

22. März 2019

Morphologie und Molekularpathologie von epithelialen Schilddrüsentumoren

Über 99% aller Schilddrüsentumoren sind epithelialer Natur; dementsprechend sind nicht-epitheliale Tumoren der Schilddrüse ausgesprochene Raritäten. Im Juni 2017 wurde die 4. Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren der Schilddrüse veröffentlicht (1), die eine Reihe wichtiger Änderungen beinhaltet. In dieser Klassifikation erfolgte die Einführung einer Gruppe von Tumoren mit unsicherem Malignitätspotential („Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours“), in der insbesondere durch die Entität „Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP)“ ein entscheidender Schritt zur Verringerung der Diagnose „Schilddrüsenkrebs“ bei Tumoren mit offensichtlich biologisch indolentem Verlauf gemacht wurde. Ebenso erfolgte eine längst überfällige Neubewertung der diagnostischen Kriterien Tumornekrose und Mitosezahl (1, 2), die v.a. bei der Diagnose von gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (PDTC) eine entscheidende Rolle spielen (3). Der vorliegende Übersichtsartikel fasst die für die primäre Diagnostik epithelialer Tumoren der Schilddrüse relevanten histologischen/immunhistochemischen Parameter zusammen. Dazu wird auch ein Überblick über die molekularpathologischen Befunde und deren Relevanz für Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapieleitung gegeben.

Epitheliale Schilddrüsentumoren

Epitheliale Tumoren der Schilddrüse werden nach der neuen WHO-Klassifikation (1) in gutartige (Adenome), Tumoren mit unsicherem/geringem Malignitätspotential und Karzinome unterteilt (Tab. 1). Die seit Jahrzehnten existierende traditionelle Unterteilung der Schilddrüsenkarzinome in papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre/C-Zell-differenzierte (MTC) und anaplastische (ATC) Karzinome ist zwischenzeitlich durch entsprechende molekularpathologische und genetische Befunde bestens untermauert, wobei die genetischen Veränderungen kaum Überlappungen für die 4 genannten Entitäten aufweisen (4).

Tab. 1: Epitheliale Tumoren der Schilddrüse.

Epitheliale Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Follikuläres Adenom • Hürthle-Zelladenom

Mit
unsicherem/geringem
Malignitätspotential

- Hyalinisierender trabekulärer Tumor
- Follikulärer Tumor mit unsicherem Malignitätspotential (FT-UMP)
- Gut differenzierter Tumor mit unsicherem Malignitätspotential (WDT-UMP)
- Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP)

Maligne

- Follikelzell-differenzierte Karzinome
 - Papilläres Karzinom
 - Follikuläres Karzinom
 - Hürthle-Zellkarzinom
 - Differenziertes Karzinom NOS
- C-Zell-differenziertes Karzinom
 - Medulläres Karzinom
 - Gemischt medulläres und follikuläres Karzinom
- Seltene Karzinome
 - Plattenepithelkarzinom
 - Mukoepidermoides Karzinom
 - Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie
 - Muzinöses Karzinom
 - Spindelzell-Karzinom mit Thymus-Differenzierung (SETTLE)
 - Intrathyroidales Thymuskarzinom

Ausnahmen betreffen insbesondere die follikuläre Variante des PTC mit regelmäßig nachweisbaren onkogenetischen Merkmalen des FTC sowie syndromal auftretende Schilddrüsentumoren (z.B. das mit der familiären Polypose (FAP) assoziierte Schilddrüsenkarzinom, das aufgrund seiner Morphologie einfachheitshalber den PTC zugerechnet wird (kribriform-Morula-artige Variante)). Raritäten wie das muko-epidermoide Karzinom (MEC) und das primäre Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse (PEC) weisen offensichtlich keine genetischen Merkmale der 4 klassischen Karzinomtypen auf und werden daher auch weiterhin als eigenständige Entitäten betrachtet.

Die vor mehr als 110 Jahren beschriebene „wuchernde Struma Langhans“ (5) wurde in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts „wiederentdeckt“ (6, 7) und aufgrund ihres biologischen Verlaufs zwischen differenzierten und anaplastischen Karzinomen als „gering differenziertes Karzinom (PDTC)“ als eigenständige Entität etabliert und 2004 auch in die 3. Ausgabe der WHO-Klassifikation aufgenommen (4). Aufgrund des Fehlens einer klaren morphologischen Charakterisierung wurde das PDTC von vielen Pathologen und Klinikern aber auch dann kaum

oder gar nicht wahrgenommen, obwohl dieser Tumor mit ungünstigem klinischen Verlauf in Europa 4-7% aller Schilddrüsenmalignome ausmacht. Durch konsequente Neubewertung der diagnostischen Kriterien Tumornekrose und Mitosezahl (1, 2) wurden 2007 mit dem sog. Turin-Konsensus-Vorschlag (3) definierte und international akzeptierte Diagnosekriterien festgelegt.

Tumoren der Schilddrüse mit überwiegend onkozytärer (oxyphiler) Differenzierung stellen sicherlich eine Tumorgruppe mit besonderen Merkmalen dar. Aufgrund des ganz überwiegenden follikulären und/oder soliden Aufbaus wurden sie in den letzten Jahrzehnten der Gruppe der „follikulären Neoplasien (gutartig oder maligne)“ zugerechnet. In der neuen WHO-Klassifikation (Tab. 2) (1) werden onkozytäre Tumoren mit diesem Aufbau nunmehr eigenständig als Hürthle-Zelladenome bzw. Hürthle-Zellkarzinome bezeichnet, obwohl deren Dignitätsbeurteilung weiterhin anhand der Kriterien der follikulären Neoplasien (Kapsel- und/oder Gefäßinvasion) erfolgt. Die offensichtlich seltene onkozytäre Variante des PTC kann nur beim Vorliegen der charakteristischen Kernmerkmale des PTC (Tab. 3) diagnostiziert werden. Auch von anderen Tumorentitäten (MTC, PDTC) gibt es onkozytäre Varianten, die nicht als Hürthle-Zellneoplasien bezeichnet werden sollen.

Tab. 2: WHO-Klassifikation der Tumoren der Schilddrüse (mod. nach (1)).

Tumoren der Schilddrüse	
Follikuläres Adenom	
Hyalinisierender trabekulärer Tumor	
Andere gekapselte Schilddrüsentumoren mit follikulärem Aufbau	<ul style="list-style-type: none"> • Follikulärer Tumor mit unsicherem Malignitätspotential • Gut differenzierter Tumor mit unsicherem Malignitätspotential • Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen

Papilläres Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Follikuläre Variante des PTC • Gekapselte Variante PTC • Papilläres Mikrokarzinom • Kolumnäre Variante des PTC • Onkozytäre Variante des PTC
Follikuläres Karzinom, NOS	<ul style="list-style-type: none"> • FTC, minimal invasiv • FTC, gekapselt angioinvasiv • FTC, breit invasiv
Hürthle (onkozytärer)-Zelltumor	<ul style="list-style-type: none"> • Hürthle-Zelladenom • Hürthle-Zellkarzinom
Gering differenziertes Karzinom	
Anaplastisches Karzinom	
Plattenepithelkarzinom	
Medulläres Karzinom	
Gemischt medulläres und follikuläres Karzinom	
Mukoepidermoides Karzinom	
Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie	
Muzinöses Karzinom	
Ektopes Thymom	
Spindelzelliger epithelialer Tumor mit Thymus-ähnlicher Differenzierung	
Intrathyroidales Thymuskarzinom	

Paragangliom und mesenchymale/stromale Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Paragangliom • Peripherer Nervenscheidentumor (PNSTs) · Schwannom · Maligner PNST • Gutartige Gefäßtumoren · Hämangiom · Kavernöses Hämangiom · Lymphangiom • Angiosarkom • Glattmuskuläre Tumoren · Leiomyom · Leiomyosarkom • Solitärer fibröser Tumor
Hämatologische Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Langerhans-Zell-Histiocytose • Rosai-Dorfmann-Erkrankung • Follikuläres dentritisches Zellsarkom • Primäres Schilddrüsenlymphom
Keimzelltumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Benignes Teratom (Grad 0 oder 1) • Unreifes Teratom (Grad 2) • Malignes Teratom (Grad 3)
Sekundäre Tumoren	

Zwischenzeitlich sind eine breite Palette nicht-medullärer Schilddrüsenkarzinome mit hereditärem Ursprung und syndromatischem Charakter, die ein (ggf. nur teilweise) eigenständiges genetisches Profil aufweisen, definiert (1). Diese teilweise mit speziellen morphologischen Merkmalen ausgestatteten Tumoren (insbesondere ein kribriform-Morulaartiges Wachstumsmuster) ist gelegentlich der erste Hinweis auf ein syndromatisches Geschehen (z.B. eine familiäre Polyposis (8)).

Tab. 3: Scoring-System zur qualitativen Beurteilung der Kernkriterien von PTC/NIFTP

(mod. nach (1)).

Haupt-Kernkriterien	Detaillierte Veränderung
änderungen in Kerngröße und -aussehen	<ul style="list-style-type: none">• Vergrößerte Kerne• Kernüberlappung• Elongierte Kerne
Unregelmäßigkeiten der Kernmembran	<ul style="list-style-type: none">• Deutliche Konturstörungen der Kernmembranen• Nachweis von Kern-(Pseudo)Einschlüssen• Auffällige longitudinale Einkerbungen (grooves)
Besonderheiten des Chromatins	<ul style="list-style-type: none">• Optisch leeres Nukleoplasma (sog. Milchglaskerne)• Unregelmäßig verbreiterte innere Kernmembran durch angelagertes Chromatin-Material
<i>Zur Diagnose eines PTC und NIFTP müssen mind. 2 der 3 Haupt-Kernkriterien erfüllt sein!</i>	

Gutartige epitheliale Schilddrüsentumoren (Adenome)

Das follikuläre Adenom ist eine benigne, gekapselte, nicht-invasive Neoplasie mit Zeichen der Follikelzell-Differenzierung, ohne die Kernkriterien des papillären Schilddrüsenkarzinoms (ICD-O-Code 8330/0). Die genaue Inzidenz von Adenomen der Schilddrüse ist nicht bekannt, da histomorphologisch hyperplastische von benignen neoplastischen Läsionen nicht unterschieden werden können. Durch aufwändige Klonalitätsstudien wurde gezeigt, dass insbesondere die in multinodösen Strumen früher traditionell als hyperplastisch angesehen Knoten zu mind. 60% monoklonal und somit als Neoplasien zu klassifizieren sind (4).

Adenome zeigen i.d.R. eine vollständige Tumorkapsel und können in unterschiedlichsten morphologischen Varianten vorkommen; die Diagnose beruht auf dem Ausschluss von Invasionszeichen (Gefäß- und/oder Kapselinvasion). Onkozytär differenzierte Adenome werden nach der neuen WHO-Klassifikation als Hürthle-Zell-adenome bezeichnet (1).

Molekularpathologische Befunde beim Adenom sind in Tabelle 4 zusammengefasst; dabei ist zu erkennen, dass es keine molekulargenetischen Marker zur Unterscheidung von Adenomen zum FTC gibt.

Tab. 4: Frequenz der genetischen Veränderungen bei epithelialen Schilddrüsentumoren.

	Adenom	FTC	PTC	PDTC	ATC	MTC
<i>BRAF</i> -V600E-Mutation	0	0	40-80%	5-15%	10-50%	
<i>RET/PTC</i> -Fusionen	0	0	5-30%	ca. 10%	0	
<i>NTRK1</i> -Fusionen	0	0	5-10%	?	?	
<i>RET</i> -Mutationen · hereditär · sporadisch					ca. 7%	98-100% 70-88%
<i>RAS</i> -Mutationen	ca. 30%	30-50%	0-35%	10-50%	10-50%	3-18%
<i>PPARg</i> -Fusionen	ca. 8%	20-30%	0-38%	ca. 5%	selten	
<i>PI3KCA</i> -Mutation	ca. 5%	5-10%	0-5%	0-15%	5-25%	
<i>Tp53</i> -Mutationen	0	0	0	10-35%	40-80%	
<i>CTNNB1</i> -Mutation	0	0	0	0-5%	0-5%	
<i>TERT</i> -Mutationen	ca. 3%	10-35%	5-15%	20-50%	30-75%	
<i>ALK</i> -Fusionen	?	0	0-5%	0-10%	0-10%	
<i>PTEN</i> -Mutationen	ca. 5%	10%	0-5%	5-20%	10-15%	

Tumoren mit unsicherem/geringem Malignitätspotential

Neben dem seit 2004 (4) als Tumor mit unsicherem Malignitätspotential eingestuftem hyalinisierenden trabekulären Tumor (HTT; ICD-O-Code 8336/1) findet sich in dieser Kategorie in der neuen WHO-Klassifikation eine Gruppe von Neoplasien, die als „andere gekapselte Schilddrüsentumoren mit follikulärem Aufbau“ bezeichnet werden (1). Diese umfassen die 3 nachfolgend beschriebenen definierten Entitäten, bei denen als Grundvoraussetzung für die Diagnose unbedingt ein gekapselter Tumor mit (praktisch ausschließlich) follikulärem Aufbau vorliegen muss.

Der follikuläre Tumor mit unsicherem Malignitätspotential (FT-UMP) ist ein aus gut differenzierten Follikelzellen bestehender gekapselter oder gut umschriebener Tumor mit fraglicher Kapsel- oder Gefäßinvasion, jedoch ohne die Kerncharakteristika des PTC. FT-UMPs (ICD-O-Code 8335/1) sind

daher indeterminierte Tumoren zwischen follikulärem Adenom und follikulärem Karzinom (FTC). Die Diagnose dieser Tumorentität sollte restriktiv erfolgen. Da das Malignitätspotential dieser Tumoren als sehr gering eingestuft wird, ist sicherlich im Zweifelsfall vertretbar, die Diagnose eines gutartigen Tumors (d.h. eines Adenoms) zu präferieren (9).

Der gut differenzierte Tumor mit unsicherem Malignitätspotential (WDT-UMP) ist ein aus gut differenzierten Follikelzellen bestehender gekapselter oder gut umschriebener Tumor mit gut oder partial entwickelten Kerncharakteristika des PTC und fraglicher Kapsel- oder Gefäßinvasion (ICD-O-Code 8348/1). WDT-UMP, bei denen mit allen Mitteln Kapsel- oder Gefäßinvasion ausgeschlossen werden konnte, entsprechen einer „nicht-invasiven follikulären Schilddrüsen-Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP)“. Bei dieser Tumorentität bestehen somit die Kernkriterien des PTC in ausreichender Qualität (Tab. 3) und Quantität (nach wie vor nicht definiert!). Somit sind WDT-UMPs indeterminierte Tumoren zwischen einem NIFTP und der follikulären Variante des PTC. Auch die Diagnose eines WDT-UMP sollte äußerst restriktiv erfolgen.

Die nicht-invasive follikuläre Schilddrüsen-Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP) ist eine nicht-invasive Neoplasie der Schilddrüse mit vollständig follikulärem Aufbau und Kerncharakteristika des PTC sowie extrem geringem Malignitätspotential (1, 11, 12). Im Gegensatz zu FT-UMP und WDT-UMP, deren Diagnosefrequenz wie oben ausgeführt eher gering gehalten werden sollte, ist die Einführung der NIFTP bei nicht-invasiven „gekapselten follikulären Varianten des PTC“, der immer schon eine exzellente Prognose attestiert wurde (9, 13-17), zur Vermeidung ungerechtfertigter Krebsdiagnosen und den damit verbundenen Übertherapien und der psychologischen Belastung für den Patienten mehr als begrüßenswert und sollte daher unter Einhaltung der diagnostischen Kriterien unbedingt gestellt werden (18). Die NIFTP muss morphologisch (Tab. 5) ein follikuläres Strukturmuster aufweisen (Ausschluss echter papillärer Strukturen (12)), gekapselt oder zumindest klar gegenüber nicht-neoplastischem Gewebe abgegrenzt sein (Abb. 1A), keine Psammomkörperchen und weniger als 30% solide, trabekuläre und/oder insuläre Anteile zeigen. Die Kernkriterien des PTC, -WDT-UMP und NIFTP (Tab. 3) müssen mit einem Score von 2-3 eindeutig erfüllt sein. Histologisch müssen Lymphgefäß-, Blutgefäß- oder Kapselinvasion, Tumornekrose und eine hohe mitotische Aktivität (> 3 Mitosen/10 HPF), immunhistochemisch/molekularpathologisch eine BRAF-V600E-Mutation (Abb. 1B) ausgeschlossen werden (12).

Tab. 5:
Morphologische/molekularpathologische
Kriterien zur NIFTP-Diagnose.

Ursprüngliche Kriterien 2016/2017 (1,10)	Überarbeitete Kriterien 2018 (11)
Gekapselt oder klar begrenzt	
Follikuläres Strukturmuster	
< 1% Papillen	Keine gut ausgebildeten Papillen
Keine Psammomkörper	

< 30% solide, trabekuläre oder insuläre Anteile	
Kernkriterien des papillären Karzinoms Score von 2-3	
Keine Lymph-/Blutgefäß- und/oder Kapselinvasion	
Keine Tumornekrose	
Keine hohe mitotische Aktivität < 3 Mitosen pro 10 HPF	
	Ausschluss einer BRAF-V600E-Mutation (IHC oder genetischer Test)
	Ausschluss einer BRAF-ähnlichen oder anderer Hochrisiko-Mutationen (TERT, p53)

Molekularpathologisch (Tab. 6) zeigen NIFTP häufig RAS-Mutationen, gelegentlich BRAF-K601E-Mutationen sowie Rearrangements von PAX8/PPAR γ und THADA (1). Neben dem routinemäßig durchzuführenden Ausschluss einer klassischen BRAF-V600E-Mutation sind der Nachweis von TERT- und/oder p53-Mutationen weitere Ausschlusskriterien. Differential-diagnostisch muss die NIFTP in erster Linie von vollständig gekapselten PTC (Abb. 1C und D) abgegrenzt werden.

Tab. 6: Molekularpathologische Veränderungen bei gekapselten/ungekapselten Tumoren der Schilddrüse mit follikulärem Aufbau.
 - =zwingend negativ, (+)=fragliche Positivität, + =einzelne Fälle, ++ =häufiger, +++ =regelmäßig, FV-PTC=follikuläre Variante des papillären Karzinoms

	Follikuläres Adenom	FT-UMP	NIFTP	WDT UMP	Gekaps. FV-PTC	Ungekaps. FV-PTC
BRAF-V600E-Mutation	-	-	-	-	+	+
BRAF-K601E-Mutation	+	+	+	+	++	+
NRAS-Mutationen	++	++	+++	+++	+++	+++

<i>HRAS</i> -Mutationen	+	+	+++	++	+++	+++
<i>KRAS</i> -Mutationen	-	-	+++	++	+++	+++
<i>PTEN</i> -Mutationen	+++	?	?	?	?	+
<i>TERT</i> -Mutationen	(+)	(+)	-	(+)	+	+
<i>RET/PTC</i> -Fusionen	(+)	(+)	-	+	++	++
<i>PAX8/PPARγ</i> -Fusionen	++	++	+	+	+	-
<i>ALK</i> -Fusionen	-	-	-	-	+	+
<i>NTRK</i> -Fusionen	-	-	-	-	+	+
<i>BRAF</i> -Fusionen	-	-	-	-	+	+

In Europa und Nordamerika geht man davon aus, dass 10-20% der bisher als PTC klassifizierten Tumoren einer NIFTP entsprechen. Dies betrifft zwischenzeitlich auch papilläre Mikrokarzinome mit den beschriebenen Kriterien der NIFTP (19, 20), die dementsprechend als -Mikro-NIFTP bezeichnet werden (18).

Maligne Schilddrüsentumoren (Karzinome)

Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzell-Differenzierung können in differenzierte Karzinome (PTC, FTC, DTC-NOS, Hürthle-Zellkarzinom), gering differenzierte (PDTC) und anaplastische Karzinome (ATC) unterteilt werden. Dadurch erübrigt sich ein weiteres Grading, d.h. PTC, FTC, DTC-NOS und Hürthle-Zellkarzinome sind per se immer gut differenzierte Karzinome (1).

Papilläre Karzinome (PTC)

Das PTC ist ein maligner epithelialer Tumor mit Zeichen der Follikelzell-Differenzierung und einer Reihe distinkter Kernmerkmale (Tab. 3). Das PTC ist üblicherweise invasiv. Papillen, Invasion oder zytologische Merkmale des PTC sind zur Diagnose notwendig (ICD-O-Code 8260/3).

Der Nachweis von echten Papillen und/oder Invasion als zusätzliche Diagnosekriterien wurde durch die Einführung der NIFTP zwingend notwendig, da die charakteristischen Kernkriterien, deren Nachweis nach der WHO-Klassifikation 2004 (4) alleine bereits zur Diagnose eines PTC ausreichen, nunmehr kein für die Diagnose des PTC exklusiv ausreichendes Kriterium sind.

Bei den morphologischen Varianten des PTC wird nun auf die Mischformen mit anders differenzierten Tumortypen verzichtet (1); dafür wurden weitere histologische Varianten des PTC aufgenommen (Wiedereinführung der gekapselten Variante, Hobnail-Variante, die sehr seltene

spindelzellige Variante, Warthin-ähnliche Variante). Die häufig mit einer FAP assoziierte kribriiform-Morula-artige Variante wird nunmehr explizit mit Keimbahnmutationen des APC-Gens assoziiert; die kribriiform-Morula-artige Morphologie findet sich interessanterweise auch gehäuft bei Tumoren mit DICER1- und PTEN-(Keimbahn)-Mutationen.

Die im Rahmen der molekularen Charakterisierung von PTC durch das TCGA (The Cancer Genom Atlas)-Konsortium gewonnenen molekulargenetischen Ergebnisse (20) zeigen, dass PTC offensichtlich 2 sich gegenseitig praktisch ausschließende molekulare Signaturen aufweisen: Eine BRAF-ähnliche Signatur (fast zwei Drittel der PTC; überwiegend BRAF-V600E-Mutation und seltener diverse Fusionsgene mit BRAF oder RET) und eine RAS-ähnliche Signatur (13% der PTC; H/K/NRAS-Mutationen, EIF1AX-Mutationen und verschiedene seltene Mutationen des BRAF-Gens wie z.B. die BRAF-K601E-Mutation) führen auch zu unterschiedlichen morphologischen Phänotypen (die follikuläre Variante des PTC ist z.B. deutlich häufiger mit der RAS-ähnlichen Signatur assoziiert). Im Vergleich zu anderen humanen Malignomen zeigen PTC eine auffallend niedrige Rate an kumulativen Mutationsereignissen; dies dürfte auch die Ursache für den indolenten biologischen Verlauf in der bei weitem überwiegenden Zahl der PTC sein (21).

Abb. 1A: Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP) – vollständig follikulär aufgebauter gekapselter Tumor mit den charakteristischen Kernen des papillären Karzinoms ohne Invasionszeichen (HE x 50).

Abb. 1A: Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen

Image not found or type unknown

Abb. 1B: Vollständig follikulär aufgebauter gekapselter Tumor mit den charakteristischen Kernen des papillären Karzinoms. Obwohl der Tumor keine Invasionszeichen zeigt (und damit einem NIFTP entsprochen hätte), musste er aufgrund des immunhistochemischen Nachweises einer BRAF-V600E-Mutation als gekapseltes papilläres Karzinom, follikuläre Variante, klassifiziert werden (VE1-Immunhistochemie x 100).

Abb. 1B: Vollständig follikulär aufgebauter gekapselter Tumor mit den chara

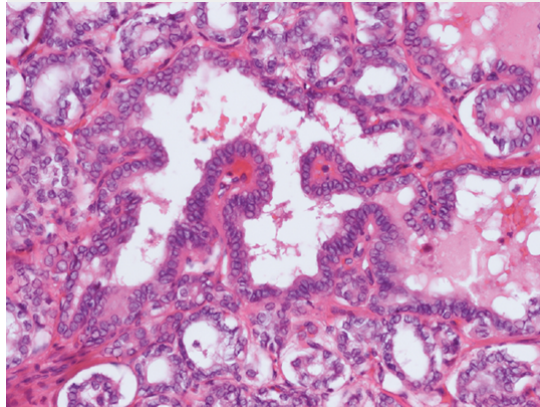
Image not found or type unknown

Abb. 1C: Großer gekapselter und follikulär gebauter Tumor mit den Kernmerkmalen des papillären Karzinoms, ohne Invasionszeichen. Fokal fanden sich eindeutige Papillen (Abb. 1D), wodurch dieser Tumor als gekapseltes papilläres Karzinom, follikuläre Variante klassifiziert wurde (HE x 25).

Abb. 1C: Großer gekapselter und follikulär gebauter Tumor mit den Kernme

Image not found or type unknown

Abb. 1D: Eindeutige Papillen in dem in Abbildung 1C gezeigten follikulär gebauten Tumor mit den Kernmerkmalen des papillären Karzinoms. Das papilläre Karzinom wurde anhand der Kombination der charakteristischen Kerne und der Papillen diagnostiziert (HE x 200).



Diagnostisch beweisend für ein PTC sind eine klassische BRAF-V600E-Mutation sowie Rearrangements von RET und NTRK (Tab. 4). Der Nachweis dieser genetischen Alterationen bei weniger differenzierten epithelialen Malignomen (PDTC, ATC) spricht für eine Entstehung dieser Tumoren aus einem PTC.

Die in fortgeschrittenen PTC beschriebenen TERT-Promoter-Mutationen, auch in Kombination mit BRAF-Mutationen (22-24), könnten zukünftig zur Einschätzung der Tumorbiologie und Therapie-Stratifizierung eine hohe klinische Relevanz erlangen. 5-15% der PTC zeigen entsprechende Mutationen im TERT-Promoter (20, 24-26). Im Gegensatz zu TERT ist die BRAF-V600E-Mutation per se in der Metaanalyse kein unabhängiger Prognose-Parameter (1).

Follikuläres Karzinom (FTC)

Das FTC ist ein Schilddrüsenmalignom, das von Follikelzellen ausgeht, die nicht die Kernkriterien des papillären Schilddrüsenkarzinoms zeigen. Die Tumoren sind üblicherweise gekapselt und zeigen invasives Wachstum (ICD-O-Code 8330/3).

Die neue WHO-Klassifikation (1) unterteilt nunmehr äußerst sinnvollerweise das FTC in ein „minimal invasives FTC“ (Abb. 2A), dessen Diagnose ausschließlich von einem oder mehreren vollständigen Kapseldurchbrüchen bei gleichzeitigem histologischen Ausschluss der Angioinvasion beruht, in ein „gekapseltes angioinvasives FTC“ (Abb. 2B) mit Nachweis von Gefäßeinbrüchen (fakultativ auch Kapseldurchbrüchen) sowie ein „breit invasives FTC“ mit deutlich schlechterer Prognose. Lymphgefäßinvasion und auch Lymphknotenmetastasen sind beim FTC praktisch unbekannt (1); entsprechend sollten Lymphknotenmetastasen beim FTC

immer die Frage nach der korrekten Diagnose stellen lassen (Differentialdiagnosen sind in erster Linie follikuläre/solide/trabekuläre Varianten des PTC oder ein PDTC). Beim gekapselten angioinvasiven FTC werden Tumoren mit limitierter Angioinvasion (< 4 Gefäßeinbrüche) von Tumoren mit ausgedehnter Gefäßinvasion unterschieden (27). Onkozytär differenzierte FTC (Hürthle-Zellkarzinome; siehe unten) rezidivieren häufiger und verursachen häufiger den Tod des Patienten durch lokales Tumorwachstum als nicht-onkozytäre FTC; auch Metastasen werden etwas häufiger (ca. 30% der Fälle) als beim nicht-onkozytären FTC gesehen. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen ist sowohl bei Hürthle-Zellkarzinomen als auch nicht-onkozytären FTC mit einem Übergang in ein PDTC assoziiert.

Abb. 2A: Minimal invasives follikuläres Karzinom. Die Diagnose beruht auf einem vollständigen Kapseldurchbruch (Bildmitte) sowie dem Ausschluss von Angioinvasion (HE x 25).

Abb. 2A: Minimal invasives follikuläres Karzinom.

Image not found or type unknown

Abb. 2B: Gekapseltes angioinvasives follikuläres Karzinom mit einem innerhalb der Tumorkapsel liegenden Gefäßeinbruch (HE x 100).

Abb. 2B: Gekapseltes angioinvasives follikuläres Karzinom mit einem innerh

Image not found or type unknown

RAS-Mutationen (NRAS deutlich häufiger betroffen als K/HRAS) und PAX8/PPAR γ -Rearrangements als die beiden wichtigsten genetischen Alterationen des FTC finden sich auch regelmäßig in follikulären Adenomen, was deren Einsatz als diagnostische Marker wertlos macht (Tab. 3). RAS-Mutationen und PAX8/PPAR γ -Rearrangements schließen sich sowohl im Adenom als auch im FTC gegenseitig praktisch aus. Weitere genetische Veränderungen (Mutationen und Amplifikationen des PI3KCA-Gens, inaktivierende Mutationen des PTEN-Gens, Überexpression von AKT und Inaktivierung von FOXO3a) legen für die Karzinogenese des FTC eine konstitutive Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs nahe (28, 29) und haben ebenfalls keine diagnostische Bedeutung. TERT-Promoter-Mutationen finden sich beim FTC in 10-35% und sind unabhängige molekulare Marker eines erhöhten Risikos der Progression (Rezidiv, Metastasen) und karzinomabhängiger Mortalität (25, 30).

Hürthle-Zellkarzinom

Hürthle (onkozytäre)-Zellkarzinome sind (üblicherweise gekapselte) Neoplasien. Sie bestehen aus onkozytären Zellen und zeigen wie das FTC Gefäß-invasion und/oder Kapseldurchbrüche (ICD-O-Code 8290/3). Für die Diagnose eines Hürthle-Zellkarzinoms sind mind. 75% onkozytäre differenzierte Tumorzellen notwendig (Abb. 3); Karzinome mit einem geringeren Anteil

onkozytärer Zellen werden als FTC mit onkozytären Merkmalen klassifiziert (1).

Die Bezeichnung Hürthle-Zellkarzinom betrifft ausschließlich Tumoren, die in den vorangegangenen Klassifikationen als „FTC, onkozytäre Variante“ klassifiziert wurden. Die diagnostischen Kriterien des Hürthle-Zellkarzinoms entsprechen der neuen Subklassifikation (minimal invasiv, gekapselt angioinvasiv, breit invasiv) des FTC (1). Aufgrund ihrer regelmäßigen Radiojod-Refraktarität und dem damit verbundenen Ausfall einer wichtigen Therapieoption zeigen Hürthle-Zellkarzinome auch häufiger einen ungünstigen klinischen Verlauf. Insbesondere breit invasiv wachsende Hürthle-Zellkarzinome mit ausgedehnter Angioinvasion weisen eine hohe Mortalität auf (> 90% in 10 Jahren).

Abb. 3: Gekapselt angioinvasives Hürthle-Zellkarzinom mit solidem Aufbau. Vollständig onkozytär aufgebauter Tumor mit mehreren Gefäßeinbrüchen im Bereich der deutlich verbreiterten Tumorkapsel (mittlerer oberer Bildbereich, HE x 50).

Abb. 3: Gekapselt angioinvasives Hürthle-Zellkarzinom mit solidem Aufbau.

Image not found or type unknown

Molekulargenetisch haben Hürthle-Zelltumoren eine deutlich höhere Frequenz an Mutationen der mitochondrialen DNA als Nicht-Hürthle-Zelltumoren (Punktmutationen, kleine Insertionen und Deletionen mit Verschiebungen des Leserahmens und vorzeitigen Stopp-Kodons, aber auch ausgedehnte Deletionen mit Verlust größerer Chromosomenabschnitte). Es ist davon auszugehen, dass diese Alterationen in den Genen, die für Untereinheiten der 5 multimerischen Komplexe der Atmungskette in der inneren mitochondrialen Membran kodieren, sowohl die biochemischen und metabolischen Veränderungen, als auch die phänotypischen Veränderungen (massive intrazytoplasmatische Akkumulation von Mitochondrien) onkozytärer Tumoren verursachen. Mutationen im NDUFA13-Gen (GRIM19), das für die Komplex-I-Untereinheit kodiert, sind bisher die einzigen spezifischen Genmutationen onkozytärer Tumoren (31). Obwohl diese Mutationen Störungen der oxidativen Phosphorylierung und auch den onkozytären Phänotyp verursachen, ist nicht gesichert, dass diese Mutationen auch eine direkte kanzerogene Wirkung haben. Ausgedehnte Untersuchungen legen nahe, dass onkozytäre Tumoren eine Aktivierung der WNT/Beta-Catenin- und/oder der PI3K/AKT/mTOR-Signalkaskade aufweisen (32). Im Vergleich mit Nicht-Hürthle-Zelltumoren zeigten Hürthle-Zelltumoren eine geringere Prävalenz an RAS-Mutationen und PAX8/PPAR γ -Rearrangements (32-34). Die in onkozytären Tumoren regelmäßig beobachtete Aneuploidie wird häufiger durch chromosomale Zugewinne (Chromosomen 5, 7, 12 und 17) als durch chromosomale Verluste (2q, 9q und 22) verursacht (32, 35-37).

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTTC)

Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTTC) ist eine Follikelzell-Neoplasie, die aber nur limitierte Zeichen der Follikelzell-Differenzierung zeigt und sowohl morphologisch als auch biologisch zwischen den differenzierten Karzinomen (PTC und FTC) und dem anaplastischen Karzinom steht (ICD-O-Code 8337/3). Die histopathologischen Diagnosekriterien des PDTTC sind

im Turin-Konsensus-Vorschlag aufgelistet (3).

Das PDTC tritt mit deutlichen geographischen Unterschieden auf (0,3% in Japan, ca. 2% in den USA, 4-7% in Europa und Südamerika aller Karzinome mit Follikelzell-Differenzierung), betrifft häufiger Frauen sowie Menschen über 50. Ein Teil dürfte sich aus differenzierten Karzinomen entwickeln und dementsprechend finden sich in diesen Fällen auch differenzierte (follikuläre > papilläre) Karzinome mit quantitativ unterschiedlich ausgeprägten gering differenzierten Anteilen; ab einem PDTC-Anteil von > 10% ist von einer schlechteren Prognose auszugehen (38). Der nicht von differenzierten Karzinomen ausgehende Teil der PDTC entsteht offensichtlich de novo.

Die morphologische Diagnose des PDTC beruht auf einem soliden, trabekulären und/oder insulären Tumoraufbau, wobei das Karzinom auch vollständig onkozytär aufgebaut sein oder onkozytäre Anteile aufweisen kann (39). In der Mehrzahl der Fälle bestehen infiltratives Wachstum, Nekrosen (Abb. 4A), vermehrt Mitosen (Abb. 4B) und Gefäßeinbrüche. Immunhistochemisch ist im gering differenzierten Karzinom TTF-1 und -Thyreoglobulin in einigen Fällen nur fokal nachweisbar, in anderen Fällen besteht eine deutliche Positivität.

Abb. 4A: Überwiegend trabekulär aufgebautes gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit mehreren Mitosen (HE x 200).

Abb. 4A: Überwiegend trabekulär aufgebautes gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Image not found or type unknown

Abb. 4B: Trabekulär gebautes gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit einer fokalen Tumornekrose (HE x 25).

Abb. 4B: Trabekulär gebautes gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit

Image not found or type unknown

Molekulargenetisch sind im Gegensatz zu den „klassischen Schilddrüsenkarzinomen“ (PTC, FTC, MTC, ATC) beim PDTC (bislang) keine spezifischen genetischen Veränderungen nachgewiesen worden (Tab. 4). Die molekulare Charakterisierung von 341 Genen durch das TCGA Konsortium (20) ergab im Vergleich zu PTC eine deutliche höhere Mutationslast der PDTC, welche mit dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Gesamtüberleben der Patienten korrelierte (40). Genetische Alterationen der klassischen Schilddrüsen-Onkogene N/K/HRAS und BRAF (V600E) wurden in ca. 60% der PDTC nachgewiesen, was für eine mögliche Progression dieser PDTC aus differenzierten Karzinomen (FTC, PTC) sprechen könnte; es wird aber davon ausgegangen, dass ein namhafter Anteil der PDTCs de novo entsteht. Diese Onkogene traten kumulativ mit weiteren genetischen Alterationen auf (TERT 40%; PI3K/AKT/mTOR-Kaskade 11,9%; EIF1AX (eukaryotischer translation initiation factor 1)-RAS 11%; SWI/SNF chromatin remodelling complex 6%; Histon-Methyltransferase 7%; DNA-Mismatch repair 2%). Das Metastasierungsmuster der PDTC ahmt in Abhängigkeit der nachzuweisenden Mutationen das biologische Verhalten von FTC

oder PTC nach; bei den PDTC mit RAS-Mutation treten überwiegend Fernmetastasen wie beim FTC, in Fällen mit einer klassischen BRAF-V600E-Mutation Lymphknotenmetastasen wie beim PTC auf. Auch beim PDTC ist der Nachweis von TERT-Promoter-Mutationen ein Indikator der Tumordifferenzierung sowie einer ungünstigen Prognose (25, 41, 42). Im PDTC und auch im ATC sind TERT-Mutationen klonal, während bei differenzierten Karzinomen (insbesondere im PTC) i.d.R. Subklone betroffen sind (40).

Anaplastisches Karzinom (ATC)

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist ein hochaggressives Schilddrüsenmalignom, bestehend aus undifferenzierten Schilddrüsenzellen (ICD-O-Code 8020/3).

Obwohl das ATC < 5% aller Schilddrüsenmalignome ausmacht, ist es für > 90% der Krebstodesfälle beim Schilddrüsenkrebs verantwortlich. Bei inzidentell in differenzierteren Karzinomen gefundenen oder bei auf die Schilddrüse begrenzten ATC ist die Prognose etwas günstiger.

Wie das PDTC kann auch das ATC aus differenzierteren Karzinomformen oder de novo entstehen (40, 43, 44). Beim ATC bestehen eine Aktivierung multipler Tyrosinkinase-Kaskaden und die mit Abstand höchste Mutationslast aller Schilddrüsenkarzinome (Tab. 4). Charakteristisch ist beim ATC eine Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens mit einer Prävalenz der p53-Mutationen von 30-70%. Eine variable Prävalenz genetischer Alterationen besteht für die klassischen Schilddrüsen-Onkogene BRAF und RAS (jeweils 10-50%). Dazu findet sich eine auffallend hohe Mutationsrate im Signalweg der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade (bis zu 88%) sowie Mutationen in offensichtlich auch für das PDTC relevanten Genen (40, 43, 44), wie im TERT-Promoter (73%), SWI/SNF (36%), HMT (24%), DNA-MMR (12%), die beim ATC aber durchgehend deutlich höhere Prävalenzen als beim PDTC zeigen. Weitere (seltene) somatische Mutationen betreffen u.a. NF1, ALK, ATX, PNP11 (43, 44).

Medulläres Karzinom (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein maligner Tumor der Schilddrüse, aufgebaut aus Zellen mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung (ICD-O-Code 8345/3). Ca. 30% der MTC werden im Rahmen eines MEN2A oder MEN2B autosomal-dominant vererbt und entstehen durch eine Gain-of-function-Mutation des RET-Protoonkogens. Das sog. familiäre MTC (FMTC) wird heute als Variante innerhalb des Spektrums der MEN2A angesehen (45, 46). Hereditäre MTC entstehen aus einer neoplastischen C-Zell-Hyperplasie. Der überwiegende Teil der MTC (ca. 70%) sind sporadische Tumoren ohne definierte Vorläuferläsionen.

Das äußerst variable histomorphologische Erscheinungsbild erfordert beim MTC zwingend den Einsatz immunhistochemischer Untersuchungen. Mittels kombinierter Calcitonin- und Chromogranin-A-Immunhistochemie werden praktisch alle MTC erfasst (47). Carcinoembryonales Antigen (CEA) findet sich in der Mehrzahl der MTC, wobei in geringer differenzierten MTC der CEA-Nachweis deutlicher ausfällt als für Calcitonin. Sog. atypische MTC (48) sind immunhistochemisch Calcitonin- und CEA-negative neuroendokrine Neoplasien der Schilddrüse.

Molekulargenetisch (Tab. 4) zeigen mind. 98% aller familiären MTC und > 70% der sporadischen

MTC Gain-of-function-Mutationen des RET-Protoonkogens. Im Rahmen von MEN2A und MEN2B können neben MTC auch Phäochromozytome und andere Tumoren auf dem Boden dieser Mutationen auftreten. Die eindeutige Identifikation (betroffenes Kodon) der die Krankheit verursachenden Mutation des RET bestimmt maßgeblich das klinische Management der Patienten inklusive der Screening-Programme für Angehörige zur Entscheidung des Zeitpunkts zur prophylaktischen Thyreoidektomie (49). Durch De-novo-Mutationen (ca. 6% bei MEN2A, > 50% bei MEN2B) kommt es bei gesunden Eltern zur sporadischen Entwicklung der Erkrankung. Eine frühzeitige Entdeckung der Erkrankung ist insbesondere beim MEN2B mit seinem sehr hohen Risiko der frühen MTC-Entstehung mit Metastasierung und letalem Ausgang anzustreben, was trotz der Seltenheit der Erkrankung durch entsprechende Screening-Programme bei Neugeborenen und Kindern erreicht werden könnte.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel „**Morphologie und Molekularpathologie von epithelialen Schilddrüsentumoren**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** - [hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#). (verfügbar bis zum 21.03.2020)



Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Werner Schmid

Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Essen
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/7232890
Fax: 0201/7235638
E-Mail: kw.schmid@uk-essen.de

ABSTRACT

K. W. Schmid, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, -Universität Duisburg-Essen.

More than 99% of thyroid tumors are epithelial in nature; accordingly, non-epithelial tumors of the thyroid are pronounced rarities. In June 2017, the 4th edition of the WHO classification of tumors of the thyroid gland was published (1), which includes a number of important changes. In this classification (table 1) a group of tumors with uncertain malignant potential („other encapsulated follicular-patterned thyroid tumors“) was introduced. The term „non-invasive follicular neoplasia with PTC-like nuclear features (NIFTP)“ was particularly introduced to replace a subset of follicular variant of papillary thyroid carcinoma with indolent clinical course in order to promote more conservative management and spare patients the psychological burden of a cancer diagnosis. In addition, a long overdue reassessment of the diagnostic criteria „tumor necrosis“ and „mitotic rate“ (1, 2) has been made, which both play a crucial role in the diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. This review article summarizes the histological/immunohistochemical features relevant to the primary diagnosis of epithelial tumors of the thyroid gland. Additionally, an overview of the molecular pathological alterations of these tumors and their relevance on diagnosis, prognosis and therapy management is given.

Keywords: *Thyroid neoplasm of uncertain malignant potential, NIFTP, molecular pathology, WHO classification of tumors of the thyroid gland*