

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikums Osnabrück

Akademisches Lehrkrankenhaus

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

– Chefarzt: Prof. Dr. R. H. Krech –

Primäres Leiomyosarkom in der Schilddrüse

Fallbericht und Literaturübersicht über Tumoren der Schilddrüse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Winfried Heinius

aus Hamburg

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. W. Schmitz
1. Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. W. Böcker
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. R.H. Krech
Tag der mündlichen Prüfung:	15.05.2013

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Osnabrück
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
– Chefarzt: Prof. Dr. R. H. Krech –
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Böcker
Koreferent: Prof. Dr. R. H. Krech

ZUSAMMENFASSUNG

Primäres Leiomyosarkom in der Schilddrüse
Fallbericht und Literaturübersicht über Tumoren der Schilddrüse
Winfried Heinius

Die Schilddrüse ist von den endokrinen Organen des Menschen am häufigsten von neoplastischen Veränderungen betroffen, bei denen es sich überwiegend um Tumoren epithelialer Herkunft handelt. Zu den seltenen nichtepithelialen Neubildungen zählt die heterogene Gruppe der Tumoren mit mesenchymaler Differenzierung.

Vorangestellt wurde die Fallvorstellung einer Patientin mit einem Leiomyosarkom in der Schilddrüse. Ausgehend von einer sehr selten auftretenden Tumorentität stellten sich Fragen nach Inzidenz, Ätiologie, Pathologie, Therapieoptionen und klinischen Verläufen, in deren Bearbeitung die Hauptaufgabe der vorgelegten Arbeit lag.

Zur Einordnung der Schilddrüsentumoren mit mesenchymaler Herkunft wurde zunächst in einer Übersicht die Systematik und Pathologie von Tumoren der Schilddrüse vorgestellt, um die Stellung der Sarkome gegenüber den dominierenden epithelialen Tumoren herauszuheben.

Nach der durchgeführten Medline-Recherche konnten dann unter Einhaltung der Definitionsrichtlinien der WHO wissenschaftliche Publikationen über Fallvorstellungen von 13 Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse ausgewertet werden.

In der Diskussion über die Tumorentstehung wurde mehrheitlich ein Differenzierungsverlust einer primitiven glattmuskulären Vorläuferzelle in Blutgefäßwänden angenommen. Dem gegenüber steht das Modell der pluripotenten Stammzelle mit phänotypischer Differenzierung in verschiedene Sarkomtypen.

Mit immunhistochemischen Untersuchungen und der Analyse von Metastasierungswegen kann in der Differenzialdiagnose die Abgrenzung der Leiomyosarkome zu den anaplastischen Karzinomen mit histologisch sarkomartigem Erscheinungsbild der Schilddrüse erreicht werden.

Zusammenfassend handelt es sich bei Leiomyosarkomen der Schilddrüse um sehr seltene, hoch maligne Tumoren mit begrenzten Therapieoptionen. Die klinischen Verläufe sind durch hohe Mortalitäts- und Letalitätsraten gekennzeichnet und geben damit die ausgesprochen schlechte Prognose dieser Tumorerkrankung wieder.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2013

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Primäres Leiomyosarkom in der Schilddrüse

Fallbericht und Literaturübersicht über Tumoren der Schilddrüse

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Pathologischen Institut des Klinikums Osnabrück

Akademisches Lehrkrankenhaus

Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter Anleitung von:

Prof. Dr. R. H. Krech

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Hamburg, 08.08.2012
Ort, Datum

Unterschrift

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	2
2. Fallbericht eines Leiomyosarkoms in der Schilddrüse	4
2.1 Anamnese	4
2.2 Klinische Befunde	4
2.3 Bildgebende Diagnostik und Laborbefunde.....	4
2.4 Operation	5
2.5 Krankheitsverlauf	5
3. Pathologisch-anatomische Befunde	7
3.1 Material und Methoden	7
3.2 Makromorphologie	7
3.3 Mikromorphologie und Immunhistochemie.....	7
4. Anatomie und Tumorpathologie der Schilddrüse	12
4.1 Entwicklung, Anatomie und Histologie der Schilddrüse	12
4.2 Systematik und Klassifikation der Schilddrüsenneoplasien.....	13
4.3 Benigne Tumoren der Schilddrüse	18
4.3.1 Epitheliale Tumoren: Adenome	18
4.3.2 Nichtepitheliale Tumoren	19
4.4 Maligne Tumoren der Schilddrüse	20
4.4.1 Karzinome	20
4.4.2 Sarkome	35
4.4.3 Lymphome.....	35
4.4.4 Teratome	37
4.4.5 Metastasen.....	37
5. Sarkome	39
5.1 Grundlagen und Begriffsdefinition	39
5.2 Leiomyosarkome	42
6. Literaturübersicht über Leiomyosarkome der Schilddrüse.....	43
6.1 Definition.....	43
6.2 Epidemiologie	43
6.3 Ätiologie.....	45
6.4 Pathogenese	47

6.5	Spezielle Anamnese, klinische Symptomatik, diagnostische Befunde	50
6.6	Pathologie	51
6.6.1	Makroskopie	51
6.6.2	Lichtmikroskopische Zytologie und Histologie	52
6.6.3	Immunhistochemie	53
6.6.4	Ultrastrukturelle Untersuchungen	54
6.7	Therapie, klinische Verläufe, Überleben	55
7.	Sarkome der Schilddrüse anderer histologischer Differenzierung	57
8.	Differenzialdiagnostische Abgrenzung von Leiomyosarkomen zu anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse	59
9.	Der Fallbericht über ein Leiomyosarkom der Schilddrüse in Bezug zu Ergebnissen aus der Medizinliteratur	64
10.	Fazit für die Praxis	67
11.	Zusammenfassung	69
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ABB	Abbildung
AK	Antikörper
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CM	Zentimeter
DES	Desmin
DNA	Desoxyribonucleic acid
EMA	Epithelial membrane antigen
G	Gramm
GY	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Human immunodeficiency virus
HPF	High power field
KER	Cytokeratin
LCA	Leucocyte common antigen
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
ML	Milliliter
MSA	muscle spezific actin
pTNM	pathologische Klassifikation tumor, node, metastasis
SMA	smooth muscle actin
S 100	S 100 Protein
THY	Thyreoglobulin
VIM	Vimentin
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Zu den Erkrankungen der Schilddrüse zählt neben Funktionsstörungen und Entzündungen die vielfältige Gruppe von Neubildungen, die sich klinisch überwiegend als einzelner Knoten oder als knotige Parenchymveränderungen darstellen. Unter allen endokrinen Organen kommt es in der Schilddrüse am häufigsten zur Entwicklung von Neoplasien, bei denen es sich zumeist entsprechend dem histostrukturellen Bauplan der Schilddrüse um benigne oder maligne Tumoren mit epithelialer Differenzierung handelt. Von den ca. 1 % aller Malignome des Menschen ausmachenden Schilddrüsenkarzinomen müssen die nicht epithelialen malignen Tumoren der Schilddrüse abgegrenzt werden, die wegen ihres seltenen Auftretens nur begrenzt in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung über Tumorerkrankungen der Schilddrüse vorkommen. Neben den Lymphomen findet sich eine zweite Gruppe von malignen Tumoren in der Schilddrüse, die eine mesenchymale Zellliniendifferenzierung aufweisen und somit als Sarkome klassifiziert werden. Der Vielfalt verschiedener phänotypischer Differenzierungsformen von Sarkomen stehen die nicht immer eindeutige histogenetische Zuordnung und die absolut geringe Inzidenz dieser mesenchymal differenzierten Tumoren der Schilddrüse gegenüber.

Dieser Arbeit zugrunde liegt die Fallvorstellung einer 81-jährigen Patientin, die mit einer Schwellung in der Region der Schilddrüse zur Operation stationär in das Klinikum Osnabrück eingewiesen wurde.

Im Operationssitus präsentierte sich makroskopisch ein von der Schilddrüse ausgehender organüberschreitend invasiv wachsender Tumor, der nach dem durchgeführten präoperativen Staging bereits pulmonale Fernmetastasen gesetzt hatte. Die Operationspräparate zeigten das histologische Befundmuster eines malignen mesenchymalen Tumors mit immunhistochemischen Differenzierungsmerkmalen für ein Leiomyosarkom.

Um eine Einordnung der sehr seltenen Schilddrüsentumoren mit mesenchymaler Herkunft zu erhalten, sollen zunächst anatomische und funktionelle Grundlagen der Schilddrüse vorangestellt werden. In einer Übersicht werden dann Systematik und Pathologie von benignen und malignen Tumoren der Schilddrüse vorgestellt, um die Stellung der Sarkome der Schilddrüse in Bezug zu den dominierenden epithelialen Tumoren herauszuheben.

Ein vergleichbarer Tumor mit histologischen und immunhistochemischen Differenzierungsmerkmalen eines Leiomyosarkoms war nach Durchsicht des Registers maligner

Tumoren der Schilddrüse im Untersuchungsgut des Pathologischen Instituts des Klinikums Osnabrück bisher nicht vorgekommen. Ausgehend von einer sehr seltenen Tumorentität stellten sich Fragen nach Inzidenz, Diagnostik, Pathologie, Therapieoptionen und Prognosefaktoren von Leiomyosarkomen der Schilddrüse, in deren Bearbeitung die Hauptaufgabenstellung der vorgelegten Arbeit lag.

Die Ergebnisse der durchgeführten Medline-Recherche über die letzten 20 Jahre geben nach eingehaltenen Definitionsrichtlinien der WHO den Wissensstand über Leiomyosarkome der Schilddrüse wieder, der sich in der englischsprachigen Medizinliteratur auf Publikationen einzelner Fallvorstellungen von weltweit nur 13 Patienten beschränkt.

Histogenese und Differenzialdiagnose sind zwei Punkte von besonderem Interesse in der Pathologie der Leiomyosarkome der Schilddrüse, die von den Autoren in ihren Fallvorstellungen teils kontrovers diskutiert werden. In der Histogenese stellt sich die Frage der Herkunft der Leiomyosarkome, da im Bauplan der Schilddrüse mit Ausnahme der Blutgefäßwände kein glattmuskuläres Gewebe vorkommt. In der Differenzialdiagnose gilt es echte Leiomyosarkome von den anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse mit histologisch sarkomartigem Erscheinungsbild abzugrenzen. Hierzu werden charakteristische Merkmale der beiden Tumorentitäten vorgestellt und eine Wertung der Differenzialkriterien zur Unterscheidung der Leiomyosarkome von anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse vorgenommen.

Leiomyosarkome der Schilddrüse sind hoch maligne, früh metastasierende Tumoren mit entsprechend hohen Mortalitäts- und Letalitätsraten. Die Tumorbilogie verhält sich damit komplementär zu anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse, mit denen sie die ausgesprochen schlechte Krankheitsprognose teilen. Damit sind auch unter den begrenzten Therapieoptionen mit Operation und Chemotherapie keine abweichenden Krankheitsverläufe zu erwarten.

2. Fallbericht eines Leiomyosarkoms in der Schilddrüse

In der nachfolgenden Fallvorstellung wird über eine 81-jährige Patientin berichtet, die im Oktober 2005 von ihrem Hausarzt wegen einer symptomatischen Schwellung der mittleren Halsregion in das Klinikum Osnabrück eingewiesen wurde.

2.1 Anamnese

Die Patientin bemerkte selbst einen rasch wachsenden Knoten am vorderen Hals unterhalb des Kehlkopfes und eine Größenzunahme ihrer bekannten linksseitigen Struma. An Beschwerden wurden einhergehend mit dem wachsenden Knoten zunehmende Schluckstörungen und eine unter Belastung einsetzende Atemnot berichtet.

Es bestand eine Vorerkrankung der Schilddrüse mit multifokaler Autonomie in einer Struma nodosa II. Grades. Im September 2000 erfolgte eine Radiojodtherapie mit Ausschaltung der Autonomie durch eine effektive Herddosis von 87 Gy bei einem Zielvolumen von 130 ml Schilddrüsengewebe.

Als Begleiterkrankungen lagen eine kompensierte Herzinsuffizienz nach ausgeheilter Endocarditis mit Aortenstenose I. Grades und eine Mitralinsuffizienz II. Grades vor.

Anamnestisch waren keine malignen Tumorerkrankungen bekannt.

2.2 Klinische Befunde

Sichtbare Schwellung am Hals in der Regio thyroidealis. Isoliert tastbarer derber Knoten im Bereich des Lobus pyramidalis und vergrößerter, harter und kaum schluckverschieblicher linker Schilddrüsenlappen. Palpatorisch unauffälliger rechter Schilddrüsenlappen. An den zervikalen Stationen keine tastbaren Lymphknoten.

2.3 Bildgebende Diagnostik und Laborbefunde

Die Sonographie der Schilddrüse ergab einen 2,2 x 1,8 cm durchmessenden, echoarmen Knoten im Bereich des oberen Isthmus und eine randunscharfe echoarme Gewebeanneubildung von 5,2 x 4,8 cm im linken Schilddrüsenlappen.

Szintigraphisch Speicherminderung des Radionuklids im vergrößerten linken Schilddrüsenlappen und infolge der Radiojodtherapie inhomogenes Speichermuster im normal großen rechten Schilddrüsenlappen.

Die Röntgenübersichtsaufnahme der Thoraxorgane zeigte eine Verlagerung der Trachea in der Ebene des Jugulums nach rechts. In beiden Lungen zahlreiche, bis 4,7 cm durchmessende Rundherde.

Die Sonographie der Abdominalorgane ergab keine primären oder sekundären Tumorerde.

Die Schilddrüsenwerte T3, fT4 und TSH lagen sämtlich im normalem Referenzbereich. Es bestand eine leichte normozytäre Anämie. Tumormarker waren nicht bestimmt.

2.4 Operation

Operation am 21.10.2005 in Intubationsnarkose. Nach Durchtrennen der oberflächlichen Halsmuskulatur bereits makroskopischer Aspekt eines die Organgrenzen überschreitenden malignen Tumors mit knotiger Präsentation im Bereich des Ductus thyreoglossus und diffus infiltrierend wachsenden Tumoranteilen im linken Schilddrüsenlappen. Unter Erhalt der Epithelkörper und nach Neurolyse des tumorummauerten linken N. recurrens totale Thyreoidektomie unter Mitnahme der regionalen Lymphknoten. Es verbleibt nicht resektables parathyreoidales Tumorgewebe links mit Infiltration in die Wandschichten der V. jugularis interna und der A. carotis communis. Probeentnahmen aus beiden infiltrierten Blutgefäßen. Die Schnellschnittuntersuchungen erfolgen aus dem tumorbefallenen Ductus thyreoglossus und aus dem tumor durchsetzten linken Schilddrüsenlappen.

Am 25.10.2007 unter CT-Kontrolle interventionelle Stanzbiopsie aus einem großen Lungenrundherd links.

2.5 Krankheitsverlauf

Komplikationsfreier Verlauf in der Hospitalisationszeit bis zur Entlassung am 8. postoperativen Tag. Zwei Wochen nach der Operation ambulante Vorstellung in der Onkologischen Abteilung des Klinikums Osnabrück. Der Patientin wurden die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen des pulmonal metastasierten Tumors der Schilddrüse vorgetragen. Unterrichtung über die nur begrenzten Erfolgsaussichten von Therapie-

optionen mit palliativer Chemotherapie und Aufklärung über die schlechte Gesamtprognose der fortgeschrittenen, aggressiven Tumorerkrankung. Die Patientin entschied sich gegen jede Form weiterer Therapiemaßnahmen. Nachsorgeuntersuchungen wurden ebenso abgelehnt. Am 23.01.2006 verstarb die Patientin drei Monate nach der Operation an ihrem Tumorleiden.

3. Pathologisch-anatomische Befunde

3.1 Material und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten an den formalinfixierten und paraffineingebetteten Resektionspräparat der Schilddrüse und des parathyroidalen Weichgewebes mit darin liegenden Lymphknoten, aus kleinen Gewebeproben der linken Arteria carotis communis und der linken Vena jugularis interna und aus der Stanzbiopsie eines Lungenrundherdes. Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden die Schnittpräparate mit HE gefärbt. Die immunhistochemischen Untersuchungen erfolgten mit monoklonalen Markern der Firma DAKO, die in der Antigenreaktion gegen Pancytokeratin (MNF 116), Vimentin, Desmin, smooth muscle Actin und Myoepithelial/Schwann-cell (S-100) gerichtet sind. Zur Bestimmung der Wachstumsfraktion wurde der Marker Ki-67 eingesetzt, ein monoklonaler Antikörper, der nukleäre Proteine proliferierender Zellen, die sich nicht in der G₀-Phase des Zellzyklus befinden, erkennt. Alle immunhistologischen Untersuchungen erfolgten nach der APAAP-Methode (alkalische Phosphatase anti- alkalische Phosphatase). Die Visualisierung der alkalischen Phosphatase erfolgte mit einer modifizierten Neufuchsinmethode.

3.2 Makromorphologie

Das Thyreoidektomiepräparat hatte ein Gewicht von 193 g und Ausmessungen von 12,5 x 7 x 7 cm. Die Gewebearchitektur der Schilddrüse war makroskopisch durch den ausgedehnten Tumor kaum mehr erkennbar. Die Organgrenzen wurden von dem schilddrüsenfremden Gewebe überschritten mit Infiltration des parathyroidalen Kompartimentes. Auf den Schnittflächen zeigte sich in wirbelartiger Anordnung ein grau/weißes derbes Tumorgewebe.

3.3 Mikromorphologie und Immunhistochemie

Mikroskopisch fanden sich nur winzige Reste eines follikulär aufgebauten Parenchyms (Abb.1). Das histologische Bild war bestimmt von destruierenden Tumorzellverbänden, die zum Teil aus bizarr gestalteten Spindelzellen bestanden. Abschnittsweise war die Organkapsel von infiltrierenden Zellproliferationen überschritten. Nekrosen waren in den zentralen Anteilen des Tumors vorhanden. Die pleomorphen, hyperchromatischen

Zellkerne zeigten eine vermehrte Mitosetätigkeit. Alle untersuchten Lymphknoten waren mikroskopisch tumorfrei.

Die detaillierte immunhistologische Analyse zeigte eine negative Reaktion mit Markern gegen Panzytokeratin (Abb.2). Somit war ein sarkomatoid entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom nicht nachzuweisen. Die Marker gegen myogen differenziertes, mesenchymales Tumorgewebe (AK gegen exprimiertes Desmin und Aktin) ergaben dagegen hochpositive Reaktionen, welche die differentialdiagnostische Überlegung eines Leiomyosarkoms bestätigen konnte (Abb.3). Die Wachstumsfraktion des Sarkoms war mit 35% proliferations-aktiver Zellen hoch.

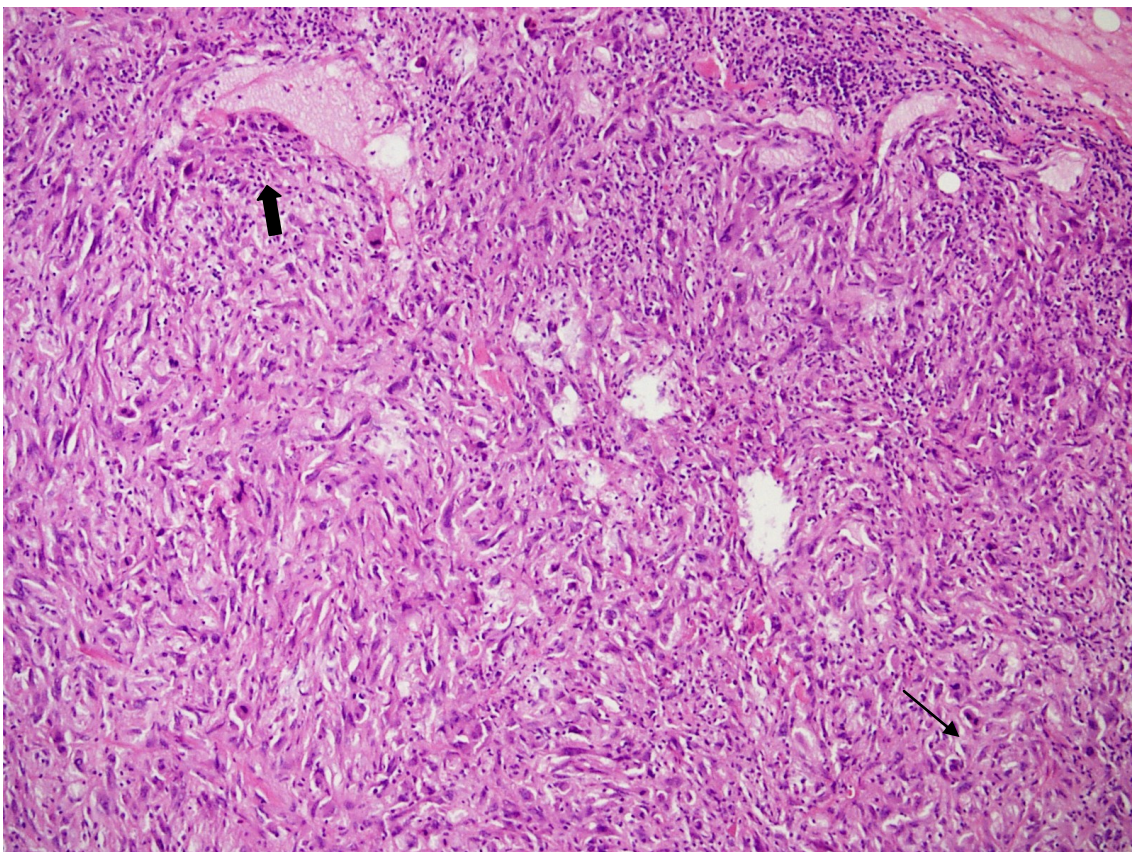


Abbildung 1 Leiomyosarkom der Schilddrüse

In der HE-Färbung in einer Übersichtsvergrößerung erkennbare Proliferation hochgradiger atypischer Spindelzellen mit meist zentralständigen pleomorphen Kernen. Häufig erhebliche strukturgestörte Mitosefiguren (Pfeilmarkierung). Nahezu vollständige Destruktion des Schilddrüsenparenchyms mit rudimentären Follikeln. (Pfeile Köpfe). HEx150

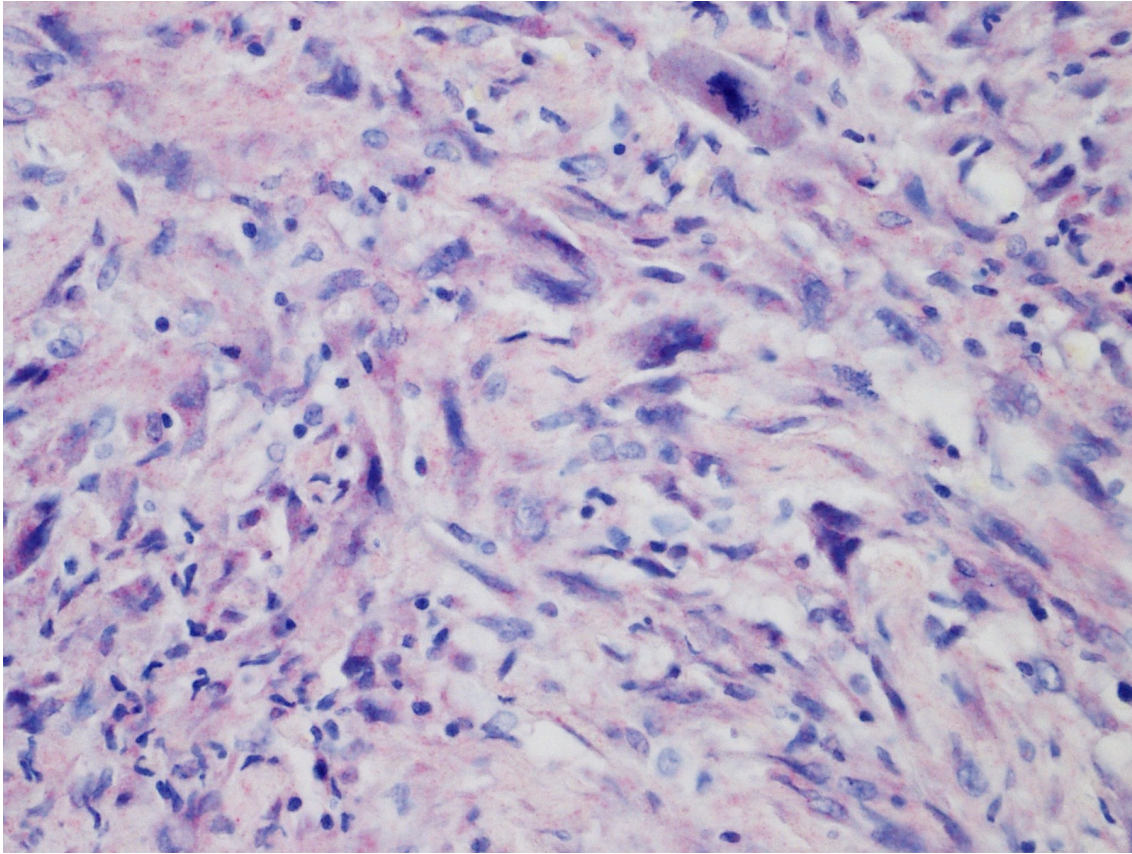


Abbildung 2 Leiomyosarkom der Schilddrüse

Die Tumorzellen zeigen keine positive Reaktion mit Antikörpern, die ein großes Spektrum von Cytokeratin-Subtypen erfassen (Pancytokeratin-Marker, CK MNF 116). Somit schied ein in der konventionellen Morphologie durchaus zu erwägendes sarcomatoid entdifferenziertes Karzinom aus! APAAP-Methode, 200X

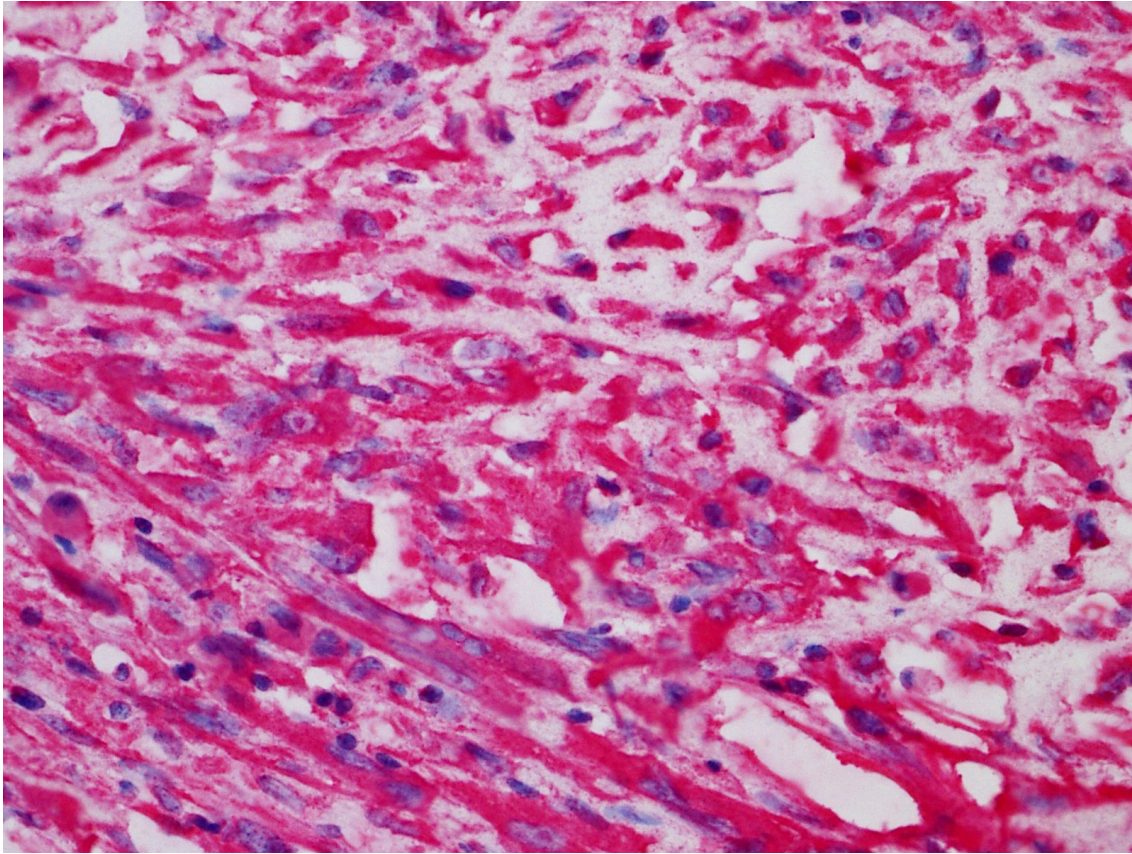


Abbildung 3 Leiomyosarkom der Schilddrüse

Positive Reaktion der Spindelzellen mit Antikörpern die gegen glatte Muskulatur gerichtet (hier am Beispiel der Reaktion mit Antikörpern gegen smooth muscle Actin) sind. Die positive Reaktion manifestiert sich in der intensiven Rotfärbung des Cytoplasmas der Tumorzelle. APAAP-Methode, 450X

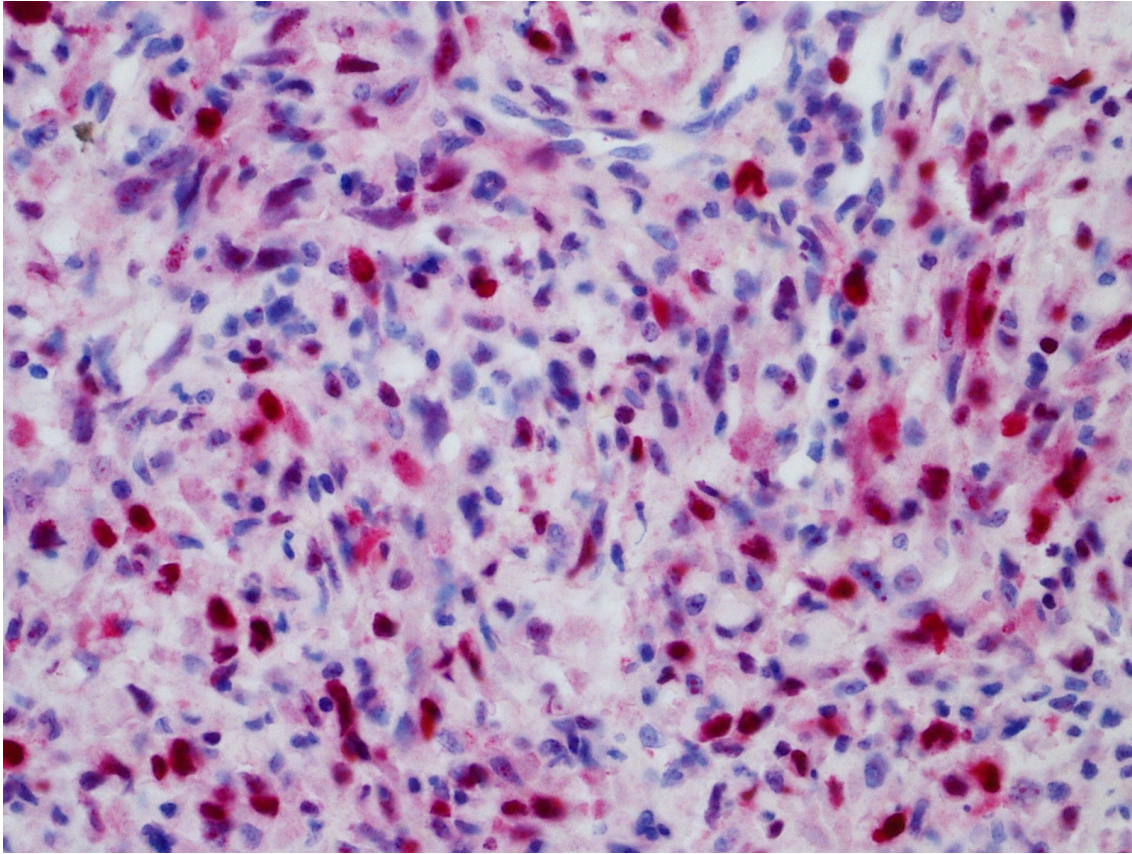


Abbildung 4 Leiomyosarkom der Schilddrüse

Der Einsatz von Antikörpern gegen ein nukleär lokalisiertes proliferationsassoziiertes Antigen zeigt in über 35 % eine positive Reaktion. Diese Tumorzellpopulation ist im Proliferationszyklus, also nicht in der G₀-Phase. APPAP, 550X

4. Anatomie und Tumorpathologie der Schilddrüse

4.1 Entwicklung, Anatomie und Histologie der Schilddrüse

Entwicklung

Die Organogenese der Schilddrüse setzt um den 17. Tag in der frühen Embryonalphase ein. Die Organanlage erfolgt aus dem Entoderm der Schlundtasche mit Bildung einer Epithelknospe in der Medianlinie im Bereich des späteren Foramen caecum linguae. In der weiteren Entwicklung kommt es zur caudalen Verlagerung der Organanlage. Nach abgeschlossenem Deszensus in der 7. Schwangerschaftswoche hat die Schilddrüse ihre endgültige anatomische Lage vor der Trachea erreicht. Zur ursprünglichen Region der frühen Organentwicklung persistiert zunächst als strangförmiger Gang der Ductus thyroglossus, der sich später zurückentwickelt und mit seinen caudalen Geweberesten den Lobus pyramidalis bildet. (20,71)

Anatomie

Die ausgereifte Schilddrüse liegt als schmetterlingsförmiges Organ vor und beidseits der Trachea in der vorderen unteren Halsregion. Sie besteht aus zwei Lappen, die über eine prätracheale Gewebebrücke, den Isthmus, miteinander verbunden sind. Die oberen Pole der Seitenlappen liegen dem Kehlkopf an und können bis zum Unterrand des Zungenbeins, die unteren Pole bis zum 5.-7. Trachealring reichen. Vom Isthmus ausgehend zieht nach cranial der unterschiedlich große Lobus pyramidalis. (20,41)

Bei Erwachsenen wiegt die Schilddrüse 20-50 g, im Alter nimmt das Organgewicht durch Parenchyminvolution wieder ab. Männer haben gegenüber Frauen ein höheres Durchschnittsgewicht der Schilddrüse. (21)

Histologie

Die Schilddrüse besteht histologisch aus lobulär angeordneten Follikeln endodermalen Ursprungs, den zum neuroendokrinen System zugeordneten C-Zellen, dem interzellulären Interstitium mit eingelagerten Nerven, Blut- und Lymphgefäßen und der bindegewebigen Organkapsel. (70)

Die etwa 35-50 µm großen Follikel setzen sich aus einem einschichtigen Epithel zu einer geschlossenen Einheit von kubischer Form zusammen. Das Follikelepithel besteht aus Thyreozyten, die abhängig von der funktionellen Aktivität eine variable hoch-

zylindrische oder abgeflachte Zellform haben können. Die Basalmembran trennt das Epithel von dem interfollikulären Interstitium, in dem hauptsächlich Lymphgefäße und ein engmaschiges Kapillarnetz liegen. Aus dem zirkulierenden Blut wird über die Basalmembran Jodid zur Biosynthese der Schilddrüsenhormone aufgenommen.

Im Follikellumen liegt das Kolloid, dessen wesentlicher Bestandteil das in den Thyrozyten synthetisierte Thyreoglobulin ist. Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein, das bei der Synthese der Schilddrüsenhormone eine Speicherfunktion übernimmt. Bei funktionellem Bedarf wird das Kolloid durch Endozytose aus dem Follikellumen erneut in die Epithelzellen aufgenommen. Dort erfolgt nach enzymatischer Zerlegung der Thyreoglobulinmoleküle die Abgabe von Thyroxin und Trijodthyronin über die Basalmembran in den Blutkreislauf. (21, 41, 71)

Zwischen und neben den Follikeln liegen einzeln oder in Gruppen die C-Zellen. Ihre Verteilung in der Schilddrüse ist infolge der Herkunft aus dem Ultimobranchialkörper ungleichmäßig, sie liegen überwiegend in den mediodorsalen Anteilen der Seitenlappen. In den nur ca. 0,1 % der epithelialen Zellen ausmachenden C-Zellen erfolgt die Synthese von Calcitonin, einem Hormon, das zusammen mit dem in der Nebenschilddrüse produzierten Parathormon den Kalziumstoffwechsel im Knochen reguliert. (20)

4.2 Systematik und Klassifikation der Schilddrüsenneoplasien

Allgemeine Vorbemerkungen zu Tumorklassifikationen

Die Definition des Begriffs Tumor umfasst im weiteren Sinne eine umschriebene Volumenzunahme eines Gewebes mit mehreren möglichen Ursachen. Die Bezeichnung Tumor bei einer Entzündung beschreibt zum Beispiel neben den Begriffen Calor (Überwärmung), Rubor (Rötung), Dolor (Schmerz) die Schwellung des betroffenen Gewebes in einem Organ oder einer Körperregion.

Der Begriff Tumor im engeren Sinne mit den Synonyma Geschwulst, Neubildung, Neoplasie oder Neoplasma dient der Bezeichnung von neugebildeter, abnormer Gewebemasse, die auf eine autonome, progressive, überschießende Proliferation körpereigener, entarteter Zellen zurückgeht. (46)

Die Klassifikation von Tumoren beruht im Wesentlichen auf einer Einteilung nach der geweblichen Herkunft und dem biologischen Verhalten.

Die gewebliche Herkunft lässt sich in zwei große Tumorgruppen mit Ursprung aus epithelialen oder mesenchymalen Geweben unterscheiden.

Mit der Einteilung der Dignität wird eine Unterscheidung des biologischen Verhaltens eines Tumors in gutartig (benigne) und bösartig (maligne) vorgenommen. (46)

Tabelle 1: Klinische Kriterien der Dignität von Tumoren (46)

	Benigner Tumor	Maligner Tumor
Wachstum	langsam (Jahre)	schnell (Wochen, Monate)
Begrenzung	scharf, häufig Kapsel	unscharf, zumeist ohne Kapsel
Ausbreitung	expansiv, verdrängend	invasiv, destruierend
Konsistenz	homogen	inhomogen (Nekrosen, Blutungen)
Bezug zu Nachbarstrukturen	verschieblich, Kompression, Druckatrophie	haftend, verwachsen, Invasion, Destruktion
Alter	betrifft auch junge Menschen	Inzidenz nimmt im Alter zu
Symptome	symptomarm	symptomreich
Therapie	chirurgische Entfernung	Chirurgie, Radio-/Chemotherapie
Verlauf	lang, zumeist nicht tödlich	kurz, oft tödlich
Metastasen	Rarität	häufig
Prognose	zumeist Heilung	ungewiss (Rezidive, Metastasen)

Neben der oben aufgeführten klinischen Einteilung ergibt sich die weitere differenziertere Beurteilung der Dignität eines Tumors erst über pathologisch-anatomische Kriterien, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind.

Tabelle 2: Pathologisch-anatomische Kriterien der Dignität von Tumoren (46)

	Benigner Tumor	Maligner Tumor
Kapsel	vorhanden	fehlt
Begrenzung	rund	häufig unscharf, strahlig
Schnittfläche	homogen	inhomogen (Nekrosen, Blutungen)
Zellgehalt	niedrig	hoch
Mitosen	fehlen	häufig, auch atypisch
Zellgröße/-form	einheitlich	unterschiedlich
Kerne	monomorph	polymorph
Kern-Plasma-Relation	regelmäßig	zugunsten des Kerns verschoben
Chromatin	Verteilung regelmäßig	unregelmäßig (Heterochromasie)
Nukleolen	regelmäßig	verklumpt, vergrößert
Zellatypien	fehlen	häufig
DNA-Gehalt	regelmäßig, euploid	vermehrt, aneuploid

Benigne Tumoren können aus epithelialen oder mesenchymalen Geweben entstehen, beiden Formen gemeinsam ist die große histologische Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe. Beispiel für ein aus Drüsenepithel hervorgegangener benigner Tumor ist das Adenom, aus mesenchymalem Fettgewebe kann sich als benigner Tumor das Lipom entwickeln. (46)

Maligne Tumoren mit epithelialer Herkunft werden als Karzinome bezeichnet, sie haben einen Anteil von ca. 90 % aller malignen Tumoren des Menschen. Maligne Tumore mit mesenchymaler Herkunft sind hauptsächlich Sarkome. (46)

In der folgenden Tabelle sind einige Karzinome und Sarkome nach ihrem Ursprungsgewebe teils mit unterschiedlichen Wachstumsformen aufgeführt.

Tabelle 3: Maligne epitheliale und mesenchymale Tumoren nach ihrem Ursprungsgewebe, teils mit unterschiedlichen Wachstumsformen aufgeführt (46)

Epithelialer Genese (Karzinome)

Adenokarzinom

- seröses Karzinom (Beispiel papilläres Ovarialkarzinom)
- Gallertkarzinom (Schleim intra- und extrazellulär)
- Zystadenokarzinom (Schleim innerhalb der Zysten)
- muzinöse Karzinome (exzessive Schleimbildung des Tumors)
- solide (Adeno-) Karzinome (einzelne Tumorzellen mit intravakuolärem Schleim)
- medulläre Karzinome (kaum Stroma)
- szirrhöse Karzinome (starke desmoplastische Stromareaktion)

Plattenepithelkarzinome (mit oder ohne Verhornung)

- verruköses Karzinom (hochdifferenziertes verhorntes Karzinom mit exophytisch-papillärem Wachstum)

Transitionalzellige Karzinome (Übergangsepithel-/Urothel-Karzinome)

- papilläre Karzinome (hochdifferenziert)
- solide Karzinome (wenig differenziert)

Mesenchymaler Genese (Sarkome)

Fibrosarkom

Malignes fibröses Histiozytom

Liposarkom

Leio-/Rhabdomyosarkom

Chondrosarkom

Osteosarkom

Hämangiosarkom

Andere maligne Tumoren mesenchymalen Ursprungs sind in unterschiedlichen Subformen die Leukämien und die Lymphome. (46)

Tumoren, die im Aufbau maligne epitheliale und mesenchymale Anteile haben, werden als Karzinosarkome bezeichnet. Sie kommen vor allem im inneren weiblichen Genitale vor, als Beispiel sei der maligne mesodermale Misch tumor des Corpus uteri genannt. (16,46)

Die malignen Tumoren weisen zum Teil erhebliche Unterschiede in ihrer biologischen Wertigkeit auf; mit steigendem Malignitätsgrad entfernen sich die Tumoren immer weiter von ihrem Herkunftsgewebe. Der Verlust an Gewebedifferenzierung findet sich histologisch in Kernatypien (Hyperchromasie, Polymorphie, Anisonukleose) und Veränderungen der Mitosen (Anzahl, atypische Mitosen). (46)

Eine nach histologischen und zytologischen Kriterien vorgenommene Einstufung des Malignitätsgrades eines Tumors wird als Graduierung bezeichnet.

Tabelle 4: Einteilung zur Graduierung maligner Tumoren (46)

G 1	hoch differenziert	(niedrig maligne)
G 2	mittelgradig differenziert	(mittelgradig maligne)
G 3	wenig differenziert	(hoch maligne)
G 4	völlig entdifferenziert/undifferenziert	anaplastisch

Klassifikation der Schilddrüsentumoren

Die systematische Einteilung von Tumoren der Schilddrüse hat eine entscheidende Bedeutung für die zur Behandlung einzusetzenden Therapiemodalitäten und für die Abschätzung der Prognose einer Tumorerkrankung. Die Anforderungen an eine sichere Diagnosestellung bei Neubildungen der Schilddrüse können nur über die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes erreicht werden. Die verschiedenen Tumorentitäten der Schilddrüse werden nach histologischen Kriterien eingeteilt, die im Wesentlichen auf dem Ursprungsgewebe und dem biologischen Verhalten des Tumors beruhen.

Tabelle 5: WHO-Klassifikation der Tumoren der Schilddrüse 2004 (53)**Epitheliale Tumoren***A. Benigne*

1. Follikuläres Adenom
2. Hyalinisierender trabekulärer Tumor

B. Maligne

Karzinome mit Follikelzellursprung

1. Papilläres Karzinom
2. Follikuläres Karzinom
3. Gering differenziertes Karzinom
4. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom

Karzinome anderen Ursprungs

5. Plattenepithelkarzinom
6. Mukoepidermoidkarzinom
7. Sklerosierendes Mukoepidermoidkarzinom mit Eosinophilie
8. Muzinöses Karzinom
9. Medulläres Karzinom
10. Gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom
11. Spindelzelltumor mit Thymus-ähnlicher Differenzierung
12. Karzinom mit Thymus-ähnlicher Differenzierung

Andere Schilddrüsentumoren

1. Teratom
2. Primäres Lymphom und Plasmozytom
3. Ektopisches Thymom
4. Angiosarkom
5. Tumoren der glatten Muskulatur
6. Periphere Nervenscheidentumoren
7. Paragangliom
8. Solitärer fibröser Tumor
9. Tumor der follikulären dendritischen Zellen
10. Langerhans-Zell-Histiozytose
11. Metastasen

In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde gegenüber der letzten Einteilung von 1988 das gering differenzierte Karzinom den vier klassischen Karzinomtypen (papilläres, follikuläres, medulläres und undifferenziertes Karzinom) hinzugefügt. Eine weitere Änderung betrifft sehr seltene Tumorentitäten epithelialer und mesenchymaler Herkunft, die neu in die Klassifikation aufgenommen wurden.

Bei den benignen und malignen Schilddrüsentumoren mit Follikelursprung gibt es über die WHO-Klassifikation hinaus zahlreiche Varianten, die nach Kriterien wie Tumorgöße, zytologischer Erscheinungsform oder Kombinationen von follikulären mit medullären oder gering differenzierten Karzinomformen unterschieden werden. (53)

4.3 Benigne Tumoren der Schilddrüse

Benigne Tumoren der Schilddrüse stellen sich morphologisch als Knoten mit glatter Oberfläche dar, die im Gegensatz zu den hyperplastischen Strumaknoten durch eine bindegewebige Kapsel vom umgebenden Schilddrüsengewebe abgegrenzt sind. Die intakte, nicht von Tumorverbänden durchbrochene Kapsel ist das wesentlich histologische Kriterium für die Benignität eines Tumors. Weitere histologische und biologische Merkmale für gutartige Dignität sind fehlende Gefäßeinbrüche, das Ausbleiben einer Metastasierung und die Rezidivfreiheit nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung. (52)

4.3.1 Epitheliale Tumoren: Adenome

Adenome sind die häufigsten Tumoren der Schilddrüse, sie lassen sich bei Sektionen mit Untersuchung der Schilddrüsen bis zu 20 %, in Operationspräparaten von hypofunktionellen Knoten bis zu 40 % nachweisen. Die Tumoren manifestieren sich bevorzugt bei Frauen im mittleren Lebensalter. Nach ihrer Herkunft von den Schilddrüsenfollikeln werden die Tumoren als follikuläre Adenome bezeichnet. Neben der klassischen Form gibt es eine Reihe von Adenomen mit unterschiedlichem histologischen Aufbau sowie eine Variante mit endokriner Aktivität.

Tabelle 6: Histologische Typen von Schilddrüsenadenomen (52)

Mikro-, normo- oder großfollikuläre Adenome

Trabekuläres Adenom

Hyalinisierendes trabekuläres Adenom

Oxyphiles Adenom

Hellzelliges Adenom

Siegelringzelliges Adenom

Spindelzelliges Adenom

Adenom mit Papillen

Adenom mit bizarren Kernen

Endokrin aktives (autonomes) Adenom

Makroskopisch ist das follikuläre Adenom ein gekapselter Tumor von fester Gewebekonsistenz mit meist heller Schnittfläche. Adenome erreichen Durchmesser bis über 10 cm. Mit zunehmender Größe finden sich häufiger regressive Veränderungen in Form von Nekrosen, Einblutungen, zystischen Umbauten und Verkalkungen. Histologisch unterscheiden sich die Adenome entsprechend den Differenzierungsstufen der pränatalen Schilddrüse in Tumoren mit variablem Gewebeaufbau. So finden sich Tumoren vom ausgereiften follikulären Adenom bis zu den unausgereiften trabekulär-mikrofollikulären Adenomen. In 2-5 % der umkapselten follikulären Adenome lassen sich malignomtypische zytologische Veränderungen nachweisen (hohe Zellularität, Kerngrößen-schwankungen, Mitosen), die eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinomen follikulären Ursprungs erfordern. Da auch bei diesen Tumoren als histologische Kriterien für Benignität eine intakte Kapsel und fehlende Gefäßeinbrüche vorliegen, werden sie biologisch den typischen Adenomen zugeordnet. (51, 52, 53)

4.3.2 Nichtepitheliale Tumoren

Im Gegensatz zu den am häufigsten in der Schilddrüse vorkommenden gutartigen Tumoren mit epithelialer Differenzierung treten nichtepitheliale Tumoren nur selten in der Schilddrüse auf. Histologisch leiten sich die nichtepithelialen Tumoren aus Geweben mesenchymalen Ursprunges ab.

Tabelle 7: Benigne Tumoren der Schilddrüse mit mesenchymaler Herkunft (52)

Hämangiome

Hämangioperizytome

Leiomyome

Solitärer fibröser Tumor

Paragangliome

Indikationen zur operativen Entfernung von benignen epithelialen und nichtepithelialen Tumoren der Schilddrüse können neben der definitiven histologischen Diagnose von knotigen Gewebeeränderungen auch Sekundärkomplikationen sein, die sich zum Beispiel in Form von Verlagerung oder Kompression angrenzender anatomischer Strukturen durch große Tumoren ergeben können.

4.4 Maligne Tumoren der Schilddrüse**4.4.1 Karzinome**

Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der endokrinen Organe, dennoch ist sein Auftreten selten und damit der Anteil an allen malignen epithelialen Tumoren gering. Dem gegenüber stehen die durch Entzündungen, Hyperplasien oder Tumoren entstandenen Knoten in der Schilddrüse, die in einer Häufigkeit von bis zu 50 % bei Autopsien und sonographischen Serienuntersuchungen nachzuweisen sind. Klinische Untersuchungsverfahren bieten bei der Vielzahl der knotigen Veränderungen in der Schilddrüse keine sicheren Dignitätskriterien, dieses gilt im Besonderen für die Abgrenzung von benignen Knoten zu den hochdifferenzierten Karzinomen mit follikulärem Ursprung. Nur die pathohistologische Untersuchung, gegebenenfalls unter Ergänzung von zytologischen und immunhistochemischen Verfahren, führt von der klinischen Differenzialdiagnose zur definitiven histologischen Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms. Die Karzinome werden, wie in der folgenden Tabelle aufgeführt, nach ihrem Ursprung und dem Grad der Differenzierung eingeteilt.

Tabelle 8: Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (50)**Karzinome mit Follikeldifferenzierung**

1. Differenzierte Karzinome
 - a) Papilläres Karzinom
Varianten
 - b) Follikuläres Karzinom
Minimal-invasives Karzinom
Grob-invasives Karzinom
2. Gering differenziertes Karzinom
3. Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

Karzinome mit C-Zelldifferenzierung

- Medulläres Karzinom
 - a) Familiär
 - b) Sporadisch
- Neoplastische C-Zelldifferenzierung
- Gemischte Follikelzell-C-Zelldifferenzierung

Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome

- Plattenepithelkarzinome
- Karzinome mit Thymus-Differenzierung
- Mukoepidermoidkarzinome
- Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilen
- Ductus-thyreoglossus-Karzinom

Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms**a) Inzidenz**

Die Inzidenzen von Schilddrüsenkarzinomen in Deutschland liegen bei 3,1 pro 100.000 bei Männern und 6,3 pro 100.000 bei Frauen. Damit liegen die Inzidenzraten wie in anderen Ländern Europas trotz geographischer Unterschiede bei Frauen etwa doppelt so hoch wie bei Männern. Schilddrüsenkarzinome machen ca. 1,0 % aller malignen Tumoren aus. (44, 50)

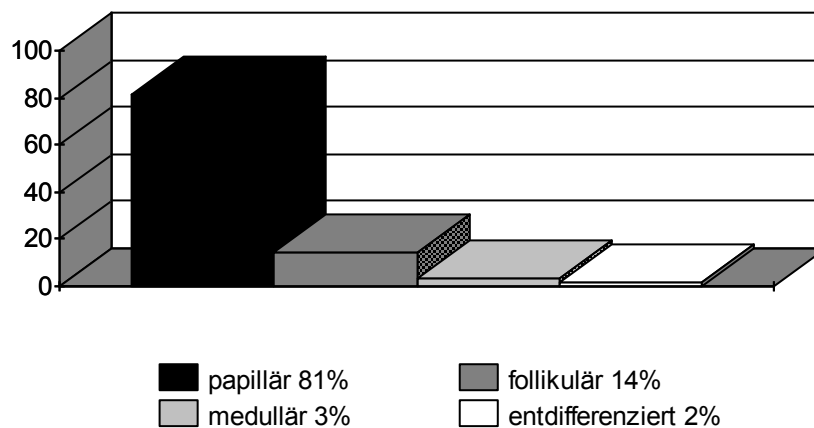
Das Schilddrüsenkarzinom tritt in allen Altersgruppen auf, das mittlere Erkrankungsalter von Frauen und Männern liegt bei ca. 55 Jahren. Frauen erkranken in der Altersgruppe zwischen 40 und 50 Jahren deutlich häufiger als Männer, hingegen besteht nur eine geringe Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei jungen und alten Menschen.

Die höchsten Inzidenzen liegen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, die niedrigsten unterhalb des 35. Lebensjahres. In der Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist das Schilddrüsenkarzinom ein relativ häufiger maligner Tumor. (44)

Schilddrüsenkarzinome verzeichnen in den letzten 30-40 Jahren weltweit zunehmende Inzidenzraten, in Deutschland wird (abgeleitet aus Krebsregistern der DDR und des Saarlandes im Zeitraum von 1970 bis 1990) von einer Verdoppelung der Inzidenz ausgegangen. (44)

Karzinome mit Ursprung aus Follikel­epithel bilden mit einem Anteil von bis zu 95 % die größte Gruppe aller Schilddrüsenkarzinome. Die beiden häufigsten Typen, das papilläre und follikuläre Karzinom, zeigen hinsichtlich ihres Vorkommens zum Teil erhebliche geographische Unterschiede.

USA
n = 4.862



Deutschland
n = 2.537

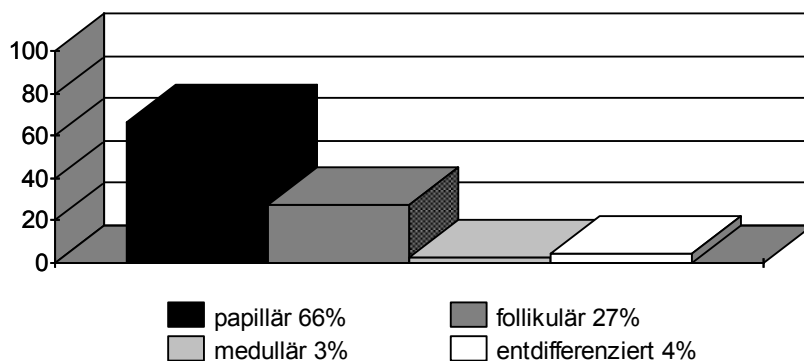
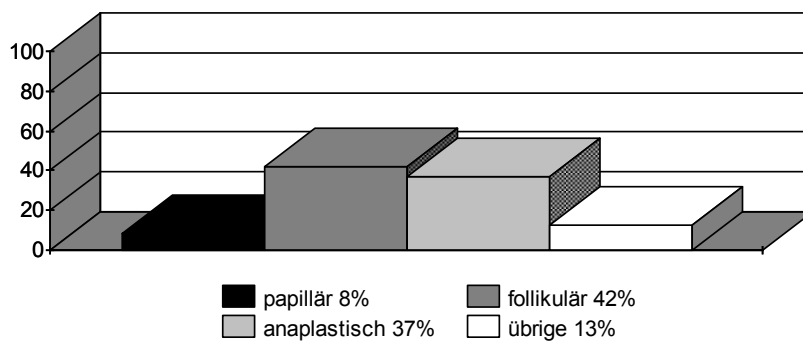


Abbildung 5: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach histologischen Typen in den USA und in Deutschland (Patient Care Evaluation Studies 1996) (18)

Als Ursache für die unterschiedliche geographische Verteilung der Schilddrüsenkarzinome mit follikulärem Ursprung konnten epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von papillären, follikulären und anaplastischen Karzinomtypen mit dem Grad der Jodversorgung einer Bevölkerung herstellen. In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung tritt bevorzugt das papilläre Karzinom auf, in endemischen Jodmangelregionen finden sich häufiger follikuläre und anaplastische Karzinome. (18) In der Schweiz konnte nach Einführung einer Jodprophylaxe mit jodiertem Speisesalz eine deutliche Verschiebung der Häufigkeit von entdifferenzierten Karzinomen zu den höher differenzierten papillären Karzinomen beobachtet werden. Damit kam es unter alimentärer Jodzufuhr neben der abnehmenden Inzidenz von Strumen zu einer gleichzeitigen Reduktion der Sterberate an Schilddrüsenkarzinomen. (18)

vor Einführung der Jodprophylaxe



nach Einführung der Jodprophylaxe

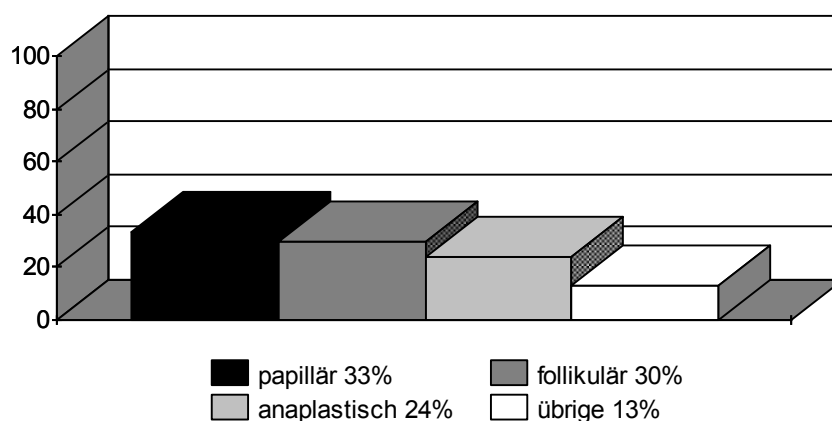


Abbildung 6 :Häufigkeit der verschiedenen Schilddrüsenkarzinomtypen in der Schweiz vor und nach Einführung der Jodprophylaxe (18)

b) Mortalität

Die Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms hängt in einem hohen Maße von dem Differenzierungsgrad der Karzinome ab. Da die Prognose für hochdifferenzierte Karzinome sehr gut ist, erfasst die Mortalitätsstatistik nur einen Teil der an Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten. Die Mortalität liegt weltweit bei Frauen zwischen 0,4 und 2,8 und bei Männern zwischen 0,2 und 2,8 pro 100.000. Damit hat das Schilddrüsenkarzinom einen Anteil von 0,2-0,3 % aller Krebstodesfälle. In Deutschland liegt die Mortalität ohne eindeutigen Geschlechterunterschied bei ca. 1,0 pro 100.000 Erkrankungen mit abnehmender Tendenz in den letzten drei Jahrzehnten. Ursachen für die rückläufige Mortalität liegen in der Verschiebung der niedrig oder entdifferenzierten Karzinome zu den weniger malignen hochdifferenzierten Karzinomtypen und in verbesserten Untersuchungs- und Therapieverfahren, die eine frühere Diagnose und eine den prognostischen Faktoren angepasste Behandlung ermöglichen. (18, 44)

c) Letalität

Entsprechend dem Differenzierungsgrad haben Patienten mit anaplastischen Karzinomen die schlechteste Prognose und damit die höchste Letalität aller Schilddrüsenkarzinome. Nach Diagnosestellung beträgt die Überlebenszeit der meisten Patienten mit anaplastischen Karzinomen weniger als ein Jahr. (34)

Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms

a) Genetik

Unter den von den C-Zellen ausgehenden medullären Schilddrüsenkarzinomen sind ca. 20-50 % genetisch determiniert. Es liegt ein autosomal-dominanter Erbgang mit nahezu 100 % Penetranz vor. Die medullären Karzinome können isoliert oder im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN-2A oder 2B-Syndrom) auftreten. Der Altersgipfel der familiären medullären Karzinome liegt bei 20-30 Jahren, sie können aber auch bereits deutlich früher im Kindesalter auftreten. Kinder in Familien mit nachgewiesener genetischer Mutation sollten daher bereits vor dem zu erwartenden Entstehen eines medullären Karzinoms thyreoidektomiert werden.

Während Schilddrüsenkarzinome mit follikulärem Ursprung mit einer familiären Häufung von 2-6 % auftreten können, sind für die Entstehung dieser Karzinomtypen keine genetischen Ursachen bekannt. (44, 52)

b) Ionisierende Strahlen

Die Strahlenexposition der menschlichen Schilddrüse ist eine seit Jahrzehnten bekannte, in zahlreichen epidemiologischen Studien bestätigte ätiologische Ursache von Schilddrüsenkarzinomen. Bei Strahlenbehandlungen im Halsbereich steigt bereits nach einer mittleren Schilddrüsendosis von 10 cGy das Risiko für die Entstehung von papillären Karzinomen. Bei Dosiswerten von über 15 Gy sinkt die Wahrscheinlichkeit wieder, da die strahlenbedingten schweren DNA-Schädigungen zu einem Verlust der Teilungsfähigkeit und damit zum Absterben der betroffenen Zellen führen. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen Strahlenexposition und Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms wird mit 10-30 Jahren angegeben, bei Exposition im frühen Kindesalter kann sie im Bereich von 5 Jahren liegen. Da die Schilddrüsen von Jugendlichen und Kindern eine höhere Strahlenempfindlichkeit haben, ist das Risiko, später an einem papillären Karzinom zu erkranken, etwa doppelt so hoch wie bei Erwachsenen. (44, 53)

c) Jodversorgung

Die Jodversorgung hat keinen direkten Einfluss auf die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in einer Bevölkerung und ist somit kein ätiologischer Faktor. Die Verteilung der histologischen Typen wird aber in erheblichem Maße von der Jodaufnahme bestimmt. Bei ausreichender Jodzufuhr nimmt der Anteil der anaplastischen und follikulären Karzinome ab, demgegenüber steht die Zunahme der höher differenzierten papillären Karzinome. (44)

Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms

Karzinome mit Follikeldifferenzierung

1. Differenzierte Karzinome

Zu den differenzierten Karzinomen gehören die vom Follikelepithel ausgehenden papillären und follikulären Karzinome, die gegenüber den gering und entdifferenzierten Karzinomen die günstigere Prognose mit höherer Lebenserwartung haben. Beide Karzinomtypen und deren Varianten haben zum Teil ein sehr unterschiedliches biologisches Verhalten, das sich bei den Metastasierungswegen und im Grad der Malignität innerhalb einer histologischen Tumorgruppe zeigt.

Immunhistochemisch exprimieren die differenzierten Schilddrüsenkarzinome Thyroglobulin.

a) Papilläres Karzinom

Vom Follikelepithel ausgehender Tumor mit papillärem und follikulärem Aufbau. Die diagnostische Einordnung erfolgt über Kernmerkmale der Tumorzellen. Das Vorkommen von papillären Strukturen in einem Tumor ohne charakteristische Kernveränderungen ist für die Diagnose eines papillären Karzinoms nicht ausreichend. Rein follikulär aufgebaute Tumoren werden auch ohne papilläre Formationen bei entsprechenden Kerncharakteristika als papilläre Karzinome klassifiziert.

Makroskopisch findet sich zumeist ein solitärer nicht umkapselter Tumor mit grauweißer Schnittfläche. Die meisten papillären Karzinome liegen intrathyreoidal, nur 10-20 % überschreiten die Schilddrüsenkapsel. (51)

Mikroskopisch zeigen sich papilläre Tumorstrukturen bestehend aus einem baumartig angeordneten fibrovaskulären und hyalinen Stroma, das von Tumorzellen überkleidet ist. (45) Follikuläre Anteile bilden unreife trabekuläre Formationen oder Komponenten von hochdifferenzierten neoplastischen Follikeln. Zytologisch sind die Tumorzellen von rundlicher bis spindelförmiger Gestalt. In dem hellen Zytoplasma liegen die für das papilläre Karzinom charakteristischen, teils dachziegelartig übereinander gelagerten Milchglaskerne, die ultrastrukturell durch Zytoplasmeeinstülpung zustande kommen. Im Stroma finden sich häufig kleine, 5-100 nm messende Psammomkörper. (46, 50, 51, 53)

Neben der klassischen Form des papillären Karzinoms lassen sich mehrere klinisch relevante Subtypen unterscheiden.

Tabelle 9: Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms (50)

Papilläres Mikrokarzinom

Gekapseltes papilläres Karzinom

Follikulär aufgebautes papilläres Karzinom (Lindsay-Tumor)

Diffus sklerosierendes Karzinom

Oxyphile Variante

Großzellige Variante

Kolumnärzellige Variante

Papilläre Mikrokarzinome sind zumeist Zufallsbefunde, sie kommen mit regionalen Unterschieden in bis zu 30 % im Operations- und Sektionsgut vor. Die Tumorgöße darf definitionsgemäß nicht größer als 1 cm sein.

Das gekapselte papilläre Karzinom hat bei typischen zellulären und biologischen Merkmalen des malignen Tumors eine dem follikulären Adenom ähnliche vollständige Tumorkapsel.

Die follikuläre Variante ist trotz fehlender papillärer Strukturen nach zytologischen Kernmerkmalen und biologischem Verhalten den papillären Karzinomen zugeordnet.

Das diffus sklerosierende Karzinom breitet sich infiltrierend oder multizentrisch in beiden Schilddrüsenlappen aus.

Bei der oxyphilen Variante ist der Tumor komplett aus papillären Formationen aufgebaut, definitionsgemäß finden sich aber keine typischen Milchglaskerne.

Die großzellige Variante zeigt häufig eine invasive, extrathyreoidale Ausbreitung mit Gefäßeinbrüchen.

Die kolumnärzellige Variante bevorzugt das männliche Geschlecht. Der Tumor kann gekapselt oder diffus wachsend vorkommen. Häufiger Übergang in gering differenzierte Karzinome.

Die Tumorausbreitung von papillären Karzinomen erfolgt bevorzugt lymphogen in die regionalen Hals-Lymphknoten. Bei Diagnosestellung finden sich in Abhängigkeit vom Tumortyp bereits bei 25-84 % der Patienten Lymphknotenmetastasen. Gefäßeinbrüche in Venen und damit eine hämatogene Metastasierung sind selten, sie finden sich bei den invasiven Tumorformen erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. (50)

Klinisch zeigt sich das papilläre Karzinom zumeist als schmerzloser, nicht verschiebbarer Schilddrüsenknoten. Erstes Symptom bei kleinen Tumoren mit frühzeitiger lymphogener Ausbreitung können die metastatisch vergrößerten Halslymphknoten sein. (45)

Die Prognose der papillären Karzinome wird hauptsächlich von dem histologischen Typ und damit verbunden dem Grad der Tumorinvasion in Blutgefäße bestimmt. Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 80 %. Vollständig gekapselte Tumoren und Mikrokarzinome haben eine nahezu 100%ige Langzeitüberlebensrate. Prognostisch ungünstig sind die grob invasiven Varianten mit 10-Jahres-Überlebensraten von ca. 55 %. (50)

Patienten mit einem papillären Karzinom sind primär chirurgisch zu behandeln mit kompletter Thyreoidektomie und zervikaler Lymphadenektomie. Anschließend sollte eine Radiojodtherapie zur Ablation von möglichem Resttumorgewebe im Operations-

gebiet oder von weiter entfernten Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. (45, 52)

b) Follikuläres Karzinom

Als follikuläre Karzinome werden Schilddrüsentumoren bezeichnet, die bei follikulärer Differenzierung keine papillär gestalteten Strukturen oder Kernmerkmale des papillären Karzinoms aufweisen. Der Gewebeaufbau ähnelt beim follikulären Typ der ausgereiften Schilddrüse, der trabekuläre Typ imitiert Gewebeformen der sich entwickelnden Schilddrüse. Malignitätskriterien sind der Kapseldurchbruch und die Gefäßinvasion.

Follikuläre Karzinome lassen sich bereits makroskopisch in zwei Tumortypen mit unterschiedlicher morphologischer Form unterscheiden.

Das gekapselte, minimal-invasive Karzinom stellt sich als glatt begrenzter, durchschnittlich 4 cm großer Knoten dar. Die Abgrenzung des hoch differenzierten Tumors zu einem Adenom kann unter Umständen erst histologisch über vorhandene Kapselinfiltrationen und Invasion in Blutgefäße erfolgen.

Das grob-invasive Karzinom ist bereits makroskopisch als unscharfer, grau-weißer Tumor mit diffuser Gewebeeinfiltration zu erkennen.

Mikroskopisch finden sich in Abhängigkeit von der Gewebeausreifung hauptsächlich unterschiedlich große kolloidhaltige Follikel, teils können auch follikuläre, trabekuläre und solide Gewebemuster nebeneinander vorkommen. Die Tumorzellen zeigen eine nur mäßige Pleomorphie, die Anzahl der Mitosen ist gering. Für die histologische Diagnose eines follikulären Karzinoms müssen Kapseldurchbruch und Gefäßinvasion vorhanden sein; liegen sie in größerer Anzahl vor, ist der Tumor bereits als grob-invasiv zu klassifizieren. (45, 50, 52)

Die follikulären Karzinome metastasieren hämatogen, bevorzugt in Lungen, Skelettsystem und Gehirn. Fernmetastasen kommen in ca. 10 % bei den minimal-invasiven und in ca. 80 % bei den grob-invasiven Karzinomen vor. Die lymphogene Tumorausbreitung ist seltener.

Klinisches Symptom ist der langsam wachsende Schilddrüsenknoten, bei fortgeschrittenen invasiv wachsenden Tumoren die Schwellung und Verhärtung eines oder beider infiltrierter Schilddrüsenlappen.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren des follikulären Karzinoms liegen in der Unterscheidung minimal/grob-invasive Tumorform, der Ausbreitung in die regionalen Lymphknoten und der hämatogenen Metastasierung. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt beim minimal-invasiven Karzinom ca. 90 %, beim grob-invasiven Karzinom ca. 30-50 %.

Die Therapie des follikulären Karzinoms besteht wie bei dem papillären Karzinom in der Thyreoidektomie mit Entfernung der regionalen Lymphknoten und einer nachfolgenden Radiojodablation. (45, 50, 52)

2. Gering differenziertes Karzinom

Das gering differenzierte Karzinom ist ein hoch maligner, häufig letaler Tumortyp mit Follikelzellursprung, der morphologisch und biologisch zwischen dem differenzierten und dem anaplastischen Karzinom steht.

Die größte Anzahl der Tumoren entwickelt sich offensichtlich aus höher differenzierten Karzinomen; so finden sich im Aufbau differenzierte papilläre oder follikuläre Strukturen neben den in unterschiedlichem Ausmaß vorhandenen gering differenzierten Tumoranteilen.

Makroskopisch liegt meist ein unscharf begrenzter grau-weißer Tumor vor. Mikroskopisch zeigen sich neben den differenzierten papillären oder follikulären Strukturmustern unterschiedlich große Zellverbände, die eine Ähnlichkeit zu dem insulären Aufbau von Karzinoiden haben. Immunhistochemisch ist wenigstens fokal Thyreoglobulin nachweisbar.

Klinisch handelt es sich um aggressiv wachsende Tumoren mit häufig initialer Metastasierung in Lungen und Skelettsystem.

Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 25-35 %. Die Therapie ist primär chirurgisch mit Thyreoidektomie und regionaler Lymphadenektomie. Nach der Operation sollte ergänzend eine Radiojodtherapie durchgeführt werden. (50, 52)

3. Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

Selten vorkommender hoch maligner undifferenzierter Tumor, der sich meist in einer lange bestehenden Knotenstruma entwickelt. Anaplastische Karzinome werden unabhängig vom geringen Differenzierungsgrad und der fehlenden Expression von Thyreoglobulin den Tumoren mit Follikelzellursprung zugeordnet.

Makroskopisch ist die Schilddrüse von einem grau-weißen Tumor mit Nekrosen und Einblutungen durchsetzt. Zum Zeitpunkt der Operation besteht im Regelfall bereits eine Kapselüberschreitung mit lokaler Infiltration der Halsweichteile.

Mikroskopisch finden sich überwiegend polymorphe Zellverbände mit hohen Raten an Mitosen. Typisch sind ausgedehnte Nekrosen und Einblutungen. Spindelzellen kommen häufig in soliden Tumorabschnitten vor, bei anderen Formen finden sich Riesenzellen und kleine Zellen in wechselnden Proportionen. Die polymorphen Zellen weisen bei einigen Tumoren deutliche Dissoziationen auf, histologisch können diese Tumoranteile dann wie Sarkome erscheinen. (50,53,54)

Immunhistochemisch ist Zytokeratin am Paraffinmaterial nach Antigen-Demaskierung bei ca. 60 %, Vimentin hingegen bei nahezu allen Tumoren nachzuweisen. Ist der Nachweis von epithelialen Tumoranteilen durch Exprimierung von Zytokeratin erbracht, liegt auch bei positivem Nachweis von Vimentin ein anaplastisches Karzinom vor. Die Bezeichnung Karzinosarkom ist bei diesen Tumoren nicht mehr anzuwenden. (45, 50, 52)

Anaplastische Karzinome metastasieren früh, hämatogen zumeist in Lungen, Skelettsystem und Gehirn. Metastasen können auch im Herz und in den Nebennieren auftreten.

Die Prognose der anaplastischen Karzinome ist ausgesprochen schlecht, die meisten Patienten versterben innerhalb eines Jahres, die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei unter 10 %. Therapiemaßnahmen wie Operation und Strahlenbehandlung können den letalen Krankheitsverlauf zumeist nicht mehr beeinflussen. (52)

Karzinome mit C-Zelldifferenzierung

Medulläres Karzinom

Maligner Tumor der Schilddrüse mit C-Zelldifferenzierung, der sich in den meisten Fällen aus C-Zellen neuroektodermalen Ursprunges entwickelt, vermutlich zu einem kleineren Anteil, aber auch direkt aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen hervorgeht.

Medulläre Karzinome lassen sich in zwei Gruppen einteilen: in die häufigere, nicht genetisch determinierte sporadische Form und eine genetisch determinierte familiäre Form, auf die etwa 20-50 % aller Tumoren entfallen. Die hereditären Karzinome treten

autosomal-dominant vererbt isoliert oder im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) auf.

Tabelle 10: Medulläres Schilddrüsenkarzinom im MEN 2A- und 2B-Syndrom (51)

MEN 2A	C-Zellhyperplasie / medulläres Schilddrüsenkarzinom Nebennierenmarkhyperplasie / Phäochromozytom Nebenschilddrüsenhyperplasie
MEN 2B	C-Zellhyperplasie / medulläres Schilddrüsenkarzinom Nebennierenmarkhyperplasie / Phäochromozytom Schleimhaut-Neurome Gastrointestinale Ganglionneuromatose Café-au-lait-Flecken Skelettdeformationen

Makroskopisch findet sich bei der sporadischen Form überwiegend ein solider Knoten von variabler Größe, häufig ohne Kapselbegrenzung mit einer grau-weißen oder grau-braunen Schnittfläche. Die familiären Formen sind zumeist multifokal als unterschiedlich große, unscharf begrenzte grau-weiße Tumorknoten in beiden Schilddrüsenlappen entwickelt.

Mikroskopisch sind die medullären Karzinome aus strangförmigen und medullären Zellformationen aufgebaut, die von hyalinen Stromabändern durchzogen werden. Zytologisch sind die Tumorzellen relativ monomorph mit polygonalen oder spindeligen Formen. In 60-70 % produzieren die Tumoren endokrines Amyloid. (29)

Medulläre Karzinome treten in unterschiedlichen histologischen Typen auf, neben den klassischen spindelzelligen und polygonalen Formen gibt es mehrere Subtypen mit unterschiedlichem histologischen Aufbau und verschiedenen Typen von Tumorzellen. Wegen ihrer großen histomorphologischen Heterogenität werden bei der Diagnostik medullärer Karzinome zur Differenzierung und Abgrenzung gegenüber Karzinomen anderen Ursprungs immunhistochemische Untersuchungen eingesetzt. In Kombination von Kalzitinin- und Chromogranin-A-Antikörpern lassen sich nahezu alle C-Zell-differenzierten Karzinome erfassen. Der Tumormarker CEA findet sich zumeist bei den geringer differenzierten Tumoren. Der Nachweis von Amyloid ist für die Diagnose eines medullären Karzinoms nicht ausreichend. (45, 50, 52)

Physiologische und neoplastische C-Zell-Hyperplasie

Die neoplastische C-Zell-Hyperplasie beruht auf einem genetischen Defekt, bei dem sich die betroffenen C-Zellen zunächst über eine einfache Hyperplasie zur fokalen, später nodulären Form der Hyperplasie entwickeln. Der Übergang in ein invasives C-Zell-Karzinom tritt morphologisch nach Durchbrechen der Follikel-Basalmembran auf.

Die neoplastische C-Zell-Hyperplasie ist daher als Präkanzerose der familiären Form des medullären Karzinoms anzusehen.

Die physiologische C-Zell-Hyperplasie kann bei Entzündungen, Hyperkalzämien oder bei anderen Ursachen auftreten. Genetische Defekte liegen nicht vor, es besteht kein gemeinsames Vorkommen mit medullären Karzinomen. (45, 50, 52)

Das medulläre Karzinom ist ein langsam wachsender Tumor, der bereits initial bei 60 % der Patienten Metastasen in die regionären und mediastinalen Lymphknoten gesetzt hat. Hämatogene Metastasen finden sich in der Leber und in den Lungen.

Medulläre Karzinome haben gegenüber den gering- oder undifferenzierten Karzinomen mit follikulärem Ursprung eine relativ gute Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 85 %. In der Geschlechterverteilung besteht bei Männern mit 74 % gegenüber Frauen mit 92 % eine deutlich geringere Überlebensrate. (50, 52)

Die Therapie besteht in der Thyreoidektomie und Lymphadenektomie.

Medulläre Karzinome speichern kein Radiojod. (45, 50)

Gemischte Karzinome vom medullären und Follikelzelltyp

Karzinome mit histologischen und immunhistologischen Merkmalen der Follikelzell-differenzierung und der C-Zelldifferenzierung sind sehr seltene Tumoren. Häufiger ist das Nebeneinander von Tumoren unterschiedlicher Herkunft, die in der Schilddrüse, aber auch als Lymphknotenmetastasen gemeinsam auftreten können. (45)

Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome

Die seltenen primären Schilddrüsenkarzinome sind Tumoren, die sich von ihrem Ursprung, ihrer Differenzierung und der Inzidenz von den Karzinomen mit follikulärer oder C-Zelldifferenzierung unterscheiden.

1. Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome gelten als absolute Rarität. Abzugrenzen sind Plattenepithelkarzinome, die aus der Umgebung in die Schilddrüse einwachsen. Die Tumoren sind histologisch relativ hoch differenziert, dennoch ist die Prognose ähnlich den undifferenzierten Karzinomen schlecht. (52)

2. Tumoren mit Thymus- oder thymusähnlicher Schlundtaschen-Differenzierung

Zu dieser Tumorgruppe gehören der epitheliale Spindelzelltumor mit thymusartiger Differenzierung und das Karzinom mit thymusartiger Differenzierung. Der zuletzt genannte Tumor entspricht dem lymphoepithelialen Karzinom des Nasopharynx. (52)

3. Mukoepidermoides Karzinom

Tumor mit Ursprung aus Resten des Ultimobranchialkörpers, der sich biologisch wie ein papilläres Karzinom verhält. Mukoepidermoide Karzinome metastasieren häufig in die regionären Halslymphknoten. (52)

4. Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilen

Das sehr seltene Karzinom findet sich in Schilddrüsen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis. Dort geht es aus metaplastischem Plattenepithel hervor. Betroffen sind ausschließlich erwachsene Frauen. (52)

5. Ductus-thyreoglossus-Karzinom

Karzinom des Ductus thyreoglossus, überwiegend vom Differenzierungstyp eines papillären Karzinoms. Follikuläre Karzinome oder anaplastische Karzinome kommen seltener, medulläre Karzinome überhaupt nicht vor. Die zystischen Tumoren liegen median im Verlauf des Ductus thyreoglossus zwischen dem Foramen caecum und dem Schilddrüsenisthmus. Bei Operationen wird der Tumor in einem Block mit Anteilen des Ductus thyreoglossus und dem Zungenbein entfernt. Die Prognose entspricht dem jeweiligen histologischen Tumortyp. (52)

Neben dem histologischen Typ der Karzinome sind lokale Tumorgröße, das Vorliegen von organüberschreitendem Tumorwachstum sowie Wege und Lokalisation einer Metastasierung entscheidend für die Auswahl der Therapieverfahren, für klinische Verlaufsbeurteilungen und zur Abschätzung der Prognose von Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 11: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 5. Auflage, 1997 (52)

- pT1: Tumor \leq 1cm, beschränkt auf die Schilddrüse
- pT2: Tumor $>$ 1cm und \leq 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
- pT3: Tumor $>$ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
- pT4: Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel unabhängig von der Tumorgroße
 - a) solitärer Tumor
 - b) multifokaler Tumor, wobei der größte Tumorherd die pT-Klassifikation bestimmt
- pN0: Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- pN1: Regionale Lymphknotenmetastasen
 - PN1a: Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten
 - PN1b: Metastasen in bilateralen, medianen, kontralateralen oder mediastinalen Lymphknoten
- pM0: Keine Fernmetastasen
- pM1: Fernmetastasen

Nach den Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin erfolgten 2002 einige Änderungen und Modifikationen der Tumor-Kategorisierung, um klinische Parameter wie Tumorgroße und organüberschreitendes Tumorstadium differenzierter wiedergeben zu können.

Tabelle 12: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 6. Auflage, 2002 (53)

- pT1a Tumor \leq 1cm, auf die Schilddrüse beschränkt
- pT1b Tumor, 1 bis \leq 2cm, auf die Schilddrüse beschränkt
- pT2 Tumor $>$ 2cm und \leq 4cm, beschränkt auf die Schilddrüse
- pT3a Tumor $>$ 4cm, beschränkt auf die Schilddrüse
- pT3b Alle differenzierten/gering differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum in den M. sternocleidomastoideus und/oder das perithyreoidale Weichgewebe
- pT4a Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
- pT4b Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis
- pT4a(1) (nur anaplastisches Karzinom) Tumor (jeder Größe) auf die Schilddrüse begrenzt
- pT4b(1) (nur anaplastisches Karzinom) Tumor (jeder Größe), der über die Schilddrüsenkapsel hinauswächst

Multifokale Karzinome aller histologischen Typen werden als (m) gekennzeichnet, der größte Tumor bestimmt die pT-Kategorie, z. B. pT2 (m).

Alle anaplastischen/undifferenzierten Karzinome sind pT4; intrathyreoidale anaplastische Karzinome werden als chirurgisch resezierbar angesehen, extrathyreoidale anaplastische Karzinome als chirurgisch nichtresezierbar.

4.4.2 Sarkome

Bei den sehr selten in der Schilddrüse auftretenden Sarkomen handelt es sich überwiegend um hoch maligne Tumoren mit zumeist schlechter Prognose.

Epidemiologie, Klinik und Pathologie der verschiedenen Sarkome der Schilddrüse werden in der Diskussion zum Fallbericht – Leiomyosarkom in der Schilddrüse – zusammenfassend dargestellt.

4.4.3 Lymphome

Lymphome gehören zu den nichtepithelialen malignen Tumoren der Schilddrüse. Sie lassen sich unterscheiden in die primären malignen Lymphome der Schilddrüse und in den extranodalen Befall der Schilddrüse bei generalisierten Lymphomen. Der Morbus Hodgkin beteiligt nur in extremen Ausnahmefällen die Schilddrüse.

Maligne primäre Lymphome vom MALT-Typ

Im geweblichen Aufbau der Schilddrüse findet sich primär kein lymphatisches Gewebe. Nach einer Hashimoto-Thyreoiditis kommt es in der Schilddrüse zur Bildung von lymphatischem Gewebe, das eine hohe Ähnlichkeit zu Mukosa-assoziiertem lymphatischem Gewebe (MALT) zeigt. Das lymphatische Gewebe setzt sich aus B-Zell-Follikeln, Infiltraten des Epithels durch B-Zellen und Anteilen mit Plasmazelldifferenzierung zusammen. Aus diesem erworbenem MALT können sich die verschiedenen Formen der niedrig malignen B-Zell-Lymphome entwickeln, die alle einen ähnlichen klinischen und biologischen Verlauf nehmen. Die hoch malignen Lymphome gehen ebenfalls vom MALT aus, zum Teil entstehen sie bei längeren Krankheitsverläufen durch Zunahme des Malignitätsgrades aus niedrig malignen B-Zell-Lymphomen. (53)

Das primäre maligne Schilddrüsenlymphom kann in allen Altersgruppen auftreten, eine Zunahme der Inzidenz stellt sich aber erst bei Patienten mit einem Lebensalter von über

50 Jahren ein. Frauen sind wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis häufiger betroffen als Männer. Bei etwa 1,4 % der an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankten Patienten kommt es in der Folgezeit zur Entwicklung eines malignen Schilddrüsenlymphoms. (51, 53)

Niedrig maligne Lymphome zeigen anfangs nur geringe Symptome und werden daher in diesem Stadium selten klinisch auffällig. Demgegenüber wird bei hoch malignen Lymphomen wegen des raschen Wachstums der befallenen Schilddrüse und Symptomen wie Heiserkeit und Schluckstörungen frühzeitig die Diagnose eines malignen Tumors gestellt, der differenzialdiagnostisch von gering differenzierten und anaplastischen Karzinomen abgegrenzt werden muss.

Makroskopisch sind in der Schilddrüse einzelne Knoten oder eine diffuse Lymphominfiltration zu finden, mit einer grau-weißen bis rosafarbenen Schnittfläche. (51)

Mikroskopisch findet sich beim niedrig malignen Lymphom eine Infiltration der Epithelzellen unter Einbeziehung der Schilddrüsenfollikel durch Zentrozyten-ähnliche Zellen, die zur Bildung lymphoepithelialer Strukturen führt. Kommt es zur Bildung reaktiver Lymphfollikel, liegt ein follikuläres Lymphom vor. Bei den hoch malignen Lymphomen ersetzen Tumorzellen mit Zentroblasten- oder Immunoblasten-Differenzierung das Schilddrüsenewebe. Reaktive Lymphfollikel oder Plasmazelldifferenzierung kommen nicht vor. (51)

Bei lichtmikroskopisch nicht eindeutiger Abgrenzung der Lymphome vom MALT-Typ gegenüber kleinzelligen anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen kann der zusätzliche Einsatz der Immunhistochemie mit positiver Reaktion für LCA die Diagnose eines Lymphoms sichern. (33, 51)

Verlaufsstudien zu Patienten mit primären niedrig malignen Lymphomen liegen nicht vor, prognostisch wird von längerem erkrankungsfreiem Überleben nach Thyreoidektomie berichtet. Hoch maligne Lymphome der Schilddrüse bieten wie alle hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphome wirksamere Behandlungsmöglichkeiten mit Strahlen- und Chemotherapie, sodass für diese Patienten eine deutliche bessere Prognose besteht. (24, 51)

Generalisierte Lymphome mit Befall der Schilddrüse

Bei ca. 10-20 % aller generalisiert auftretenden Lymphome und Leukämien findet sich ein Tumorbefall der Schilddrüse.

Für Therapie, klinischen Verlauf und Prognose sind neben dem Ausmaß des Befalls von Lymphknotenstationen und Organen die Einteilung in niedrig maligne oder hoch maligne Lymphome und die histopathologische Differenzierung der Lymphome innerhalb der Malignitätsgruppen von entscheidender Bedeutung. (24, 51, 53)

Hodgkin-Lymphome der Schilddrüse

Das Auftreten von Hodgkin-Lymphomen innerhalb der Schilddrüse gilt als Rarität. In der Fachliteratur wird nur von einzelnen Kasuistiken berichtet. (51, 53)

Primäres Plasmozytom der Schilddrüse

Primäre Plasmozytome der Schilddrüse sind extrem selten, sie finden sich wie die malignen Lymphome vom MALT-Typ in Schilddrüsen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis. Immunhistochemisch lässt sich für die Diagnose Plasmozytom der Nachweis von Monoklonalität der neoplastischen Plasmazellen erbringen. (51, 53)

4.4.4 Teratome

Teratome sind sehr seltene Tumoren der Schilddrüse. Neben den bereits überwiegend bei Neugeborenen vorhandenen Teratomen der Kinder mit klinisch benignen Verläufen handelt es sich bei den im Erwachsenenalter auftretenden Teratomen der Schilddrüse zumeist um maligne Tumoren. Der histologische Nachweis von unreifem Gewebe mit neuraler Differenzierung grenzt den Tumor differenzialdiagnostisch zu anaplastischen Karzinomen ab. (51)

4.4.5 Metastasen

Bei malignen Tumoren epithelialer oder mesenchymaler Herkunft kommt es nach Autopsiestudien in 2-17 % zu metastatischen Absiedlungen in der Schilddrüse. (54) Am häufigsten metastasieren Karzinome der Lunge, der Mamma, der Nieren und des Gastrointestinaltraktes, aber auch maligne Melanome in die Schilddrüse.

Tabelle 13: Herkunft und Histologie von 25 Schilddrüsen-Metastasen (54)

Primärtumor	Histologie	(n)	n %
Niere	Nierenzell-Karzinom	8	32 %
Lunge		7	28 %
	kleinzelliges Karzinom	(4)	
	Plattenepithel-Karzinom	(2)	
	Adenokarzinom	(1)	
Mamma		5	20 %
	invasiv-duktales Karzinom	(4)	
	invasiv-lobuläres Karzinom	(1)	
Haut	malignes Melanom	2	8 %
Ovar	endometroides Adenokarzinom	1	4 %
Hoden	embryonales Karzinom	1	4 %
Weichgewebe	synoviales Sarkom	1	4 %
		25	100 %

Histologisch kann bei Metastasen hellzelliger Nierenzellkarzinome die Abgrenzung zu hellzelligen primären Schilddrüsenkarzinomen, bei Metastasen kleinzellig-anaplastischer Karzinome der Lunge die Unterscheidung zu malignen Lymphomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen erschwert sein. In diesen Fällen wird mit Einsatz von immunhistochemischen Untersuchungen eine Differenzierung in primäre oder sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse ermöglicht. (51, 53)

Neben der hämatogenen Metastasierung können auch maligne Tumoren der Halsregion wie z.B. das Larynxkarzinom per continuitatem in die Schilddrüse einwachsen. (51, 53)

5. Sarkome

5.1 Grundlagen und Begriffsdefinition

Der menschliche Organismus setzt sich aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Gewebearten zusammen, die sich in der embryonalen Entwicklung aus drei Ursprungsgeweben – dem Ektoderm, dem Entoderm und dem Mesoderm – differenzieren. Von dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm, leitet sich das als Mesenchym bezeichnete pluripotente Stützgewebe des Embryos ab, aus dem sich unter anderem der Stütz- und Bewegungsapparat, das nicht-epitheliale Weichgewebe und das Blut- und Lymphgefäßsystem entwickeln. Im ausgereiften Zustand werden diese Gewebetypen daher auch mesenchymale Gewebe genannt. (17, 33)

Maligne Tumoren, die aus mesenchymalem Gewebe entstehen, werden mehrheitlich als Sarkome bezeichnet. Ausgenommen sind die Malignome des hämatopoetischen und des lymphatischen Systems, die in eigenen Tumorgruppen zusammengefasst werden.

Sarkome lassen sich in drei Gruppen unterteilen: die vom Mesenchym ausgehenden Tumoren des Skelettsystems, die mesenchymalen und neuroektodermalen Weichgewebstumoren und die Tumoren der mesenchymalen Gewebearhänge in parenchymatösen Organen. (17, 72)

Sarkome des Skelettsystems

Im Skelett treten maligne Tumoren mit mesenchymalem Ursprung als Osteosarkome und Chondrosarkome auf.

Das hoch maligne Ewing-Sarkom differenziert sich wie auch der maligne periphere neuroektodermale Tumor abweichend aus neuroektodermalen Vorläuferzellen, wird aber wegen des mesenchymalen Gewebemusters und dem biologischem Verhalten zu den Sarkomen des Stützapparates gezählt. (72)

Sarkome des Weichgewebes

Das Weichgewebe ist definiert als nicht epitheliales, extraskellettales Gewebe mit Ausnahme des retikuloendothelialen Systems, des Gliagewebes und des anhängenden Gewebes verschiedener parenchymatöser Organe. (17)

Zu den mesenchymal differenzierten Weichgeweben zählen das Muskel-, Fett- und fibröse Bindegewebe und die dazugehörigen Gefäße.

Maligne Tumoren des mesenchymalen Weichgewebes werden als Weichgewebssarkome bezeichnet. Als Übersetzung aus dem englischen Sprachraum wird für Soft-tissue tumors auch der entsprechende Begriff Weichgewebstumor benutzt.

Den Weichgewebssarkomen zugerechnet werden die Malignome seröser Häute und die vom ektodermalen Ursprungsgewebe hergeleiteten malignen Tumoren des Hüllgewebes peripherer Nerven. (17)

Die malignen Weichgewebstumoren bilden eine große, heterogene Tumorgruppe, die sich histogenetisch mehrheitlich von mesenchymalen Stammzellen ableitet, deren Klassifikation aber unabhängig von der Herkunft nach Merkmalen phänotypischer Differenzierung erfolgt.

Die histomorphologische Einteilung wird von den vielfältigen Differenzierungsmustern geprägt, die sich in über 150 Typen und Subtypen von malignen Weichgewebstumoren zeigen. (17)

Die WHO klassifiziert maligne Weichgewebstumoren in 15 klinisch bedeutenden Gruppen und Untergruppen.

Tabelle 14: WHO-Klassifikation maligner Weichgewebstumoren (17)

1. Bindegewebige Tumoren
 - Fibrosarkom
2. Fibrohistiozytäre Tumoren
 - Malignes fibröses Histiozytom
3. Lipomatöse Tumoren
 - Liposarkom
4. Glattmuskuläre Tumoren
 - Leiomyosarkom
 - Epitheloides Leiomyosarkom
5. Skelettmuskuläre Tumoren
 - Rhabdomyosarkom
6. Endotheliale Tumoren
 - Angiosarkom
 - Lymphangiosarkom
7. Perivaskuläre Tumoren
 - Malignes Hämangiosarkom
 - Maligner Glomustumor
8. Synoviale Tumoren
 - Maligner tendosynovialer Riesenzelltumor
9. Mesotheliale Tumoren
 - Maligner solitärer fibröser Tumor der Pleura und des Peritoneums
 - Diffuses Mesotheliom

10. Neurale Tumoren
 - Maligner peripherer Nervenscheidentumor
 - Maligner Granularzelltumor
 - Klarzellsarkom
 - Malignes melanozytäres Schwannom
 - Neuroblastom
 - Ganglioneuroblastom
 - Neuroepitheliom (peripherer neuroektodermaler Tumor)
11. Paraganglionäre Tumoren
 - Malignes Paragangliom
12. Chondromatöse und ossäre Tumoren der Weichteile
 - Extraskellettales Chondrosarkom
 - Extraskellettales Osteosarkom
13. Mesenchymale Tumoren mit pluripotenter Differenzierung
 - Malignes Mesenchymom
14. Verschiedenartige Tumoren
 - Alveoläres Weichteilsarkom
 - Epitheloides Sarkom
 - Extraskellettales Ewing-Sarkom
 - Synovialsarkom
 - Maligner Rhabdoidtumor
 - Desmoplastischer kleinzelliger Tumor
15. Unklassifizierbare Tumoren

Sarkome der parenchymatösen Organe

Sarkome, die sich primär in parenchymatösen Organen entwickeln, differenzieren sich aus mesenchymalem Binde- und Stützgewebe und aus Muskelgewebe. Das interstitielle Bindegewebe der Organe wird als Stroma bezeichnet, es verbindet die spezifischen Parenchymanteile in einem Organ und dient somit neben Aufgaben für Abwehr- und Regenerationsvorgänge hauptsächlich dem Stoffaustausch in epithelialen Zellverbänden. Im Stroma verlaufen Nerven, Blutgefäße und Lymphgefäße eines Organs.

Glattes Muskelgewebe kommt in mehreren Organen vor. Im Uterus besteht das Myometrium aus glatter Muskulatur, im Verdauungstrakt bildet das glatte Muskelgewebe den größten Teil der Wände aller Hohlorgane. (33)

5.2 Leiomyosarkome

Leiomyosarkome des Weichgewebes

Leiomyosarkome des Weichgewebes sind selten auftretende maligne Tumoren mesenchymalen Ursprungs, die zytologisch und histomorphologisch Differenzierungsmerkmale von glatter Muskulatur aufweisen. Leiomyosarkome werden gemäß ihrer Lokalisation in Untergruppen zusammengefasst, da die Tumorlokalisation in der klinischen Therapie und Prognose einen höheren Stellenwert als die alleinige histologische Typisierung des Tumors einnimmt. (3, 4, 19, 22, 49)

Tabelle 15: Einteilung der Lokalisation von Leiomyosarkomen des Weichgewebes (Reihenfolge in abnehmender Häufigkeit) (17)

Leiomyosarkome

- des Retroperitoneal- und Abdominalraums
- der Halsregion
- der Dermis und Subkutis
- mit Ausgang von den Gefäßwänden
- des tief gelegenen peripheren Weichgewebes

Die Leiomyosarkome des Retroperitonealraums werden wegen ihrer anatomischen Lage abgesehen von Zufallsbefunden häufig erst bei einer beträchtlichen Größe durch die damit verbundene sekundäre Tumorsymptomatik diagnostiziert.

Leiomyosarkome in parenchymatösen Organen

In parenchymatösen Organen korreliert die Inzidenz für das Auftreten eines Leiomyosarkoms mit dem Anteil an glatter Muskulatur, die sich nach dem anatomischen Bauplan in den verschiedenen Organen befindet.

Eine Prädominanz besteht daher im Verdauungstrakt für die Hohlorgane mit glattmuskulären Wänden, hier kommen die Leiomyosarkome vor allem im Ösophagus und im Rektum vor. (2, 56)

Im Corpus uteri ist das Leiomyosarkom der häufigste maligne nicht-epitheliale Tumor. (16, 61) Die uterinen Leiomyosarkome leiten sich von mesenchymalen Vorläuferzellen der glatten Muskulatur ab, selten können sie sich durch Differenzierungsverlust aus benignen Leiomyomen entwickeln. (16)

6. Literaturübersicht über Leiomyosarkome der Schilddrüse

Das Auftreten maligner Tumoren in der Schilddrüse wird fast ausschließlich von Karzinomen bestimmt, die wegen ihrer relativen Häufigkeit primär im Fokus des wissenschaftlichen Interesses stehen. Malignome nicht-epithelialer Herkunft bilden dagegen eine Gruppe sehr seltener Tumoren der Schilddrüse, zu der auch das sporadisch auftretende, extrem seltene Leiomyosarkom gezählt wird. In der medizinischen Literatur stellt diese Tumorentität eine Rarität dar, über die nur in Form von wenigen Fallbeschreibungen berichtet wurde. Nach der durchgeführten Medline-Recherche sind weltweit im Zeitraum von 1980 bis 2010 weniger als 20 Fälle von Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse in der Fachliteratur publiziert. (12, 23, 25, 29, 30, 35, 40, 59, 60, 64, 68)

6.1 Definition

In der Schilddrüse entstandener, maligner Tumor mit anzunehmender mesenchymaler Herkunft und Differenzierungsmerkmalen glatter Muskulatur. (47)

Nach der WHO-Klassifikation ist die Diagnose von Sarkomen der Schilddrüse und damit auch des Leiomyosarkoms der Schilddrüse nur dann zu stellen, wenn in allen Tumoranteilen unter Anwendung histopathologischer, immunhistochemischer und gegebenenfalls elektronenmikroskopischer Untersuchungen eine ursprüngliche, mesenchymale Differenzierung vorliegt und sich definitiv keine Merkmale eines epithelialen Phänotyps nachweisen lassen. (47)

6.2 Epidemiologie

Unter den malignen Tumoren der Schilddrüse beschränkt sich die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Leiomyosarkom auf wenige Fallberichte, epidemiologische Studien liegen wegen des seltenen Auftretens dieser Tumorentität nicht vor. Bei Anwendung der strikten Definition der WHO erfüllen von den weltweit englischsprachig publizierten Fällen nur 13 Patienten die Kriterien für die Diagnose eines Leiomyosarkoms.

Tabelle 16: Alter und Geschlechtsverteilung von 13 Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse (12, 23, 25, 30, 35, 40, 59, 60, 64, 68)

Fall	Alter	Geschlecht	Literatur
Fall 1	82	Männlich	(30)
Fall 2	58	Weiblich	(40)
Fall 3	54	Weiblich	(12)
Fall 4	72	Weiblich	(23)
Fall 5	66	Weiblich	(59)
Fall 6	90	Weiblich	(64)
Fall 7	64	Weiblich	(60)
Fall 8	45	Männlich	(60)
Fall 9	68	Männlich	(60)
Fall 10	83	Männlich	(60)
Fall 11	83	Weiblich	(25)
Fall 12	65	Weiblich	(68)
Fall 13	63	Weiblich	(35)

Alle Leiomyosarkome in der Schilddrüse traten bei Patienten ab der fünften Lebensdekade auf, die Tumoren entstehen daher offensichtlich erst im höheren Lebensalter. Bei der geringen Anzahl von Fällen liegt eine Präferenz für das weibliche Geschlecht vor.

Epidemiologische Daten über Sarkome der Kopf- und Halsregion wurden in einer retrospektiven Arbeit von Tran et al. 1992 in *Cancer* veröffentlicht. Ausgewertet wurden Krankheitsdaten von 164 Patienten, die sich von 1955 bis 1988 an der Universität von Kalifornien, Los Angeles einer Behandlung unterzogen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Einteilung der Patienten nach histologischem Tumortyp und nach Lokalisation der Tumoren. Die Schilddrüse wurde der Halsregion zugeordnet, eine pathologisch-anatomische Unterklassifikation der Sarkome in dieser anatomischen Region erfolgte nicht.

Tabelle 17: Verteilung von 164 Patienten mit Sarkomen der Kopf und Halsregion nach Lokalisation und histologischem Typ (62)

Histologic type	Skin	Sinuses	Aerodigestiv tract	Neck	Orbit	Larynx	Total
Osteosarcoma		6	8		1		15
Chondrosarcoma		8	4	1		3	16
Angiosarcoma	22	2	2				26
Hämangiosarcoma		1			1	1	3
Fibrosarcoma	4	8	4	3	1		20
Dermatofibrosarcoma	10	1		2			13
Leiomyosarcoma	2	2	3	3			10
Liposarcoma			2	3	1		7
Malignant fibrous histiosarcoma	3	3					6
Myosarcoma				1			1
Malignant schwannoma	1	1	1	2	1		6
Neurofibrosarcoma	4	1	3	2			10
Rhabdomyosarcoma		7	3	1	1		12
Synovialsarcoma		1	1				2
Unclassified sarcoma	1	5	5	4		3	18
Total	48	46	36	21	6	7	164

Aus dieser Arbeit geht unabhängig von der nicht näher angegebenen histopathologischen Untersuchungsmethodik und der teils nicht mehr aktuellen Klassifikation hervor, dass Tumoren mit mesenchymalem Ursprung in der Halsregion insgesamt sehr selten auftraten und Leiomyosarkome nur etwa 6 % aller in der Studie vertretenen histologischen Typen von Sarkomen an Kopf und Hals ausmachten.

6.3 Ätiologie

In den Fallberichten über Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse werden von den Autoren keine Angaben zu einer möglichen Ätiologie der Tumorgenese gegeben oder ätiologische Faktoren im Rahmen der Kenntnisse über die Entstehung maligner mesenchymaler Tumoren diskutiert.

Im Gegensatz zu einigen Karzinomen, bei denen die Ätiologie für die Transformation von ausdifferenzierten Zellen in einen malignen epithelialen Tumor mit hoher Korrelation gesichert ist (Beispiel: inhalatives Zigarettenrauchen für die Entstehung des Bronchialkarzinoms), ist bei den zumeist sporadisch auftretenden Sarkomen kein ver-

gleichbarer spezifischer Faktor in der Ätiologie dieser nicht-epithelialen Tumorgruppe bekannt. Dennoch konnten bei einigen Patienten prädisponierende Faktoren für die Entstehung der Sarkome gefunden werden. (9, 65)

Tabelle 18: Prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Sarkomen (9)

Prädisponierende Faktoren

1. Genetische Disposition:
 - Gardner-Syndrom
 - Li-Fraumeni-Syndrom
 - Morbus von Recklinghausen
 - Werner-Syndrom
 - Hereditäres Retinoblastom
2. Immundefizit:
 - HIV-Infektion
 - Immunsuppression nach Organtransplantation
 - Kongenitales T-Zell-Immundefizit
3. Ionisierende Strahlen
4. Chemische Noxen
5. Trauma
6. Lymphödem

Von den aufgeführten Faktoren ist die Wirkung der ionisierenden Strahlung von größtem Interesse, da die Schilddrüse strahlenbiologisch zu den empfindlichen Organen gehört. Die Induktion von malignen epithelialen Tumoren in der Schilddrüse durch eine Strahlenexposition ist seit langem bekannt. (43) Ebenso ist es wissenschaftlich unstrittig, dass ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Sarkoms in den Körperregionen besteht, die einer erhöhten oder mehrfachen Strahlenexposition ausgesetzt waren. (10, 27)

In einer von Sichel et al. 1996 veröffentlichten Fallvorstellung wird von einem 70-jährigen Mann mit einem Fibrosarkom der Schilddrüse berichtet, der 1986 in der Zeit des Reaktorunfalls von Tschernobyl in einer Region mit höchstem radioaktivem Fallout gelebt hat. Die Autoren stellen bei diesem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Beziehung zwischen der durch Jodination erfolgten Konzentration von radioaktiven Jodisotopen in der Schilddrüse und dem nach einem Intervall von sechs Jahren aufgetretenen Fibrosarkom der Schilddrüse her. (55)

In einer anderen Arbeit werden zwei Patienten mit Leiomyosarkomen der Kopf- und Halsregion vorgestellt, bei denen in der Vergangenheit zur Behandlung maligner Tumoren eine Strahlenbehandlung erfolgte. (14)

Der erste Patient entwickelte 17 Jahre nach Radiotherapie eines Retinoblastoms des rechten Auges einen Tumor in der Wange. Der zweite Patient erhielt eine adjuvante Radiotherapie nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms, in diesem Fall bildete sich nach einem Intervall von 11 Jahren ein kleiner Knoten im mittleren Abschnitt des Musculus sternocleidomastoideus links, der operativ entfernt wurde. Beide Tumoren zeigten die für Leiomyosarkome charakteristischen histologischen und immunhistochemischen Differenzierungsmerkmale von glatter Muskulatur.

In der Diskussion beider Fälle wurden das Auftreten der Sarkome in den ehemaligen Bestrahlungsfeldern und die Entwicklung der Tumoren mehr als 10 Jahre nach durchgeführter Strahlentherapie als sichere Kriterien für die strahleninduzierte Tumorentstehung angesehen. (14)

Merimsky et al. (2002) führten ausgehend von der Beobachtung, dass bei einem Teil ihrer wegen Sarkomen behandelten Patienten Funktionsstörungen der Schilddrüse vorlagen, eine retrospektive Auswertung von Patientendaten mit der Fragestellung einer Beziehung zwischen Sarkomen und Schilddrüsenerkrankungen durch. Von 375 Patienten mit Sarkomen des Weichgewebes und 235 Patienten mit Sarkomen der Knochen lagen bei 28 Patienten (4,6 %) Erkrankungen der Schilddrüse in Form von Hyperthyreose, Thyreoiditis oder Karzinomen vor. Endokrine Funktionsstörungen der Schilddrüse mit langjährig bestehender Hyperthyreose könnten nach Meinung der Autoren möglicherweise einen Kofaktor in der Tumorentstehung von Sarkomen darstellen. (37)

6.4 Pathogenese

Zum Verständnis der Pathogenese von Sarkomen der Schilddrüse sind einige generelle Überlegungen anzustellen:

1. Die Schilddrüse hat wie jedes andere Organ ein interstitielles Gewebe mesenchymaler Herkunft, das als Stroma bezeichnet wird.
2. Im Stroma kann es wie im epitheliale Gewebe der Schilddrüse zu malignen Transformationen kommen.

3. Die entstandenen Sarkome der Schilddrüse unterscheiden sich phänotypisch nicht von denen in anderen Organen oder im Weichgewebe auftretenden Tumoren mesenchymalen Ursprungs.

In der Literatur wird die Entstehung der Leiomyosarkome der Schilddrüse zum Teil uneinheitlich dargestellt, es finden sich mehrere Modelle, die als mögliche Pathogenese der Tumoren angeführt werden.

Das in wesentlichen Grundzügen von Katenkamp (26, 27, 28) erarbeitete und mehrheitlich anerkannte Konzept der Tumorentstehung von Sarkomen aus einer undifferenzierten mesenchymalen Stammzelle geht davon aus, dass die Typisierung der Sarkome unabhängig von der geweblichen Herkunft erst durch die zelluläre Differenzierung entsprechend dem imitierten, phänotypischen Gewebemuster erfolgt. (26, 27, 28) Unter dieser Vorstellung wird die Klassifizierung der malignen Tumoren des Weichgewebes nach der zellulären Differenzierung unabhängig davon, aus welcher Vorläuferzelle die tatsächliche Entwicklung erfolgt, vorgenommen. Für die Mehrzahl der Weichgeweb-sarkome besteht überdies die Annahme, dass sich die Tumoren von undifferenzierten mesenchymalen Stammzellen ableiten und somit keine typenspezifische Herkunft haben.

Die Mehrzahl der Autoren, die über Leiomyosarkome der Schilddrüse berichten, geht dagegen von einer Tumorentstehung hergeleitet von glatten Muskelzellen oder von deren Vorläuferzellen aus. (30, 40, 60, 64) Im Gegensatz zum Modell der Tumorentstehung aus undifferenzierten mesenchymalen Stammzellen wird eine typenspezifische Pathogenese für die Leiomyosarkome der Schilddrüse angenommen. In der Schilddrüse findet sich glatte Muskulatur nur in den Blutgefäßen, sodass daraus folgend der Ursprung der Tumorentwicklung in den glattmuskulären Anteilen der Gefäßwand im Stroma oder in der Organkapsel gesehen wird. Thompson et al. beschreiben in einem Fall den lichtmikroskopischen Befund eines mittelgroßen Gefäßlumens im Tumorzentrum mit neoplastischen Zellen auf der äußeren Gefäßwand, das den originären Entstehungsort des Leiomyosarkoms darstellen könnte. Unter der Annahme, dass die Leiomyosarkome der Schilddrüse von glatten Muskelzellen der Gefäßwand ausgehen, rechnet Thompson diese Tumoren der Klassifikation der Leiomyosarkome des Weichgewebes und nicht den Leiomyosarkomen parenchymatösen Organen zu. (60)

In einer von Cetty et al. 1993 in *Pathology* veröffentlichten Kasuistik wird über eine Patientin mit einem malignen Tumor der Schilddrüse berichtet, der nach immun-

histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen als primäres Leiomyosarkom klassifiziert wurde. In allen untersuchten Gewebeproben fanden sich keine Differenzierungsmerkmale eines malignen epithelialen Tumors. In der Diskussion zur Pathogenese gehen die Autoren zunächst auf die histologische Heterogenität von anaplastischen Karzinomen ein, in denen sich häufig neben entdifferenzierten epithelialen Tumoranteilen fokale sarkomatöse Zellverbände finden, die in ihrem Erscheinungsbild verschiedene histologische Differenzierungsformen von Sarkomen repräsentieren. Zur Entstehung der Sarkomanteile in den anaplastischen Karzinomen wird eine Transition der malignen Tumorzellen von epithelialer zu mesenchymaler Differenzierung angenommen. Das theoretische Modell besteht in der Dedifferenzierung von epithelialen Tumorzellen in anaplastischen Karzinomen und einer nachfolgend unter molekularer Regulation gesteuerten Redifferenzierung, die zur Entstehung maligner mesenchymaler Zelllinien führt. (12)

In der Diskussion über einen eigenen publizierten Fall eines primären Leiomyosarkoms der Schilddrüse geht Ozaki auf die von Cetty et al. postulierte Tumorgenese ein. Die erste Feststellung ist, dass in den meisten Fällen von anaplastischen Karzinomen mit großen sarkomatösen Anteilen oder einem sarkomartigen histologischen Erscheinungsbild die epitheliale Herkunft des malignen Tumors über immunchemische Marker oder ultrastrukturelle Merkmale zu sichern sei. Dagegen wird die Transformation sämtlicher Tumorzellen eines primären anaplastischen Karzinoms über den Mechanismus von Dedifferenzierung und Redifferenzierung in ein Sarkom unter Abwesenheit der vormals bestehenden Merkmale primären epithelialen Ursprungs für äußerst unwahrscheinlich gehalten. (40)

In der Schilddrüse kann aus der benignen C-Zell-Hyperplasie ein malignes medulläres Karzinom entstehen, was die Frage aufwirft, ob sich Leiomyosarkome der Schilddrüse durch Transformation aus benignen Leiomyomen entwickeln können. Thompson (60), der in seiner Publikation auch den Fall eines Leiomyoms in der Schilddrüse vorstellt, und Ozaki (40) weisen darauf hin, dass Transformationen von benignen Tumoren des Weichgewebes in maligne Sarkome nur äußerst sporadisch auftreten. Die prinzipiell mögliche Transformation der extrem seltenen Leiomyome der Schilddrüse stellt somit keine evidente Pathogenese für die Entstehung der ebenfalls nur in geringer Anzahl vorkommenden Leiomyosarkome der Schilddrüse dar.

6.5 Spezielle Anamnese, klinische Symptomatik, diagnostische Befunde

Anamnestisch war das Leitsymptom bei allen 13 Patienten die Volumenzunahme in der Regio thyreoidalis. Bei sechs Patienten (23, 25, 30, 60, 64, 68) entwickelte sich eine einseitige Schwellung in der Regio thyreoidalis, vier Patienten (12, 35, 40, 60) bemerkten einen Knoten im Bereich der Schilddrüse. In einem Fall wurde ein Knoten im Rahmen der körperlichen Untersuchung durch den Hausarzt entdeckt. (12) Bei drei Patienten (25, 59, 60) kam es zu einer auffälligen Schwellung in einer vorbestehenden Struma nodosa.

Bei drei Patienten wurde ohne Zeitangaben von rasch zunehmender Befundprogredienz berichtet. (40, 60) Von acht Patienten wurde die Entwicklung der Halsschwellung oder des wachsenden Knotens von der ersten Wahrnehmung bis zur Konsultation des Arztes zwischen ein und zwei Monaten angegeben. (25, 30, 35, 59, 60, 64, 68) In einem Fall lag offensichtlich langsameres Wachstum vor, das Zeitintervall betrug hier abweichend von den übrigen Fällen sieben Monate. (23)

Bei 12 Patienten ergab die Anamneseerhebung keine zurückliegende maligne Tumorerkrankung. Eine Patientin war vor 29 Jahren an einem Kolonkarzinom und vor 4 Jahren an einem Mammakarzinom erkrankt. (25) Übermäßige diagnostische, therapeutische oder ungewollte Exposition mit ionisierender Strahlung lag in keinem der Fälle vor.

Abgesehen von der regionalen Halsschwellung waren fünf Patienten klinisch asymptomatisch. Bei zwei Patienten (30, 60) bestand Heiserkeit, ein Patient (40) hatte unter körperlicher Anstrengung Hustenneigung, zwei weitere Patienten (35, 60) berichteten über Dysphagie. Eine Patientin wurde klinisch über Schmerzen in der Hals- und Schulterregion rechts auffällig (25). In einem anderen Fall erfolgte die Einweisung in ein Krankenhaus als Notfall mit schwerer respiratorischer Insuffizienz. Klinisch lag ein großer, von der Schilddrüse ausgehender, zervikaler Tumorprozess vor. (64)

Bei allen Patienten lagen keine wesentlich vom Normbereich abweichenden Laborbefunde vor. Die Stoffwechsellage war euthyreot, das Thyreoglobulin lag im Referenzbereich.

Klinisch wurde bei neun Patienten (25, 30, 35, 40, 59, 60, 64, 68) der lokale Untersuchungsbefund als durchgehend harte, schlecht abgrenzbare Tumormasse in der vorderen Halsregion oder als derbe, nicht verschiebbare Knoten mit teils erheblich

unregelmäßigen Oberflächen beschrieben. In allen Fällen wurden keine vergrößerten Lymphknoten an den regionalen zervikalen Stationen getastet.

Neben der klinischen Befunderhebung haben bildgebende Verfahren und visualisierte Funktionsuntersuchungen (7, 31, 71) einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Alle Patienten in den Fallberichten erhielten Ultraschalluntersuchungen, in denen sich die vergrößerten Schilddrüsenanteile in Form inhomogener Gewebestrukturen oder Knoten mit reduzierter Echogenität darstellten. Darüber hinaus fanden sich teils unscharfe Randkonturen und zystisch umgewandelte Gewebebezirke. Zur Beurteilung der räumlichen Tumorausbreitung, der topographischen Lagebeziehung zu Gefäß- und Nervenbahnen und der Frage nach Verdrängung oder Infiltration angrenzender oder entfernter anatomischer Strukturen oder Organe sind die Computertomographie (67, 69) und wegen des hohen Weichteilkontrastes die Magnetresonanztomographie (57, 58) der Sonographie überlegen. Bei der Patientin mit lebensbedrohlicher respiratorischer Insuffizienz zeigte die Computertomographie die hochgradige Tracheakompression durch den vorwachsenden Tumor (66), in einem Fall mit symptomatischer Dysphagie konnte mit der Computertomographie der Kontakt des tumorbefallenen linken Schilddrüsenlappens zum Ösophagus im oberen Mediastinum dargestellt werden.(60) In einem weiteren Fall waren die Schulterschmerzen Folge der extrathyreoidalen Tumorausbreitung bis in die obere Brustwirbelsäule mit Infiltration des Plexus brachialis.(25) Alle computerisierten Schnittbildverfahren gaben in Abhängigkeit vom Stadium Differenzialkriterien für das Vorliegen eines malignen Tumors der Schilddrüse. Demgegenüber grenzten sich in den Schnittbildverfahren die Leiomyosarkome in ihrer Erscheinungsform nicht von höhergradig malignen epithelialen Tumoren der Schilddrüse ab. (59)

6.6 Pathologie

6.6.1 Makroskopie

Die Beschreibung von makroskopischen Befunden der Leiomyosarkome der Schilddrüse erfolgte in allen publizierten Fällen aus eingegangenen Operationspräparaten. Über postmortale Sektionsergebnisse mit möglichen Lokalrezidiven oder fortschreitender Tumorausbreitung bei primär nicht vollständig durchzuführender Tumorresektion wurde in keinem Fall berichtet.

Tabelle 19: Leiomyosarkome der Schilddrüse nach Lokalisation, Größe und Invasion

		Lokalisation	Größe (cm)	Invasion
Fall 1	(30)	beide Lappen	3	Trachea, N. recurrens
Fall 2	(40)	linker Lappen	5	Muskulatur
Fall 3	(12)	linker Lappen	3,5	Organbegrenzt
Fall 4	(23)	rechter Lappen	3	Organbegrenzt
Fall 5	(59)	linker Lappen	8,5	Trachea, Larynx
Fall 6	(64)	beide Lappen	8	Halsweichteile
Fall 7	(60)	rechter Lappen	7,5	Muskulatur, Blutgefäße
Fall 8	(60)	linker Lappen	9	Mediastinum, Blutgefäße
Fall 9	(60)	linker Lappen	1,9	Organbegrenzt
Fall 10	(60)	beide Lappen	5,5	Mediastinum, Blutgefäße
Fall 11	(25)	rechter Lappen	9	Plexus brachialis, Brustwirbel
Fall 12	(68)	rechter Lappen	8	Muskulatur
Fall 13	(35)	linker Lappen	7	Muskulatur, Blugefäße

Zwei Tumoren (12, 60) wurden als Knoten, die mehrheitlichen übrigen Leiomyosarkome als unscharf begrenzte infiltrierende Tumormassen beschrieben. Kapsuläre Umscheidung lag in keinem Fall vor.

In zwei Fällen (23, 30) fanden sich weißlich glänzende Schnittflächen, zwei Tumoren (25, 40) zeigten eine mehr gelblich-weiße Fläche auf den laminierten Schnitten. Die restlichen Fallvorstellungen sind ohne Angaben über die Beschaffenheit der Tumorschnittflächen. Dagegen wurden in vier Fällen (12, 35, 59, 68) von makroskopisch erkennbaren Tumornekrosen, bei einem Fall (30) zusätzlich von makroskopisch erkennbaren endotumoralen Verkalkungen berichtet .

In fünf Fällen (23, 40, 59, 64, 68) wurde vermerkt, dass sich in den untersuchten Operationspräparaten makroskopisch keine tumorbefallenen Lymphknoten fanden.

6.6.2 Lichtmikroskopische Zytologie und Histologie

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen aller 13 Tumoren erfolgten mit Präparaten in Hämatoxylin-Eosin-Färbung, (12, 23, 25, 30, 35, 40, 59, 60, 64, 68) in zwei Fällen mit zusätzlicher Färbung mit Silberimpregnation. (23, 30)

Die Tumoren zeigten in der Schilddrüse überwiegend unscharfe Grenzen mit infiltrierenden Ausläufern in das Parenchym. Im Randbereich fanden sich teils von Tumorgewebe eingeschlossene Follikel. In den zentralen Tumoranteilen gab es kein Vorkom-

men von Follikeln. (12, 25, 30, 35, 40, 60, 64, 68) Ein Tumor hatte eine relativ scharfe, kapselfreie äußere Begrenzung zum Schilddrüsenparenchym. (23)

Bei Ausbreitung des Tumorgewebes über die Organgrenzen kam es zur Infiltration in parathyreoidale Gewebestrukturen, zum Teil mit Invasion von Tumorgewebe in angrenzende Blutgefäße. (35, 60) In sechs Fällen wurde auf Abwesenheit von Tumorgewebe mit epithelialer Differenzierung hingewiesen. (23, 25, 30, 35, 40, 68)

Die Tumoren zeigten relativ gleiche zytologische und histologische Charakteristika mit überwiegend monomorphen länglichen oder spindelförmigen Zellen angeordnet zu verflochtenen und gekrümmt verlaufenden Faszikeln, die sich zu mehrschichtigen, fischzugartigen Tumorzellverbänden zusammensetzten. Einzelne Zellen wurden von retikulären Faserbündeln umgeben, die zu einem kastenartigen Erscheinungsbild führten. (23, 30)

In den meisten Tumorzellen fand sich reichlich eosinophiles Zytoplasma (23, 25, 30, 60), in den Zellen eines Tumors lag abweichend mäßig oxyphiles Zytoplasma vor. (40)

Die Zellkerne zeigten sich gelegentlich pleomorph und in variabler Lage. Generell lagen die zumeist länglichen, zigarrenartig geformten chromatinreichen Kerne zentral angeordnet in den Tumorzellen. (12, 23, 25, 30, 35, 40, 59, 68) Die Mitoserate lag zwischen 6-40/10 HPF. (12, 23, 25, 60, 68) In zahlreichen Tumorzellen bestand Präsenz von perinuklären Vakuolen. (23, 30, 60)

In mehreren Tumoren waren hyaline Degenerationen, in einem Tumor auch myxoide Veränderungen zu erkennen. (23, 30, 40) Fokale Nekrosen fanden sich in neun der histologisch untersuchten Fälle (12, 25, 35, 59, 60, 68), drei Tumoren wiesen regressive Verkalkungen (30, 40, 59) und sechs Tumoren zusätzlich Hämorrhagien auf. (25, 35, 60)

In einem Fall mit fortgeschrittener Tumordinvasion in das parathyreoidale Weichgewebe waren lichtmikroskopisch alle 48 untersuchten Lymphknoten tumorfrei. (68)

6.6.3 Immunhistochemie

Die morphologische Diagnostik wurde in allen Fällen zur Sicherung und Spezifizierung der lichtmikroskopischen Diagnose eines Sarkoms der Schilddrüse und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber malignen Tumoren epithelialer zellulärer Differenzierung durch zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen erweitert.

Neben Antikörpern für eine Immunreaktion gegen mesenchymal und muskulär differenzierte Tumorzellen wurden zur histochemischen Analyse auch Antikörper zur Detektion von Tumorzellen mit epithelialer Differenzierung eingesetzt.

Tabelle 20: Immunhistochemische Reaktionen der Tumoren

	SMA	MSA	DES	VIM	KER	THY	S-100	EMA
Fall 1 (30)	+	-	+	+	-	-	k. A.	k. A.
Fall 2 (40)	+	k. A.	-	+	-	-	-	-
Fall 3 (12)	+	-	+	+	-	k. A.	k. A.	-
Fall 4 (23)	k. A.	+	+	+	-	k. A.	k. A.	k. A.
Fall 5 (59)	+	-	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 6 (64)	+	-	+	+	-	-	-	-
Fall 7 (60)	+	+	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 8 (60)	+	+	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 9 (60)	+	+	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 10 (60)	+	+	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 11 (25)	+	k. A.	-	+	-	-	-	k. A.
Fall 12 (68)	+	k. A.	+	+	-	-	-	k. A.
Fall 13 (35)	+	+	+	+	-	k. A.	-	k. A.

SMA: smooth muscle actin, MSA: muscle spezific actin, DES: desmin, VIM: vimentin, KER: cytokeratin, S-100: S-100 protein, THY: tyreoglobulin, EMA: epithelial membrane antigen
+: positiv, -: negativ, k. A.: keine Angaben

Alle 13 Tumoren hatten positive immunhistochemische Reaktionen auf mesenchymale und muskuläre Differenzierungsmerkmale. Bis auf einen Fall ohne Angabe für SMA (23) und zwei negative Bestimmungen für den Marker DES (25, 40) fanden sich durchgehend spezifische Immunreaktionen mit Antikörpern gegen Desmin und gegen α -glattmuskuläres Aktin. In keinem Fall lagen positive Markernachweise für epitheliale Differenzierungsmuster vor.

6.6.4 Ultrastrukturelle Untersuchungen

In zwei Fällen wurden die morphologischen Untersuchungen mit ultrastrukturellen Analysen der Tumorzellen durch den Einsatz der diagnostischen Elektronenmikroskopie erweitert. (12, 30)

Kawahara et al. zeigen in ihrer Publikation über ein Leiomyosarkom der Schilddrüse elektronenmikroskopische Aufnahmen der ultrastrukturellen Architektur spindelförmiger Tumorzellen. In den Zellen präsentierten sich ovale Zellkerne und länglich angeordnetes Zytoplasma mit einer Anzahl von dichten, zytoplasmatischen Körpern und mikro-pinozytischen Vesikeln. Partiiell lagen diskontinuierliche, unterbrochene Basalmembranen vor. In peripherer Anordnung waren Bündel von aktinähnlichen, stellenweise mit dichten Foci belegten Mikrofilamenten darzustellen. Im perinukleären Zellkompartiment waren keine Mikrofilamente, dagegen Ansammlungen von endoplasmatischem Retikulum, Golgi-Apparaten, Polyribosomen und Mitochondrien abzugrenzen. In den meisten Zellen wenige, im Zytoplasma einzelner Zellen auch dichter gepackte intermediäre Filamente. Tumorzellen zum Teil mit nur geringer Zelladhäsion. (30) Chetty beschreibt in seinem Fallbericht ähnliche ultrastrukturelle Merkmale der Tumorzellen, findet aber abweichend kontinuierlich intakte Basalmembranen. (12)

6.7 Therapie, klinische Verläufe, Überleben

Alle 13 Patienten wurden primär einer chirurgisch-operativen Therapie zugeführt. In Abhängigkeit von Lokalisation, Größe und Organständigkeit konnten in neun Fällen die Tumoren vollständig entfernt werden. In vier Fällen waren wegen extrathyreoidal infiltrierender Tumoranteile nur Teilresektionen möglich. (25, 60, 64) Zu sechs Patienten wurde vermerkt, dass nach der Operation keine anschließenden Therapien durchgeführt wurden. (12, 23, 25, 35, 40, 68) Bei den restlichen sieben Fällen erfolgten keine Angaben über adjuvante Weiterbehandlungen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden bei keinem Patienten über eine Metastasierung berichtet, nur in drei Fällen wurde die Abwesenheit von Organ- und Lymphknotenmetastasen als Ergebnis eines Tumorstaging mit Computertomographien des Thorax und des Abdomens genannt. (23, 64, 68)

Im Verlauf kam es bei fünf Patienten innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten nach der Operation zu sekundären Tumorabsiedlungen in Form von pulmonalen Metastasen. (35, 60) In zwei Fällen stellte sich innerhalb von 5 Monaten eine rasch fortschreitende dissiminierte Metastasierung unter anderem in die Pleura und in die Leber ein. (60)

In den Kontrollen waren drei Patienten über Nachsorgezeiträume von 4 Monaten, 15 Monaten und 25 Monaten nach Operation beschwerdefrei und ohne Rezidiv. (12, 40,

68) Ein Patient mit unvollständiger Tumorresektion und früher Lungenmetastasierung entzog sich nach 3 Monaten dem weiteren Follow-up. (60)

In der nachfolgenden Tabelle sind Überlebenszeiten bis zum Tod und Angaben über Tumorresektion und Metastasierung für neun Patienten aufgeführt.

Tabelle 21: Überlebenszeiten in Bezug zur Tumorresektion und Metastasierung

	Überlebenszeiten	Resektion in toto	Metastasierung bis Tod
Fall 1	(30) 4 Monate	+	-
Fall 4	(23) 51 Monate	+	-
Fall 6	(64) 2 Monate	-	-
Fall 7	(60) 5 Monate	-	+
Fall 8	(60) 11 Monate	+	+
Fall 9	(60) 18 Monate	+	+
Fall 10	(60) 3 Monate	+	+
Fall 11	(20) 2 Monate	-	-
Fall 12	(35) 5 Monate	+	+

+: ja, -: nein

Kurze Überlebenszeiten bis zu 5 Monaten hatten die drei Patienten, bei denen wegen fortgeschrittener invasiver Ausbreitung keine Resektabilität der gesamten Tumormasse gegeben war. Patienten mit Metastasierung hatten eine mittlere Überlebenszeit von etwas mehr als 8 Monaten. Die Patientin mit einer Überlebenszeit von 51 Monaten verstarb ohne nachgewiesenes Tumorrezidiv an einer Pneumonie.

7. Sarkome der Schilddrüse anderer histologischer Differenzierung

Bei einer Medline-Recherche über den Zeitraum von 1990 bis 2010 fanden sich wie für das Leiomyosarkom der Schilddrüse eine Reihe von Publikationen in Form einzelner Fallberichte über maligne mesenchymale Tumoren in der Schilddrüse mit nahezu sämtlichen phänotypischen Differenzierungen aus der WHO-Klassifikation maligner Weichgewebstumoren. In einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Fallvorstellungen war die Schilddrüse befallenes Organ von Fernmetastasen eines definiert bekannten malignen Weichgewebstumors (8, 11, 13, 15, 32, 66). In wenigen Fällen lagen in der Schilddrüse Tumorinfiltrationen von Sarkomen naher Primärlokalisierung vor (36, 42). Die Publikationen über Sarkome der Schilddrüse hatten darüber hinaus abhängig von den Fachrichtungen unterschiedliche Gewichtungen, die teils vordergründig klinische und therapeutische Aspekte betrachteten.

Die Pathologie der Sarkome der Schilddrüse wurde in den Veröffentlichungen nicht einheitlich dargestellt. Viele der länger zurückliegenden Berichte beziehen sich in der histologischen Beurteilung nur auf die erhobenen lichtmikroskopischen Befunde.

Unter strikter Beachtung der WHO-Kriterien für Sarkome der Schilddrüse erreichten die meisten der publizierten anderen phänotypischen Differenzierungsformen nicht die Fallzahlen der Leiomyosarkome. Dies traf gerade für die histologischen Typen von Sarkomen zu, deren phänotypische Differenzierung den Gewebetypen oder deren Vorstufen zugeordnet wurden, die primär im anatomischen Bauplan der Schilddrüse nicht vorkommen. Die Entstehung dieser extrem seltenen Tumoren in der Schilddrüse lässt sich daher nur über den von Katenkamp beschriebenen Weg der Zelliniendifferenzierung aus undifferenzierten mesenchymalen Stammzellen erklären. (26, 28) Als Beispiele seien hier das Chondrosarkom (1, 63) und das Liposarkom (5, 38) genannt.

Demgegenüber steht das Angiosarkom, der mit Abstand am häufigsten vorkommende maligne mesenchymale Tumor der Schilddrüse. (47, 54) Das Angiosarkom ist ein hoch maligner Tumor der Blutgefäße mit Differenzierungsmerkmalen des Endothels der Gefäßwand. Die geographische Verteilung der Angiosarkome der Schilddrüse wird bestimmt von der hohen Inzidenz in der Bevölkerung der alpinen Bergregionen. Das Angiosarkom kommt dabei gehäuft bei älteren Personen mit länger bestehender Struma vor. Die Tumoren sind typischerweise rasch wachsend und von erheblicher Größe. Der makroskopische Aspekt wird von Nekrosen und großen eingebluteten Hohlräumen

bestimmt. Invasives Wachstum in die Halsweichteile, frühe metastatische Aussaat in regionale Lymphknoten und in die Lungen, die bei subpleuraler Lokalisation zu ausgedehnten Hämorrhagien mit Hämatothorax führen können, sind für die schlechte Prognose dieses hoch malignen Tumors verantwortlich. (6, 48)

8. Differenzialdiagnostische Abgrenzung von Leiomyosarkomen zu anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse

Sarkome und anaplastische Karzinome der Schilddrüse sind nach den Richtlinien der WHO über folgende Definitionen zu unterscheiden:

Das anaplastische Karzinom der Schilddrüse ist ein hoch maligner, lichtmikroskopisch partiell oder komplett undifferenzierter Tumor, der aufgrund morphologischer, immunhistochemischer oder ultrastruktureller Merkmale Evidenz für eine epitheliale Differenzierung aufweist. (47)

Die Diagnose eines Sarkoms der Schilddrüse ist nur dann zu stellen, wenn definitiv keine Evidenz für epitheliale Differenzierung vorliegt, sich dagegen aber sichere morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Merkmale mesenchymaler Differenzierung finden lassen. (47)

Die restriktive Definition der WHO zur Diagnose von Sarkomen der Schilddrüse wurde erforderlich, um eine scharfe Abgrenzung von Tumoren mit definitiver mesenchymaler Herkunft zu den anaplastischen Karzinomen mit sarkomartigem histologischen Erscheinungsbild herzustellen. Anaplastische Karzinome mit spindelartigen Tumorzellverbänden können in der lichtmikroskopischen Betrachtung vollständig das histologische Erscheinungsbild eines Sarkoms imitieren. Die Abwesenheit epithelialer Tumorzellverbände hat daher bei ausschließlicher Anwendung lichtmikroskopischer Untersuchungstechniken zu einer Anzahl von histologischen Fehlbeurteilungen mit der unzutreffenden Diagnose eines Sarkoms der Schilddrüse geführt. Des Weiteren werden Tumoren, die Anteile von sarkomatösen spindelartigen Tumorzellen und Zellverbänden mit noch erkennbaren epithelialen Differenzierungsmustern aufweisen, zum Teil noch immer als Karzinosarkome bezeichnet. Auch in dieser histologischen Konstellation handelt es sich per Definition um Karzinome der Schilddrüse, der Begriff des Karzinosarkoms ist in diesen Fällen nicht mehr anzuwenden. (47)

Epidemiologisch zeigt die Gruppe der erkrankten Personen mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse bei Diagnosestellung hinsichtlich des durchschnittlichen Alters keine gravierenden Abweichungen von Patientengruppen mit anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse. Leiomyosarkome teilten darüber hinaus mit anaplastischen Karzinomen eine vergleichbare Tumorbiologie, die sich durch aggressives Wachstum, frühe Metastasierung, den Krankheitsverlauf kaum beeinflussbare Therapiemöglichkeiten und hohe Mortalität und Letalität auszeichnet.

Makroskopisch präsentierten sich die Leiomyosarkome der Schilddrüse als Knoten oder als infiltrierende Tumormassen ohne kapsuläre Begrenzung, häufig über die Organgrenzen in die Halsweichteile vorwachsend mit Invasion in Blutgefäße. Die Tumoren zeigen teils fokale Nekrosen und Hämorrhagien. Gegenüber anaplastischen Karzinomen ergaben sich bei den Leiomyosarkomen keine ausreichenden spezifisch-morphologischen Differenzialkriterien, sodass beide makroskopisch nicht bestimmt voneinander zu unterscheiden sind.

In der konventionellen Lichtmikroskopie stellen sich anaplastische Karzinome von Fall zu Fall in unterschiedlichen Erscheinungsformen dar. Selbst in einem Tumor sind variable histologische Befundmuster möglich. Die histologischen Subgruppen umfassen die spindelzelligen, polymorphzelligen, undifferenziert soliden und die Tumoren mit osteoklastenartigen Riesenzellen. Die spindelzellige Variante des anaplastischen Karzinoms zeigt dabei gegenüber Sarkomen ein derart ähnliches phänotypisches Erscheinungsbild, dass nach morphologischen Kriterien die histologische Typisierung dieser Tumoren als anaplastische Karzinome häufig nicht mehr möglich ist.

Da die Tumorgenese der anaplastischen Karzinome auch über Differenzierungsverluste von Tumoren mit höherdifferenzierter epithelialer Herkunft abläuft, lassen sich bei sorgfältiger Durchsicht größerer Tumoranteile in bis zu 70 % Abschnitte mit noch erhaltener follikulärer oder papillärer Differenzierung finden. In diesen Fällen ist die epitheliale Herkunft und damit die Diagnose eines anaplastischen Karzinoms lichtmikroskopisch zweifelsfrei zu stellen. (47)

Stellt die konventionelle Lichtmikroskopie die Grundlage der morphologischen Diagnostik dar, tragen unter den diagnostischen Zusatzmethoden immunhistochemische Analysen entscheidend zur Erkennung von Zelliniendifferenzierung maligner Tumoren der Schilddrüse bei. Das in der Routinediagnostik etablierte Verfahren bietet allerdings nicht die zunächst erhoffte uneingeschränkte Diagnosesicherheit, da es häufig keine ausschließlich spezifische Immunreaktion auf die verwendeten Antikörper bei den verschiedenen Differenzierungsformen maligner Tumoren gibt. So findet sich das Zytoskelettprotein Vimentin generell in Sarkomen und steht damit für die mesenchymale Zelldifferenzierung dieser Tumoren. Allerdings zeigen auch entdifferenzierte Karzinome der Schilddrüse regelhaft eine Expression von Vimentin, zumeist mit einer zumindest partiellen Koexpression von Zytokeratinen. Vimentin ist daher als Marker für die

differenzialdiagnostische Klassifizierung in mesenchymaler oder epithelialer Herkunft hoch maligner Tumoren der Schilddrüse ohne ausreichend spezifischen Wert.

Grundsätzlich sollten in der immunhistochemischen Diagnostik nicht einzelne, sondern eine größere Palette von Antikörpern eingesetzt werden. Aus den Reaktionsmustern ergeben sich diagnostische Merkmale innerhalb der verschiedenen mesenchymalen Tumorentitäten und es lassen sich Differenzierungen von mesenchymaler zu epithelialer Herkunft erreichen.

Als Marker mit höchster Spezifität für ursprünglich epitheliale Differenzierung gilt das Zytokeratin. Lässt es sich in einem hoch malignen entdifferenzierten Tumor der Schilddrüse über eine Immunreaktion nachweisen, liegt sicher ein anaplastisches Karzinom vor. Positivität für Zytokeratin wird allerdings nicht bei allen anaplastischen Karzinomen gefunden. Mit sorgfältiger Suche lassen sich aber doch in vielen Fällen Immunreaktionen beschränkt auf einzelne Zellen oder Zellgruppen finden. Die Inzidenz im Nachweis von Zytokeratin wird in größeren Serien daher in neuerer Zeit mit 80 bis 100 % angegeben. (39, 47).

Muskuläre Differenzierung wird immunhistochemisch über das in glatter als auch in quergestreifter Muskulatur als Intermediärfilament vorkommende Desmin und über Aktin nachgewiesen. Aktin-Proteine präsentieren sich zytologisch in Form von Aktinfilamenten, die hoch spezifisch in Muskelzellen gefunden werden. Bei Tumoren, die sich von Muskelgewebe ableiten, wird ebenfalls Aktin gebildet. Mit geeigneten Antikörpern, die zwischen glattmuskulärem und spezifischem Aktin für quergestreifte Muskulatur und Herzmuskulatur unterscheiden, ergeben sich weitere Möglichkeiten der Differenzierung.

Immunhistochemisch grenzen sich alle 13 Fallvorstellungen mit Leiomyosarkome der Schilddrüse gegenüber anaplastischen Karzinomen gemäß der WHO-Definition durch negative Immunreaktion für epitheliale Herkunft und positiven Markernachweis für muskuläre Differenzierung ab. In der Publikation von El Kawahara et al. wurden die immunhistochemischen Ergebnisse eines Leiomyosarkoms der Schilddrüse fünf Fällen von anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse mit histologisch spindellzelligem Tumortyp gegenübergestellt.

Tabelle 22: Immunhistochemische Ergebnisse bei einem Leiomyosarkom und fünf anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse (30)

	Vimentin	Zytokeratin	Desmin	Aktin
Leiomyosarkom	++	-	+	+
Anaplastische Karzinome				
Fall 1	+	+	-	-
Fall 2	++	+	-	-
Fall 3	++	+	-	-
Fall 4	+	++	-	-
Fall 5	++	-	-	-

Anaplastische Karzinome zeigten in vier Fällen Immunreaktionen auf Zytokeratine, in einem Fall mit negativer Immunreaktion für Zytokeratin erfolgte die Einordnung in die Tumorgruppe epithelialer Differenzierung über ultrastrukturelle Merkmale. Für die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Leiomyosarkomen war aber von gleichermaßen hoher Evidenz die Negativität aller anaplastischen Karzinome für Immunreaktionen auf Marker für muskuläre Differenzierung.

Elektronenmikroskopische Analysen zur Differenzierung hoch maligner Schilddrüsentumoren finden in der klinischen Pathologie keine Anwendung, Untersuchungen zur Ultrastruktur von malignen Tumoren der Schilddrüse bleiben Forschungszentren vorbehalten. Die Methodik ist darüber hinaus wegen der extrem kleinen, zur Untersuchung kommenden, Gewebeproben für eine umfassende Beurteilung von Tumoren ungeeignet.

El Kawahara et al. fanden in ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen in den Tumorzellen des Leiomyosarkoms mikrofilamentäre Bündel, die Ähnlichkeiten mit den Aktinfilamenten von Muskelzellen aufwiesen. Demgegenüber zeigten die anaplastischen Karzinome vom spindelzelligen Typ zum Teil intrazelluläre Desmosomen und linienartig angeordnete Mikrovilli, die als Hinweise auf ehemals follikuläre Epitheldifferenzierung aufgefasst wurden. (30)

Als hoch maligne Tumoren neigen sowohl die anaplastischen Karzinome als auch die Leiomyosarkome der Schilddrüse zu frühzeitiger Metastasierung, die sich in den Metastasierungswegen aber deutlich voneinander unterscheiden. Die Absiedlungen der anaplastischen Karzinome repräsentieren in aggressiver Form die Metastasierungswege papillärer und follikulärer Karzinome. So findet sich nahezu immer ein metastatischer Befall der regionalen Hals-Lymphknoten. Die hämatogene Aussaat führt zu Fernmetastasen bevorzugt in Nebennieren, Darmtrakt und Lungen. Demgegenüber verhalten sich

die Leiomyosarkome typischerweise wie andere maligne mesenchymale Tumoren mit dominanter hämatogener Metastasierung, die zu frühen Herdsetzungen in den Lungen führt. Die lymphogene Metastasierung kommt dagegen bei den Leiomyosarkomen nicht oder möglicherweise erst spät durch direkte Invasion von Tumorgewebe in die extrathyreoidalen Halsweichteile und somit auch in die regionalen Lymphknoten vor. In den dreizehn Fällen mit Leiomyosarkom der Schilddrüse waren bei neun Patienten in der klinischen Untersuchung, in der präoperativen Bildgebung oder in den Operationspräparaten keine Metastasen an den lokalen Lymphknotenstationen nachgewiesen. In den restlichen vier Fällen erfolgten keine Angaben über mögliche Lymphknotenmetastasen, wohl aber über spätere Lungenmetastasierung. Somit ist auch bei diesen Patienten von einer ausschließlich hämatogenen Metastasierung auszugehen.

9. Der Fallbericht über ein Leiomyosarkom der Schilddrüse in Bezug zu Ergebnissen aus der Medizinliteratur

Eine Schwellung in der vorderen Halsregion, respiratorische Einschränkung, Heiserkeit und Schluckbeschwerden waren die Leitsymptome der Patientin in der vorgelegten Fallvorstellung. Aus der speziellen Anamnese ergab sich zusätzlich das kurze Intervall von der erstmaligen Wahrnehmung der Halsschwellung bis zu den beeinträchtigenden klinischen Symptomen, verursacht durch die innerhalb von Wochen schnell wachsende Neubildung. Anamnese und klinische Angaben beschreiben in typischer Weise das Krankheitsbild einer hoch malignen Neoplasie der Schilddrüse, ohne dass weitere differenzialdiagnostische Unterscheidungen zu treffen sind. Die Angaben über die Patientin in der Fallvorstellung ergaben andererseits in Anamnese, Klinik und Altersgruppenzugehörigkeit vielfältige Übereinstimmungen zu den aus der medizinischen Fachliteratur vorgestellten Fallberichten der Patienten mit einem Leiomyosarkom in der Schilddrüse.

Der Operationssitus zeigte bei der Patientin aus der Fallvorstellung den nicht mehr allein auf die Schilddrüse begrenzten Tumor, der über die durchbrochene Organkapsel infiltrierend in die Halsweichteile und in angrenzende Blutgefäße vorgewachsen war. Eine vergleichbare, die Organgrenzen überschreitende Tumorausbreitung lag nach den Angaben der Literatur bei 10 der 13 Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse vor.

Lichtmikroskopisch spindelige Zellverbände mit abgestumpften hyperchromatischen Zellkerne, erhöhte Mitoseaktivität und herdförmige Nekrosen bestimmten das zytologische und histologische Bild der Tumoren aus der eigenen Fallvorstellung und aus den Fallberichten der Literatur. Immunhistologisch ergaben die Gewebeproben in allen Fällen gleichartige Befundmuster mit positiver Antikörperreaktion für Vimentin und für glattmuskuläres Aktin, dagegen negative Markernachweise für epitheliale Differenzierungslinien.

Metastasen in der Lunge wurden bei der Patientin der Fallvorstellung bereits im präoperativen Tumorstaging gefunden. Nach den publizierten Fallberichten kam es in dem Kollektiv der nachuntersuchten Patienten in fünf Fällen innerhalb von wenigen Monaten zu pulmonalen Metastasen der Leiomyosarkome.

Nach den klinischen Untersuchungsbefunden und den Ergebnissen der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate waren dagegen bei der Patientin aus der Fallvor-

stellung wie bei allen Patienten der Fallberichte, selbst bei den lokal aggressiv infiltrierenden Leiomyosarkomen, keine Metastasen in den regionalen Lymphknoten nachweisbar.

Primäre Therapie war bei allen Patienten die Operation, durch die in zehn Fällen eine komplette Resektion der Tumoren erreicht wurde. In drei der publizierten Fallberichte konnten die extrathyreoidalen infiltrierenden Tumoranteile nicht vollständig entfernt werden. Zu dieser Gruppe zählt auch die Patientin aus der eigenen Fallvorstellung. Der Operationssitus zeigte unter anderem nicht rezidierbare Tumordinfiltrationen in den Gefäßwänden der Arteria carotis communis und der Vena jugularis interna.

Postoperative adjuvante oder palliative Therapien wurden bei den Patienten aus den Fallberichten nicht durchgeführt.

Mit der Patientin aus der eigenen Fallvorstellung erfolgte nach Abschluss der postoperativen Erholungsphase in der onkologischen Abteilung des Klinikums Osnabrück ein ausführliches Gespräch über mögliche palliative Therapieoptionen, die in einer Chemotherapie bestanden hätte. Unter Berücksichtigung der begrenzten Erfolgsaussichten einer Chemotherapie und der schlechten Gesamtprognose der malignen Tumorerkrankung entschied sich die Patientin gegen jegliche Weiterbehandlung.

Selbst bei durchgeführter Chemotherapie wären keine evidenten Aussagen über die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch eine erfolgte palliative Therapiemaßnahme möglich. Die insgesamt geringe Anzahl von Patienten mit einem Leiomyosarkom lässt zudem keine kontrollierten Therapiestudien über die in der Schilddrüse nur sporadisch auftretende maligne Tumorentität zu.

Die Leiomyosarkome der Schilddrüse weisen die typischen Merkmale von hoch malignen Tumoren auf, entsprechend schlecht ist die Prognose für die erkrankten Patienten. Prognosefaktoren, die einen längeren Verlauf der Krankheit limitieren, sind wie bei den anaplastischen Karzinomen organüberschreitendes Wachstum und systemische Metastasierung. Die Patientin des vorgelegten Fallberichts verstarb drei Monate nach Diagnosestellung an dem invasiv über die Organgrenzen ausgebreiteten, pulmonal metastasierten Leiomyosarkom der Schilddrüse. Vergleichend mit den Fallberichten aus der medizinischen Fachliteratur betragen die Überlebenszeiten der drei Patienten mit fortgeschrittenem infiltrierendem und somit nicht mehr vollständig rezidierbarem Leiomyosarkom zwei und fünf Monate, für vier Patienten mit primär vollständiger Tumorsektion, aber pulmonaler Metastasierung im Median 8 Monate.

Zusammenfassend zeigten die klinische Symptomatik, histologische und immunhistochemische Befunde, Wege der Metastasierung und die fatal schlechte Prognose der Leiomyosarkome der Schilddrüse in hohem Maße Übereinstimmungen zwischen der Patientin aus der eigenen Fallvorstellung und der Gruppe der Patienten aus den Fallberichten der Medizinliteratur.

10. Fazit für die Praxis

In der täglichen Praxis werden Erkrankungen der Schilddrüse von den endokrinen Funktionsstörungen und von der diffusen oder knotigen Struma infolge eines alimentären Jodmangels beherrscht. Demgegenüber steht das, wie in der Fallvorstellung und in der Literaturübersicht dargestellt, extrem seltene Leiomyosarkom in der Schilddrüse.

Die Diagnostik eines Malignoms der Schilddrüse gliedert sich in den Teil der klinischen Untersuchung und in den tumorklassifizierenden histopathologischen Befund. Zunächst ist es Aufgabe des zuerst konsultierten Arztes, durch eine ausführliche, zielgerichtete Anamnese und durch den klinischen Untersuchungsbefund die Differenzialdiagnose eines Malignoms der Schilddrüse zu stellen. Dazu müssen Kenntnisse über maligne Tumoren der Schilddrüse und deren klinische Symptomatik vorliegen. Wie bei den meisten höhergradigen malignen Organumoren ist die möglichst frühzeitige Diagnose der entscheidende Prognosefaktor für kurative Therapieansätze und für den weiteren Krankheitsverlauf.

Wird ein präoperatives Staging mit bildgebenden Verfahren durchgeführt, kann bei metastasierten Tumoren der Schilddrüse das Vorliegen von Lungenmetastasen ohne lokale lymphonodale Metastasierung erstmals auf die Differenzialdiagnose eines Tumors mit mesenchymaler Differenzierung hinweisen.

Ergibt die diagnostische Befundlage die Differenzialdiagnose eines malignen Tumors in der Schilddrüse, folgt die Operation mit makroskopischer Inspektion und histologischer Schnellschnittdiagnostik. Bestätigt sich der Verdacht eines malignen Tumors, schließt sich unabhängig von der histologischen Differenzierung immer die totale Thyreoidektomie mit lokaler Lymphadenektomie an, bei fortgeschrittenen organüberschreitenden Tumoren die durch Resektion bestmöglich erreichbare Tumorreduktion.

In der histologischen Untersuchung gilt es nun den Tumor zu klassifizieren. Hierzu muss der Pathologe bei mikroskopisch sarkomartigem Tumorgewebe durch den Einsatz von immunhistochemischen Markern die Diagnose für ein anaplastisches Karzinom mit sarkomartigem histologischen Erscheinungsbild oder, wie in den Fallvorstellungen, für das primäre Leiomyosarkom in der Schilddrüse stellen.

Zur Therapie der Leiomyosarkome in der Schilddrüse sollte eine möglichst vollständige Tumorresektion angestrebt werden, um überhaupt eine kurative Zielsetzung zu erreichen. Nichtoperative Therapieformen mit primärer Chemotherapie oder Strahlenbe-

handlung wurden bei den ausgewerteten Fallvorstellungen nicht eingesetzt. Dokumentierte adjuvante Therapiemaßnahmen erfolgten ebenfalls nicht, sodass keine evidente Aussage über die mögliche Beeinflussung der Krankheitsverläufe getroffen oder Empfehlungen für Protokolle in der Tumornachbehandlung gegeben werden können.

Auch wenn die differenzialdiagnostische Abgrenzung der Leiomyosarkome zu den anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse in den meisten Fällen sicher möglich ist, bestehen bei den Prognosefaktoren, der Therapieoption mit operativer Resektionsbehandlung und den Krankheitsverläufen dieser beiden hoch malignen Tumortypen keine wesentlichen Unterschiede.

11. Zusammenfassung

Die Schilddrüse ist von allen endokrinen Organen des Menschen am häufigsten von neoplastischen Veränderungen betroffen. Gemäß den vorherrschenden Gewebetypen finden sich in der Schilddrüse überwiegend Tumoren mit epithelialer Herkunft, die sich in Abhängigkeit von der Differenzierung histopathologisch als benigne Adenome oder maligne Karzinome präsentieren. Nichtepitheliale maligne Tumoren der Schilddrüse treten hingegen nur sporadisch auf, zu ihnen zählen die Lymphome und die heterogene Gruppe der Tumoren mit mesenchymaler Zelliniendifferenzierung.

In der vorgelegten Arbeit wurde mit einer vorangestellten Fallvorstellung aus dem Pathologischen Institut des Klinikums Osnabrück eine Übersicht über die ausgesprochen seltene Tumorentität des Leiomyosarkoms der Schilddrüse gegeben. Klinik und Pathologie der 81-jährigen Patienten mit einem Leiomyosarkom der Schilddrüse zeigten dabei vielfältige Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der durchgeführten Medline-gestützten Literaturrecherche, in der sich unter Einhaltung der strengen WHO-Kriterien zur Diagnose eines Sarkoms der Schilddrüse gerade einmal 13 Fälle mit gleichartiger Tumorphistologie fanden.

In der Zusammenstellung der Ergebnisse der Literaturangaben sind die Tumorgenese und differenzialdiagnostische Überlegungen der Leiomyosarkome der Schilddrüse von herausgehobenem Interesse und wurden von den Autoren zum Teil in kontroverser Form dargestellt.

Dass in der Schilddrüse, einem Organ, dessen Bauplan anatomisch und funktionell vom endokrin aktiven Epithel der Follikel und der C-Zellen bestimmt wird, Tumoren mit mesenchymaler Differenzierung auftreten, ist unstrittig. Das Modell der Tumorentstehung aus einer pluripotenten Stammzelle unterscheidet die Sarkome und damit auch Leiomyosarkome nach ihrer später ausgebildeten phänotypischen Differenzierung, die nicht an das Vorhandensein eines bestimmten mesenchymalen Gewebetyps in dem tumor betroffenen Organ gebunden ist. Nur über diesen Pathomechanismus ist das Auftreten von bestimmten Sarkomtypen in der Schilddrüse zum Beispiel mit chondraler oder osteogener Differenzierung zu erklären. Die Mehrzahl der Autoren aus den Fallvorstellungen geht dagegen analog zu den Leiomyosarkomen der Venen oder Arterien von Differenzierungsverlusten primitiver Vorläuferzellen der glatten Muskulatur in den Wänden intrathyreoidaler Blutgefäße aus, aus denen dann über Proliferation der neoplastischen Zelllinien die Leiomyosarkome der Schilddrüse entstehen.

In der Differenzialdiagnose von Leiomyosarkomen können insbesondere anaplastische Karzinome wegen eines zum Teil gleichartigen histologischen Erscheinungsbildes mit spindelförmigen Tumorzellverbänden größere Probleme bereiten. Neben der anerkannt hohen Aussagekraft von immunhistochemischen Analysen, die bei Leiomyosarkomen spezifisch positive Reaktionen für glattmuskuläres Aktin und negative Markernachweise für epitheliale Differenzierungen aufweisen müssen, konnten aus der eigenen Fallvorstellung und den vergleichenden Fallberichten die unterschiedlichen Metastasierungswege als ein weiterer Faktor für die Unterscheidung von Leiomyosarkomen zu anaplastischen Karzinomen herausgearbeitet werden. Die Leiomyosarkome metastasieren typischerweise früh hämatogen in die Lungen. Metastasen in die regionalen Halslymphknoten, wie sie bei anaplastischen Karzinomen der Schilddrüse nahezu regelmäßig gefunden werden, lagen dagegen bei der Patientin aus der eigenen Fallvorstellung nicht vor. Nach den Angaben der Medizinliteratur ließen sich auch bei allen in den Fallberichten vorgestellten Patienten keine Lymphknotenmetastasen der Leiomyosarkome nachweisen.

Zusammenfassend handelt es sich bei Leiomyosarkomen der Schilddrüse um sehr seltene, offensichtlich ohne bestimmende ätiologische Faktoren sporadisch auftretende, hoch maligne Tumoren der Schilddrüse. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anaplastischen Karzinomen ist auf der Grundlage von immunhistochemischen Untersuchungen und der Analyse von Metastasierungswegen in den meisten Fällen sicher möglich. Aufgrund der ähnlich aggressiven Tumorbiologie teilen Leiomyosarkome und anaplastische Karzinome der Schilddrüse andererseits die begrenzten Therapieoptionen, die sich auf die möglichst radikale operative Tumorsektion und auf optionale adjuvante oder palliative Chemotherapien beschränken. Beiden Tumorentitäten gemeinsam ist darüber hinaus die ausgesprochen schlechte Krankheitsprognose, die in den hohen Mortalitäts- und Letalitätsraten zum Ausdruck kommt.

Literaturverzeichnis

1. Abbas M, Ajrawi T, Tungekar MF (2004)
Mesenchymal chondrosarcoma of the thyroid – a rare tumor at an unusual site.
APMIS 112(6): 384-389
2. Agaimy A, Wunsch PH (2007)
True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spektrum
and classification in a series of 85 cases from a single Institute.
Langenbecks Arch Surg 392(1): 75-81
3. Akcam T, Oysul K, Birkent H, Gerek M, Yetiser S (2005)
Leiomyosarcoma of the head and neck: report of two cases and review of the
literature.
Auris Nasus Larynx 32(2): 209-212
4. Al-Rikabi A, Hussain AA, Buchler M, Al-Muzrrakchi A (2007)
Primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava: report of a case diagnosed by
fine needle aspiration cytology and confirmed by histopathologic examination.
Acta Cytol 51(3): 477-479
5. Anrion A, Gaglio A, Dogliani N, Bosco E, Mazzucco G (1991)
Liposarcoma of the thyroid gland. Fine-needle Aspiration cytology,
Immunhistology, and ultrastructure.
Am J Clin Pathol 95(5): 675-679
6. Astl J, Duszkova J, Limanova Z, Povysil C, Kuchynkova Z (2000)
Hemangiosarcoma of the Thyroid Gland. A case Report.
Neuroendocrinology Letters 21: 213-216
7. Becker D (2000)
Sonographie der Schilddrüse.
In: Iro H, Uttenweiler V, Zenk J (Hrsg) Kopf-Hals-Sonographie.
Springer-Verlag, S 117-126
8. Bode-Lesniewska B, Schröder S, Gemenjäger E, Stäubli M, Pfaltz M (1994)
Leiomyosarkom in der Schilddrüse – Primärtumor oder Metastase?
Pathologie 15: 303-307
9. Brennan MF, Singer S, Maki RG, O Sullivan (2008)
Soft tissue Sarcoma.
In: DeVita VT, Laurence TS, Rosenberg SA, Weinberg RA, DePinho RA (Hrsg)
DeVita, Hellmann and Rosenberg`s cancer: Principles & Practice of Oncology.
Lippincott Raven Williams&Wilkins Bd 2, 8.Aufl. S 1741-1744
10. Brockstein B, Mundt A, Haraf DJ, Ferguson M, Montag A (2003)
Radiation-induced leiomyosarcoma: does antimetabolite Chemotherapy contribute?
A Report of three cases.
Sarcoma Volume 7 Numbers 3-4: 167-172

11. Chen H, Nicol TL, Udelsman R (1999)
Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland.
World J Surg 23(2): 177-181
12. Chetty R, Clark SP, Dowling JP (1993)
Leiomyosarcoma of the thyroid: immunohistochemical and ultrastructural study.
Pathology 25: 203-205
13. D'Andrea N, Romano V, Mattioli F, Candia S, Montanari A, Guidi L, Carvalho M, Sanguinetti CM (2003)
Pulmonary artery leiomyosarcoma with thyroid metastases.
Monaldi Arch Chest Dis 59(4): 304-307
14. Demirkan F, Ünal S, Cenetoglu S, Cinel L (2003)
Radiation-Induced Leiomyosarcomas as Second Primary Tumors in the Head and Neck Region: Report of 2 cases.
J Oral Maxillofac Surg 61: 259-263
15. Deng XR, Wang G, Kuang CJ, Peng GZ, Chen RS (2005)
Metastasis of leiomyosarcoma to the thyroid.
Chin Med J 118(2):174-176
16. Diebold J, Mayr D (2007)
Histopathologie.
In: Dannecker C, Kolben M, Kürzel R (Hrsg) Malignome des Corpus uteri.
Zuckschwerdt Verlag, München, 3. Aufl. S 16-20
17. Enzinger FM, Weiss SW (2001)
Soft tissue Tumors.
Mosby, St. Louis, 4. Auflage
18. Foitzik TH (1998)
Systematik und Epidemiologie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen.
In: Buhr J, Mann B (Hrsg) Operationskurs Schilddrüse.
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien, 2. Aufl. S 1-10
19. Gockel I, Oberholzer K, Gönner U, Mantai S, Junginger T (2006)
Retroperitoneal sarcomas: diagnostic and therapy.
Zentralbl Chir 131(3): 223-229
20. Groscurth P (2004)
Schilddrüse.
In: Drenckhahn D (Hrsg) Anatomie.
Elsevier Urban & Fischer Verlag, München, Bd 2, 16. Aufl. S 197-203
21. Horster FA, Wildmeister W, Beysel D (1988)
Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Script Medica Merck
22. Hwang ES, Gerald W, Wollner N, Meyers P, La Quaglia MP (1997)
Leiomyosarcoma in childhood and adolescence.
Ann Surg Oncol 4(3): 223-227

23. Iida Y, Katoh R, Yoshioka M, Oyama T, Kawaoi A (1993)
Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland.
Acta Pathologica Japonica 43: 71-75
24. Junginger T, Hossfeld DH, Müller R P (1999)
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse.
Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart
25. Just PA, Guillevin R, Capron F, Le Charpentier M, Le Naour G, Menegaux F, Leenhardt L, Simon JM, Hoang C (2008)
An unusual clinical presentation of a rare tumor of the thyroid gland: report on one case of leiomyosarcoma and review of literature.
Annals of Diagnostic Pathology 12: 50-56
26. Katenkamp D (1998)
Morphology and molekular biology of malignant soft tissue sarcomas.
Schweiz Rundsch Med Prax 19,87(34): 1043-1049
27. Katenkamp D, Kosmehl H (1995)
Heterogeneity in malignant soft tissue Tumors.
Current Topics in Pathology 89: 123-151
28. Katenkamp D, Raikhlin NT (1985)
Stem cell concept and heterogeneity of malignant soft tissue tumors – a challenge to reconsider diagnostics and therapy?
Exp Pathol 28(1): 3-11
29. Kaur A, Jayaram G (1990)
Thyroid tumors: cytomorphology of medullary, clinically anaplastic, and miscellaneous thyroid neoplasms.
Diag Cytopathology Volumen 6: 383-389
30. Kawahara E, Nakanishi I, Terahata S, Ikegaki S (1988)
Leiomyosarcoma of the thyroid gland. A case report which a comparative study of five cases of anaplastic carcinoma.
Cancer 62: 2558-2563
31. Kuwert T (2008)
Schilddrüse.
In: Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U (Hrsg) *Nuklearmedizin*.
Thieme Verlag, 4.Aufl. S 117-135
32. Leath CA 3rd, Huh WK, Straughn JM Jr, Conner MG (2002)
Uterine leiomyosarcoma metastatic to the thyroid.
Obstet Gynecol 100: 1122-1124
33. Leonhardt H (1990)
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 8.Aufl.

34. Mann B (1998)
Stadieneinteilung und prognostische Faktoren beim Schilddrüsenkarzinom.
In: Buhr J, Mann B (Hrsg) Operationskurs Schilddrüse.
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien, S 13-19
35. Mansouri H, Gaye M, Errihani H, El Gueddari K&B (2008)
Leiomyosarcoma of the thyroid gland.
Acta Oto-Laryngologica: 128: 335-336
36. Marioni G, Bertino G, Mariuzzi L, Bergamin-Bracale AM, Lombardo M, Beltrami CA (2000)
Laryngeal leiomyosarcoma.
J Laryngol Otol 114(5): 398-401
37. Merimsky O, Issakov J, Kollender Y, Inbar M, Bickels J, Meller I (2002)
Sarcoma and thyroid disorders: a common etiology?
Oncol Rep 9(4): 863-869
38. Mitra A, Fisher C, Rhys-Evans P, Harmer C (2004)
Liposarcoma of the thyroid.
Sarcoma Volume 8 Numbers 2-3: 91-96
39. Ordonez NG, El-Naggar AK, Hickey RC (1991)
Anaplastic thyroid carcinoma. Immunocytochemical study of 32 cases.
Am J Clin Pathol 96: 15-24
40. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K, Tamai S, Hosoda Y (1997)
Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland.
Surgery Today 27: 177-180
41. Pfannenstiel P, Hotze LA (2003)
Schilddrüsenkrankheiten-Diagnose und Therapie.
Grosse Verlag GbR, 5. Auflage
42. Ramakrishnan R, Pradhan SA, Desai S, Chinoy RF (2002)
Leiomyosarcoma Masquerading as a Thyroid Mass in a 3-Year-Old Child.
Med Pediatr Oncol 38: 131-132
43. Raue F, Frank-Raue K (2005)
Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms.
Der Onkologe Band 11 Heft 1: 50-57
44. Reiners CH, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U (2005)
Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms.
Der Onkologe Band 1 Heft 1: 11-19
45. Riede U-N, Saeger W, Klöppel G, Oberholzer M (2004)
Schilddrüse
In: Riede U-N, Schaefer H-E (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4.Aufl. S 992-1004

46. Riede U-N, Walch A, Wiestler OD (2004)
Störungen des Zellwachstums.
In: Riede U-N, Schaefer H-E (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4.Aufl. S 330-384
47. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA (1990)
Tumors of the thyroid gland.
Armed Forces Institute of Pathology Washington D.C.
48. Ryska A, Ludvikova M, Szepe P, Boor A (2004)
Epithelioid haemangiosarcoma of the thyroid gland. Report of six cases from a non-Alpine region.
Histopathology 44(1): 40-46
49. Sarma DP, Santos EE, Wang B (2007)
Leiomyosarcoma of the skin with osteoclast-like giant cells: a case report.
J Med Case Reports 14(1): 180
50. Schmid KW (1998)
Schilddrüsenkarzinom.
Schweizer Rundschau für Medizin Praxis 87: 367-374
51. Schmid KW, Böcker W (1997)
Schilddrüse.
In: Remmele W (Hrsg) Pathologie 4.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, Band 4, 2.Auflage S 579-612
52. Schmid KW, Sheu S-Y, Görges R, Ensinger C, Tötsch M (2003)
Tumoren der Schilddrüse.
Der Pathologe 24: 357-372
53. Schmid K W, Sheu S-Y, Tötsch M, Görges R, Bochisch A, Mann K (2005)
Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms.
Der Onkologe Band 11 Heft 1: 29-39
54. Schröder S (1988)
Pathologie und Klinik maligner Schilddrüsentumoren.
Gustav Fischer Verlag
55. Sichel JY, Wygoda M, Dano I, Osin P, Elidan J (1996)
Fibrosarcoma of the thyroid in a man exposed to Fallout from the Chernobyl accident.
Ann Otol Rhinol Laryngol 105: 832-834
56. Simon B (2004)
Dünndarntumoren.
In: Caspary WF, Mössner J, Stein J (Hrsg) Therapie gastroenterologischer Erkrankungen.
Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S 201-208

57. Stambuk HE, Fischbein NJ (2008)
Head and Neck.
In: Reiser M, Semmler W, Hricak H (Hrsg) Magnetic Resonance Tomography.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg S 526-528
58. Stimmer H (2006)
Halsweichteile, Schilddrüse.
In: Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W (Hrsg) Ganzkörper MR-Tomographie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2. Aufl. S 61-66
59. Takayama F, Takashima S, Matsuba H, Kobayashi S, Ito N, Sone S (2001)
MR imaging of primary leiomyosarcoma of the thyroid gland.
European Journal of Radiology 37: 36-41
60. Thompson LD, Wenig B M, Adair CF, Shmookler BM, Heffes CS (1997)
Primary smooth muscle tumors of thyroid gland.
Cancer 79: 579-587
61. Toledo G, Oliva E (2008)
Smooth muscle Tumors of the Uterus: a practical approach.
Arch Pathol Lab Med 132(4): 595-605
62. Tran LM, Mark R, Meier R, Calcaterra TC, Parker RG (1992)
Sarcomas of the head and neck: prognosis Factors and treatment Strategies.
Cancer 70: 169-177
63. Tseleni-Balafouta S, Arvanitis D, Kakaviatos N (1988)
Primary myxoid chondrosarcoma of the thyroid gland.
Arch Pathol Lab Med 112(1): 94-96
64. Tsugawa K, Koyanagi N, Nakanishi K, Wada H, Tanoue K, Hashizume M,
Sugimachi K (1999)
Leiomyosarcoma of the thyroid gland with rapid growth and tracheal obstruction.
European Journal of Medical Research 4: 483-487
65. Tulbah A, Al-Dayel F, Fawaz I, Rosai J (1999)
Epstein-Barr Virus-associated Leiomyosarcoma of the thyroid in a Child with
Congenital Immundeficiency.
The American Journal of Surgical Pathology 23(4): 473-476
66. Tysome JR, Sandison A, Clarke PM (2006)
Myxoid liposarcoma metastatic to the thyroid gland: a case Report
and literature review.
J Laryngol Otol 27: 1-3
67. van der Molen AJ, Prokop M (2006)
Hals.
In: Mödder U (Hrsg) Ganzkörper-Computertomographie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2. Aufl. S 237-300
68. Wang T, Ocal IT, Oxley K, Sosa JA (2008)
Primary Leiomyosarcoma of the Thyroid Gland.
Thyroid Volume 18 Number 4: 425-428

-
69. Wegener OH (1992)
Ganzkörpercomputertomographie
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin
 70. Welsch U (2005)
Sobotta Atlas der Histologie
Urban & Fischer, 7. Aufl.
 71. Wurster K (1993)
Entwicklung, normale Anatomie und Funktion der Schilddrüse.
In: Wiedemann W (Hrsg) Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse.
Georg ThiemeVerlag, Stuttgart, 2.Aufl. S 5-6
 72. Wurster K (2004)
Knochentumoren und Weichteilsarkome
W. Zuckschwerdt Verlag München

Danksagung

Für die Vergabe dieser Dissertation, der Einweisung in das zu bearbeitende Thema und für die in allen Phasen stetige Unterstützung bis zur Abfassung der vorgelegten Arbeit gilt der besondere Dank meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. R. Krech.

Die Anregung zur Anfertigung einer Dissertationsarbeit erhielt ich von Herrn Prof. Dr. J. Hartlapp und von meinem verehrten Lehrer und ehemaligen Chefarzt Herrn Priv.-Doz. Dr. J. R. Mellmann, beiden möchte ich dafür meinen Dank aussprechen.

Das Team des Pathologischen Instituts des Klinikums Osnabrück hat mich in vielfältiger Weise unterstützt. Bedanken möchte ich mich insbesondere bei der Chefsekretärin Frau Wiethaup, die meine Anliegen stets freundlich und kompetent entgegengenommen hat.

Meiner Ehefrau Kerstin Heinius und meinen Kindern Kai, Annika und Carolin gilt für ihren Rückhalt und ihre Unterstützung mein ganz besonderer Dank.

