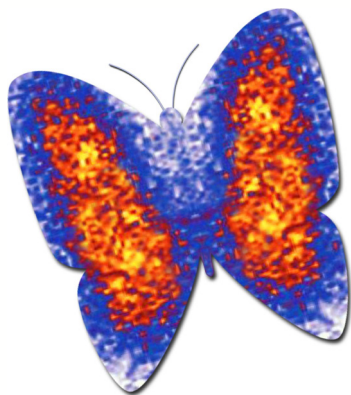




SELBSTHILFEGRUPPE
C-Zell-Karzinom e.V.

MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 2 (MEN 2)

Das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom



Ein Broschüre für betroffene Familien

Karin Frank-Raue, Friedhelm Raue

www.c-zell-karzinom.info

VORWORT

Die tägliche Arbeit mit unseren Patienten hat uns ermutigt, diesen kleinen Patienten-Ratgeber zu schreiben. Er soll das Aufklärungsgespräch nicht ersetzen, sondern Patienten eine Hilfe beim Verstehen des seltenen und komplexen Krankheitsbildes sein. Als Anregung und Vorlage dienten uns der amerikanische (verfasst von RF Gagel und Feldmann) und holländische Ratgeber für Patienten mit multipler endokriner Neoplasie.

Karin Frank-Raue

Friedhelm Raue

Heidelberg, im März 2010, aktualisiert im März 2024

PS: Für Anregungen und Verbesserungen sind wir dankbar und bitten um Zusendung an:

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue, Prof. Dr. med. Friedhelm Raue
Fachärzte für Innere Medizin – Endokrinologie, Diabetologie
Ehemals: Brückenstr. 21
69120 Heidelberg (Neuenheim)

Tel.: 06221-439090

<https://www.endokrinologen-heidelberg.de/>

8. Auflage, September 2024

BILDNACHWEIS/QUELLEANGABE

- Abb. 1: OpenStax & Tomáš Kebert & umimeto.org: Human endocrine male & female svg no labels (modifiziert),
Link: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_endocrine_male_%26_female_svg_no_labels.svg,
Lizenz: CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)
- Abb. 2: Servier Medical Art: Normal thyroid (modifiziert), Link: https://smart.servier.com/smart_image/normal-thyroid,
Lizenz: QCC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)
- Abb. 3: Prof. Dr. med. Friedhelm Raue: Aufbau des RET-Rezeptors an der Zellmembran, Lizenz: proprietär
- Abb. 4: Armin Kübelbeck: Autodominant 01. Link: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autodominant_01.png,
Lizenz: CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)
- Abb. 5: Prof. Dr. med. Friedhelm Raue: Schleimhautneurome an Zunge und Lippen, Lizenz: proprietär
- Abb. 6: Prof. Dr. med. Friedhelm Raue: Entwicklung von einer normalen C-Zelle zum medullären Schilddrüsenkarzinom,
Lizenz: proprietär
- Abb. 7: OpenStax & Tomáš Kebert & umimeto.org: Human endocrine male & female svg no labels (modifiziert),
Link: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_endocrine_male_%26_female_svg_no_labels.svg,
Lizenz: CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)



GELEITWORT

Zur 1. Auflage 1994

Eine Krebserkrankung ist eines der schwersten Schicksale, das die Natur auferlegen kann - manchmal verdunkelt die Schwere der Krankheit die Sicht auf Fortschritte der Medizin, wenn diese nicht sehr einprägsam sind. Die Fortschritte werden rasch zur Selbstverständlichkeit, die dennoch aber einen Blick zurück rechtfertigen.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das einen Teil des Krankheitsbildes der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 darstellt, war zu der Zeit, als ich mein ärztliches Staatsexamen ablegte, als Erkrankung überhaupt noch nicht bekannt - es ging im Schmelztopf von Krebsarten der Schilddrüse unter, ohne in seiner Besonderheit den Ärzten klar zu sein. Damals wurde gerade (1963) das Hormon Calcitonin erst entdeckt, das heute der wichtigste „Marker“ für diese Erkrankung ist. Einige Jahre dauerte es noch, bis bekannt wurde, dass die vermehrte Calcitoninproduktion im Blut ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ankündigt, nochmals einige Jahre später wurde die erste Familie entdeckt, die die Möglichkeit erkennen ließ, dass das Krankheitsschicksal eines ersten Familienmitgliedes doch Hilfe für die Frühentdeckung der Erkrankung bei Jüngeren (mit besseren Behandlungsmöglichkeiten) beinhaltete. In kaum 25 Jahren wurden dann die Voraussetzungen für die heutige sicherere Betreuung von Menschen mit dieser Krebsart geschaffen. Verbessert ist die verlässliche Diagnostik, entwickelt wurden sehr hilfreiche und ausgeklügelte operative Strategien auch im Stadium der Absiedelung der Erkrankung - besonders fortgeschritten ist die Beratung betroffener Familien, wann und wie eine Frühdiagnose möglich ist, die dann nicht nur die Behandlung einer Krebserkrankung mit Lebensverlängerung, sondern ihre Heilung einschließt. Basierend auf der Tradition unserer Abteilung, in der vor Jahrzehnten die ersten Fälle dieser Erkrankung in Deutschland durch Messung des Hormons Calcitonin im Blut (damals nur möglich im Tierversuch) erkannt wurden, stellen die Verfasser für Laien das Krankheitsbild und die heutigen Möglichkeiten zu seiner Erkennung und Behandlung vor. Dankbar sieht der ältere Arzt den enormen Fortschritt, den er sich als junger Arzt in dieser Folgerichtigkeit kaum vorstellen konnte. Dies ist wiederum begründeter Anlass, in unserem heutigen Wissen keinesfalls den Endpunkt bei der Betreuung schwieriger Krebserkrankungen zu sehen.

Prof. Dr. R. Ziegler, Heidelberg 1994 – Ehemaliger Ärztlicher Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
Vererbbarkeit der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2	6
Das RET-Gen	
Die Schilddrüse	9
Die Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms	10
Wie werden Familienmitglieder bezüglich des medullären Schilddrüsenkarzinoms untersucht?	11
Nachweis des Gens für die multiple endokrine Neoplasie Typ 2	11
Konsequenzen aus dem Nachweis einer Mutation im RET-Protoonkogen	12
Risikogruppen	14
Das Hormon Calcitonin	16
C-Zell-Hyperplasie (= Vermehrung der C-Zellen)	16
Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	17
Was ein Patient über Schilddrüsenoperationen wissen sollte	18
Die regelmäßige und richtig dosierte L-Thyroxineinnahme ist wichtig	18
Die Nebennieren	19
Tumoren der Nebennieren, Phäochromozytome	19
Wann sollte mit den regelmäßigen Untersuchungen bezüglich Nebennierenmarkstumor begonnen werden?	20
Die Nebenschilddrüsen	22
Wann sollte mit den regelmäßigen Untersuchungen bezüglich Nebenschilddrüsenüberfunktion begonnen werden?	23
Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)	24
Die Zukunft	24
Kinderwunsch beim familiären C-Zell-Karzinom	25
Glossar	28
Abkürzungen	29
Literatur	29
Schlusswort	30

EINLEITUNG

Das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (= familiäres C-Zell-Karzinom) ist ein seltener bösartiger Tumor der Schilddrüse, der erblich ist, aber bei frühzeitiger Diagnosestellung durch eine Operation geheilt werden kann. Dieser Tumor kann zusammen mit gutartigen Tumoren der Nebenniere und der Nebenschilddrüse auftreten (Abb. 1), die Erkrankung wird dann „Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A“ (MEN 2A) genannt (Wells et al., 2015).

Dieser Ratgeber wurde geschrieben, um betroffene Familienmitglieder und die Angehörigen über die Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung zu informieren.

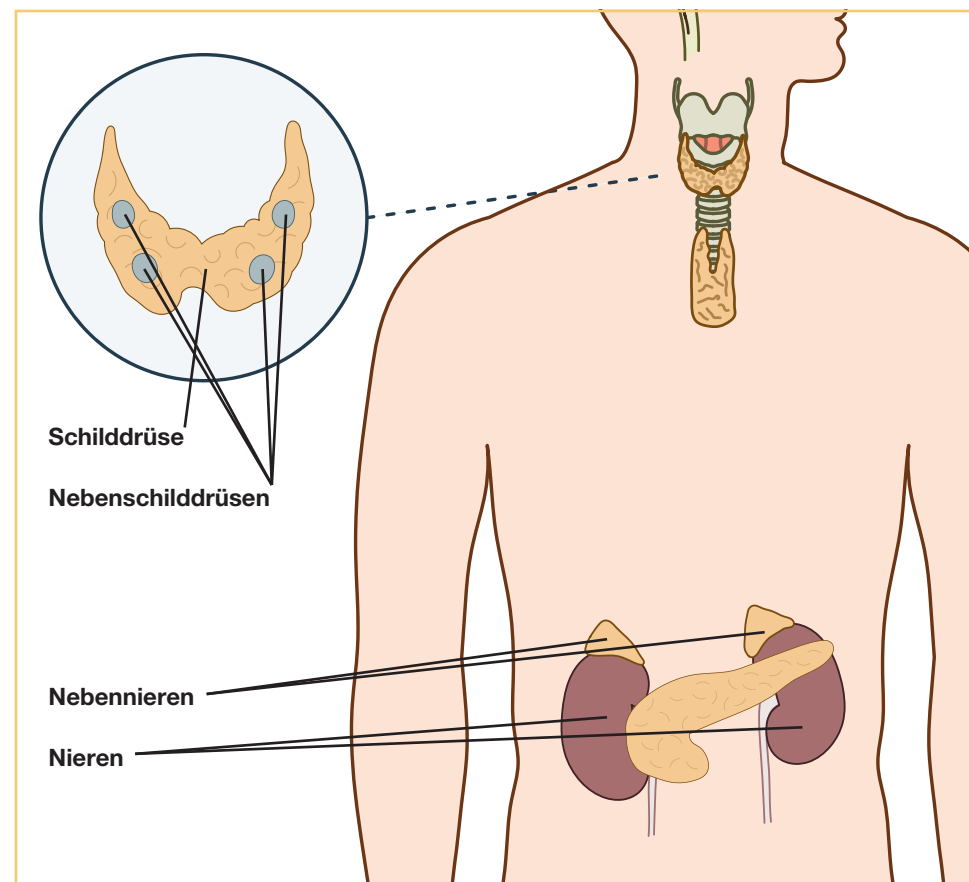


Abb. 1: Lage von Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Nebennieren im Körper



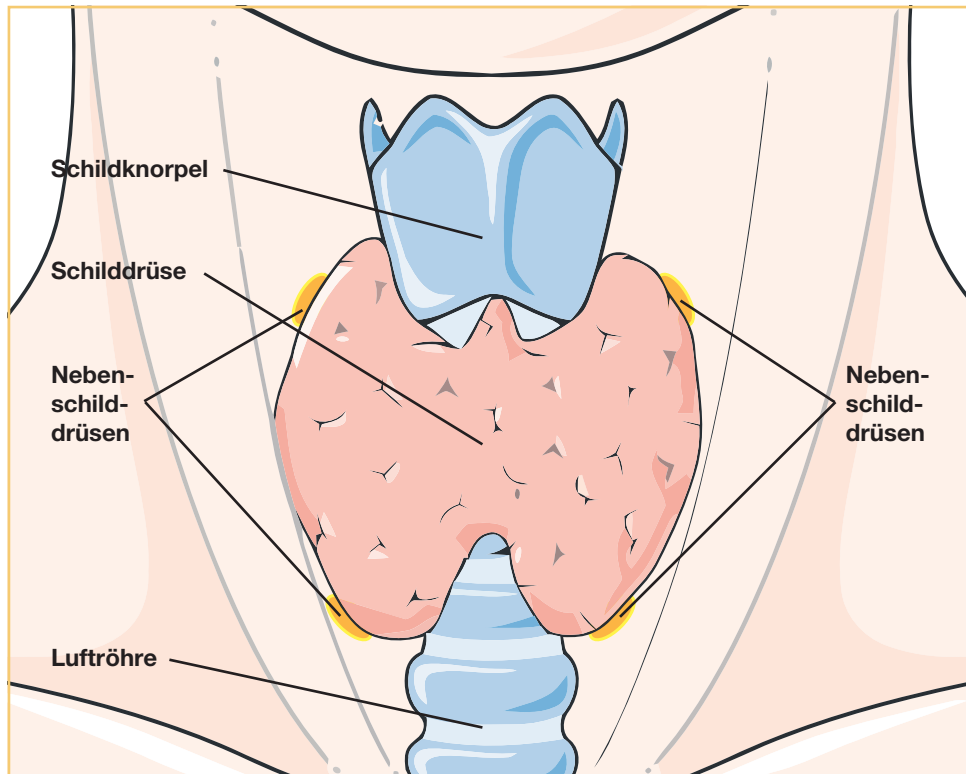


Abb. 2: Lage von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen am Hals

Die Schilddrüse (Abb. 2) liegt in der unteren Halspartie vor dem Kehlkopf und der Luftröhre, direkt unter der Haut. Sie hat eine schmetterlingsähnliche Form mit zwei Seitenlappen und eine maximale Länge von ca. 5 cm. Die 4 Nebenschilddrüsen sind ca. erbsengroß und liegen jeweils oben und unten hinten an der Schilddrüse. Die beiden Nebennieren sind dreieckig geformte Drüsen von etwa der Größe eines kleinen Fingers und sitzen auf den Nieren.

VERERBBARKEIT DER MULTIPLLEN ENDOKRINEN NEOPLASIE TYP 2

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) ist eine Erbkrankheit, die in betroffenen Familien gehäuft vorkommt. Sie wird durch bestimmte Störungen der Erbinformation auf den Genen verursacht. Gene sind in jeder Körperzelle vorhanden und befähigen die Zellen zu bestimmten Leistungen.



Die Gene sitzen auf verschiedenen Chromosomen, beim Menschen sind es insgesamt 46 Chromosomen. Ein Beispiel hierfür sind die Gene, die die Haarzellen dazu veranlassen, Haare einer bestimmten Farbe wachsen zu lassen. Gene und damit die Erbinformationen werden von beiden Eltern an ihr Kind weitergegeben. Kinder können die Haarfarbe der Mutter oder die Augenfarbe des Vaters oder seine Muskelkraft erben. Die MEN 2A wird durch eine Veränderung der Information (Mutation) auf dem Chromosom 10 verursacht. Durch verschiedene meist punktförmige Mutationen im Bereich des „RET-Protoonkogens“ wird dieses Onkogen aktiviert und bewirkt z.B. das krankhaft gesteigerte Wachstum der betroffenen Zellen und im weiteren Verlauf die Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines Nebennierentumors (Abbildung 3) (Mathiesen et al., 2022).

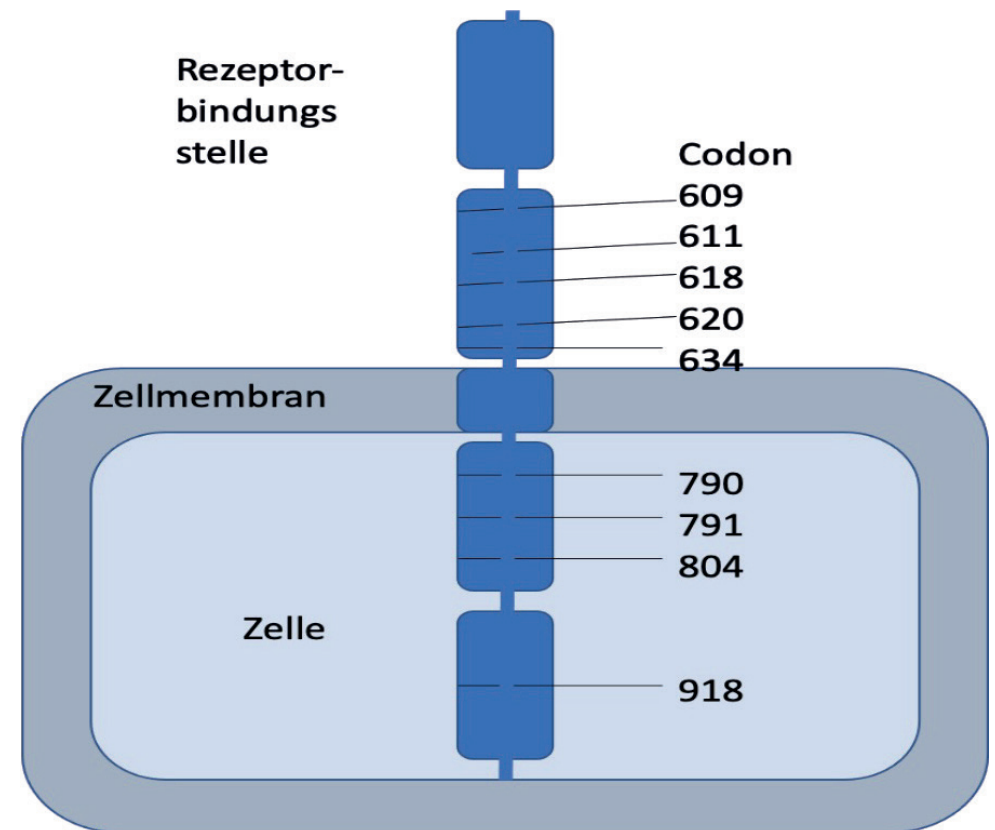


Abb. 3 Aufbau des RET-Rezeptors an der Zellmembran mit Angabe häufiger Stellen (Codon) der möglichen Mutationen im RET Protoonkogen

Jedes Kind eines Elternteils mit familiärem medullärem Schilddrüsenkarzinom hat ein Risiko von 50% das veränderte, krebsbildende Gen zu erben (autosomal dominant) (Abb. 4). Menschen, die das kranke Gen geerbt haben, haben das Risiko im Laufe ihres Lebens einen oder mehrere der mit der Erkrankung verbundenen Tumoren zu bekommen. Dieses Risiko variiert je nach Lokalisation der Mutation. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Diese Erkrankung betrifft die drei Drüsen: Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Nebenniere (Mathiesen et al., 2022). Die MEN 2 kann in verschiedenen Varianten auftreten: die klassische MEN 2A ist die häufigste und durch das gemeinsame Auftreten von C-Zell-Karzinom (nahezu 100% der Genträger), Nebennierenmarktumoren (ca. 50% der Genträger) und Nebenschilddrüsenüberfunktion (ca. 20% der Genträger) gekennzeichnet. Varianten der MEN 2A können mit einer zusätzlichen Hauterscheinung am oberen Rücken, meist zwischen den Schulterblättern (Lichen amyloidosis) oder mit einer fehlenden Ausbildung von Darm-Ganglien, die die Darmbewegung regulieren (Hirschsprung'sche Erkrankung) oder mit einem deutlichen Überwiegen des medullären Schilddrüsenkarzinoms in den Familien (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) vorkommen.

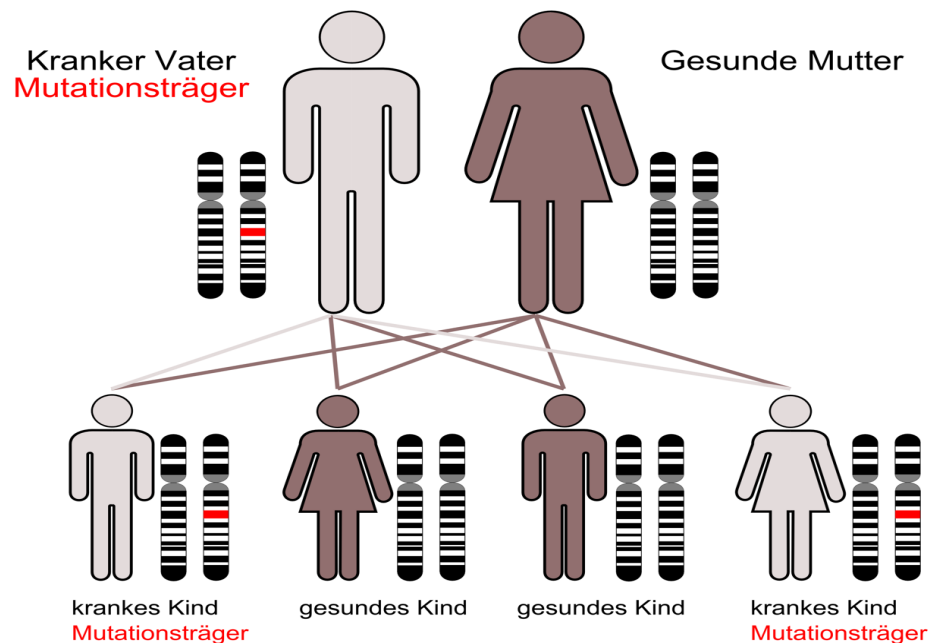


Abb. 4 Autosomal dominanter Erbgang



Die MEN 2B ist erfreulicherweise am seltensten, aber leider durch ein sehr früh auftretendes und aggressiveres C-Zell-Karzinom gekennzeichnet, das schon im ersten Lebensjahr entstehen kann und oft rasch wächst. Die MEN 2B Patienten haben ein typisches Äußeres (marfanoider Habitus): Überlänge von Beinen und Armen, Überstreckbarkeit der Gelenke und eine Ganglienvermehrung (Ganglioneuromatose) im Magendarmtrakt sowie auf Zunge und Lippen (Abb. 5). Daneben entwickeln etwa 50% der Genträger ein Phäochromozytom, am häufigsten zwischen dem 25 und 30. Lebensjahr. Die Nebenschilddrüsen sind nicht betroffen. Etwa 90% der MEN 2B Patienten haben eine de-novo-Mutation, eine Neumutation, d.h. beide Eltern sind gesund und haben keine MEN 2B Erkrankung, sondern das Kind ist der erste Genträger/die erste Genträgerin in der Familie.



Abb. 5 Schleimhautneurome an Zunge und Lippen bei einem Patienten mit multipler endokriner Neoplasie 2B

DIE SCHILDDRÜSE

Die Schilddrüse enthält zwei verschiedene hormonerzeugende Zellarten, die Schilddrüsen-Follikelzellen und die C-Zellen. Die Schilddrüsenfollikelzellen produzieren das Schilddrüsenhormon, ein Hormon, das den Stoffwechsel reguliert, Wachstum und Gehirnfunktion beeinflusst. Die C-Zellen produzieren Calcitonin, ein Hormon, das im Calciumstoffwechsel eine Rolle spielt. Die Mehrzahl der C-Zellen liegt im oberen Drittel beider Schilddrüsenlappen. Betrachtet man einen Teil des oberen Drittels des Schilddrüsenlappens eines Gesunden unter dem Mikroskop, sieht man viele normale Follikelzellen und gelegentlich eine C-Zelle.

DIE ENTWICKLUNG EINES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom entwickelt sich häufig in den oberen Anteilen der Schilddrüsenlappen, da hier die Anzahl der C-Zellen am höchsten ist. Bei den Menschen, die das medulläre Karzinom ererbt haben, entwickelt sich zunächst eine C-Zell-Vermehrung und daraus kann sich im weiteren Verlauf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bilden (Raué & Frank-Raué, 2020) (Abb. 6).

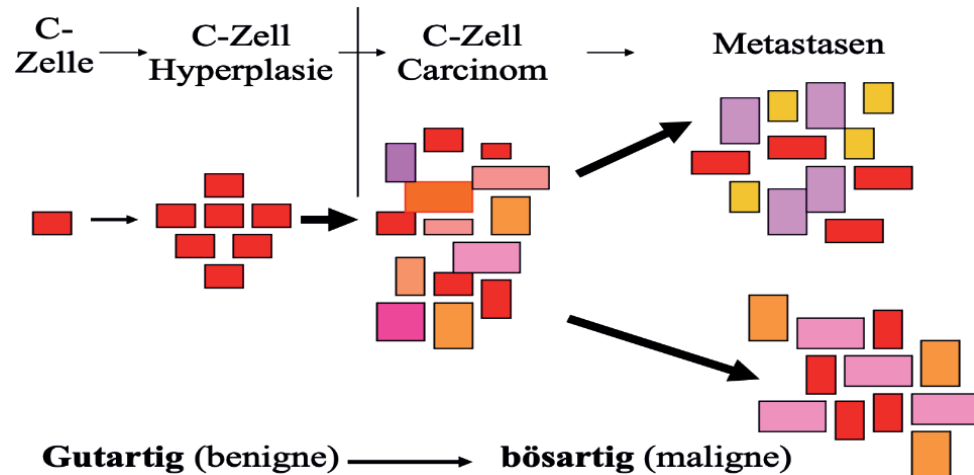


Abb. 6 Die Entwicklung von einer normalen C-Zelle zum medullären Schilddrüsenkarzinom

Bei Menschen, die Genträger für das erbliche medulläre Schilddrüsenkarzinom sind, kommt es zu einem abnormen Wachstum der C-Zellen der Schilddrüse. Der Zeitpunkt, zu dem dieses abnorme Wachstum einsetzt, ist von Genträger zu Genträger unterschiedlich, es kann bereits kurz nach der Geburt beginnen oder auch erst in späteren Lebensdekaden einsetzen. Schaut man mit dem Mikroskop auf die Schilddrüse eines Menschen mit gesteigertem Wachstum der C-Zellen, würde man ein Bild sehen, das Abbildung 6 ähnelt, man sieht eine Vermehrung der C-Zellen, eine C-Zell-Hyperplasie. Bei Menschen, die eine Mutation im RET-Protoonkogen aufweisen, gilt die C-Zell-Hyperplasie als Vorstufe eines bösartigen Tumors (Präkanzerose). Die erkrankten C-Zellen haben sich in diesem Stadium noch nicht außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet. Wird die Erkrankung in diesem Stadium nicht behandelt, kommt es zu einer weiteren Vermehrung der C-Zellen mit Entwicklung eines kleinen Tumors, der ohne Mikroskop

noch nicht gesehen werden kann. Wie lange genau die Entwicklung von normalen C-Zellen über die Hyperplasie zum bösartigen medullären Schilddrüsenkarzinom dauert, hängt im Einzelfall von der Lokalisation der Genveränderung ab und dauert von einigen Monaten (MEN 2B) bis wahrscheinlich Jahre (MEN 2A) bis Jahrzehnte (FMTC). Beim Übergang von der Hyperplasie zum bösartigen medullären Schilddrüsenkarzinom können sich einzelne Zellen oder Zellgruppen vom Tumor lösen und sich auf Orte außerhalb der Schilddrüse ausbreiten (metastasieren), anfangs meist in die Lymphknoten in der Mitte des Halses, später in die Randbereiche des Halses und im weiteren Verlauf nach Jahren oder Jahrzehnten in die Lunge, die Leber oder den Knochen. Das erbliche medulläre Schilddrüsenkarzinom ist sehr häufig ein langsam wachsender Tumor und es kann Jahre bis Jahrzehnte dauern, bis ein Tumor von Walnussgröße gewachsen ist.

WIE WERDEN FAMILIENMITGLIEDER BEZÜGLICH DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS UNTERSUCHT?

Nachweis des Gens für die multiple endokrine Neoplasie Typ 2

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 wird durch eine Veränderung (Mutation) auf dem Chromosom 10 verursacht. In einer bestimmten Region (Codon des RET-Protoonkogens, Abb. 3) sind punktförmige Veränderungen nachweisbar, die zur Aktivierung eines Krebs erzeugenden Gens (Onkogens) führen. Diese Mutation wird bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie vererbt und ist in allen Körperzellen nachweisbar, man spricht von einer **Keimbahnmutation**, somit ist die Mutation auch in Blutzellen vorhanden und kann deshalb durch eine Blutentnahme untersucht werden. Sie wird, statistisch gesehen, auf 50% der Kinder übertragen (autosomal dominant Abb. 4). Es genügen 5 ml Blut (in einem Röhrchen mit gerinnungshemmendem Stoff EDTA, z.B. ein Blutbildröhrchen) für den molekulargenetischen Nachweis der Mutation.

Von der Keimbahnmutation, die in allen Körperzellen vorhanden ist, unterscheidet man die „**somatische**“ **Mutation**, die nur in den Tumorzellen des Medullären Karzinoms nachweisbar ist. Diese somatische Mutation wird im Laufe der Tumorentstehung erworben. Studien haben gezeigt, dass kleine Tumoren von wenigen Millimetern Größe sehr viel seltener somatische RET-Mutationen aufweisen und dass mit zunehmender Tumorgöße und Ausbreitung des Tumors häufiger RET-Mutationen nachweisbar sind. Am häufigsten wird die Mutation, die auch bei MEN 2B Patienten



in der Keimbahn nachgewiesen wird, RET 918, in Tumoren nachgewiesen. Seit dem 1.2.2010 ist in Deutschland ein **Gendiagnostikgesetz** in Kraft gesetzt. Zweck dieses Gesetzes ist es, eine Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften zu verhindern. Eine schriftliche Einwilligung zur genetischen Untersuchung durch die untersuchte Person ist immer erforderlich. Vor dieser Unterschrift ist der behandelnde und die genetische Untersuchung veranlassende Arzt verpflichtet, den betroffenen Patienten über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären.

Der Patient kann jederzeit seine Einwilligung widerrufen und das Untersuchungsergebnis vernichten lassen. Andererseits umfasst die Beratung auch die Empfehlung, Verwandten 1. Grades, also Eltern, Geschwistern oder Kindern die Information weiterzugeben und eine entsprechende genetische Beratung wahrzunehmen. Im Rahmen der genetischen Beratung können Fragen, wie und wem Testergebnisse mitgeteilt werden sowie die möglichen Auswirkungen auf wichtige Punkte wie Kranken- und Lebensversicherungsschutz geprüft und besprochen werden.

In Deutschland ist die Krankenversicherung als Pflichtversicherung garantiert. Ob private Krankenversicherungen die Aufnahme von Genträgern verweigern können, wird im Einzelnen zu prüfen sein. Für Lebensversicherungen sind Schwierigkeiten denkbar. Im Gendiagnostikgesetz, das seit dem 1.2.2010 gilt, ist geregelt, dass kein Versicherer von Versicherten weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages die Vornahme genetischer Untersuchungen verlangen darf oder die Mitteilung von Ergebnissen aus bereits vorgenommenen genetischen Untersuchungen. Allerdings gilt dies nicht für Lebensversicherungen, Erwerbsunfähigkeitsversicherungen und Pflegerenten-Versicherungen, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart wird.

KONSEQUENZEN AUS DEM NACHWEIS EINER MUTATION IM RET-PROTOONKOGEN

Familienmitglieder, bei denen eine MEN 2-Mutation nachgewiesen ist, sogenannte Genträger, haben eine hohe bis sehr hohe Wahrscheinlichkeit in Laufe ihres Lebens ein medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln.



Da dies oft bereits im Kindesalter passiert, stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Kinder molekulargenetisch untersucht werden sollen und in welchem Alter die Schilddrüse optimalerweise operativ entfernt werden sollte. Inzwischen gibt es weltweit viele Untersuchungen, die sich mit dieser Frage befassen haben, die Ergebnisse sind 2015 in der aktuellen Leitlinie mit Empfehlungen zum Vorgehen zusammengefasst worden (Wells et al., 2015).

1. Eine mögliche Antwort auf die Frage nach dem empfohlenen Alter für die Diagnostik und Therapie ergibt sich, wenn analysiert wird, wann sich bei Personen mit bestimmten Mutationen im RET Gen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickelt. Bei Patienten mit einer Mutation im Exon 11 Codon 634 (hohe Risikogruppe) (siehe unten), der häufigsten Genveränderung bei Familien mit klassischer MEN 2A, geschieht dies so früh, dass bis zum 3. Lebensjahr die molekulargenetische Diagnostik erfolgen sollte und dann jährlich eine Calcitonin-Bestimmung; wenn der Calcitonin-Wert über den oberen Normwert ansteigt, sollte die Entfernung der Schilddrüse geplant werden; dies geschieht im Alter von fünf Jahren. In der Gruppe der Mutationen mit hohem Risiko für eine frühe Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms hat die Art der Mutation einen hohen Stellenwert in der Entscheidung des Zeitpunktes der Schilddrüsenentfernung.
2. Eine zweite Möglichkeit des Vorgehens bezüglich Gendiagnostik und OP-Zeitpunkt ergibt sich bei den Mutationen, die in die moderate Risikogruppe eingeordnet werden: Hier gibt es die Beobachtung, dass viele Genträger erst später im Laufe ihres Lebens einen Tumor in der Schilddrüse entwickeln und erst dann das Calcitonin im Blut ansteigt. Eine mögliche Vorgehensweise wäre also, die Kinder von Betroffenen bis zum Alter von fünf Jahren bezüglich des Vorhandenseins der Mutation zu untersuchen und ab dann jährlich Calcitonin zu bestimmen und sonographisch die Schilddrüse hinsichtlich kleiner Knoten zu untersuchen. Wenn der Calcitonin-Wert über 30pg/ml ansteigt, sollte die Schilddrüsenentfernung geplant werden. Bei dieser Mutationsgruppe hat der Calcitonin-Wert einen hohen Stellenwert in der Planung der Schilddrüsenentfernung.

In den bereits erwähnten Leitlinien sind die Mutationen in 3 Risikogruppen aufgeteilt (Tabelle 1). „Am höchsten“ bedeutet, das höchste Risiko ein C-Zell-Karzinom bereits im 1. Lebensjahr zu entwickeln (bei MEN 2B) und schließt die Empfehlung ein, so früh wie möglich im ersten Lebensjahr die Schilddrüse zu entfernen.

In der Risikogruppe „hoch“ findet sich die typische, klassische MEN 2A Erkrankung mit einer Mutation im Codon 634 des RET-Gens, die Empfehlung lautet, dass bei Kindern, die diese Mutation haben, ab dem 3. Lebensjahr Calcitonin bestimmt und oft im 5. Lebensjahr die Schilddrüse operativ entfernt werden sollte.

Die Mutationen in den Exons 10 sowie 13 bis 15 gelten als „moderat“, d.h. das medulläre Karzinom entwickelt sich etwas später, wobei eine große Spannbreite zwischen der Entwicklung des medullären Karzinoms in jungen Jahren oder erst in späteren Lebensdekaden zu beobachten ist. Die Empfehlung lautet deshalb in der moderaten Mutations-Risikogruppe die Schilddrüsenentfernung dann zu planen, wenn zusätzlich zum Mutationsnachweis der Calcitonin-Spiegel erhöht ist, aber noch unter 30pg/ml liegt. Dafür sind regelmäßige halbjährliche bis jährliche Calcitonin- und ggf. sonographische Untersuchungen notwendig.

Bei langen Beobachtungszeiten besteht immer das Risiko, dass die jährlich notwendigen Untersuchungen vernachlässigt werden und dann die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium nicht mehr heilbar ist!

Die Entfernung der Schilddrüse sollte bei allen diesen Kindern in einem Zentrum mit großer Erfahrung durchgeführt werden.

Mutiertes RET Codon	Jüngstes Alter bei Manifestation in der Literatur beschrieben	ATA Risiko	Prophylaktische Schilddrüsenentfernung empfohlen
918	2 Monate	am höchsten	so früh wie möglich im 1. Lebensjahr
634	13 Monate	hoch	meist < 5 Lebensjahr
609	5 Jahre	moderat	evtl. < 5 Jahre erwägen, später möglich, abhängig vom Calcitonin-Spiegel
620	6 Jahre	moderat	
611	7 Jahre	moderat	
618	7 Jahre	moderat	
768	9 Jahre	moderat	abhängig vom Calcitonin-Spiegel
790	10 Jahre	moderat	
804	12 Jahre	moderat	
891	13 Jahre	moderat	

Tabelle 1 Auflistung der Risikogruppen der RET-Mutationen und die empfohlenen Operationszeitpunkte (modifiziert nach den ATA Leitlinien 2015 (Wells et al., 2015)).

Die moderate Risiko-Gruppe ist nochmals unterteilt in 2 Gruppen (dunkel- und hellgelb), da die klinische Erfahrung und die aktuelle Literatur Hinweise auf ein unterschiedliches Manifestationsalter des medullären Schilddrüsenkarzinoms ergeben.



DAS HORMON CALCITONIN

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist insofern ein besonderer Tumor, als es durch die Messung eines bestimmten Hormons, des Calcitonins, nachgewiesen werden kann. Calcitonin wird auch bei Gesunden von den C-Zellen produziert und ins Blut abgegeben. Durch einen sehr empfindlichen Test kann das Calcitonin im Blut gemessen werden. Nur wenn Calcitonin im Blut erhöht gemessen wird, muß die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms in Betracht gezogen werden. Ist die Anzahl der C-Zellen in der Schilddrüse erhöht, wie z.B. bei der C-Zell-Hyperplasie oder beim C-Zell-Karzinom, ist auch die Calcitonin-Konzentration im Blut erhöht. Nur bei 0,8% der sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome kommt ein nicht-sekretorisches medulläres Schilddrüsenkarzinom vor, das meist bei der Gewebeuntersuchung nach der Operation der Schilddrüse festgestellt wird; diese Patienten haben, trotz nachweisbarem Tumorgewebe, keinen erhöhten Calcitonin-Spiegel.

Die Empfindlichkeit der Calcitonin-Messung in der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, sodass der früher häufig durchgeführte Stimulations-Test mit Pentagastrin oder Calcium nicht mehr benötigt wird.

C-ZELL-HYPERPLASIE (= VERMEHRUNG DER C-ZELLEN)

Bei der C-Zell-Hyperplasie ist die Anzahl der C-Zellen in der Schilddrüse erhöht (Abb. 6). Die C-Zell-Hyperplasie wird bei Menschen mit Mutationen im RET-Protonkogen als Vorstufe des C-Zell-Karzinoms betrachtet. Das Vorhandensein einer C-Zell-Hyperplasie kann durch einen erhöhten Calcitoninwert nachgewiesen werden. Es ist wichtig, die Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms in einem frühen Stadium zu stellen, wenn der Tumor sich noch nicht ausgebreitet hat und vollständig entfernt werden kann. Ein Patient mit C-Zell-Hyperplasie hat keinerlei Beschwerden, die auf die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms hinweisen würden. Die Behandlung der C-Zell-Hyperplasie oder jedes frühzeitig diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die baldige Entfernung der gesamten Schilddrüse. Die Entfernung der gesamten Schilddrüse ist deshalb notwendig, weil sich das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom prinzipiell in jeder C-Zelle, d.h. in beiden Schilddrüsenlappen entwickeln kann. Nach der Operation sind regelmäßige Nachuntersuchungen notwendig, um festzustellen, ob der Patient tumorfrei ist.



Es gibt auch begleitende C-Zell-Hyperplasien bei anderen Schilddrüsen-erkrankungen wie z.B. bei der Hashimoto-Thyreoiditis oder im Umfeld von gut- oder bösartigen Schilddrüsenknoten. Diese sekundären C-Zell-Hyperplasien gelten nicht als Vorstufe eines C-Zell-Karzinoms und müssen deshalb auch nicht behandelt werden. Es ist jedoch nicht immer einfach, diese „sekundäre“ C-Zell-Hyperplasie von einer „primären“, der Vorstufenläsion eines C-Zell-Karzinoms, zu unterscheiden.

DAS MEDULLÄRE SCHILDDRÜSENKARZINOM

Wenn die C-Zell-Hyperplasie nicht durch die Entfernung der gesamten Schilddrüse behandelt wird, kommt es zur Weiterentwicklung in ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (Abb.6). Anfänglich ist der Tumor klein, wird er jedoch nicht entfernt, kommt es ähnlich wie bei anderen Krebsarten, zu einer Ausbreitung außerhalb der Schilddrüse in Lymphknoten und andere Organe. Patienten mit einer Frühform des medullären Schilddrüsenkarzinoms haben, ähnlich wie Patienten mit C-Zell-Hyperplasie, keine Beschwerden, die auf einen Tumor hinweisen könnten. Patienten mit großen Tumoren können Durchfälle entwickeln. Wächst der Tumor in Organe wie Leber, Knochen oder Lunge, kann die normale Funktion dieser Organe beeinträchtigt sein.

Die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms besteht in der operativen Entfernung der gesamten Schilddrüse und ggf. von Lymphknoten. Diese Operation sollte in einem Zentrum mit Erfahrung in der Operation des C-Zell-Karzinoms erfolgen. Wie es einem Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ergeht, hängt davon ab, wie frühzeitig der Tumor festgestellt wurde und ob er sich bereits über die Schilddrüse hinaus ausgedehnt hat. Weitere Behandlungen können bei Patienten mit Tumorausdehnung außerhalb der Schilddrüse notwendig werden. Für diese Patienten ist es wichtig, dass sie sich regelmäßig untersuchen lassen, um die Notwendigkeit weiterer Behandlungen zu überprüfen.

WAS EIN PATIENT ÜBER SCHILDDRÜSENOPERATIONEN WISSEN SOLLTE

Die operative Entfernung der gesamten Schilddrüse wird in Vollnarkose durchgeführt. Wird der Eingriff von einem erfahrenen Chirurgen vorgenommen, ist das Risiko des Eingriffes sehr gering. Zwei spezielle Komplikationen, die vorkommen können, sind die Verletzung des/der Stimmbandnerven und die Schädigung der Funktion der Nebenschilddrüsen. Bei 1-2 von 100 Patienten, bei denen die gesamte Schilddrüse entfernt werden muss, kommt es zur Schädigung eines oder beider Stimmbandnerven und es entwickelt sich eine vorübergehende oder bleibende Heiserkeit. Die Verletzung oder Entfernung aller Nebenschilddrüsen führt zu einem erniedrigten Gehalt von Calcium im Blut. Das kann zu Gefühlsstörungen oder Kribbeln in Armen, Beinen und um den Mund herum oder auch zu Muskelkrämpfen führen. Glücklicherweise können diese Störungen des erniedrigten Calciumgehaltes im Blut durch die tägliche Einnahme eines bestimmten Vitamin D Präparates und Calcium gut behandelt werden, wenn die richtige Dosierung des Vitamin D Präparates beachtet wird. Wägt man das geringe Risiko der Schilddrüsenoperation gegen die Risiken eines nicht entfernten Schilddrüsenkrebses ab, ist die Entfernung der erkrankten Schilddrüse fast immer die Entscheidung der Wahl.

DIE REGELMÄSSIGE UND RICHTIG DOSIERTE L-THYROXIN-EINNAHME IST WICHTIG

Patienten, bei denen die gesamte Schilddrüse entfernt wurde, müssen durch die tägliche Einnahme von Schilddrüsenhormontabletten die Funktion der Schilddrüse lebenslang ersetzen. Dies kann manchmal Probleme verursachen, besonders bei Kindern in der Entwicklung ist die regelmäßige tägliche Einnahme von L-Thyroxin wichtig, da das Wachstum und die körperliche und geistige Entwicklung von einer ausreichenden Versorgung mit Schilddrüsenhormon abhängen. Die benötigte L-Thyroxin-Dosis ist gewichtsabhängig. Das L-Thyroxin wird am besten morgens nüchtern, 20 bis 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen. Die empfohlene Dosierung ist gewichtsabhängig und muss in der Kindheit mindestens im Abstand von 6 Monaten am TSH-Wert kontrolliert werden. Ziel ist, das TSH in den Normbereich einzustellen.



DIE NEBENNIEREN

Die Nebennieren sind kleine, dreieckig geformte Drüsen, die dem oberen Ende der Nieren anliegen. Jede Nebenniere besteht aus zwei Teilen: Der Rinde, dem äußeren Anteil und dem Mark, dem inneren Anteil. Die Nebennierenrinde produziert die Hormone Cortisol und Aldosteron. Cortisol schützt den Körper gegen Stress, reguliert den Zucker-Verbrauch und ist notwendig für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes. Aldosteron ist einer der Hauptregulatoren des Natrium-, Kalium- und Wasser-Haushaltes. Cortisol und Aldosteron sind lebensnotwendig. Sind beide Nebennieren komplett entfernt, müssen Cortisol und Aldosteron in Tablettenform ersetzt werden. Ist nur eine Nebenniere entfernt, kann die verbliebene zweite Nebenniere ausreichende Mengen an Cortisol und Aldosteron produzieren.

Das Nebennierenmark produziert die Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Diese beiden Hormone sind für eine Reihe von Körperfunktionen wichtig, sie sind jedoch besonders in Stresssituation notwendig, in denen sie den Blutdruck erhöhen, die Pumpfunktion des Herzens steigern und die Verfügbarkeit von Zucker im Blut als Energiequelle erhöhen. Ist das Nebennierenmark entfernt, können andere Drüsengewebe im Körper diese Funktion übernehmen.

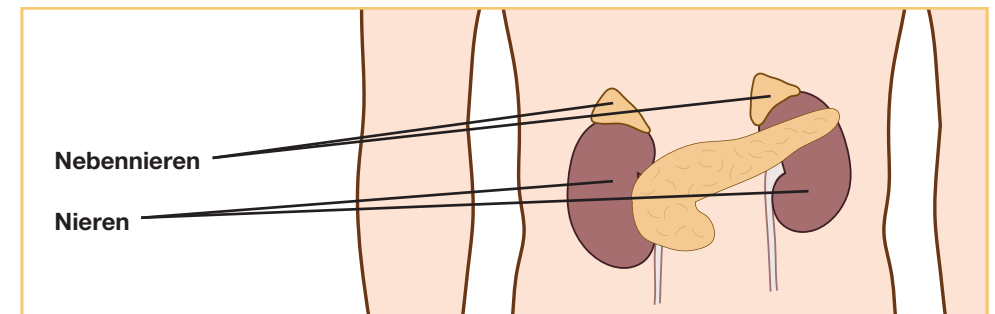


Abb. 7: Lage der Nebennieren

TUMOREN DER NEBENNIEREN (PHÄOCHROMOZYTOM)

Das Gen, das für die Entwicklung des erblichen medullären Schilddrüsenkarzinoms verantwortlich ist, kann auch eine Vergrößerung oder Tumoren des Nebennierenmarks hervorrufen. Die Beteiligung des Nebennierenmarks weist einige Besonderheiten auf: Bösartige Tumoren

des Nebennierenmarks sind bei der multiplen endokrinen Neoplasie extrem selten (weniger als 1%), die Tumoren, die sich im Nebennierenmark entwickeln können, sind in der Regel gutartig. Meistens wird die Erkrankung der Nebenniere nach der Schilddrüsenerkrankung festgestellt. Meist ist zunächst nur ein Nebennierenmark befallen. Die Veränderungen in den Nebennieren nehmen einen ähnlichen Verlauf wie die bereits bei der Schilddrüse beschriebenen: Aus einer normalen Nebennierenmark-Zelle entsteht über eine Hyperplasie des Nebennierenmarks (einer generalisierten Zunahme der Zellzahl und auch der Größe des Nebennierenmarks ohne einen umschriebenen Tumor) ein Tumor des Nebennierenmarks (dieser heißt „Phäochromozytom“ wegen seiner schwärzlich gefärbten Zellen).

Ein Phäochromozytom ist ein Tumor des Nebennierenmarks, der in der Regel bei der MEN 2A nicht bösartig ist. Menschen, die das Gen für das medulläre Schilddrüsenkarzinom geerbt haben, können Veränderungen oder Tumoren des Nebennierenmarks beider Nebennieren entwickeln. Das Risiko und das Alter bei Entstehen des Phäochromozytoms hängt ähnlich wie beim C-Zell-Karzinom von der Lokalisation der Mutation im RET-Gen ab. Patienten mit Mutationen im Codon 918 (MEN 2B) und 634 (MEN 2A) haben ein Risiko von 50% im Verlaufe ihres Lebens einen Nebennierenmarkstumor zu entwickeln, Patienten mit Mutationen im Exon 10 Codons 618/620 ein etwa 10 bis 20 % Risiko und Patienten mit anderen Lokalisationen der Mutationen ein geringeres Risiko.

WANN SOLLTE MIT DEN REGELMÄSSIGEN UNTERSUCHUNGEN BEZÜGLICH NEBENNIEREN-MARK-TUMOR BEGONNEN WERDEN?

Die Empfehlungen in den Leitlinien aus dem Jahr 2015 sehen ein Vorgehen abhängig von der Lokalisation der Mutation vor:

Empfehlung Screening Phäochromozytom bei Mutationen mit

- höchstem Risiko (MEN 2B, Codon 918): ab 11. LJ
- hohem Risiko (meist Codon 634): ab 11. LJ
- moderatem Risiko: ab 16. LJ
- vor jeder Schwangerschaft und Operation immer Phäochromozytom-Screening



Nicht alle Patienten mit einem Phäochromozytom werden Beschwerden durch diese Tumoren haben. Wenn Beschwerden auftreten, können diese folgendermaßen aussehen:

- Anfallsweiser hoher Blutdruck und Kopfschmerzen oder auch Dauerhochdruck
- Herzklopfen, Herzpochen, Herzrasen
- Starkes Schwitzen ohne vorausgegangene Anstrengung
- Auftreten von Beschwerden nach Betätigung der Bauchpresse (z.B. beim Gang auf die Toilette)

Alle diese Symptome entstehen durch hohe Blutspiegel der Hormone Adrenalin oder Noradrenalin, die unregelmäßig aus dem Tumor der Nebenniere ausgeschüttet werden. Es ist normalerweise möglich, einen derartigen Tumor durch Messung von Metanephrinen und Normetanephrinen, den Stoffwechselprodukten von Adrenalin und Noradrenalin im Blut und Urin nachzuweisen. Blutabnahmen und die Sammlung eines 24-Stunden-Urins (in einem Gefäß mit Säure) sind notwendig, um diese Substanzen zu messen. Wenn die Blut- oder Urinuntersuchungen positiv ausfallen, d.h. die Werte erhöht oder verdächtig sind, wird Ihr Arzt Ihnen die Durchführung einer Computertomographie oder Kernspintomographie der Nebennierenregion und/oder ggf. eine spezielle Szintigraphie (MIBG-Szintigraphie) der Nebennieren empfehlen. Ob nur eine oder alle Untersuchungen durchgeführt werden müssen, hängt von den Ergebnissen im Einzelfall ab. Mit diesen Untersuchungen kann man die Lage und die Größe des Tumors feststellen. Dies ist wichtig für die Operationsplanung.

Die Behandlung des Phäochromozytoms ist die chirurgische Entfernung des Nebennierenmarktumors. Die Entscheidung ob eine oder beide Nebennieren operiert werden sollen, hängt von den Befunden ab. Ein Phäochromozytom kann, wenn es eine gewisse Größe nicht überschreitet, mikrochirurgisch, d.h. mit der sog. Knopflochchirurgie entfernt werden, darüber hinaus gibt es inzwischen die Möglichkeit nebennierenrindenerhaltend zu operieren. Die meisten chirurgischen Zentren haben darin inzwischen Erfahrung gesammelt.

Bei Patienten, bei denen beide Nebennieren entfernt sind, müssen die fehlenden Hormone Cortisol und Aldosteron durch Tabletteneinnahme ersetzt werden. Cortisol wird durch Cortison (Hydrocortison Hoechst®) in 2-3 Gaben über den Tag verteilt, ersetzt, Aldosteron wird durch die Gabe von meist ½ bis 1 Tablette Fludrocortison pro Tag (z.B. Astonin H®) ersetzt. Die Dosis wird individuell, insbesondere am Blutdruck, angepasst. Es ist sehr wichtig, dass Patienten ohne Nebennieren regelmäßig täglich

Cortison einnehmen. Kann ein Patient wegen Übelkeit und Erbrechen oder aus anderen Gründen seine Medikamente nicht einnehmen, muss Cortison intravenös (durch die Vene) ggf. in erhöhter Dosis verabreicht werden. Patienten und Familienangehörige von Patienten ohne Nebenniere können lernen, eine Cortisonspritze zu geben für den Fall, dass die Tabletteneinnahme nicht möglich ist. Auch Prednisolonhaltige Zäpfchen stehen für den Notfall zur Verfügung. Es ist sehr wichtig, dass Patienten, bei denen beide Nebennieren entfernt worden sind wissen, dass sie in Stresssituationen die Cortisondosis erhöhen müssen. Beispiele für Stresssituation sind Fieber, Erkältungen, Grippe, Operationen oder Narkose. Außerdem ist es für Patienten wichtig, einen Notfallausweis bei sich zu haben oder eine Halskette zu tragen, aus denen klar hervorgeht, dass der Patient keine Nebennieren hat und sie/er in Notfallsituationen eine Cortison-Substitution benötigt. Patienten, die diese einfachen hier aufgelisteten Vorsichtsmaßnahmen beachten, können ein völlig normales Leben ohne Einbußen an Lebensqualität führen.

DIE NEBENSCHILDDRÜSEN

Der Mensch hat in der Regel 4 Nebenschilddrüsen, jede ist kleiner als eine Erbse. Die Nebenschilddrüsen liegen meistens am Hinterrand der Schilddrüse (siehe Abb. 1 und 2) und produzieren das Hormon Parathormon. Parathormon ist wichtig für die Aufrechterhaltung eines normalen Blut-Calciumspiegels. Sinkt der Blut-Calciumspiegel, wird Parathormon ins Blut ausgeschüttet und bewirkt am Knochen eine Calciumfreisetzung ins Blut. Ist der Blut-Calciumspiegel wieder normal, wird kein Parathormon mehr freigesetzt, bis der Blut-Calciumspiegel erneut abfällt. Die Nebenschilddrüsen sind aus zwei Gründen in Familien mit MEN 2A wichtig:

1. Es wurde bereits erwähnt, dass bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom durch eine Operation die Nebenschilddrüsen Schaden nehmen können und dann zu wenig Parathormon gebildet wird, wodurch ein erniedrigter Blut-Calciumspiegel entsteht (Hypoparathyreoidismus).
2. Bei einer geringen Zahl von Patienten mit MEN 2A können die Nebenschilddrüsen überaktiv werden und zu viel Parathormon bilden

(Hyperparathyreoidismus). Das erhöhte Parathormon führt durch die vermehrte Calciumfreisetzung aus dem Knochen zu einem erhöhten Calciumspiegel im Blut. Ein ständiger Abbau des Knochens durch das Zuviel an Parathormon kann zu einigen Problemen führen: Der erhöhte Blut-Calciumspiegel kann zu einer vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Niere führen, es können sich Nierensteine bilden. Diese Steine können, wie alle Nierensteine, kolikartige Schmerzen, Infektionen oder eine Einschränkung der Nierenfunktion bewirken. Der ständige Knochenabbau durch das Parathormon führt über Jahre zu einer „Knochenschwäche“ (Osteoporose) und erhöht das Risiko für Wirbelkörper-, Hüft- oder Unterarmbrüche im späteren Leben.

WANN SOLLTE MIT DEN REGELMÄSSIGEN UNTERSUCHUNGEN BEZÜGLICH NEBENSCHILDDRÜSENÜBERFUNKTION BEGONNEN WERDEN?

Die Empfehlungen in den Leitlinien aus dem Jahr 2015 sehen ein Vorgehen abhängig von der Lokalisation der Mutation vor:

Empfehlung Screening Nebenschilddrüsenüberfunktion bei Mutationen mit

- hohem Risiko (meist Codon 634): ab 11. LJ
 - moderatem Risiko: ab 16. LJ
- Patienten mit MEN 2B haben kein Risiko eine Nebenschilddrüsenüberfunktion zu entwickeln.

Die Behandlung des Hyperparathyreoidismus besteht in der chirurgischen Entfernung der Nebenschilddrüse, die zu viel Parathormon produziert. Meist ist bei Patienten mit MEN 2A mehr als eine Nebenschilddrüse vergrößert. Die Entscheidung, wie viel Nebenschilddrüsengewebe entfernt werden sollte, muss vom Chirurgen während der Operation gefällt werden, da es vor der Operation schwierig ist, das Ausmaß der Nebenschilddrüsenerkrankung festzustellen. Der Schweregrad der Nebenschilddrüsenüberfunktion ist bei der MEN 2A-Erkrankung im Gegensatz zur „Schwestererkrankung“ MEN 1 sehr viel seltener und milder.



TYROSINKINASEINHIBITOREN

Die krankheitsauslösende Mutation im RET Protoonkogen eröffnet neue Therapiemöglichkeiten, die bei Patienten im fortgeschrittenen metastasierten Stadium des medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden. Das RET-Gen codiert für einen Tyrosinkinase (TK)-Rezeptor. Der TK-Rezeptor ist eine Bindungsstelle für einen Wachstumsfaktor an der Zelloberfläche. Durch eine Mutation wird ein veränderter TK-Rezeptor gebildet, der dauernd aktiviert ist und damit ständiges unkontrolliertes Wachstum auslöst. Unter der Vorstellung, dass die Mutation in RET Gen für das Tumorstadium zumindest zum großen Teil verantwortlich ist, sind Substanzen, die diesen Rezeptor und weitere in die Tumorentstehung involvierte Rezeptoren hemmen (Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren) für die Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen (Vandetanib, Caprelsa®; Cabozantinib, Cometriq®). Darüber hinaus ist inzwischen ein selektiver Tyrosinkinaseinhibitor (Selpercatinib, Retsevmo®) zur Behandlung des medullären Karzinoms verfügbar, wenn eine Mutation in der Keimbahn oder im Tumorgewebe nachgewiesen ist, diese Substanz ist durch eine verbesserte Verträglichkeit und Wirksamkeit gekennzeichnet.

DIE ZUKUNFT

Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung des erblichen medullären Schilddrüsenkarzinoms im Verlauf des letzten Jahrzehnts haben dazu geführt, dass ein sehr hoher Anteil der betroffenen Familienmitglieder, die frühzeitig und regelmäßig untersucht werden und deshalb auch frühzeitig behandelt werden können, vom medullären Schilddrüsenkarzinom geheilt oder vor einem Karzinom bewahrt werden können. Ähnlich kann durch eine regelmäßige Untersuchung die Behandlung der Nebennieren- und Nebenschilddrüsentumoren frühzeitig erfolgen und dadurch schwerwiegende Probleme durch diese Tumoren vermieden werden. Deshalb gilt der schöne Satz, den sich alle Eltern wünschen:

Dank der genetischen Untersuchung und der frühzeitigen operativen Schilddrüsenentfernung werden betroffene Kinder aus MEN 2 Familien zukünftig gesünder sein als Betroffene früherer Generationen!



KINDERWUNSCH BEIM FAMILIÄREN C-ZELL-KARZINOM

Prinzipiell besteht bei Genträgern für das erbliche medulläre Schilddrüsenkarzinom keine Einschränkung der Fruchtbarkeit. Die Verfügbarkeit der frühzeitigen genetischen Diagnostik und einer heilenden Therapiemöglichkeit des medullären Schilddrüsenkarzinoms (frühzeitige Thyreoidektomie) und die frühzeitig mögliche Diagnose mit entsprechender Therapie bezüglich Phäochromozytom oder primärem Hyperparathyreoidismus haben die Prognose des Krankheitsbildes in den letzten Jahrzehnten ganz wesentlich verbessert. Da sich das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei der MEN 2A erst ab der frühen Kindheit entwickelt, ist erst ab dem 3. Lebensjahr die genetische Analyse notwendig, um kurativ das MTC zu behandeln. Ausnahme ist die MEN 2B, hier sollte schon wegen der oft sehr frühen Manifestation und des aggressiveren Verlaufs des medullären Schilddrüsenkarzinoms unmittelbar nach Geburt die Diagnostik und Schilddrüsen-OP erfolgen, die weiteren orthopädischen und gastroenterologischen Probleme bei der MEN 2B stellen bei vielen Patienten eine erhebliche zusätzliche Belastung dar.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der vorgeburtlichen und der frühen Diagnostik in Familien mit bekannter Gen-Trägerschaft für das erbliche medulläre Schilddrüsenkarzinom. Darüber sollten junge Erwachsene mit MEN 2, wenn das Thema Familienplanung ansteht, in einem ausführlichen Gespräch informiert werden.

• *Präkonzeptionell*

Bei geplanter künstlicher Befruchtung könnte die zu implantierende befruchtete Eizelle im 8 Zell Stadium bezüglich der in der Familie bekannten Mutation im RET-Gen analysiert werden und nur bei nicht nachweisbarer Mutation implantiert werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass das krankheitsverursachende Gen aus dem Erbgut der nachfolgenden Generationen entfernt ist, ist aber mit allen Belastungen und Nebenwirkungen einer künstlichen Befruchtung verbunden.

• *Pränatal*

Die Untersuchung der kindlichen Zellen bezüglich Mutationen im RET-Gen sind während der Schwangerschaft im 1. Schwangerschaftsdrittel (Chorionzottenbiopsie) oder im 2. Schwangerschaftsdrittel (Amniozentese) möglich. Auch die Untersuchung kindlicher Zellen im mütterlichen Blut ist

GLOSSAR

Calcitonin

Hormon, das von den C-Zellen der Schilddrüse ins Blut abgegeben wird und als Medikament verabreicht kurzfristig den Calciumspiegel senkt. Ein dauerhaft erhöhtes Calcitonin verursacht keine Beschwerden.

C-Zellen

Calcitonin produzierende Zellen der Schilddrüse.

C-Zell-Karzinom

= medulläres Schilddrüsenkarzinom, von den C-Zellen ausgehender bösartiger Tumor, der in der Regel langsam wächst.

C-Zell-Hyperplasie

Vermehrung der C-Zellen. Bei erblichem C-Zell-Karzinom Vorstufe des bösartigen Tumors, aber auch als Begleitphänomen bei anderen Schilddrüsenerkrankungen auftretend.

Multiple endokrine Neoplasie

in mehreren Drüsen auftretende hormonproduzierende gut- oder bösartige Tumoren. Bei MEN 2A sind Schilddrüse (C-Zell-Karzinom), Nebenschilddrüsen (primärer Hyperparathyreoidismus) und Nebennieren (Phäochromozytom) betroffen. Bei MEN 2B sind Schilddrüse, Nebenniere und das äußere Erscheinungsbild (groß und schlank, überstreckbare Gelenke, Knoten in Lippen, Zunge und Darmnerven) betroffen.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Überfunktion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen mit Vergrößerung einer oder mehrerer Drüsen und Überproduktion von Parathormon, dadurch Erhöhung des Blut-Calciumspiegels, langfristig Knochenabbau (Osteoporose), Nierensteine u.a.

Parathormon

Hormon der Nebenschilddrüse, das normalerweise den Calciumhaushalt regelt. Wenn der Calciumspiegel im Blut absinkt, wird Parathormon freigesetzt, das Calcium aus dem Knochen abbaut und die Aufnahme von Calcium aus dem Darm erhöht. Ist der Calcium-Spiegel angestiegen wird weniger Parathormon freigesetzt (Regelkreis).

RET Protoonkogen

ein Gen (Träger von Erbinformation) auf Chromosom 10, das Zellwachstum regelt. Durch eine Genveränderung (Mutation) wird daraus ein Onkogen, das unkontrolliertes Wachstum bewirkt.

Phäochromozytom

Stresshormone (Katecholamine, Noradrenalin, Adrenalin, Normetephrin, Metanephrin) – produzierender, bei MEN 2 meist gutartiger Tumor des Nebennierenmarkes, der Anfälle von hohem Blutdruck, Kopfschmerzen, Herzrasen und Schwitzen verursachen kann.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Hemmstoffe von Tyrosinkinaserzeptoren. Das RET-Gen codiert für eine Bindungsstelle (Rezeptor) eines Wachstumsfaktors an der Zelloberfläche. Durch die Genveränderung (Mutation) bei MEN 2 Patienten wird dieser Rezeptor dauernd aktiviert.

ABKÜRZUNGEN

Ctn	Calcitonin
MEN	multiple endokrine Neoplasie
RET	rerranged during transfection
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer)
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
NSD	Nebenschilddrüsen
PTH	Parathormon
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

LITERATUR

- Mathiesen, J. S., Efraimidis, G., Rossing, M., Rasmussen, A. K., Hoejberg, L., Bastholt, L., . . . Feldt-Rasmussen, U. (2022). Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol*, 79, 163-179. doi:10.1016/j.semcancer.2021.03.035
- Raue, F., & Frank-Raue, K. (2020). [Medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2]. *Dtsch Med Wochenschr*, 145(17), 1245-1251. doi:10.1055/a-1005-8798
- Wells, S. A., Jr., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., . . . American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid, C. (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25(6), 567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335



SCHLUSSWORT DER SELBSTHILFEGRUPPE C-ZELL-KARZINOM E.V.

Herzlichen Dank an das Professorenehepaar Raue/Frank-Raue für die Erstellung dieser Infobroschüre. Die Broschüre soll Ihnen Mut machen und Sie unterstützen. Wir wissen, wie es sich anfühlt, wenn man aus heiterem Himmel gesagt bekommt, dass es sich um Krebs handelt. Der einen Person werden die Füße unter dem Boden weggerissen, der anderen Person schnürt es den Hals zu und wiederum andere machen zu und versuchen sich hinter einer Mauer zu verstecken. Getreu dem Motto: Es kann nicht sein, was nicht sein darf. Nichts ist mehr, wie es vorher war. Wir alle hatten und haben mit solchen und ähnlichen Gefühlen zu kämpfen. Und alle haben sich gefragt: Wie viel Zeit bleibt mir noch? Unsere Zeit ist schon bei unserer Geburt begrenzt und täglich begeben wir uns in Gefahr, das Leben zu verlieren. Denken wir nur an den Straßenverkehr. Aber wir leben, als hätten wir unendlich Zeit. Nun hören wir, dass wir Krebs haben und auf einmal spielt die Zeit eine große Rolle. Wir können Sie beruhigen, in der Regel haben wir noch viele Jahre vor uns, die wir gestalten dürfen und können. Es gibt in unserem Verein Betroffene, die leben seit über 30 Jahren mit dieser Erkrankung.

Unser großes Glück ist – wenn hier überhaupt von Glück gesprochen werden kann – dass es sich um eine langsam wachsende Krebsart handelt. Dies gibt uns die Möglichkeit, mit unserer Erkrankung bedächtig umzugehen. Will heißen, dass wir uns für jede Entscheidung, die wir hinsichtlich der Krankheit treffen müssen, Zeit lassen können. Panik ist ein schlechter Ratgeber. Sie sollten lernen, mit der Erkrankung zu leben, sich mit ihr auseinanderzusetzen und anzunehmen. Wir haben gelernt, dass sie da ist, aber auch, dass wir ihr in unserem Alltag nicht allzu viel Raum geben sollten. Sie ist präsent, wenn die regelmäßigen Untersuchungen anstehen. Vom Beginn der Terminierung bis zu dem Zeitpunkt, da wir die Ergebnisse bekommen, sind wir angespannt. Danach versuchen wir jedes Mal aufs Neue, die Erkrankung in den Hintergrund zu schieben.

Sie werden in die Situation kommen, dass Ihre Endokrinologin oder Ihr Endokrinologe empfiehlt, erst einmal abzuwarten. Getreu dem Motto: „wait and see“. Die Chirurgin oder der Chirurg empfiehlt Ihnen eventuell eine Operation. Lernen Sie, in sich hinein zuhören und stellen Sie fest, womit es Ihnen gut geht. Mit welcher Entscheidung es Ihnen besser geht. Unser Körper hilft uns, wenn wir auf ihn hören.



Dies sind die Ärztinnen und Ärzte, die für uns wichtig sind: Fachärztlich zuständig für unsere Erkrankung ist die Endokrinologin oder der Endokrinologe (Fachärztin/Facharzt für Stoffwechselerkrankungen), daneben gibt es vielleicht noch eine Nuklearmedizinerin oder einen Nuklearmediziner, wo wir unsere bildgebenden Untersuchungen durchführen lassen (insbesondere CT, MRT, PET/CT). Zu bevorstehenden Operationen sollten Sie sich einer Chirurgin oder einem Chirurgen mit C-Zell-Karzinom-Erfahrung anvertrauen. Diese findet man meist in großen Zentren, die es sicherlich auch in Ihrer Nähe gibt.

Wenn Sie Fragen haben, kontaktieren Sie uns gerne per E-Mail oder Telefon und wir versuchen, Ihnen zu helfen. Außerdem freuen wir uns, Sie auf einer unserer Veranstaltungen begrüßen zu dürfen.

Unsere Kontaktdaten sowie alle Informationen zu unserem Verein und unseren Veranstaltungen finden Sie auf unserer Website:

www.c-zell-karzinom.info

Herzliche Grüße und passen Sie bitte gut auf sich auf!
Ihr Vorstandsteam der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V.

