden und evtl. der Cardiologe (Herzspezialist) einbezogen werden.

Ausblick: Es werden weitere, zielgerichtete Therapien und ganz neue Ansätze folgen. Die Chemotherapien werden immer mehr verdrängt.

Das MTC kann nur durch die Operation geheilt werden. Die TKI sind eine palliative Option. Weitere TKI (wie evtl. Ponatinib) wirken bei der Gatekeeper-Mutation. Die Therapie des MTC sollte immer interdisziplinär (d.h. viele Fachgruppen wirken zusammen) erfolgen.

Diskussion:

Frage nach der Behandlungszahl beim Vortragenden: ca. 25-30 MTC (wichtig ist die Absprache miteinander). Eine Behandlung in kleineren Krankenhäusern ist kritisch zu sehen.

Frage nach der Wirksamkeit der TKI: Gibt es möglicherweise eine Gewöhnung des TU an TKI?

Frage nach QTc im EKG: Bei einer QTc über 450 ms sollte Caprelsa nicht eingesetzt werden, wenn sich unter Therapie die QTc auf über 500 ms verlängert, sollte Caprelsa abgesetzt werden. Bei Normalisierung der QTc unter 450 ms kann TKI wieder **mit niedrigerer Dosierung** angesetzt werden. (QTc unter 440 ms = normal)

5. Best Supportive Care (unterstützende Behandlung)

(Prof. Dr. med. Karin Jordan – Onkologische Klinik Universität/ Halle)

Haut

Auftreten von Hauterscheinungen in verschiedenen Schweregraden 1, 2, 3 vom Hand-Fuß-Syndrom über gerötete Hände, Blasenbildung an Füßen bis hin zu Geschwüren sind beim Einsatz von TKI möglich. Deshalb sollten vor der Behandlung Hyperkeratosen und Pilzinfektionen behandelt werden. Als Hilfsmaßnahmen werden bequeme Schuhe, keine übermäßigen sportlichen Aktivitäten, eine intensive Hand- und Fußpflege (z.B. mit Eucerin 10 %) in Verbindung mit Verbänden sowie kühlende Fußbäder (z.B. mit Tannosynth) empfohlen. Vitamin B6 – Gaben sind wirkungslos. **Steroidhaltige Salben sind akut wirksam, aber nicht langfristig anzuwenden.** Außerdem kann auch eine Dosisreduktion der TKI nötig und hilfreich sein.

Als Nebenwirkungen der Behandlung können Hautdepigmentierungen und sogenannte „Splinter“ (= Einblutungen in die Nägel) auftreten. Außerdem Juckreiz, der schwer behandelbar ist (lindernd ist der Einsatz von juckreizstillenden Salben oder Tabletten (z.B. Fenistil). Aprepitant ist sehr hilfreich, aber für die Behandlung von Juckreiz noch nicht zugelassen (bisher nur zur Anwendung bei chemotherapiebedingtem Erbrechen zugelassen).

Fatigue

Definition (= Was ist Fatigue): Ganzkörperliches Gefühl einer emotionalen, mentalen und physischen Erschöpfung. Es besteht ein Missverhältnis zwischen der vorausgegangenen Belastung und dem Erschöpfungsgefühl.

Symptome: Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Asthenie, erhöhte Infektanfälligkeit, Schlafstörungen, Angst, Depressionen, Kopfschmerzen, sexuelle Unlust, Unruhe.

Therapieansätze: 1. Supportive Psychotherapie 2. körperliches Training, 3. Medikamente

Zu 2.) Dosierte körperliche Belastung kann das Ausmaß der Fatigue reduzieren.

Zu 3.) Blutübertragungen, Gabe von blutbildenden Medikamenten (Erythropoitin), Psychostimulation mit Methylphenhydlat, Steroide (niedrige Dosen von Dexamethason), Serotoninwiederaufnahmehemmer, Ginseng (z.B. amerikanischer Ginseng 2000mg 2x täglich über 8 Wochen) (=reinste Wiscosin Ginseng - Wurzel – 3% Ginsenosides). In Apotheken ist nur koreanischer Ginseng erhältlich. Ginseng ist in

Deutschland ein Nahrungsergänzungsmittel und die Qualität der einzelnen Produkte ist höchst unterschiedlich. Die Tagestherapiekosten liegen bei ca. 8,00 €.

Mucositis

= Entzündungen der Mundschleimhaut bis zur Bildung von Geschwüren. Zur Behandlung sind Wasser und Salbeitees genauso gut geeignet, wie industriell gefertigte Spüllösungen. Es kommt dabei auf die Häufigkeit des Mundspülens an.

Übelkeit und Erbrechen

Sind bei der Anwendung von TKI eher selten. Wenn, dann ist eine gute Therapie nötig (=Anwendung guter Antibrechmittel). Das Erbrechen geht vom Brechzentrum im Hirnstamm über Neurotransmitter aus (Übertragungstoffe - Serotonin + Substanz 10), wodurch Rezeptoren gereizt werden, die das Erbrechen auslösen.

Durchfälle

90% sind infektiös und 10% medikamentös bedingt. Dabei spielen Giftstoffe (Toxine) eine große Rolle. Zur Vorbeugung werden Aktivkohle, Lactobazillen und Budenoside angewendet.

Empfehlung: Loperamid 2 mg alle 4 h oder 2 mg alle 2 h, Octreotid 100-150 mg, außerdem Opiumtinctur (macht müde, Übelkeit und Erbrechen) oder auch Ondansetron (ein Serotoninrezeptorantagonist).

6. Bedeutung der Calcitonin- und CEA-Werte für die Verlaufsbeobachtung und Therapieplanung

Frau Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue, Endokrinologische Ambulanz/ Heidelberg

Calcitonin als Tumormarker wird von den C-Zellen der SD gebildet und ist etwas sensibler als das CEA (zweiter Tumormarker beim MTC). Ständig zu hohe Calcitonin-Spiegel haben das Escape-Phänomen zur Folge. Calcitoninmangelkrankungen gibt es nicht. Es gibt Probleme bei der Calcitoninmessung durch:

- das Vorhandensein circulierender Vorstufen, von Bruchstücken und Metaboliten neben dem intakten Calcitonin
- die unterschiedliche HWZ (HWZ der Unterformen beträgt 15 Minuten bis zu mehreren Tagen)
- polymere Formen
- Instabilität bei Raumtemperatur im Röhrchen (d.h. die Blutprobe muss gekühlt und eingefroren werden)
- es existiert bei Laborwerten eine deutliche Schwankungsbreite (z.B. bei einem Ringversuch mit Calcitonin von 35 pg/ml betrug die Schwankung 24 - 42 pg/ml)

Aber dennoch haben die praeoperative (vor Operation) und postoperative (nach Operation) Calcitoninbestimmung beim MTC und die Verdopplungszeit von Calcitonin in follow up eine prognostische (vorausschauende) Aussagekraft.

Calcitonin (Ctn) ist ein Faktor bei der Bewertung des Ansprechens auf die TKI- Behandlung.

Vor der Operation	Nach der Operation
Ctn (pg/ml)	% der Pat.mit Ctn-Erhöhung
< 50	2
< 100	17
> 500	37

Es existieren verschiedene Normwerte bei unterschiedlichen Labormesssystemen (Roche/ Siemens usw.) für das Calcitonin. Männer haben höhere Normalwerte als Frauen. Beim erblichen MCT wurden beim Mikro-MTC in verschiedenen Studien unterschiedliche Ctn-Grenz- Werte (pg/ml) beschrieben bei denen noch keine LK-Metastasen nachweisbar waren: < 30, < 40, < 60, < 91 pg/ml.

Calcitoninverdopplungszeiten	Überleben%	
	5 Jahre	10 Jahre
< 6 Monate	25	8
6-12 Monate	92	37
> 24 Monate	10	100

Calcitonin und Tumorstadium: bei Lymphknotenmetastasen finden sich höhere Werte.

Calcitonin und Nachsorge: Ist das Calcitonin nach der Operation normal, wird halbjährlich kontrolliert – ist es erhöht, sollte, wenn noch nicht erfolgreich, eine adäquate Operation nachgeholt werden.

30% der Patienten haben nach der Operation normale Calcitonin-Werte, aber die Werte können in seltenen Fällen, danach auch wieder ansteigen. Nach der Operation erhalten alle Patienten L-Thyroxin (100-150 µg täglich). Das Therapieziel ist ein normales TSH (0,5 – 2,5 mU/l). Die Hälfte eine Tablette ist erst in 1 Woche abgebaut. Tritt ein Hypoparathyreoidismus auf, erhalten die Betroffenen 1,25 Vitamin D (Decostriol) (0,25 – 1 µg) und Calcium 2x500 mg täglich. Es wird ein Calciumwert von 2,0 – 2,3 mmol/l angestrebt.

Vorgehen bei Patienten mit postoperativ erhöhtem Calcitonin ohne fassbare Metastasen: Kontrollen von Calcitonin und CEA alle 6 Monate. Bei Calcitonin-Werten unter 150 pg/ml sind bildgebende Untersuchungen nicht erfolgversprechend. Die Anwendung bildgebender Verfahren ist abhängig vom Ausgangsbefund, den TU-Markern und der Verdopplungszeit.

Es sollte keine Therapie von Tumormarkern erfolgen.

Eine Heilung ist nur durch die Operation möglich, **wenn:**

- keine Fernmetastasen vorhanden sind,
- der Tumor nicht in Weichteile eingewachsen ist,
- weniger als 5-10 LK befallen sind,
- weniger als 3 Kompartimente befallen sind.

Wenn keine Heilung erreicht worden ist, wird symptomatisch behandelt.

(Zu Calcitonin-Verdopplungszeiten kann man nachlesen: www.thyroid.org/professionals/Calculators/CDTC.php)

Calcitonin-Verdopplungszeiten sind im Verlauf nicht zu kalkulieren, wenn der Verlauf durch eine Therapiemaßnahme verändert wird.

Die Calcitonin-Verdopplungszeit korreliert mit dem Tumorwachstum (d.h. sie steht damit im Zusammenhang) und sie hilft ein risikoangepasstes Vorgehen zu planen.

Beim erhöhten Calcitonin und gesicherten Metastasen nach der Operation wird zunächst abgewartet, wenn keine Beschwerden vorhanden sind.

Sind Beschwerden da, z.B. Knochenschmerzen, kann bestrahlt werden, bei Durchfällen kann man Loperamid und Tinctura Opii geben.

Bei einem aggressiven Verlauf und bei Auftreten von Symptomen werden TKI gegeben.

Risikoangepasste Tumornachsorge beim MTC:

- Planung der morphologischen Diagnostik im Zusammenhang mit dem therapeutischen Vorgehen
- Verbesserung der Operationstechnik
- medikamentöse Behandlung mit TKI

Diskussion: Das Verhalten der CEA – Werte im Vergleich zum Ctn: Wenn der Tumor Ctn negativ ist, zeigt sich immunhistologisch doch ein ctn-positiver Befund; pathologische CEA- Werte – können ein Hinweis auf Lebermetastasen sein!