

**Abb. 11-4** Ermittlung des optimalen Zeitpunkts für eine Thyreoidektomie. LKD = Lymphknotendissektion; TT = totale Thyreoidektomie

Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie in Abhängigkeit vom Kalzitoninspiegel selbst zu bestimmen und dabei gleichzeitig die Sicherheit zu haben, den onkologisch richtigen Zeitpunkt nicht zu verpassen. Darüber hinaus kann bei präoperativ basal normalem Kalzitoninspiegel auf eine potenziell morbiditätsträchtige, mit dem Risiko von Rekurrensparese und Hyperkalzämie verbundene zentrale Lymphknotendissektion verzichtet und damit die entscheidenden Risiken der Operation gesenkt werden.

Im Gegensatz zu anderen hereditären Tumorsyndromen, insbesondere dem MEN-1-Syndrom, sind heute die meisten krankheitsauslösenden Mutationen im Bereich der Exone 1, 8, 10, 11, 13 bis 16 des RET-Protoonkogens bekannt. Nicht betroffene Familienmitglieder in Familien mit FMTC (hereditäres MTC ohne weitere Syndrommanifestationen) oder MEN 2 können daher mit großer Sicherheit aus der weiteren Kontrolle ausgeschlossen werden. Die molekulargenetische Diagnostik

bedeutet somit für die betroffenen Familien einen zweifachen Fortschritt gegenüber dem alleinigen Kalzitoninscreening der vormolekularen Ära: Zum einen wird eine onkologisch zeitgerechte prophylaktische Thyreoidektomie bei den betroffenen Trägern einer Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens ermöglicht. Zum anderen können nicht betroffene Familienmitglieder aus der weiteren Überwachung ausgeschlossen werden, was psychologisch ungeheuer wichtig ist und zudem Ressourcen spart.

Die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie ist bei jeder Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens gegeben. Der günstigste Operationszeitpunkt und das notwendige Ausmaß der Operation (Thyreoidektomie ohne oder mit Lymphadenektomie) lässt sich am besten durch die Synopsis von Keimbahnmutation, Alter und Kalzitoninspiegel („integriertes DNA-basiertes/biochemisches Konzept“) festlegen.

Die zunehmend als potenziell krankheitsauslösende **Polymorphismen** diskutierten Genveränderungen sind aufgrund kleiner Fallzahlen in der Regel schwierig einzuordnen, sodass die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie ohne Nachweis eines basal erhöhten Kalzitoninwerts oder pathologische Stimulationstests kaum gegeben ist. Zur Präzisierung des individuellen Erkrankungsrisikos sind diesbezüglich weitere grundlagenorientierte und klinische Untersuchungen erforderlich. Die Kalzitoninbestimmung ist daher (auch) für diese Patienten bezüglich der Indikationsstellung für die Thyreoidektomie das entscheidende Diagnostikum.

Die prognostisch mit dem höchsten Risiko unter allen FMTc-/MEN-2-Erkrankungen belastete MEN-2B-Erkrankung tritt klinisch nahezu immer „sporadisch“ auf. Bei fast allen Erkrankten liegt eine familiäre Erstmanifestation einer meist im Codon 918 lokalisierter Keimbahnmutation vor, die ein Familienscreening nicht möglich macht. Das beste derzeit erkennbare Frühsymptom im Neugeborenen- und frühen Kleinkindalter, bei dessen Vorkommen an ein MEN-2B-Syndrom gedacht werden sollte, ist das „**Weinen ohne Tränen**“. Es war in einer Untersuchung bei keinem der Kontrollkinder, jedoch bei 86 % der Kinder mit MEN-2B-Syndrom innerhalb der ersten 12 und 91 % der Kinder innerhalb der ersten 24 Lebensmonate nachweisbar (Brauckhoff et al. 2008). Weinen ohne Tränen sollte daher von Kinderärzten und Eltern als Alarmzeichen gewertet und einer weiteren Abklärung zum Ausschluss eines MEN-2B-Syndroms zugeführt werden.

„Weinen ohne Tränen“ ist das früheste Zeichen einer MEN-2B-Erkrankung. Bei Auftreten dieses bereits im Neugeborenenalter erkennbaren Zeichens sollte daher immer an eine MEN-2B-Erkrankung gedacht werden.

### 11.3.3 Beratung

Unabhängig von der humangenetischen Beratung der im Einzelfall oder als Familie Betroffenen hat die chirurgische Beratung folgende Ziele:

- Bündeln der quantitativ und qualitativ teils sehr unterschiedlichen Vorinformationsstränge und Befunde
- Benennung der Ziele und Sorgen der Betroffenen bezogen auf den bevorstehenden Eingriff
- Besprechung des Erkrankungsrisikos auf der Grundlage der vorliegenden Mutation und des aktuellen Kalzitoninwerts
- Planung von Zeitpunkt und Ausmaß der Operation

Die fehlende individuelle Beratung über die genetisch bedingten Erkrankungsrisiken war in den wenigen hierzu bislang vorliegenden Untersuchungen der vorherrschende Kritikpunkt von Betroffenen (Freyer et al. 1999; Grosfeld et al. 1996).

Dem *window of opportunity*, das heißt dem individuellen Zeitfenster bis zur Operation, kommt bei allen chirurgischen Beratungen eine zentrale Bedeutung zu, da es den Betroffenen am anschaulichsten einen Eindruck von der Dringlichkeit der Operation vermittelt. Gleichzeitig bringt es aber auch zum Ausdruck, dass es in Abhängigkeit von der Höhe der aktuellen Kalzitoninwerte einen persönlichen Entscheidungsspielraum gibt, der der patienteneigenen Planung offen steht (► Abb. 11-4). Starr vorgegebene Altersgruppen reflektieren dagegen eine Vorstellung von der Biologie des Tumors, die der stufeweisen Entwicklung des hereditären MTC widerspricht. Zudem können starre Altersgrenzen auch hinsichtlich des angestrebten optimalen Zeitpunkts der Operation eine „Untertherapie“ (zu spät) auslösen, wenn die Tumorentwicklung schneller vorstatten geht.

als das der ATA-Risikoklasse entsprechende Operationsalter vorgibt. Oder sie führen zur „Übertherapie“ (zu früh, zu ausgedehnt), wenn sehr viel früher oder ausgedehnter (zentrale Lymphknotendissektion) operiert wird als tumorbiologisch erforderlich.

Beides, sowohl „Untertherapie“ als auch „Übertherapie“, sind Inhalte des Gesprächs mit den Betroffenen und vor allem bei Familien mit sogenannten High-risk-Mutationen (ATA-Klassen D, C, und B) in der chirurgischen Beratung von wesentlicher Bedeutung. In Familien mit diesen Mutationen ist das Risiko, den optimalen Operationszeitpunkt zu verfehlen, wegen der frühzeitigen Karzinomentwicklung erheblich größer als bei Familien mit Late-onset-Mutationen (ATA-Klasse A). Insbesondere bei den Early-onset-Mutationen im Codon 634 (ATA-Klasse C) und 630 (ATA-Klasse B) kommt es darauf an, den richtigen Operationszeitpunkt aus onkologischen Gründen nicht zu verpassen, aber auch wenn möglich, das heißt unter den Bedingungen eines normalen basalen Kalzitonins, den Operationszeitpunkt ggf. hinausschieben zu können, um das im frühen Kleinkindesalter potenziell höhere und schwerwiegendere Komplikationsrisiko der Operation zu minimieren.

Kinder sollten, vor allem im Jugendalter, unabhängig von den rechtlichen Grenzen der Selbstbestimmung gemeinsam mit den Eltern soweit als irgend möglich in die Beratung um das bestmögliche Vorgehen mit einbezogen werden. Dies schließt auch die Durchführung der nicht immer nebenwirkungsfreien Kalzitoninstimulationstests ein, wenn diese ggf. als Bestandteil eines zeitfokussierten Vorgehens geplant werden. Selbstverständlich kommt den Eltern des minderjährigen Betroffenen nicht nur die wesentliche Verantwortung für die Operationseinwilligung, sondern auch die psychologische Vorbereitung auf den Eingriff zu; die aktive Miteinbeziehung des Minderjährigen ist jedoch von großer Bedeutung für

die Bewältigung der Operation und die spätere Nachsorge.

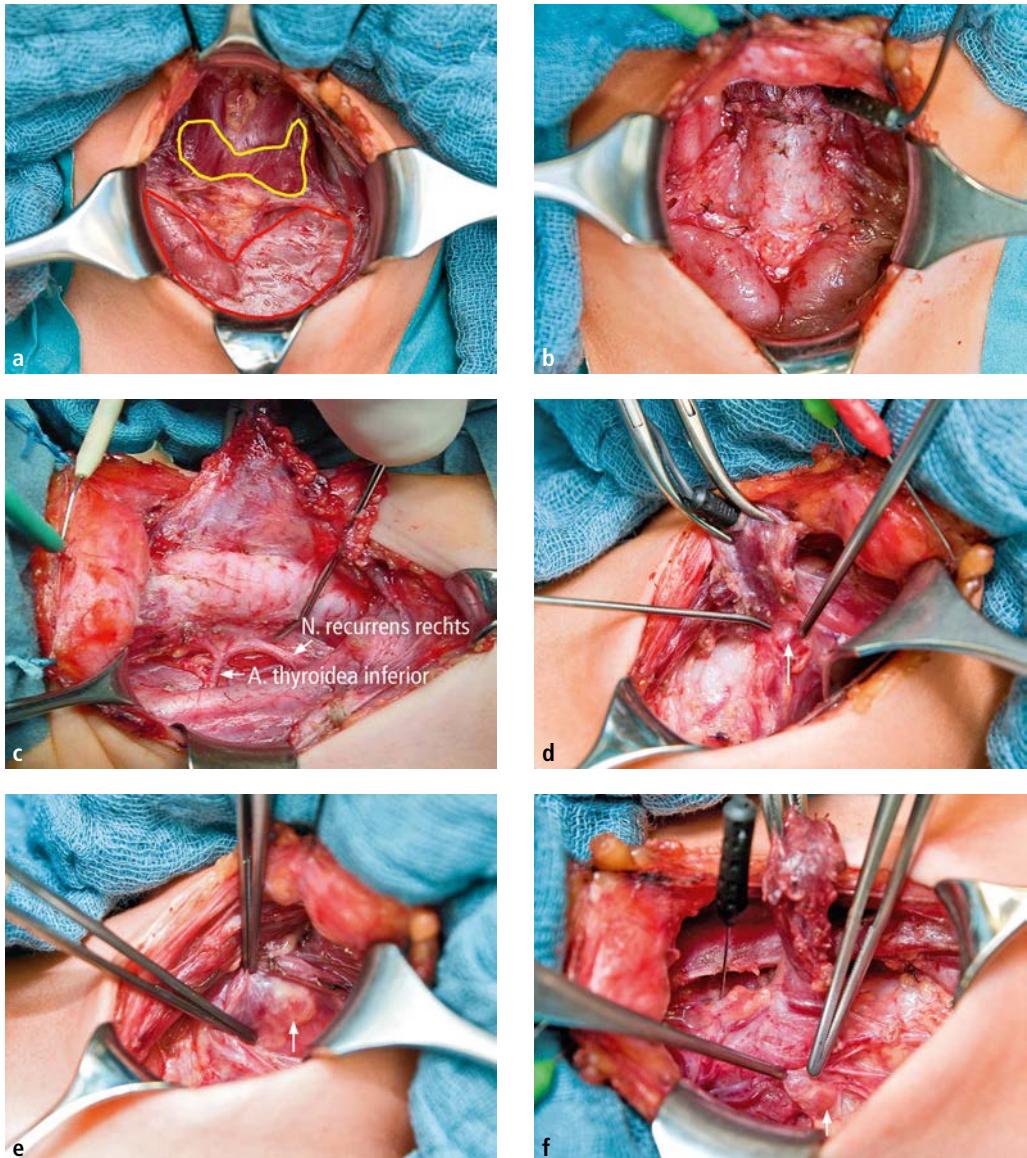
Hauptziel der chirurgischen Beratung betroffener Familien, in die altersentsprechend auch die betroffenen Kinder soweit wie möglich einbezogen werden sollten, ist die Erläuterung des günstigsten Operationszeitpunkts. Solange der Kalzitoninspiegel im Normbereich ist, ergibt sich ein Zeitfenster für die prophylaktische Thyreoidektomie, das zur Vermeidung einer Unter- oder Übertherapie genutzt werden kann.

Ein sehr komplexes Problem bei allen hereditären (Tumor-) Erkrankungen stellt aus ärztlicher, psychosozialer und rechtlicher Hinsicht in betroffenen Familien das „Nicht-Wissen-Wollen“, aber auch das „Nicht-Wissen-Sollen“ potenziell genetisch disponierter Familienmitglieder dar (Shuman et al. 2012). Beides ist nach eigener Erfahrung selten und betrifft wesentlich seltener das „Nicht-Wissen-Sollen“ als das „Nicht-Wissen-Wollen“. In beiden problematischen Situationen kommt den ärztlichen Beratern auf allen Ebenen – Haus- bzw. Kinderarzt, Humangenetiker, Endokrinologe und Chirurg – ein Höchstmaß an Sensibilität und Verantwortung zu, um Fehlentscheidungen in den betroffenen Familien zu vermeiden.

### 11.3.4 Operationstechnik, Komplikationen und Heilungsraten

Insbesondere bei Kleinkindern sind – abgesehen von einem bestmöglichen pädiatrisch-anästhesiologisch-chirurgischen Umfeld der Operation – folgende chirurgisch-anatomische Besonderheiten zu berücksichtigen (► Abb. 11-5):

- Kindlicher zervikaler Thymus
- Kindliche Nebenschilddrüsen
- Nervi recurrentes
- Laryngotracheale Winkel



**Abb. 11-5** Intraoperative Anatomie der kindlichen Schilddrüse bei prophylaktischer Thyreoidektomie: 4-jähriges Mädchen mit Mutation im Codon 634 (a u. b, d-f), 19 Monate alter Junge mit MEN-2B-Syndrom (c)

- a** Thymus (rot umgrenzt) und Schilddrüse (gelb umgrenzt) vor der Thyreoidektomie
- b** Thymus nach Thyreoidektomie
- c** N. recurrens rechts
- d** N. recurrens links bei MEN 2A
- e** Nebenschilddrüse links oben (Pfeil)
- f** Nebenschilddrüse rechts unten (Pfeil)