

Genetisch bedingte Tumoren frühzeitig erkennen und heilen

„Third International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2“

Vom 28. bis 30. September 89 fand in Heidelberg der „Third International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2“ statt. 93 Teilnehmer aus 18 Nationen befaßten sich mit Screening, Epidemiologie sowie biochemischen und genetischen Markern der hereditären Variante des medullären Schilddrüsenkarzinoms. 25 Prozent der medullären Schilddrüsenkarzinome werden autosomal dominant vererbt und kommen dann häufig in Kombinationen mit anderen Tumoren vor (medulläres Schilddrüsenkarzinom mit Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus = multiple endokrine Neoplasie Typ 2 = MEN 2).

Genetisches und biochemisches Screening

Dank der Einrichtung von Tumorregistern und umfangreichen Screening-Untersuchungen in Familien mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 war es möglich, den genetischen Marker auf Chromosom 10 nahe dem Zentromer einzugrenzen. Da die pathologische DNA-Sequenz noch nicht genau bekannt ist, existiert noch keine DNA-Sonde, mit der man im Einzelfall die Diagnose sichern könnte. Erst durch Familienuntersuchungen läßt sich mit Hilfe einer Reihe von genetischen Markern das individuelle Risiko abschätzen. Seit Jahren steht ein sensibler und spezifischer Tumormarker, das Calcitonin, zur Verfügung; damit kann ein Familienscreening erfolgreich durchgeführt werden. Insbesondere das durch Pentagasrin stimulierbare Calcitonin ist ein empfindlicher Indikator, mit dem das medulläre Schilddrüsenkarzinom bereits im Stadium der C-Zell-Hyperplasie erfaßt werden kann. Mit diesem sensitiven und spezifischen Marker sind vermehrt familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome im Frühstadium entdeckt worden, und damit hat sich

die Prognose dieser Patienten entscheidend verbessert. Bis zum Beweis des Gegenteils sollte bei allen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom vom Vorliegen einer familiären Variante ausgegangen und sollten Calcitonin-Screeninguntersuchungen bei allen Familienangehörigen durchgeführt werden.

Das Phäochromozytom

Als zweiter lebensbedrohlicher, jedoch nicht maligner Tumor kann sich bei Patienten mit hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom ein Phäochromozytom (einseitig oder zweiseitig) entwickeln. Neben den Serum- und Urin-Katecholaminen hat sich ein regelmäßiges Screening (alle ein bis zwei Jahre) mit dem für chromaffines Gewebe spezifischen Radiopharmakon ¹³¹I MIBG bewährt; gelegentlich kann damit auch medulläres Schilddrüsenkarzinomgewebe dargestellt werden. Eine beidseitige Adrenalektomie sollte nur bei eindeutig gesicherten bilateralen Phäochromozytomen durchgeführt werden, da die Lebensqualität dieser Patienten wegen der lebenslang notwendigen Substitution mit Nebennierenrindenhormonen doch erheblich eingeschränkt sein kann. Die Seltenheit und die psychosozialen Aspekte des hereditären Tumoreleidens zeigen die Notwendigkeit einer speziellen medizinischen Betreuung und der Hilfe beim Kontakt mit anderen bisher nicht betroffenen Familienmitgliedern.

Der primäre Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN 2 ist durch eine Hyperplasie aller vier Drüsen gekennzeichnet. Es handelt sich nicht um eine reaktive Hyperplasie, wie sie im Rahmen der Niereninsuffizienz beobachtet wird. Dies zeigen

Untersuchungen des parathormonähnlichen Peptids („PTH related Peptid“ = PTHrP), das in vergrößerten Nebenschilddrüsen bei Niereninsuffizienz gefunden wird, jedoch nicht in hyperplastischen Epithelkörperchen von MEN-2-Patienten.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Problematisch bleiben unter den medullären Schilddrüsenkarzinomen die spät entdeckten, nicht hereditären Fälle oder der erste Fall in einer Familie, da sie postoperativ meist erhöhte Tumormarker aufweisen und somit nicht kurativ behandelt sind. Da die medullären Schilddrüsenkarzinome nicht Radiojod speichern, wenig strahlensensibel sind und auf Chemotherapie nur in 20 Prozent ansprechen, bleibt das chirurgische Vorgehen die Therapie der Wahl. Häufig ist die Suche nach Tumorgewebe mit den üblichen bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie, NMR oder Immunszintigraphie erfolglos. Einzig die selektive Venenkatheterisierung mit Blutprobenentnahme zur Calcitonin-Bestimmung gibt einen Hinweis auf die chirurgisch zu revidierende Region. Durch eine spezielle Mikrochirurgie, die sämtliche lymphatischen Abflußgebiete der Schilddrüse erfaßt (zervikal und mediastinal), kann der Patient mit einem lokoregionären Rezidiv auch Jahre nach dem Ersteingriff noch kurativ behandelt werden. Dadurch läßt sich die Prognose dieser Patienten verbessern. Die Teilnehmer unterstützen den Appell an die das Krankheitsbild betreuenden Ärzte, zur genauen Charakterisierung des genetischen Markers an kooperativen Studien teilzunehmen.

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. Friedhelm Raue
Koordinator der Studiengruppe
„Medulläres Schilddrüsenkarzinom“
Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel
Medizinische Klinik
Universität Heidelberg
Bergheimer Straße 58
6900 Heidelberg