

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen zur Krebsentstehung

Die Morbidität und Letalität von Krebspatienten wird in erster Linie durch Tumorzellinvasion in umgebende Gewebe und Metastasierung der Krebszellen in entfernte Organe beeinflusst.

Der Begriff Tumorzellinvasion beschreibt dabei die Fähigkeit der Zellen zur Überquerung anatomischer Barrieren wie z.B. Basalmembranen, interstitielles Stroma und Interzellularbrücken (Mignatti et al., 1993). Diese Interaktion der Tumorzellen mit der Basalmembran setzt sich aus mehreren Schritten zusammen: der Veränderung der Zell-Zellkontakte und der Bildung neuer Zell-Matrixkontakte, der proteolytischen Veränderung der Extrazellulärmatrix (ECM) und der Migration durch die proteolytisch modifizierte Matrix zur Bildung neuer Matrixkontakte (Stetler-Stevenson et al., 1997; Corcoran et al., 1997). Die weitere Progression von einem invasiven zu einem metastasierenden Karzinom ist durch die Intravasation in und die Extravasation aus einem Blut- oder Lymphgefäß charakterisiert, gefolgt vom Abbau anderer Basalmembranen und der Invasion in ein sekundäres Gewebe (Crawford et al., 1996; Matrisian et al., 1996).

Bei der Erhaltung der strukturellen Integrität der einzelnen Gewebe spielt die Extrazellulärmatrix eine zentrale Rolle. Die Matrix beeinflusst die grundlegenden zellulären Prozesse wie Proliferation, Differenzierung, Migration und Adhäsion (Alberts et al., 1997). Für die Matrixerhaltung ist ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der Matrixkomponenten erforderlich (Matrisian et al., 1992).

Die ECM besteht aus verschiedenen Komponenten wie Kollagenen, Glykoproteinen (wie Laminin, Fibronectin und Entactin), Proteoglykanen und Glukosaminoglykanen. Der Abbau dieser verschiedenen Moleküle erfordert eine komplexe Reihe von proteolytischen Enzymen (Proteasen) (Mignatti et al., 1993), welche eine Schlüsselrolle in vielen physiologischen Prozessen wie der Blutkoagulation und Fibrinolyse, der Komplement- und Zytokinaktivierung, der Zellmigration, der Organogenese, der Trophoblastenimplantation oder dem Gewebsumbau spielen. Sie wurden zunehmend als bedeutende Faktoren in der Pathophysiologie einer großen Zahl menschlicher Krankheiten identifiziert.

Verschiedene pathologische Zustände eingeschlossen Krebs, aber auch thrombotische Störungen, Hypertension, Osteoarthritis und chronisch degenerative Erkrankungen werden durch eine Veränderung der Proteasenaktivität verursacht (DeClerck et al., 1994).

In den letzten Jahren konnte mit Hilfe molekularbiologischer Methoden eine ständig wachsende Zahl von ECM-abbauenden Proteasen charakterisiert werden. Die 3 Hauptklassen werden gebildet von den Serinproteasen, den Cysteinproteasen und den Matrixmetalloproteasen:

- Zu den Serinproteasen gehören Plasminogenaktivatoren, Cathepsin G und Leukozytenelastase. Die Plasminogenaktivatoren wandeln das Zymogen Plasminogen zu Plasmin um, einem Plasmaprotein, welches ubiquitär im Körper vorkommt. Plasmin hat eine breite Trypsin-ähnliche Substratspezifität und kann verschiedene ECM-Komponenten abbauen, eingeschlossen Fibronectin, Laminin und den Proteinkern der Proteoglykane. Zusätzlich kann Plasmin verschiedene Vorstufen (Zymogene) der MMP aktivieren.
- Die Cysteinproteasen sind intrazelluläre Enzyme, welche gewöhnlich im Zytosol oder in den Lysosomen vorkommen. Bei der Metastasierung spielen vor allem Cathepsin B und Cathepsin L eine wichtige Rolle (Rooprai et al., 1997).
- Matrixmetalloproteasen

1.2 Die Familie der Matrixmetalloproteasen

Die Familie der Matrixmetalloproteasen umfaßt strukturell verwandte Enzyme von denen 14 Mitglieder beim Menschen identifiziert werden konnten (Tab. 1).

Jedes Mitglied der MMP-Familie ist aus 4 Domänen aufgebaut:

1. der Signalpeptidsequenz, welche das Translationsprodukt auf dem endoplasmatischen Retikulum lokalisiert,
2. der Propeptiddomäne, diese geht während der Enzymaktivierung verloren,
3. der katalytischen Domäne, diese bindet das für die Aktivität der Proteasen benötigte Zinkatom
4. der C-terminalen Domäne, hier erfolgt die Komplexbildung der Proenzymform mit dem spezifischen Inhibitor.

Die Gelatinasen besitzen eine fünfte Domäne, diese bindet Gelatine.

Die Produktion der MMP wird durch inflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone, zelluläre Transformation und Interaktion mit ECM-Komponenten reguliert, welche die Transkription der Proteasen erhöhen können, während Glukokortikoide und Retinsäure einen suppressiven Effekt auf die MMP aufweisen (Nagase et al., 1998).

Die Sekretion der Matrixmetalloproteasen erfolgt in einer latenten Proenzymform (Zymogen), dieses Zymogen wird extrazellulär durch Entfernung der Propeptid-Domäne aktiviert (Yu et al., 1996, 1997; Cockett et al., 1998).

Die meisten dieser Enzyme werden durch unterschiedliche Zellen des Bindegewebes, eingeschlossen Fibroblasten, Osteoblasten, Chondrozyten, Endothelzellen, aber auch durch Entzündungszellen wie Makrophagen, Neutrophile, Lymphozyten und wahrscheinlich auch durch Tumorzellen sezerniert.

| Enzym | MMP Nr. | Molekulare Masse latent in kDa | Molekulare Masse aktiv in kDa | Substratspezifität |
|----------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------|--|
| Interstitielle Kollagenase | MMP-1 | 55 | 43 | Kollagen Typ I, II, III, VII u. X, Gelatine, Proteoglykan Kernprotein |
| Neutrophile Kollagenase | MMP-8 | 75 | 58 | Kollagen Typ I, II, u. III, Gelatine, Proteoglykan Kernprotein |
| Kollagenase 3 | MMP-13 | 65 | 55 | Kollagen Typ I u. IV, Gelatine, Proteoglykan, Fibronektin, Tenaszin |
| Gelatinase A | MMP-2 | 72 | 66 | Gelatine, Kollagen Typ IV, V, VII u. XI |
| Gelatinase B | MMP-9 | 92 | 86 | Gelatine, Kollagen Typ IV u. V, Elastin |
| Stromelysin 1 | MMP-3 | 57 | 46 | Proteoglykan Kernprotein, Kollagen Typ II, IV, IX, X u. XI, Prokollagen, Fibronektin, Laminin, Elastin |
| Stromelysin 2 | MMP-10 | 57 | 46 | Proteoglykan Kernprotein, Kollagen Typ II, IV, IX, X u. XI, Prokollagen, Fibronektin, Laminin, Elastin |
| Matrilysin | MMP-7 | 28 | 20 | Proteoglykan, Kollagen Typ IV, Elastin, Fibronektin, Gelatine |
| Makrophagen-Elastase | MMP-12 | 54 | 45 | Elastin |
| Stromelysin 3 | MMP-11 | 51 | 44 | α 1 Proteasenhemmer |
| MT1-MMP | MMP-14 | 64 | 54 | Progelatinase A, Prokollagenase 3, Kollagen, Proteoglykan, Fibronektin, Tenaszin |
| MT2-MMP | MMP-15 | 72 | 61 | wie MT1-MMP |
| MT3-MMP | MMP-16 | 66 | 55 | Progelatinase A |
| MT4-MMP | MMP-17 | Unbekannt | 54 | Unbekannt |

Tab. 1: MMP-Klassifikation (Cockett et al., 1998; Yu et al., 1996)

MMP-2 (Gelatinase A)

MMP-2 ist eine Typ IV Kollagenase, welche die Helix-Domäne des Typ IV Kollagens abbaut. Da Typ IV Kollagen eines der Hauptkomponenten der Basalmembranen ist, scheint MMP-2 eines der Schlüsselmoleküle bei Invasion und Metastasierung zu sein.

Sowohl die MMP-2 Aktivierung als auch die MMP-2-Aktivität sind abhängig von einem speziellen Inhibitor, dem TIMP-2. Des weiteren konnte nachgewiesen werden, daß MT1-MMP (Membrane Type 1 Matrixmetalloprotease) auf der Zelloberfläche als Gelatinase A-Aktivator agieren kann. Im Gegensatz zu anderen MMP, können die Gelatinasen durch TIMP-1 und TIMP-2 auch als latente Form gebunden werden und einen festen Komplex bilden. Dabei bindet die Progelatinase A mit ihrer C-terminalen Domäne spezifisch an die C-terminale Domäne des TIMP-2. Der Gelatinase A/TIMP-2-Komplex kann durch Entfernung des Profragmentes aktiviert werden und besitzt dadurch nur noch 10% der proteolytischen Aktivität des TIMP-2 freien Enzyms. Während der Enzymaktivierung wird eine zweite Bindungsseite durch die Abspaltung des Profragmentes verfügbar, welche nicht spezifisch

für TIMP-2 ist. Die aktive Gelatinase A kann mittels dieser zweiten Bindungsseite auch durch TIMP-1 und TIMP-3 gehemmt werden (Yu et al., 1997 und Cockett et al., 1998).

In zahlreichen experimentellen Studien konnte eine Korrelation zwischen Krebserkrankungen und einer erhöhten enzymatischen Aktivität von MMP-2 festgestellt werden. So z.B. zeigte sich eine erhöhte MMP-2-Expression bei immunhistochemischen-, immunzytochemischen- und in situ Hybridisationstudien in zahlreichen menschlichen Tumoren wie Karzinomen des Kolons (Poulsom et al., 1992, Gallegos et al., 1995, Tomita et al., 1996, Mukai et al., 1997), des Pankreas (Gress et al., 1995, Koshiba et al., 1998) des Magens (Nomura et al., 1996, Murray et al., 1998), der Blase (Davies et al., 1993, Grignon et al., 1996) der Prostata (Stearns et al., 1996) und der Schilddrüse (Campo et al., 1992). Dabei war die Gelatinase A sowohl in den Tumorzellen selbst, als auch in den angrenzenden Stromagebieten lokalisiert. In einigen Studien konnten Korrelationen zwischen der Höhe der MMP-2-Expression und dem TNM-Stadium, der Aggressivität des Tumors und der Überlebensrate nachgewiesen werden (Levy et al., 1991; Nomura et al. 1996, Koshiba et al., 1998, Talvensaaari-Mattila et al., 1998).

MMP-9 (Gelatinase B)

MMP-9 ist ebenfalls eine Typ IV Kollagenase, welche erstmalig im Sekretionsprodukt von alveolaren Makrophagen und Granulozyten nachgewiesen werden konnte (Hibbs et al., 1987 und 1995). Die Gelatinase B Aktivierung und die Aktivität werden ebenfalls durch einen speziellen Inhibitor dem TIMP-1 reguliert (Komplexbildung mit der latenten Enzymform, siehe MMP-2). Zu den Aktivatoren dieser Protease gehören außerdem Stromelysin-1 (MMP-3), Matrilysin (MMP-7), interstitielle Kollagenase (MMP-1), Plasmin und Gelatinase A (MMP-2) (Ogata et al., 1992; Sang et al., 1995, Fridman et al., 1995). Die Gelatinase B konnte in zahlreichen humanen Krebserkrankungen sowohl im neoplastischen Gewebe als auch im umgebenden Stromagewebe und in inflammatorischen Zellen nachgewiesen werden. Sie wird überwiegend in Makrophagen in der Nähe der invasiven Front synthetisiert.

So konnte die MMP-9 mRNA im Stroma von Brust-, Blasen-, Dickdarm- und Hautkrebs nachgewiesen werden (Davies et al., 1993; Pyke et al., 1992; Zeng et al., 1996a).

Zeng et al. konnten eine Kolokalisation von MMP-9 mRNA und Protein in peritumoralen Makrophagen von Kolonkarzinomen aufzeigen (Zeng et al., 1996b). In immunhistochemischen Studien zeigte sich ebenfalls eine erhöhte MMP-9-Expression in Neuroblastomen, Magenkarzinomen und Karzinomen des Kolons und des Rektums (Sugiura et al., 1998; Ara et al., 1998; Murray et al., 1998; Gallegos et al., 1995, Tomita et al., 1996). Dabei konnte eine Korrelation zwischen zunehmender MMP-9-Expression und Tumorprogression und Metastasierung nachgewiesen werden (Ara et al., 1998; Sugiura et al., 1998; Tomita et al., 1996).

1.3 Die Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen

Die proteolytischen Aktivitäten der Matrixmetalloproteasen werden von einer Familie natürlich vorkommender Proteine, genannt TIMP (Tissue inhibitors of metalloproteinases), kontrolliert. Diese Inhibitoren tragen folglich zur Bewahrung der Balance zwischen Matrixdestruktion und -formation bei. Eine Imbalance zwischen MMP und den assoziierten TIMP kann eine signifikante Rolle im invasiven Phänotyp eines malignen Tumors spielen. Sie sind multifunktionelle Proteine, welche außer der obengenannten Funktion auch zellwachstumsfördernde Aktivitäten besitzen. Sie sind fähig zur Regulation der Endothelzellproliferation, der Migration und der Kapillargefäßentwicklung (Sang et al., 1998; Zeng et al., 1995). Die Inhibitoren bestehen aus zwei verschiedenen strukturellen und funktionellen Domänen. Die N-terminale Domäne ist der effiziente Inhibitor aller MMP durch Interaktion mit der katalytischen Domäne dieser Enzyme. Die C-terminale Domäne bindet die latenten Formen der Gelatinasen A und B (Wojtowicz-Praga et al., 1997; Yu et al., 1997). Bisher konnten 4 Inhibitoren identifiziert werden (Tab. 2).

| Inhibitor | Molekulare Masse in kDa | Glykosylation | Komplexbildung | MMP-Hemmung |
|-----------|-------------------------|---------------|----------------------|----------------|
| TIMP-1 | 28 | + | Progelatinase B | Alle |
| TIMP-2 | 21 | - | Progelatinase A | Alle |
| TIMP-3 | 29-24 | + | Progelatinase A, ECM | Alle |
| TIMP-4 | 22 | - | noch ungeklärt | noch ungeklärt |

Tab. 2: TIMP-Klassifikation (Yu et al., 1997)

TIMP-1

TIMP-1 ist der am meisten verbreitete Inhibitor. Er konnte erstmalig in Kaninchenknochen isoliert werden und wird von zahlreichen menschlichen Geweben und Tumorzelllinien produziert (Sellers et al., 1979; Sato et al., 1992; Zeng et al. 1995b).

TIMP-1 trägt durch die spezifische Proteasenhemmung mit zur Regulation des Umsatzes der Extrazellulärmatrix und der Umgestaltung des Gewebes bei, die Balance Protease-Inhibitor ist somit eine bedeutende Determinante für das metastatische Potential der Tumorzellen. So zeigten Stetler-Stevenson et al., daß eine Überexpression von TIMP-1 die Invasion und Metastasierung von Tumorzelllinien supprimiert (Stetler-Stevenson et al., 1993). Khokha et al. konnten nachweisen, daß die Überexpression von TIMP-1 das tumoröse und auch das metastatische Potential der B 16-F10 Zellen in Mäusen direkt hemmt und dies wahrscheinlich auf eine Rolle von TIMP-1 in der Tumorkontrolle deutet (Khokha et al., 1994). Des weiteren hemmt TIMP-1 die vom Tumor induzierte Angiogenese im experimentellen System und blockiert die endotheliale Zellantwort auf angiogenetische Faktoren (Johnson et al., 1994).

In zahlreichen Studien zeigte TIMP-1 außer der Hemmung der MMP weitere interessante Funktionen. Der Inhibitor stimuliert das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zelltypen unabhängig von der Fähigkeit zur Hemmung der MMP-Aktivität. So zeigten Hayakawa et al., daß TIMP-1 das Wachstum eines breiten Spektrums von humanen Zelllinien stimuliert (Hayakawa et al., 1992).

In den verschiedensten malignen Neoplasien konnten erhöhte TIMP-1-Expressionen nachgewiesen werden: in Kolonkarzinomen (Lu et al., 1991), kolorektalen Karzinomen (Tomita et al., 1996, Zeng et al., 1995a und b), Karzinomen der Brustdrüse (Lindsay et al., 1996; Yoshiji et al., 1996), Magenkarzinomen (Murray et al., 1998) und Pankreaskarzinomen (Gress et al., 1995). Kossakowska et al. beobachteten in humanen Lymphomen eine Assoziation zwischen einer Überexpression von TIMP-1 und einem verstärkten aggressiven Verhalten (Kossakowska et al., 1993).

TIMP-2

TIMP-2 teilt 40 % Sequenzidentität mit TIMP-1, ist aber nicht glykosiliert. TIMP-2 ist ebenfalls ein potenter Matrixmetalloproteaseninhibitor und kann sowohl die latente als auch die aktive Form der Gelatinase A durch Komplexbindung hemmen (siehe MMP-2).

Auch TIMP-2 hat unabhängig von der Funktion der Proteasenhemmung weitere in zahlreichen Studien untersuchte zusätzliche Funktionen.

So zeigt der Inhibitor wachstumsbeeinflussende und antiangiogenetische Aktivitäten (Corcoran et al., 1995; Sang et al., 1998). Hayakawa et al. demonstrierten eine Zunahme des Wachstums von Raji Zellen durch TIMP-2 (Hayakawa et al., 1994).

Murphy et al. wiesen nach, daß TIMP-2 die bFGF induzierte humane mikrovaskuläre Endothelzellproliferation hemmen kann (Murphy et al., 1993).

Ebenso wie TIMP-1, konnte in vielen malignen Neoplasien ein Überexpression von TIMP-2 im Tumor- aber überwiegend im angrenzenden Stromagewebe nachgewiesen werden: in Karzinomen der Blase (Grignon et al., 1996; Kanayama et al., 1998), Karzinomen des Pankreas (Gress et al., 1995), Karzinomen der Lunge (Kawano et al 1997) und Karzinomen der Brustdrüse (Visscher et al., 1994). Durch eine zusätzliche Basalmembranfärbung konnten Grignon et al. den Nachweis erbringen, daß in invasiven Tumorzellnestern ein Basalmembranverlust mit einer starken TIMP-2-Expression einhergeht (Grignon et al., 1996). Erhöhte TIMP-2-Expressionen scheinen also eine Stromaantwort bei Tumorerkrankung und deshalb ein Indikator für aggressives Verhalten in Karzinomen zu sein.

1.4 Maligne Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse sind weltweit die häufigste Erkrankung eines endokrinen Organs. Die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome liegt in Deutschland bei etwa 1,4 pro 100.000 Einwohner und macht damit knapp 1% aller Krebserkrankungen aus.

Die Karzinogenese der Schilddrüse ist die Konsequenz einer noch unvollständig charakterisierten, sequenziellen Abfolge genetisch determinierter Abnormalitäten, welche in der neoplastischen Transformation der Schilddrüsenzelle resultiert (Zielke et al., 1997).

Bis auf wenige Ausnahmen ist unklar wie sich diese Abnormitäten im Einzelfall auswirken, jedoch werden in zunehmenden Maße Prinzipien ihrer Wirkung erkennbar. TSH (Thyreoid Stimulating Hormon) stimuliert zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren (Epidermal Growth Factor, Insulin like Growth Factor) die Proliferation und differenzierte Funktion der Schilddrüsenzelle. Es konnte festgestellt werden, daß entdifferenzierte Zellen weniger dem regulierenden Einfluß von TSH unterliegen als differenzierte Zellen, d.h. daß transformierte Zellen sich der kontrollierenden Wirkung ihres trophischen Hormons entziehen (Derwahl et al., 1992). Auch wird mit zunehmender Dedifferenzierung der Tumoren eine verminderte Transkription des TSH-Rezeptorgens nachweisbar (Hoang-Vu et al., 1992).

Ein wichtiger Wachstumssuppressor ist das TGF β (Transforming Growth Factor β), mit zunehmender Entdifferenzierung der Schilddrüsenzelle kommt es zur Abschwächung der direkten Inhibition durch TGF β (Hölting et al., 1994a und b).

Weitere Prinzipien umfassen die Veränderung der Signaltransduktion, die Veränderung nukleärer Onkogene sowie die Veränderung zentraler Regulatoren.

Als gesicherter kausaler Faktor bei der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen gilt die radioaktive Strahlenexposition. Dabei kommt es überwiegend zur Entwicklung von papillären Karzinomen, wie der Reaktorunfall von Tschernobyl aufzeigen konnte.

Einen weiteren Faktor bildet die Jodaufnahme, wobei sich in Jodmangelgebieten eine erhöhte Prävalenz von follikulären Karzinomen nachweisen läßt.

Trotz zahlreicher neuer Erkenntnisse über die Entstehung der Schilddrüsenneoplasien läßt sich jedoch noch kein lineares Modell der Karzinogenese der Schilddrüse erkennen (Zielke et al., 1997). Eine Ausnahme bildet das familiäre, autosomal-dominant vererbte MTC, hier spielen Keimbahnmutationen des ret Protoonkogens, welches auf dem Chromosom 10q11.2 lokalisiert ist, eine Schlüsselrolle in der Karzinogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms (Eng und Mulligan et al., 1997).

Eine Besonderheit, durch die die Neoplasien der Schilddrüse charakterisiert sind, ist das Vorhandensein von extremen prognostischen Unterschieden. So zeichnen sich bestimmte Formen der differenzierten (follikulären und papillären) Karzinome durch eine sehr niedrige Malignität und eine ausgezeichnete Prognose mit nahezu normaler Lebenserwartung aus.

Demgegenüber gehört das Malignitätspotential der anaplastischen Karzinome zu den höchsten unter den bösartigen Neoplasien des Menschen.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Die unter den Oberbegriff „differenziert“ zusammengefaßten papillären und follikulären Karzinome stellen Neoplasien des Follikel­epithels dar. Der Zelltyp dieser Karzinome zeigt eine hohe organspezifische zytoplasmatische Ausreifung und ist zur Thyreoglobulinsynthese befähigt (Dralle et al., 1985).

Follikuläres Karzinom

Das follikuläre Karzinom ist ein maligner, epithelialer Tumor mit Zeichen einer follikulären Differenzierung ohne histologische (Papillen) und/oder zytologische Merkmale (Milchglaskerne) des papillären Karzinoms.

Das follikuläre Karzinom ist nach dem papillären Karzinom der zweithäufigste maligne Tumor der Schilddrüse.

Das morphologische Bild kann einen regelmäßigen follikulären Aufbau, ein solid-trabekuläres, ein cribriformes oder ein mikrofollikuläres Muster zeigen. Die Pleomorphie ist meist gering, Mitosen lassen sich nur in geringer Zahl nachweisen.

Malignitätskriterien des FTC sind (Schmid und Böker et al., 1997):

- Durchbruch durch eine eventuell vorhandene Kapsel bzw. die Infiltration des umgebenden nicht-neoplastischen Schilddrüsengewebes,
- einzelne Einbrüche in Gefäße innerhalb oder jenseits der Tumorkapsel (Tumorthrombus im Gefäß mit oder ohne Bezug zum Endothel; der Thrombus kann, muß aber nicht endothelialisiert sein).

Die Metastasierung erfolgt beim follikulären Karzinom in typischer Weise auf hämatogenem Wege. Eine lymphogene Metastasierung ist eher ungewöhnlich.

Auf Grund des Wachstumsmodus teilt man die follikulären Schilddrüsenkarzinome in zwei Subtypen ein (Schmid und Böker et al., 1997):

a) *minimal invasives (gekapseltes) follikuläres Karzinom*

Für die Diagnosefindung sind das Verhalten des Tumors zu seiner Kapsel und zu den Blutgefäßen im Kapselbereich von großer Bedeutung. Suspekt hinsichtlich einer möglichen Invasion sind Unregelmäßigkeiten im Kapselverlauf, kleine knospenartige Tumorausläufer sowie Kapselverdickungen.

b) *grob invasives follikuläres Karzinom*

Diese Tumoren zeigen keine oder nur eine unvollständige Bekapselung. Es findet sich eine ausgedehnte Invasion des umgebenden Schilddrüsengewebes und/oder zahlreicher Blutgefäße.

Zytologische Varianten des follikulären Karzinoms sind:

- oxyphile Variante
- hellzellige Variante.

Papilläres Karzinom

Ein maligner epithelialer Tumor, der aus papillären und oft auch follikulären Strukturen aufgebaut ist, zeigt typische Kernveränderungen und eine meist ausgeprägte fibröse Stromareaktion. Die Papillen sind in typischer Weise schlank und fingerartig verzweigt sowie zentrifugal ausgerichtet. Im Gegensatz zu nicht-neoplastischen Papillen wird ein dichtes fibrovaskuläres Stroma von einer meist einreihigen Zelllage überkleidet.

Die Zellkerne sind auffallend chromatinarm („Milchglaskerne“) und überlagern einander oft dachziegelartig. Sie können Chromatinleisten aufweisen, welche ihnen einen kaffeebohnenartiges Aussehen verleihen. Weiterhin charakteristisch für papilläre Schilddrüsenkarzinome ist die geringe Mitosezahl und die Psammomkörper (kleine Verkalkungsherde), die in 50% der papillären, nie in anderen Schilddrüsentumoren gefunden werden.

Papilläre Schilddrüsenkarzinome neigen zur lymphogenen Ausbreitung, hämatogene Metastasierung ist selten.

Für die papillären Karzinome gilt folgende Subklassifizierung (Schmid und Böker et al., 1997):

a) papilläres Mikrokarzinom

Tumoren unter 1cm Durchmesser

b) gekapseltes papilläres Karzinom

Tumoren mit vollständiger Bekapselung, Metastasierung ist möglich

c) follikuläre Variante des papillären Karzinoms (Lindsay-Tumor)

Tumoren mit ausschließlich follikulären Aufbau, jedoch mit den zytologischen Eigenschaften des papillären Karzinoms

d) diffus sklerosierendes Karzinom

Meist nicht gekapseltes papilläres Karzinom mit diffuser Ausbreitung in einem oder beiden Schilddrüsenlappen, häufig assoziiert mit Plattenepithelmetaplasien und ausgedehnten lymphozytären Infiltraten

e) oxyphile Variante

Tumoren mit vollständig papillärem Aufbau, jedoch ohne die typischen Kernveränderungen der papillären Karzinome

f) großzellige Variante

Große Tumorzellen mit breitem azidophilen Zytoplasma, die typischen zytologischen Eigenschaften des papillären Karzinoms können fehlen.

g) kolumnäre Variante

Hochprismatische Tumorzellen, die Kerne weisen eine auffallende Stratifikation auf.

Gering differenziertes (insuläres) Karzinom

Dieser aggressive und häufig letale Tumortyp steht morphologisch und biologisch zwischen den differenzierten und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen. Der Tumor besteht aus unterschiedlich großen Zellnestern und Zellverbänden. In unterschiedlichem Ausmaß findet man follikuläre und/oder papilläre Strukturmuster. Zum Teil finden sich trabekuläre oder spindelige Tumorabschnitte (Schmid und Böker et al., 1997; Larsen et al., 1998).

Anaplastisches Karzinom

Ein hochmaligner Tumor, der teilweise oder ganz aus einem undifferenzierten malignen Tumorgewebe besteht. Er entwickelt sich meist in einer länger bestehenden Knotenstruma. Das anaplastische Karzinom ist aus spindeligen, großzellig-polygonalen oder riesenzelligen Elementen aufgebaut. Es finden sich in großer Anzahl Mitosen sowie ausgedehnte Nekrosen und Einblutungen (Schmid und Böker et al., 1997).

Metastasen treten in kurzer Zeit in den Lungen, Nebennieren, im Skelettsystem, Gehirn und Herz auf.

Die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome gehören durch ihr biologisch aggressives Verhalten zu den prognostisch ungünstigsten der menschlichen Neoplasien.

Medulläres Karzinom

Ein maligner Tumor, mit Zeichen der C-Zelldifferenzierung. Der überwiegende Teil der medullären Karzinome geht von den neuroektodermalen Kalzitonin-produzierenden C-Zellen aus.

Mikroskopisch zeigt sich ein solider Tumor mit monomorphen, polygonalen und spindeligen Zellen, der in 60-80% der Tumoren Amyloid enthält. Daneben können sich aber auch follikuläre oder pseudoglanduläre bzw. papilläre Strukturen finden.

Die Tumorzellen sind meist mittelgroß und polygonal mit feingranuliertem Zytoplasma, welches Kalzitonin enthält.

Man unterscheidet zwei Formen (Schmid und Böker et al., 1997):

a) sporadisches MTC

b) familiäres MTC mit autosomal-dominanten Erbgang

Bei der familiären Form existieren folgende Varianten, zum einen das familiäre MTC ohne weitere Endokrinopathien (only MTC). Zum anderen das MTC im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie MEN Typ II mit den beiden Untergruppen MEN IIa (Sipple-Syndrom) und MEN IIb (Gorlin-Syndrom). Beim MEN IIa besteht eine Kombination eines MTC mit einem Phäochromozytom und einem Adenom der Parathyreoidea.

Beim MEN IIb finden sich außer einem MTC und einem Phäochromozytom ein marfanoider Habitus, Schleimhautneurome und eine intestinale Ganglioneuromatose.

Alle C-Zell-Karzinome sind durch den lokalen Infiltrationsmodus, die lymphogene Metastasierung und/oder die hämatogene Ausbreitung in die Lungen, Leber und Knochen gekennzeichnet.

1.5 Tumorartige benigne Schilddrüsenerkrankungen

Struma

Angeborene und erworbene Funktionsstörungen der Schilddrüse mit ungenügender Hormonsynthese gehen meistens infolge der vermehrten hypophysär-thyreotropen Stimulierung mit einer nicht-entzündlichen, benignen Vergrößerung der Schilddrüse einher. Als Strumen gelten Drüsen mit einem Gewicht über 60 g. Die häufigsten Ursachen der Struma sind exogener Jodmangel, Jodfehlverwertung, strumigene Substanzen und Hormonsynthesedefekte.

Nach der Morphologie lassen sich vereinfacht folgende Formen unterscheiden:

a) *Struma parenchymatosa*

Durch thyreotrope Stimulierung kommt es zu einer diffusen epithelialen Hyperplasie, mit kleinen bis mittelgroßen Follikeln sowie kubischem bis prismatischem Epithel.

b) *Struma colloides diffusa*

Sie entsteht aus der Parenchymstruma durch eine verminderte thyreotrope Stimulierung und/oder herabgesetzte TSH-Empfindlichkeit. Es besteht eine vermehrte Kolloidbildung mit Abflachung des Epithels.

c) *Struma colloides et nodosa*

Diese entwickelt sich aus einer Parenchymstruma oder über eine Kolloidstruma. Morphologisch findet sich ein Nebeneinander von Kolloidstruma, gekapselten Knoten, Adenomen, Einblutungen sowie Zysten- und Narbenbildungen. (Altenähr et al., 1981; Schmid und Böker et al., 1997).

1.6 Postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM)

(UICC 1993)

pT - Primärtumor

- Tis- Carcinoma in situ
- T0- keine Evidenz für einen Primärtumor
- T1- Tumor von 1 cm oder weniger im Durchmesser, überschreitet die Schilddrüsenkapsel nicht
- T2- Tumor von 4 cm oder weniger und von mehr als 1 cm im Durchmesser, überschreitet die Schilddrüsenkapsel nicht
- T3- Tumor von mehr als 4 cm im Durchmesser, überschreitet die Schilddrüsenkapsel nicht
- T4- Tumor durchbricht die Schilddrüsenkapsel
- Tx- das Ausmaß der Tumorausbreitung kann nicht beurteilt werden

pN - Regionäre Lymphknoten

- Nx- die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten sind nicht erfüllt
- N0- keine Evidenz für den Befall der regionären Lymphknoten
- N1- regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1a- Metastasen in ipsilateralen zervikalen Lymphknoten
- N1b- Metastasen in bilateralen medianen oder kontralateralen zervikalen oder in mediastinalen Lymphknoten

pM- Fernmetastasen

- M0- keine Evidenz für Fernmetastasen
- M1- Fernmetastasen vorhanden
- Mx- keine oder unvollständige Metastasensuche