

Aus dem Institut für Pathologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. S. Hauptmann

**Morphologische und morphometrische Untersuchungen
zur Unterscheidung
sporadischer und hereditärer C-Zell-Hyperplasien**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Thorsten Hagedorn
geboren am 3. September 1971 in Delmenhorst

Datum der öffentlichen Verteidigung: 6. April 2006

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F.-W. Rath
2. PD Dr. med. O. Gimm
3. Prof. Dr. med. Schmid (Essen)

urn:nbn:de:gbv:3-000010224

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010224>]

Referat und bibliographische Kurzbeschreibung

C-Zell-Hyperplasien (CCH) können zum Teil als Vorläufer für das medulläre Schilddrüsenkarzinom gewertet werden. Für die hereditäre CCH im Rahmen des MEN-Syndroms kann dieses neoplastische Potenzial als gesichert gelten.

Ob allerdings die sporadische CCH wie die hereditäre CCH als Präneoplasie zu betrachten ist, gilt als umstritten. Unklar ist bislang, ob anhand morphologischer Kriterien eine Unterscheidung dieser beiden Läsionen möglich ist.

Mit der vorliegenden Studie wird der Versuch unternommen, mittels Lichtmikroskop und digitaler Bildanalyse die morphologischen und morphometrischen Eigenschaften von genetisch eindeutig definierten CCH herauszuarbeiten.

Es konnte festgestellt werden, dass morphologisch nicht mit Sicherheit zwischen diesen beiden Läsionen unterschieden werden kann. Morphometrisch unterscheidet sich die hereditäre CCH aufgrund qualitativer und quantitativer Kriterien von der sporadischen CCH. Die peritumorale hereditäre CCH besitzt morphologische und morphometrische Eigenschaften, die mit der von DeLellis et al. beschriebenen Hyperplasie-Karzinom-Sequenz zu vereinbaren sind. Anhand dieser Ergebnisse werden die gegenwärtigen Definitionen und Termini der CCH diskutiert.

Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen vorliegender C-Zell-Läsion und dem Kalzitinin-Wert untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen C-Zell-Quantität und Kalzitinin-Wert besteht.

Hagedorn, Thorsten: Morphologische und morphometrische Untersuchungen zur Unterscheidung sporadischer und hereditärer C-Zell-Hyperplasien.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielstellung	2
3	Vorbemerkungen	3
3.1	Ursprung, Lokalisation und Hyperplasie der C-Zellen	3
3.2	Kalzitonin - ein Hormon zur Kalziumkonservierung?	3
3.3	Kalzitoninbestimmung und Stimulationstests	4
3.4	Die sporadische CCH – eine Läsion mit ungeklärter Ursache	5
3.5	Das MEN-Syndrom als Ursache der hereditären CCH	6
3.6	Die C-Zelle als Ursprung des medullären Schilddrüsenkarzinoms	7
3.7	C-Zelle und Hyperplasie – eine Definition im Wandel	8
4	Material und Methoden	10
4.1	Herkunft der untersuchten Gewebe	10
4.2	Allgemeine Charakteristika der Patientenpopulation	10
4.3	Anmerkungen zur verwendeten Terminologie	13
4.4	Anfertigung der Gewebsschnitte	14
4.5	Standard- und immunhistochemische Färbungen	14
4.6	Durchführung der ABC-Methode	14
4.7	Lichtmikroskopische Auswertung	15
4.8	Digitale Bildanalyse	15
4.9	Statistik	16
5	Ergebnisse	17
5.1	Morphologische Eigenschaften der CCH	17
5.2	Morphometrische Eigenschaften der CCH	27
5.3	Kalzitoninwerte	33
6	Diskussion	36
6.1	Vorbetrachtung	36
6.2	CCH und Quantität	37
6.3	CCH und genetischer Hintergrund	39
6.4	„Physiologische“ und „neoplastische“ CCH	43
6.5	Beziehungen zwischen Kalzitoninwert und C-Zell-Läsion	44

6.6	Zusammenfassung	47
6.7	Schlussfolgerung	48
7	Literaturverzeichnis	50
8	Thesen	61

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
art.	arterielle
bzw.	beziehungsweise
CEA	carcinoembryonales Antigen
CVI	chronisch-venöse Insuffizienz
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
FA	follikuläres Schilddrüsenadenom
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
GSF	Gesichtsfeld
hCCH	hereditäre C-Zell-Hyperplasie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HPT	Hyperparathyreoidismus
KT	Kalzitonin
l	Liter
MEN	multiple endokrine Neoplasie
min.	Minute
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
„nCCH“	„neoplastische“ C-Zell-Hyperplasie
n. b.	nicht bekannt
NCAM	neural cell adhesion molecule
ng	Nanogramm
NSD	Nebenschilddrüse
Palp.-Thyreoiditis	Palpationsthyreoiditis
„pCCH“	„physiologische“ C-Zell-Hyperplasie
PBS	phosphate buffered saline
präop.	präoperativ
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
rezidiv.	rezidivierend
RR	Bluthochdruck
s	Sekunde
sCCH	sporadische C-Zell-Hyperplasie
SCN	Struma colloidosa nodosa
SZN	solides Zellnest
TT	totale Thyreoidektomie
Tx	Transplantation
zeitw.	zeitweise
Ø	Durchmesser

1 Einleitung

Die von Baber 1876 erstmals in der Schilddrüse des Hundes beschriebenen C-Zellen erhielten ihren Namen aufgrund der Untersuchungen von Copp, der 1962 das Kalzitonin (KT) und seinen Einfluss auf den Kalziumhaushalt nachwies. Erst einige Zeit später wurde festgestellt, dass die C-Zellen dieses Peptidhormon exprimieren. Die physiologische Funktion des KT bei Tieren gilt als hinreichend geklärt, währenddessen sie beim Menschen noch unklar erscheint. Eine zahlenmäßige Vermehrung der C-Zellen, welche bei verschiedenen thyreoidalen und extrathyreoidalen Erkrankungen beobachtet werden kann, wird als C-Zell-Hyperplasie (CCH) bezeichnet. Untersuchungen ergaben, dass die CCH ein neoplastisches Potenzial für die Entwicklung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) besitzen kann. Seit 1993 kann mittels Analyse des genetischen Status die hereditäre CCH von der sporadisch auftretenden CCH differenziert werden. Hereditäre CCH entstehen vor dem Hintergrund des vererbaren multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms (MEN), welches häufig mit Karzinomen der C-Zellen, so genannten medullären Schilddrüsenkarzinomen, einhergeht. Die Ursache der sporadischen CCH ist dagegen weitgehend ungeklärt; zum Teil wird ein reaktiver Charakter dieser Läsion vermutet. Gelegentlich finden sich CCH auch im Rahmen von sporadisch auftretenden MTC. Ob allerdings die sporadische CCH wie die hereditäre CCH als Präneoplasie zu betrachten ist, ist umstritten. Die genetische Analyse bietet eine aufwendige und kostenintensive Möglichkeit, sporadische von hereditären CCH zu unterscheiden. Wünschenswert wären daher morphologische Kriterien zur Unterscheidung dieser beiden Formen. Neben der unklaren Rolle der CCH als Vorläuferläsion für die Entstehung des MTC wird auch ihr Einfluss auf den KT-Spiegel diskutiert. Meist gehen MTC mit einer deutlichen Erhöhung des KT-Spiegels im Blutserum betroffener Patienten einher. Bei CCH lässt sich ebenfalls zumeist eine Erhöhung der KT-Werte beobachten.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen zur Morphologie der C-Zell-Läsionen und ihren Beziehungen zum genetischen Hintergrund der Veränderungen.

2 Zielstellung

Gegenstand dieser Untersuchung ist die Beurteilung der Morphologie und Morphometrie von genetisch eindeutig definierten CCH unter Verwendung von konventioneller Mikroskopie und digitaler Bildanalyse.

Ziel dieser Arbeit war, folgende Fragen zu klären:

1. Welche morphologischen und morphometrischen Charakteristika weisen CCH auf?
2. Gibt es Unterschiede zwischen sporadischen und hereditären Formen?
3. Lässt sich von quantitativen Kriterien auf das biologische Potenzial einer CCH schließen?
4. Kann mit Hilfe des KT-Wertes eine Aussage zur Qualität oder Quantität der vorliegenden C-Zell-Läsion getroffen werden?
5. Welche Folgerungen können aus den Untersuchungsergebnissen bezüglich der Nomenklatur und morphologischen Definition der verschiedenen CCH-Formen abgeleitet werden?

3 Vorbemerkungen

3.1 Ursprung, Lokalisation und Hyperplasie der C-Zellen

Bei Säugetieren wandern die C-Zellen, welche der Neuralleiste entstammen, im Verlaufe der Embryonalentwicklung in die unterste Kiementasche und gehen diffus in der Schilddrüse auf. Bei Fischen und Vögeln bilden sie das Ultimobranchialorgan. Die höchsten Konzentrationen an C-Zellen innerhalb der Schilddrüse liegen im mittleren bis oberen Drittel der beiden Seitenlappen. Die größeren, rundlichen C-Zellen liegen intrafollikulär vereinzelt und in kleinen Gruppen (Biddinger et al. 1993). Extrathyreoidal finden sich diese Zellen unter anderem in Lunge, Nebennierenmark und im Gastrointestinaltrakt (Becker et al. 1995; Engelbach et al. 1998). Als CCH wird eine multifokale Vermehrung der C-Zell-Anzahl bezeichnet (Rosai et al. 1992; Sheu et al. 2003).

3.2 Kalzitinin - ein Hormon zur Kalziumkonservierung?

C-Zellen exprimieren das aus 32 Aminosäuren bestehende einzelkettige Peptidhormon KT. Neben KT wurden unter anderem Somatostatin, Katakalin und Kalzitinin gene-related peptide (CGRP) sowie Gastrin-releasing peptide in C-Zellen nachgewiesen (Rosai et al. 1992; Becker et al. 1995; Hanna et al. 1997; Ziegler 1997). Die größte Stimulans für die Ausschüttung von KT durch die C-Zellen ist ein Anstieg des ionisierten Kalziums im Blut. Einen gleichartigen Einfluss haben Gastrin, Cholezystokinin, Pankreozymin und Glukagon, die bei Nahrungsaufnahme freigesetzt werden. Im Gastrointestinaltrakt hemmt KT die Sekretion von Magensäure und Pepsin, die Magenentleerung wird verlangsamt und die Sekretion der Pankreasenzyme inhibiert. Durch Hemmung der Osteoklastenfunktion wird die Osteolyse vermindert. In den Nieren verursacht KT eine Natri- und Kaliurie. Andauernde Erhöhung des KT-Spiegels bewirkt durch Internalisierung der KT-Rezeptoren einen Wirkungsverlust und eine verminderte Sekretion von KT durch die C-Zellen (Becker et al. 1995; Mundy et al. 1999). Diese Befunde lassen darauf schließen, dass die Funktion des KT möglicherweise in der Kalziumkonservierung und -utilisation liegen könnte. Weiterhin scheint KT mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Parathormon bei der Kalziumkonservierung zu kooperieren. Diskutiert wird ferner eine Schutzfunktion des KT vor postprandialer

Hyperkalziämie des Neugeborenen und in Zeiten erhöhten Kalziumbedarfes. Beobachtet werden diese Effekte allerdings nur bei akuter Exposition mit KT in pharmakologischer Dosis (Becker et al. 1995; Ziegler 1997). Den angenommenen Wirkungen des KT steht allerdings die Tatsache gegenüber, dass weder ein Verlust der thyreoidalen C-Zellen im Rahmen einer totalen Thyreoidektomie (TT) noch eine Hyperkalzitoninämie infolge eines MTC mit Veränderungen des Kalziumspiegels oder des Knochenstoffwechsels einhergeht. Daher kommen einige Autoren zu dem Schluss, dass das KT bei Säugetieren im Laufe der Evolution einen Großteil seiner ursprünglichen Funktionen verloren hat (Riede und Schaefer 1995; Hirsch et al. 2003).

3.3 Kalzitoninbestimmung und Stimulationstests

Zur Erfassung des KT-Wertes im Serum stehen kommerziell erhältliche selektive Chemolumineszens- und Radioimmunoassays zur Verfügung. Ihr Prinzip beruht auf der Verwendung von zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern gegen distinkte Epitope des KT, so dass eine Verfälschung des Messergebnisses durch KT-Vorläufer vermieden wird (Lips et al. 2001; Engelbach et al. 2000; Bieglmayer et al. 2002). Eine signifikante extrathyreoidale Produktion von KT konnte in Untersuchungen von Patienten nach einer TT ausgeschlossen werden (Engelbach et al. 1998). Der KT-Spiegel ist abhängig von Alter, Geschlecht, Schwangerschaft und Nahrungsaufnahme (Guyétant et al. 1997; Deftos et al. 1980; Gibson et al. 1980). Ein Anstieg des Serum-KT wird sowohl bei intra- als auch extrathyreoidalen Erkrankungen beobachtet. Neben Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow können Niereninsuffizienz, Hyperkalziämie, Hypergastrinämie, Tumoren mit neuroendokrinem Ursprung sowie lokalisierte und generalisierte Entzündungen zu einem Anstieg des KT und seiner Vorläufer führen (Niccoli et al. 1995; Baloch et al. 2003; Becker et al. 2004). Das Serum-KT hat sich in der Vergangenheit als Marker für C-Zell-Läsionen wie dem MTC und der CCH etabliert (Pacini et al. 1994; Vierhapper et al. 1997; Iacobone et al. 2002). Die Sekretion des KT kann zu diagnostischen Zwecken stimuliert werden. Verwendung finden Kalzium, Omeprazol und Pentagastrin, von denen sich letzteres aufgrund der stärkeren KT-Sekretion durchgesetzt hat (Ziegler 1997; Vitale et al. 2002). Stimulationstests finden Verwendung im Rahmen der prä- und postoperativen Diagnostik bei MTC sowie zur Untersuchung pathologischer Veränderungen der C-Zellen wie der CCH. Zur

Durchführung des Pentagastrin-Stimulationstests werden 0,5 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht zügig infundiert. Die Entnahme der Blutproben zur Bestimmung des Serum-KT erfolgt sofort sowie 1, 2, 5 und 10 min. nach Infusionsbeginn. Gegenwärtig wird ein basaler Wert von < 10 ng/l KT im Serum für gesunde Individuen und 90% der Individuen mit nicht MTC-assoziierten Schilddrüsenerkrankungen als normal beschrieben. Bei Durchführung des Pentagastrintest an gesunden Erwachsenen wird ein Höchstwert von < 30 ng/l bei 95% der Fälle erreicht (Pacini et al. 1994; Engelbach et al. 2000; Baloch et al. 2003). Ein KT-Wert von basal > 100 ng/l oder ein Höchstwert von > 100 ng/l im Pentagastrintest gelten als hoch verdächtig für das Vorliegen eines MTC. Ein basaler KT-Wert im Bereich zwischen 10 und 100 ng/l kann sowohl auf eine CCH als auch auf ein MTC hinweisen. Weiterhin wurden bei einigen Patienten auch ohne Erhöhung von basalen oder stimulierten KT-Werten kleine Mikro-MTC beobachtet. Ein direkter Rückschluss vom KT-Wert auf die vermutliche Form der C-Zell-Läsion erscheint also schwierig (Niccoli et al. 1997; Hinze et al. 1998; Kaserer et al. 1998; Kaserer et al. 2002; Baloch et al. 2003; Gibelin et al. 2005).

3.4 Die sporadische CCH – eine Läsion mit ungeklärter Ursache

Sporadische CCH (sCCH) lassen sich bei einer ganzen Reihe von thyreoidalen und extrathyreoidalen Veränderungen beobachten. Sie kann angrenzend an Tumoren mit Follikelzellursprung, Metastasen und so genannten „solid cell nests“ sowie beim Hyperparathyreoidismus, Hyperkalziämien und Hypergastrinämien beobachtet werden. Des Weiteren kann sie bei Neugeborenen und älteren Menschen auftreten. Als mögliche Ursachen für die vorgefundenen altersabhängigen Hyperplasien wird ein relatives Überwiegen der C-Zellen angeführt. Für die peritumorale CCH ist möglicherweise eine Lokalisation in den besonders C-Zell-reichen Anteilen der Schilddrüse oder die Kompensation von durch den Tumor verloren gegangenen C-Zellen ursächlich. Diskutiert wird auch, dass eine chronische TSH-Überstimulation oder Hyperkalziämie die CCH verursachen könnte. Eine Hyperplasie auch anderer neuroendokriner Zellen als reaktive bzw. kompensatorische Antwort auf die Einwirkung spezifischer und unspezifischer chronischer Stimuli wurde unter anderem in Lunge, Gallenblase und Magen beobachtet. Ob dieser Mechanismus auch für die Entstehung der sCCH eine Rolle spielt, ist ungeklärt (Clark et al. 1978; Albores-

Saavedra et al. 1988; Grimley et al. 1987; Rosai et al. 1992; LiVolsi 1997; Schmid et al. 1997; Albores-Saavedra et al. 2001).

3.5 Das MEN-Syndrom als Ursache der hereditären CCH

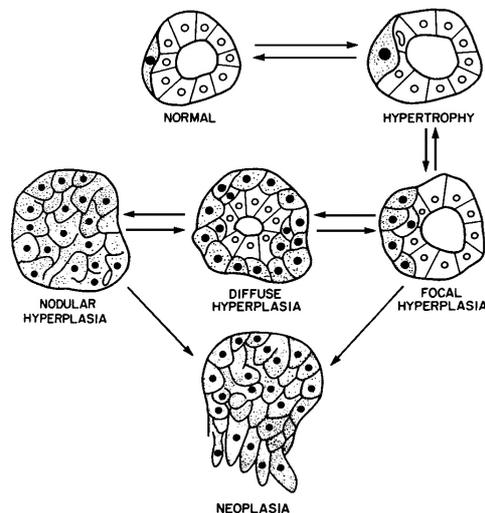
Hereditäre CCH (hCCH) treten regelmäßig im Rahmen der autosomal-dominant vererbaren MEN-Syndrome auf. Diese gehen mit verschiedenen festgelegten Kombinationen der Tumorbildung in mehreren Organen einher und führen zu verschiedenen syn- oder metachronen endokrinen Überfunktionssyndromen.

Neben der MEN1, die zu meist benignen Tumorbildungen unter anderem in den Nebenschilddrüsen, dem endokrinen Pankreas und der Adenohypophyse führt, werden beim MEN2-Syndrom mehrere Subtypen beschrieben. Bei der MEN2A, der häufigsten MEN2-Variante, treten CCH und MTC bei allen Patienten auf. Phäochromozytome lassen sich in 30-50%, ein Hyperparathyreoidismus in 20-30 % der Fälle diagnostizieren. Die MEN2B ist gekennzeichnet durch das frühe Auftreten von CCH, MTC und Phäochromozytomen, zumeist bereits im Kindesalter. Ein Hyperparathyreoidismus ist selten. Beschrieben werden weiterhin assoziierte Fälle von Ganglioneuromatosen, Verdickungen der Korneafasern und Veränderungen des Skeletts. Als familiäres MTC (FMTC oder MTC-only) wird das familiäre Auftreten von MTC bezeichnet, ohne dass sich ein Hinweis auf Phäochromozytome oder eine Erkrankung der NSD findet (Eng 1996; Komminoth 1997; Schmid et al. 1997; Gimm et al. 1999; Brandi et al. 2001; Yip et al. 2003; Carney 2005). Als MEN2-assoziierte Erkrankungen beschrieben wurden weiterhin kutane lichenoiden Amyloidosen und Hirschsprung-Erkrankungen (Eng 1996; Cohen et al. 2002; Pasini et al. 2002; Verga et al. 2003). Ursache der MEN2 sind Keimbahnmutationen auf dem langen Arm von Chromosom 10; als Genlokus wird 10q11.2 angegeben. Betroffen sind die Exons 10 und 11 sowie 13 bis 16 (Mathew et al. 1987; Simpson et al. 1987). Bei der Transfektion von NIH 3T3-Zellen konnte eine Neuordnung des betroffenen Gens beobachtet werden. Daher rührt die Bezeichnung als RET-Protoonkogen (rearranged during transfection) (Takahashi et al. 1985). RET kodiert für einen transmembranösen Tyrosinkinase-Rezeptor und wird in neuralen und neuroendokrinen Geweben exprimiert (Takahashi et al. 1987). Betroffen von den Keimbahnmutationen bei der MEN2A und dem FMTC sind meist die Cystein-Kodons von Exon 10 und 11, seltener dagegen die Non-Cystein-Kodons von Exon 13 und 14. Bei der MEN2A liegt am häufigsten eine Mutation von Kodon 634 auf Exon 11 vor.

Der MEN2B liegt meist eine alleinige Missense-Mutation des Kodons 918 auf Exon 16 zugrunde. Neben den vererbten Keimbahnmutationen werden auch de-novo-Mutationen beobachtet, die sich auch im fortgeschrittenen Lebensalter manifestieren können. (Hofstra et al. 1994; Komminoth 1997; Schmid et al. 1997; Niccoli-Sire et al. 2001; Frilling et al. 2003; Karges et al. 2003).

3.6 Die C-Zelle als Ursprung des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Das MTC, auch C-Zellkarzinom genannt, geht von den C-Zellen der Schilddrüse aus. Nach Untersuchungen von DeLellis und Mitarbeitern wurde im Jahre 1977 eine Hyperplasie-Karzinom-Sequenz für die Entstehung des MTC aus der hCCH vorgeschlagen. Demnach kommt es zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der C-Zellen, welche über fokale und diffuse schließlich noduläre Proliferate bilden. Der Inhalt der Schilddrüsenfollikel wird schließlich vollständig durch C-Zellen ersetzt. Mit Durchbrechen der follikulären Basalmembran und Invasion in das umgebende Stroma manifestiert sich das MTC (siehe Abb. 1). Diese Untersuchungsergebnisse beruhen auf Beobachtungen an familiären CCH und MTC (DeLellis et al. 1977; DeLellis et al. 1979; DeLellis et al. 1997).



(Abbildung 1: Hyperplasie-Karzinom-Sequenz nach DeLellis, entnommen aus: DeLellis et al. 1977)

Als eigene Entität wurde das MTC erstmals 1959 von Hazard und Mitarbeitern beschrieben. Mit deutlichen regionalen Schwankungen wird seine Häufigkeit mit 1-12% aller Schilddrüsenkarzinome angegeben. Hereditär bedingt treten etwa 20-50 %

aller MTC im Rahmen einer MEN-Erkrankung auf, die übrigen sind sporadischen Ursprungs. Diese sind etwas häufiger bei Frauen und treten meist bei älteren Patienten auf (Hazard et al. 1959; Schmid et al. 1997; Schmid et al. 2003).

Zum Teil konnten auch bei den sporadischen MTC somatische Mutationen von RET nachgewiesen werden, deren pathogenetische Bedeutung aber umstritten ist (Hofstra et al. 1994; Acton et al. 2000; Jindrichova et al. 2003). Da sich das MTC in einem vielfältigen histologischen Erscheinungsbild präsentieren kann, ist immunhistochemisch die Expression von carcinoembryonalem Antigen (CEA), Chromogranin A-C und dem neural cell adhesion molecule (N-CAM) von Bedeutung. In einem Teil der Tumoren lässt sich Amyloid nachweisen (Rosai et al. 1992; Hanna et al. 1997; Ziegler 1997). Kurativ und palliativ wird das MTC chirurgisch behandelt, eine totale Thyreoidektomie gilt als Standard. Eine Lymphadenektomie mindestens des zervikozentralen Kompartiments wird von den meisten Autoren empfohlen. In Abhängigkeit von Tumorgröße und bereits befallenen Lymphknoten ist die Lymphadenektomie auf die bilateral-zervikolateralen Kompartimente auszudehnen (Mann et al. 2000; Gimm et al. 2001; Dralle 2002; Sherman 2003; Machens et al. 2005). Andere Autoren halten auch weniger ausgedehnte Resektionen bei ausgewählten Patienten für ausreichend (Miyachi et al. 2002). Eine besondere Bedeutung hat die prophylaktische TT bei Patienten mit nachgewiesenen RET-Mutationen. In den vergangenen Jahren konnte aufgrund zahlreicher Genotyp-Phänotyp-Analysen eine Optimierung des Zeitpunktes für eine prophylaktische TT bei hereditären Formen des MTC erzielt werden. Die TT kann somit vor der neoplastischen Transformation der hereditären C-Zelle erfolgen (Eng et al. 1996; Hinze et al. 2000; Brandi et al. 2001; Machens et al. 2001; Niccoli-Sire et al. 2001; Frank-Raue et al. 2003; Fitze et al. 2004).

3.7 C-Zelle und Hyperplasie – eine Definition im Wandel

In der Vergangenheit wurden verschiedenste histologische Kriterien vorgeschlagen, bei deren Vorliegen eine CCH als pathologisch zu werten sein soll. Als Grenzwert vorgeschlagen wurde die Beschreibung von Clustern von 20 oder mehr C-Zellen in einem oder mehreren Follikeln (Ekblom et al. 1987), mehr als 40 C-Zellen pro cm² (Guyétant et al. 1994) bis mehr als 50 C-Zellen pro cm² (Niccoli-Sire et al. 2003). Auch ein Wert von mehr als 50 C-Zellen in mindestens 3 Gesichtsfeldern (GSF) bei 100facher Vergrößerung wurde in Betracht gezogen (Guyétant et al. 1999). Als oft

verwendetes Kriterium gilt ein Grenzwert von mehr als 50 C-Zellen pro GSF bei 100facher Vergrößerung (Albores-Saavedra et al. 1988; Sheu et al. 2003). Neben diesen rein quantitativ geprägten Kriterien unterschieden Perry und Mitarbeiter im Jahr 1996 die physiologische von der neoplastischen CCH.

Grundlage dieser von Perry vorgeschlagenen Einteilung ist die Verknüpfung von morphologischen und genetischen Merkmalen, die zusammengenommen eine Aussage über das neoplastische Potenzial der vorliegenden CCH treffen können soll. Als diagnostische Kriterien definierte Perry unter anderem die Sichtbarkeit der C-Zellen im HE-Schnitt, ihren Atypiegrad sowie den genetischen Hintergrund der Läsion (siehe Tabelle 1). Seinen Untersuchungen nach ist die neoplastische CCH der Vorläufer sowohl des sporadischen als auch des hereditären MTC. Für die Diagnose einer neoplastischen CCH sei aufgrund ihres malignen Potenzials die Anwendung quantitativer Kriterien nicht notwendig (Perry et al. 1996).

	Physiologische CCH	Neoplastische CCH
Biologische Variablen		
Assoziation mit MEN2/FMTC	nein	ja
Hyperkalzitoninämie	ja	ja
Hormonell induziert	möglicherweise	ja
Genetische Defekte (Chromosom 10)	möglicherweise nicht	ja
Histologische Variablen		
Sichtbarkeit im HE-Schnitt	nein	ja
Zytologische Atypie	nein	ja
Angrenzend an MTC	nein	ja
Bilateral	in der Regel nicht	ja
Anfärbbarkeit durch NCAM-AK	nein	ja
Anfärbbarkeit durch Kalzitonin-AK	ja	ja

Tabelle 1 (modifiziert nach Perry et al. 1996)

4 Material und Methoden

4.1 Herkunft der untersuchten Gewebe

Es wurde formalinfixiertes, paraffineingebettetes Schilddrüsengewebe von 35 Patienten untersucht, bei denen vorab eine CCH diagnostiziert wurde. Als Kriterium für die Diagnose galt eine Anzahl von mindestens 50 C-Zellen pro GSF bei 100facher Vergrößerung. Die Zuordnung als sporadisch oder hereditär erfolgte nach Ausschluss oder Nachweis einer Keimbahnmutation von RET mittels genetischer Analyse.

Das Material entstammt dem Patientengut der Klinik für Allgemeinchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (n = 27), des Diakonissenkrankenhauses Halle (n = 3), der Klinik für Kinderchirurgie der Martin-Luther-Universität (n = 1) sowie des St.-Elisabeth-Krankenhauses Halle (n = 2). Das Evangelische Krankenhaus Bethesda, Duisburg (n = 1), und das Medizinische Zentrum für Pathologie der Philipps-Universität Marburg (n = 1) stellten ebenfalls entsprechendes Gewebe zur Verfügung.

4.2 Allgemeine Charakteristika der Patientenpopulation

Das mittlere Alter der 35 Patienten und Patientinnen zum Operationszeitpunkt betrug 35,6 Jahre (Median: 43 Jahre, Altersspanne 5-72 Jahre).

Während hereditäre Fälle im Mittel ein Alter von 21,2 Jahren aufwiesen, waren die sporadischen Fälle im Mittel 50,8 Jahre alt.

Eine sporadische CCH lag bei 17 Fällen vor, davon waren 5 weiblich und 11 männlich. Bei einem Konsultationsfall war das Geschlecht unbekannt.

Unter den sporadischen CCH befand sich ein Fall mit einem sporadischen MTC.

Eine hereditäre CCH lag bei 18 Fällen vor, davon waren 6 weiblich und 12 männlich.

Unter den hereditären CCH befanden sich 8 Fälle mit MTC. Um den Übergang von der CCH in das MTC beurteilen zu können, wurden bewusst Fälle mit kleinen Tumoren ausgewählt. Eine Übersicht über die klinischen Daten ist in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Fall	Alter [Jahre]	Geschlecht	SD-Befund	Begleiterkrankungen	CCH	MTC	KT-Wert basal präop. [ng/l]	KT-Wert stimuliert präop. [ng/l]
1	29	weiblich	Palp.-thyreoiditis, PTC (pT1a)	primäre Amenorrhoe	bilateral	nein	9	59
2	35	weiblich	Lymphozytäre Thyreoiditis	Diabetes mellitus	bilateral	nein	5,7	14
3	36	männlich	SCN	Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie	unilateral	nein	n.b.	n.b.
4	43	männlich	unauffällig	NSD-Adenom, Z. n. Nieren-Tx, Niereninsuffizienz, HPT, renale Anämie, Z. n. NSD-Tx, Z. n. Condylomata acuminata	unilateral	nein	n.b.	n.b.
5	43	weiblich	SCN, FA, SZN	n. b.	unilateral	nein	n.b.	n.b.
6	44	männlich	SCN	n. b.	unilateral	nein	20,3	50,6
7	45	männlich	SCN, FA	n. b.	unilateral	nein	n.b.	n.b.
8	48	weiblich	Palp.-thyreoiditis, PTC (pT1a)	art. Hypertonie, Adipositas, Polyneuropathie unklarer Genese, Nephrolithiasis	bilateral	nein	29,8	156
9	54	männlich	SCN	art. Hypertonie	bilateral	nein	14	68
10	54	männlich	SZN	n. b.	unilateral	nein	n.b.	n.b.
11	56	weiblich	SCN	n. b.	unilateral	nein	n.b.	n.b.
12	57	männlich	SCN, sporadisches MTC	n. b.	unilateral	ja (max. Ø 3 mm, pT1)	n.b.	n.b.
13	58	männlich	unauffällig	CVI, Lipomatose, rezidiv. Nephrolithiasis bei Hypophosphatämie und Hyperkalziurie, art. Hypertonie	bilateral	nein	16,9	137
14	59	männlich	SCN	Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus	bilateral	nein	12,8	112
15	63	männlich	PTC (pT1a)	art. Hypertonie	bilateral	nein	50	244
16	68	n. b.	n. b.	Leistungsknick	unilateral	nein	n.b.	n.b.
17	72	männlich	SCN	n. b.	bilateral	nein	n.b.	n.b.

Tabelle 2: Sporadische Fälle

Fall	Alter [Jahre]	Geschlecht	MEN-Klassifikation	betroffenes Exon	betroffenes Kodon	CCH	MTC und Tumor-stadium	Ø des größten MTC-Herdes [mm]	KT-Wert basal präop. [ng/l]	KT-Wert stimuliert präop. [ng/l]
18	5	männlich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (n.b.)	2	n. b.	n. b.
19	6	männlich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (pT1)	2	n. b.	n. b.
20	6	männlich	MEN2A	10	620	unilateral	nein		6	48
21	7	weiblich	MEN2A	11	634	bilateral	nein		n. b.	n. b.
22	8	weiblich	MEN2A	10	611	bilateral	nein		10	50
23	12	männlich	MEN2A	13	791	bilateral	nein		2	8
24	12	weiblich	MEN2A	13	790	bilateral	ja (pT1)	2	2	7
25	12	weiblich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (pT1)	5	n. b.	n. b.
26	13	männlich	MEN2A	11	634	bilateral	nein		14	199
27	14	männlich	MEN2A	10	618	bilateral	nein		n. b.	n. b.
28	18	männlich	MEN2A	10	620	bilateral	nein		50	228
29	19	männlich	MEN2A	10	618	bilateral	nein		4	44
30	27	männlich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (pT1)	9	47	n. b.
31	34	weiblich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (pT1)	6	110	n. b.
32	45	männlich	MEN2A	n. b.	n. b.	bilateral	nein		16	106
33	46	männlich	MEN2A	13	790	bilateral	nein		8	38
34	47	weiblich	MEN2A	13	768	bilateral	ja (pT1)	5	2	71
35	51	männlich	MEN2A	11	634	bilateral	ja (pT1)	6	91	1274

Tabelle 3: Hereditäre Fälle

4.3 Anmerkungen zur verwendeten Terminologie

Sporadische und hereditäre CCH

Im folgendem wird für Fälle, die keine Keimbahnmutation von RET aufweisen, der Begriff der sporadischen CCH (sCCH) verwendet. Für Fälle, bei denen eine Keimbahnmutation von RET mittels genetischer Analyse nachgewiesen werden konnte, wird der Begriff der hereditären CCH (hCCH) verwendet.

Auswertung der quantitativen Merkmale

Um festzustellen, ob die C-Zell-Quantität in einem Zusammenhang mit der Morphologie oder Morphometrie der C-Zellen steht, wurden die auszuwertenden Fälle in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst die Fälle mit weniger als 1 %, die zweite Gruppe die Fälle mit mehr als 1 % Flächenanteil der C-Zellen in Bezug auf die Gesamtfläche des Bildausschnitts bei 25facher Vergrößerung. Der C-Zellanteil pro GSF wurde mittels digitaler Bildanalyse ermittelt (siehe Seite 15 und 16). Im Folgenden werden für vorgenannte Gruppen die Bezeichnungen „geringfügig“ und „ausgeprägt“ im Sinne der C-Zell-Quantität verwendet.

„Physiologische“ und „neoplastische“ CCH

Die von uns vorgenommene Einteilung in „neoplastische“ und „physiologische“ CCH erfolgte nur anhand von Sichtbarkeit im HE-Schnitt und Atypiegrad der vorliegenden C-Zell-Läsion. Es muss an dieser Stelle ausdrücklich betont werden, dass der genetische Hintergrund der Fälle keine Berücksichtigung fand, wie es von Perry geboten ist (siehe Seite 9).

Demnach umfasst die Gruppe der von uns als „neoplastisch“ bewerteten Fälle sowohl sporadische als auch hereditäre CCH. Auch in der Gruppe der von uns als „physiologisch“ eingeordneten Fälle liegen sporadische und hereditäre Fälle vor.

Ziel dieser Einteilung ist die Abkopplung der rein morphologischen Kriterien wie Atypie und HE-Sichtbarkeit vom genetischen Status. In der Regel kann sich der untersuchende Pathologe nur an rein morphologischen Kriterien orientieren, der genetische Status der Läsion dürfte nur in den seltensten Fällen bekannt sein.

Da sich unsere Einteilung nur an die von Perry etablierten Begriffe anlehnt, ihr aber in Bezug auf den genetischen Hintergrund nicht vollständig entspricht, werden im Folgenden ihre Termini in Anführungszeichen gesetzt. Demnach entsprechen die Begriffe „neoplastische“ („nCCH“) und „physiologische“ („pCCH“) CCH den von uns

untersuchten Kriterien von HE-Sichtbarkeit und Atypiegrad ohne Berücksichtigung des genetischen Hintergrundes.

Sind diese Begriffe ohne Anführungszeichen aufgeführt, dann entsprechen sie vollständig den ihnen von Perry zugeschriebenen Eigenschaften (Perry et al. 1996).

4.4 Anfertigung der Gewebsschnitte

Mit dem Mikrotom wurden von dem formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebe 2 µm dünne Schnitte hergestellt. Mit Hilfe eines Wasserbades wurden diese gestreckt und auf mit Poly-L-Lysine beschichteten Objektträger aufgebracht. Die Trocknung erfolgte über Nacht bei 60 °C im Brutschrank.

4.5 Standard- und immunhistochemische Färbungen

Neben der standardmäßigen HE-Färbung wurden immunhistochemische Untersuchungen der Gewebsschnitte mittels Antikörpern gegen KT, Chromogranin A und CEA mittels der Avidin-Biotin-Komplex-Methode (ABC-Methode) durchgeführt. Zu Grunde liegendes Prinzip ist die Bindung eines unkonjugierten Primärantikörpers an das Antigen im Präparat. An den Primärantikörper bindet ein Peroxidase-konjugierter Sekundärantikörper, welcher mit Hilfe des Chromogens 3,3'-Diaminobenzidin sichtbar gemacht wird. Verwendet wurden Antikörper gegen KT (polyklonal, Verdünnung 1:2, Immunotech, Frankreich), Chromogranin A (Klon: DAK-A3, Verdünnung 1:100, Dako, Dänemark) und CEA (Klon: CEJ065, Verdünnung 1:2, Immunotech, Frankreich)

4.6 Durchführung der ABC-Methode

Nach Trocknung der Paraffinschnitte wurden diese mit Xylol entparaffiniert und über eine absteigende Alkoholreihe bis zum Aqua destillata gebracht. Endogene Peroxidasen wurden durch Behandlung mit H₂O₂ (30 min) irreversibel gehemmt. Die Demaskierung der Antigene erfolgte mittels Mikrowellenbehandlung (4 x 5 min bei 600W) oder Trypsinandauung (15 min bei 37 °C). Hier nach Abkühlung der Proben für 20 min, anschließendes Spülen mit Leitungswasser und PBS. Inkubation der Schnitte mit Normalserum (15 min bei Raumtemperatur). Damit wird eine unspezifische Hintergrundfärbung von Kollagen- und Bindegewebeelementen reduziert. Das eingesetzte Serum stammt von der Spezies, in der der sekundäre

Antikörper hergestellt wurde (Maus bzw. Kaninchen). Danach Inkubation mit dem verdünnten Primärantikörper (60 min bei 37 °C). Nach erneutem Spülen mit Verdünnungslösung erfolgt die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (30 min bei Raumtemperatur). Erneutes Spülen mit Verdünnungslösung. Bildung des Avidin-Biotin-Komplexes in 1,0 ml PBS nach Zugabe von je 20 µl der Avidin- und Biotin-Lösung und Inkubation (30 min bei Raumtemperatur). Hiernach erneutes Spülen mit PBS. Darstellung des AB-Komplexes durch Entwicklung in DAB-Färbelösung (6 min). Nach Spülen in Leitungswasser und Aqua destillata erfolgt die Gegenfärbung mit verdünntem Hämalaun nach Mayer (1:4 mit Aqua destillata während 7 s). Anschließendes Bläuen in Leitungswasser und Spülen in Aqua destillata. Nach Durchlauf einer aufsteigenden Alkoholreihe und Xylobad wurde mit Entellan eingedeckt.

4.7 Lichtmikroskopische Auswertung

Die Baumuster der CCH wurden in Anlehnung an Wolfe und DeLellis in „fokal“ (einzelne C-Zellen innerhalb des Follikels), „diffus“ (ringartige C-Zell-Proliferate mit teilweiser Verdrängung des Follikelepithels) und „nodulär“ (knotige Proliferate mit vollständiger Verdrängung des Follikelepithels) eingeteilt. Siehe hierzu auch die Abbildungen 2 bis 5 (Seiten 18 und 19) sowie 9 bis 11 (Seite 22).

Weiterhin wurden die Präparate in Bezug auf die Sichtbarkeit der CCH im HE-Schnitt und ihren Atypiegrad hin untersucht. Davon abhängig erfolgte die Einteilung als „neoplastische“ oder „physiologische“ CCH in Anlehnung an die von Perry vorgeschlagenen Termini. Wie bereits auf Seite 13 angemerkt, wurde der genetische Status hierbei bewusst nicht berücksichtigt (Wolfe et al. 1973; DeLellis et al. 1977; DeLellis 1995; Perry et al. 1996).

4.8 Digitale Bildanalyse

Die lichtmikroskopischen Bilder wurden mittels Digitalkamera (KY-F55, JVC, Deutschland) und Digitizer (GrabPit PCI 3.0) der Bildanalyse-Software analySIS Pro[®] (Version 3.0, Soft Imaging System, Deutschland) zugeführt. Das System wurde anhand einer Mikrometerskala geeicht. Ein Einfluss der verwendeten Immunhistochemie auf die Zellkerngröße konnte mittels Vergleichsmessungen an HE-Schnitten ausgeschlossen werden. Die Messung der Zellkern- und Nodusdurchmesser (Größe der C-Zell-Cluster) erfolgte halbautomatisch durch

manuelle Festlegung der Zellkern- bzw. Nodusgrenzen bei 400- bzw. 100facher Vergrößerung. Aus den einzelnen Messungen wurde der Mittelwert berechnet. Die Erfassung der C-Zell-Quantität erfolgte mittels digitaler Bildanalyse. Durch Generierung eines Grauwertbildes und anschließende Phasenanalyse wurde der von den C-Zellen eingenommene Bildanteil ausgemessen. Als Messergebnis resultierte daraus der prozentuale Flächenanteil immunhistochemisch gefärbter C-Zellen an der Gesamtfläche pro GSF bei 25facher Vergrößerung. Bei dieser Vergrößerung ließ sich ein guter Kompromiss zwischen der auszuwertenden Präparatefläche und der Erkennbarkeit der immunhistochemischen Färbung erzielen. Pro Präparat wurden bis zu fünf GSF ausgewertet und aus den einzelnen Messungen der Median berechnet.

4.9 Statistik

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mittels deskriptiver und explorativer Datenanalyse des Statistikprogramms SPSS 11.5.1 (SPSS Incorporation, Chicago, IL). Zur statistischen Auswertung in Kreuztabellen wurde die Gruppe der fokalen Zellen von der Gruppe der diffusen, nodulären oder gemischten Formen getrennt. Durch diese Dichotomisierung der morphologischen Merkmale wurde eine Auswertung der kategorialen Merkmale durch Fisher's exakten Test möglich.

Die Zusammenhänge zwischen metrischen und kategorialen Merkmalen wurden bei parametrischer Verteilung der vorliegenden Daten anhand des T-Testes für unabhängige Stichproben analysiert. Bei Vorliegen einer nonparametrischen Verteilung erfolgte die Auswertung durch den Mann-Whitney-u-Test. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Fehlerbalkendiagramme. Diese zeigen die Ergebnis-Mittelwerte ± 1 Standardabweichung. Jeder statistischen Analyse lag eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zugrunde (Krentz 2002).

5 Ergebnisse

5.1 Morphologische Eigenschaften der CCH

Morphologie der C-Zelle

Im Vergleich zu den Zellen des Follikel epithels waren die C-Zellen meist größer und rundlich geformt, ihr Reichtum an Zytoplasma ließ sie hell erscheinen. Sie waren meist innerhalb der follikulären Basalmembran zwischen oder unter einer geschlossenen Schicht der Follikel epithelzellen angeordnet. In ausgeprägten Fällen konnten sie zum Teil auch parafollikulär erkannt werden. Immunhistochemisch wiesen die Zellen eine meist kräftige Expression von KT auf. Die immunhistochemische Expression von Chromogranin A war meist homogener als die von KT. Geringfügige bis stark ausgeprägte zytologische Atypien waren sowohl bei sCCH als auch hCCH zu beobachten.

Morphologie der sporadischen CCH

Bei diskreten Formen der sCCH waren die C-Zellen meist fokal (Abb. 2) oder herdförmig in lockeren Grüppchen angeordnet. Muster im Sinne einer vornehmlich nodulären Anordnung waren bei geringfügig ausgeprägten sCCH nicht erkennbar. Moderate sCCH wiesen neben einer vermehrten Anzahl einzeln stehender Zellen auch diffuse und kleinknotige Proliferate auf (Abb. 3, 4). Größere noduläre Proliferate (Abb. 5) waren eher selten, vorrangig waren kleinknotige Muster zu erkennen (Abb. 4, 6). In einem kleinen Teil der Fälle waren halbmondförmige Proliferate zu beobachten. In ausgeprägten Fällen konfluieren vorgenannte C-Zellmuster zu größeren Zellverbänden. Diese waren zum Teil unregelmäßig geformt (Abb. 6, 8a, 8b). Auch in Fällen ausgeprägter CCH waren daneben immer auch fokal stehende Zellen häufig. Ein Durchbruch der Basalmembran oder eine desmoplastische Stromareaktion als Hinweis auf einen invasiven Charakter ließ sich auch in ausgeprägten Fällen nicht erkennen. Im Falle des sporadischen MTC waren neben diffusen und nodulären Proliferaten auch fokal angeordnete Zellen erkennbar (Abb. 7). In zwei Fällen der sporadischen CCH waren in unmittelbarer Nachbarschaft „solide Zellnester“ zu beobachten. Ausgeprägte C-Zell-Hyperplasien waren bereits im HE-Schnitt deutlich zu erkennen (Abb. 8a, 8b).

Abbildung 2:
Fokale sCCH
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100

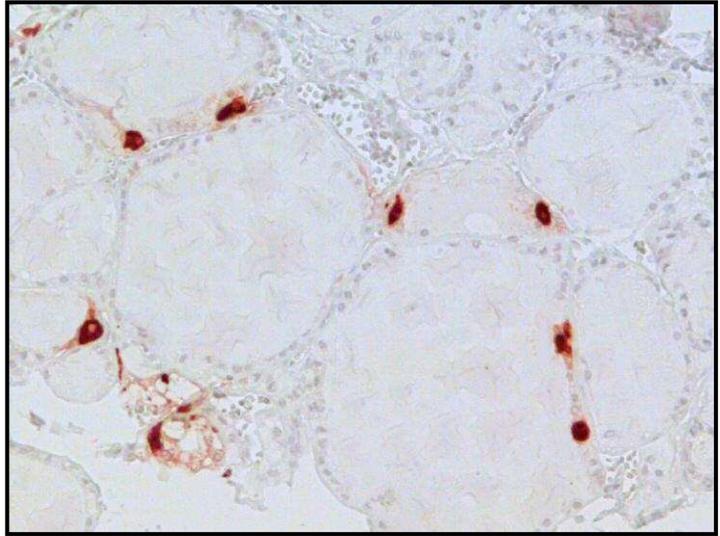


Abbildung 3:
Beginnende diffuse
Anordnung von C-Zellen
KT
Vergrößerung 1x100

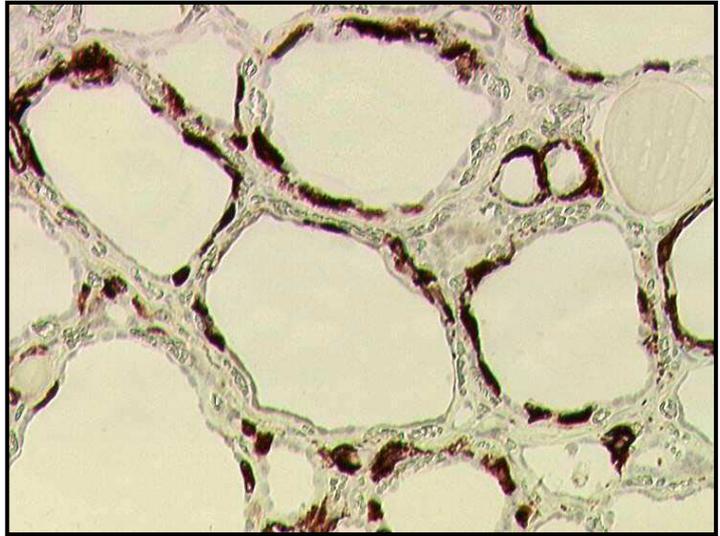


Abbildung 4:
Diffuse und mikronoduläre
sCCH
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100

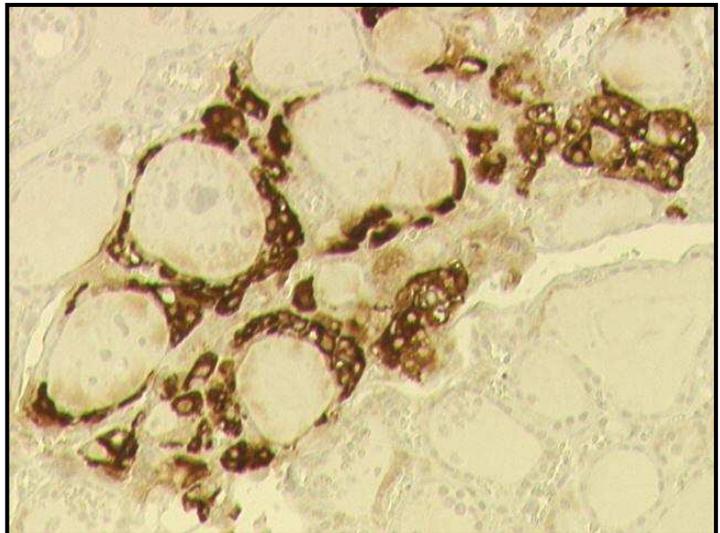


Abbildung 5:
Diffuse und noduläre
sporadische CCH
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100



Abbildung 6:
Konfluenz verschiedener
C-Zell-Muster bei einer
sCCH
Chromogranin A
Vergrößerung 1x50

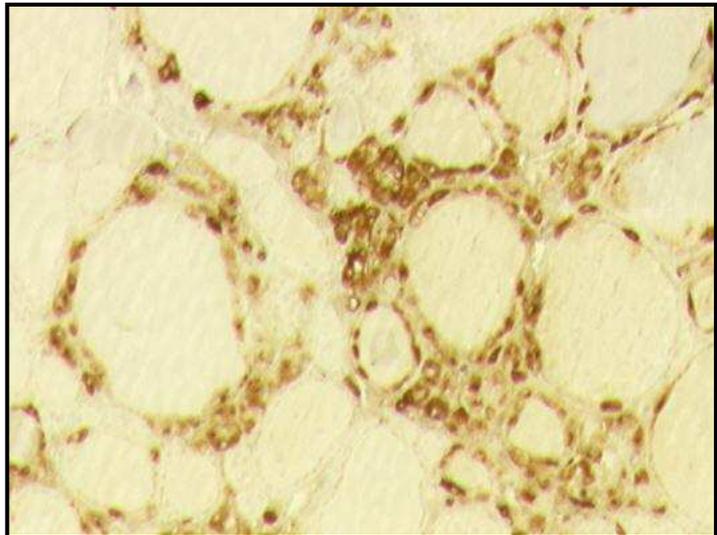


Abbildung 7:
Sporadisches MTC
(rechts unten) mit
begleitender CCH
Chromogranin A
Vergrößerung 1x50

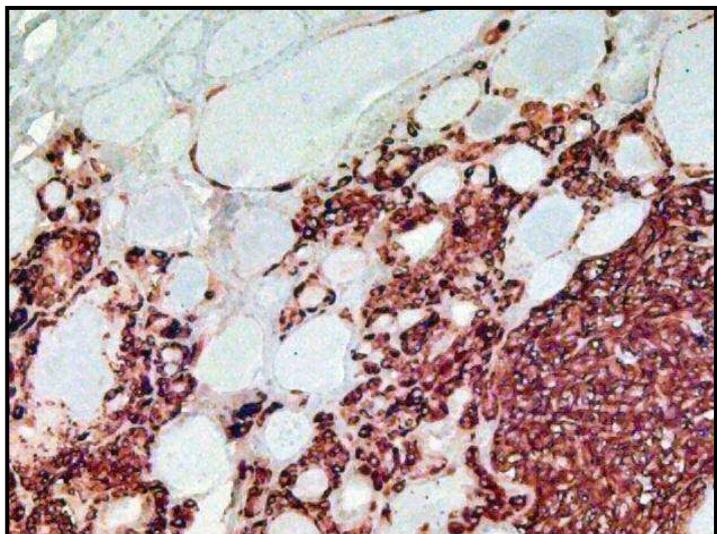


Abbildung 8a:
Im HE-Schnitt erkennbare
kleinfollikuläre sCCH
HE
Vergrößerung 1x100

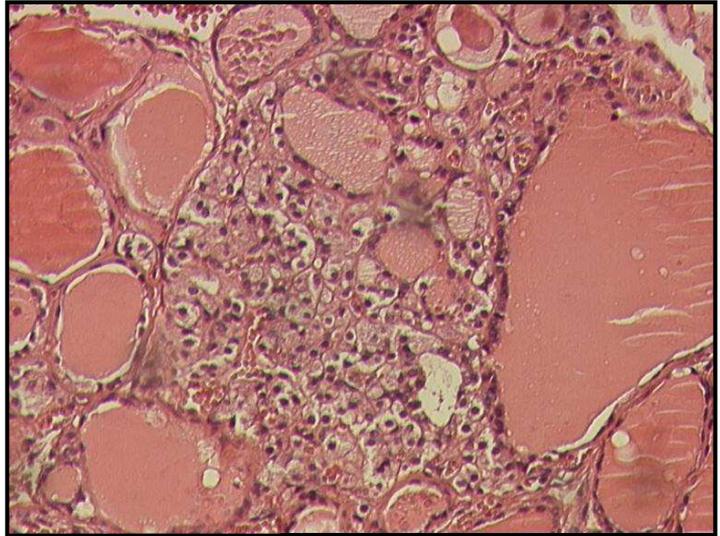
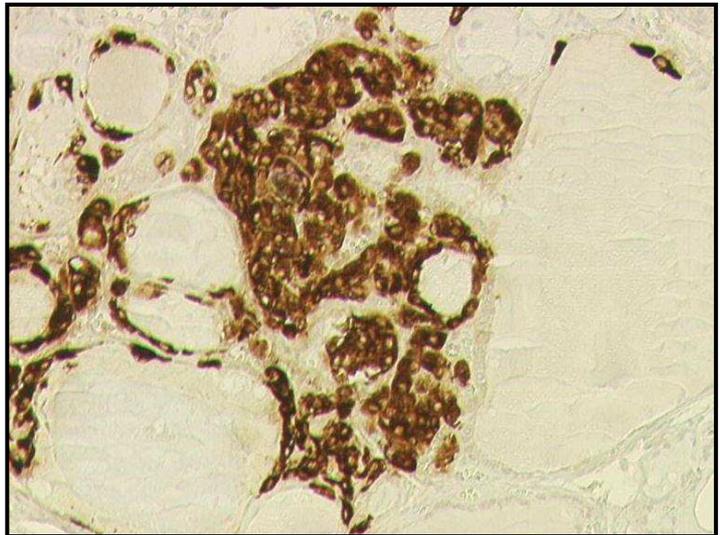


Abbildung 8b:
Immunohistochemisch
gefärbter Schnitt des
vorigen Präparates
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100



Morphologie der hereditären CCH

Diskrete Formen der hCCH, die zum Teil als grenzwertig hinsichtlich der zugrunde gelegten Kriterien erschienen, wiesen größtenteils fokal stehende C-Zellen (Abb. 9) auf, meist im Zusammenhang mit mikronodulären Anteilen. Rein fokale Baumuster ohne diffuse oder mikronoduläre Anteile konnten bei den Fällen der hereditären CCH nicht beobachtet werden.

Während bei den sporadischen Fällen die fokal stehenden C-Zellen eher locker im Präparat verteilt waren, erschienen bei den hCCH die C-Zell-Anordnungen eher herdförmig (Abb. 10). In weiter fortgeschrittenen Fällen waren kleinere diffuse C-Zell-Muster mit Übergang zu mikro- und makronodulären Proliferaten (Abb. 11) zu beobachten. In Fällen von stark ausgeprägten hCCH ließen sich vornehmlich noduläre Anordnungen der C-Zellen erkennen. Diese waren oft konfluierend und unscharf begrenzt (Abb. 11, 12). Fokal stehende C-Zellen ließen sich immer wieder erkennen, ihre Anzahl erschien aber weniger groß als bei den sporadischen Fällen. In ausgeprägten Fällen der hCCH war diese auch im HE-Schnitt erkennbar. Im Vergleich zur sCCH zeigten sowohl diskrete als auch ausgeprägte Fälle der hCCH ein eher herdförmig akzentuiertes Wachstum.

Bei den hereditären Fällen mit MTC war die begleitende, oftmals randständige CCH meist nodulären, zum Teil auch diffusen Typs. Bei diffuser Anordnung waren die C-Zellen meist dicht gedrängt aneinander stehend (Abb. 15). Eine fokale Anordnung der C-Zellen war bei multifokalen MTC häufiger zu beobachten (Abb. 14). Zum Teil war die KT-Expression in den Tumoranteilen weniger stark ausgeprägt als in den Anteilen der CCH. Innerhalb der Tumoranteile bestanden zum Teil erhebliche Kerngrößenschwankungen. Eine minimale bis teils erhebliche desmoplastische Stromareaktion konnte bei den meisten MTC beobachtet werden (Abb. 13).

Abbildung 9:
Fokale hCCH
KT
Vergrößerung 1x100

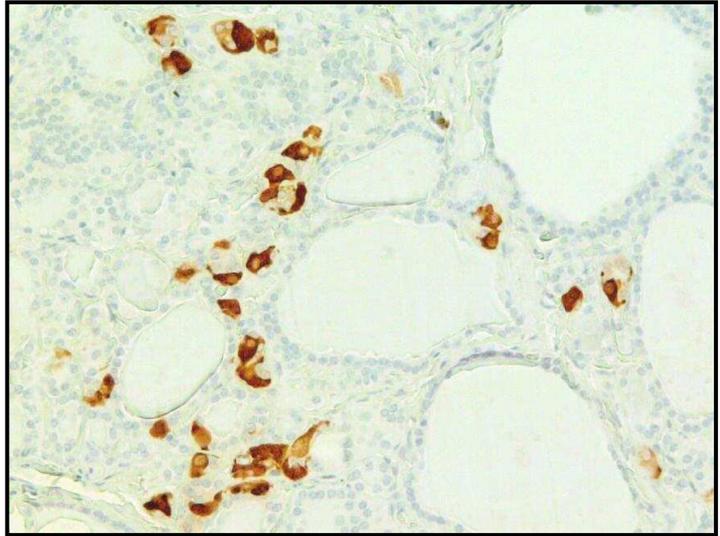


Abbildung 10:
Gemischte hCCH mit
diffusen und nodulären
Anteilen
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100

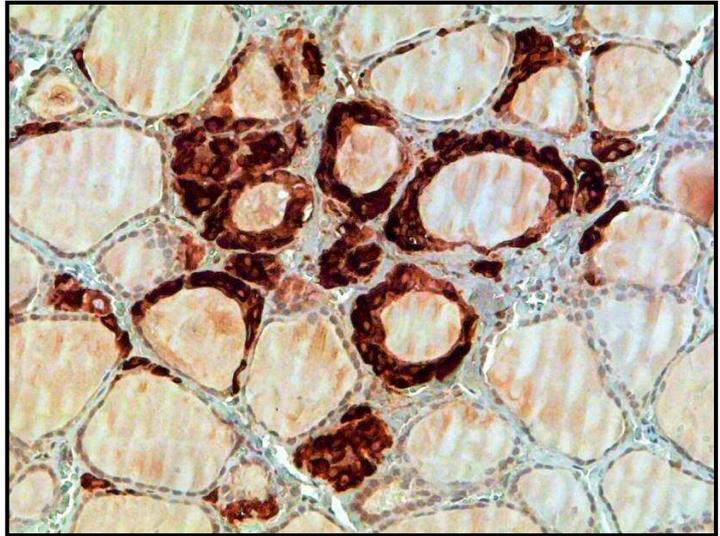


Abbildung 11:
Herdförmige noduläre
hCCH mit vollständiger
Verdrängung des
Follikelinhalts
Chromogranin A,
Vergrößerung 1x100

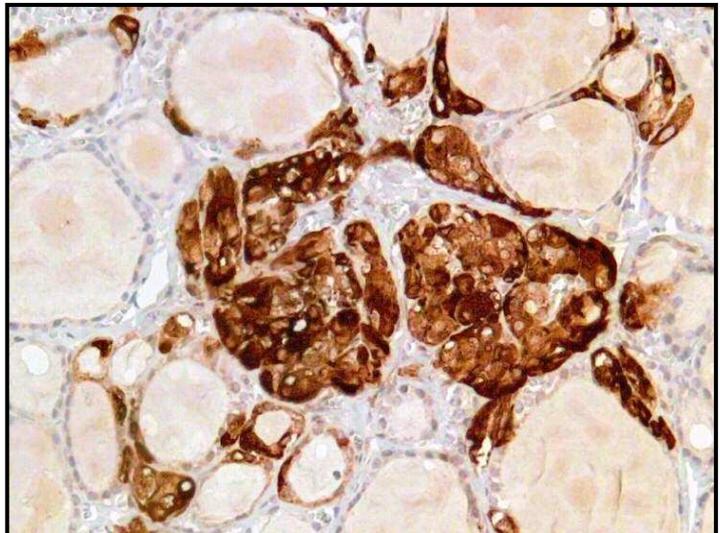


Abbildung 12:
Kleinfollikuläre hCCH mit
begleitenden fokalen C-
Zellen
KT
Vergrößerung 1x50

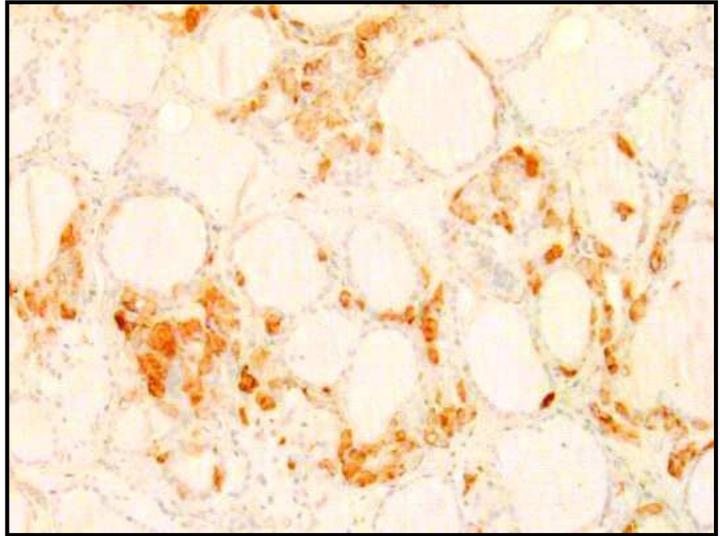


Abbildung 13:
Hereditäres MTC mit
desmoplastischer
Stromareaktion
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100

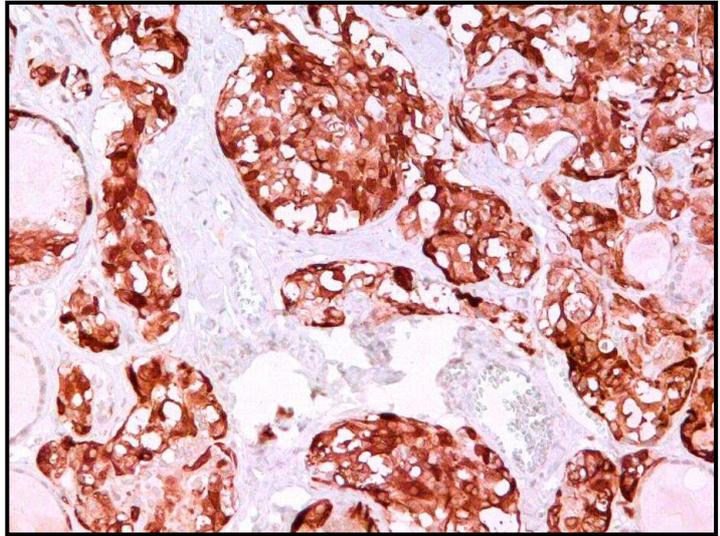


Abbildung 14:
Fokale hCCH im
Randbereich eines
hereditären MTC (nicht im
Bild)
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100

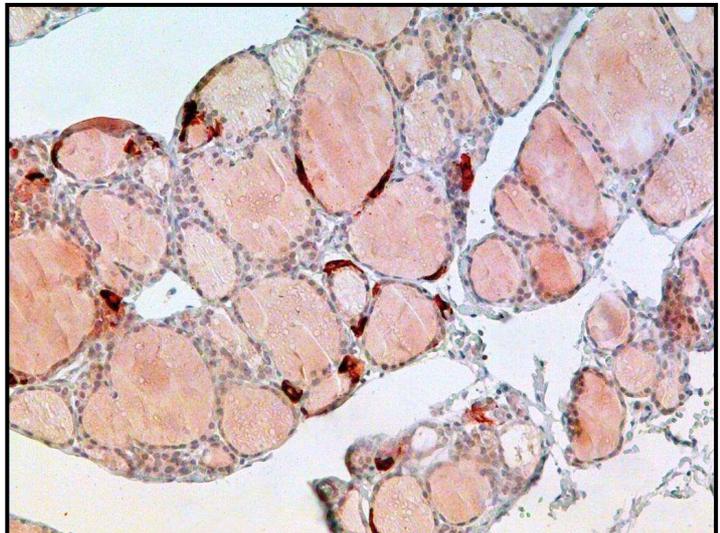
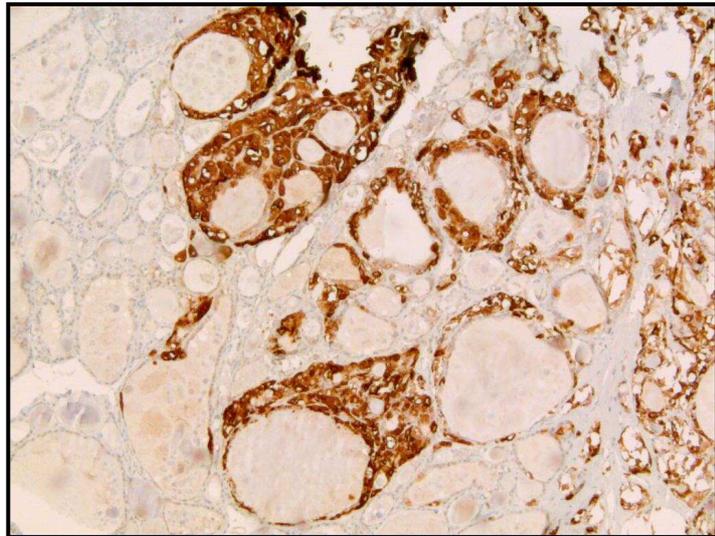


Abbildung 15:
Diffuse hCCH angrenzend
an ein hereditäres MTC,
rechts desmoplastische
Stromareaktion
Chromogranin A
Vergrößerung 1x100



„Neoplastische“ und „physiologische“ CCH

Die von uns untersuchten Fälle wurden hinsichtlich Atypie und HE-Sichtbarkeit als „nCCH“ oder „pCCH“ beurteilt. Der genetische Hintergrund wurde, wie bereits auf Seite 13 erwähnt, bewusst nicht berücksichtigt. Von 17 sCCH wurden 7 als „pCCH“ identifiziert, davon waren 5 unilateral und 2 bilateral. 10 Fälle hatten die Eigenschaft einer „nCCH“, davon waren 4 unilateral und 6 bilateral. Von 18 hCCH wurden 5 als „pCCH“ gewertet, davon war einer unilateral die übrigen waren bilateral. 13 Fälle wurden als „nCCH“ gewertet, diese waren alle bilateral. In allen Fällen mit begleitendem MTC war die peritumorale CCH eine „nCCH“.

Zusammenfassung des lichtmikroskopischen Vergleichs von sCCH und hCCH

Insgesamt zeigte sich bei den sCCH öfter eine stärker über das Präparat verteilte Anordnung der C-Zellen, welche auch in ausgeprägten Fällen immer wieder fokal stehende C-Zellen aufweist. Dagegen ließ sich bei den hereditären Fällen, öfter als bei den sporadischen, ein herdförmig akzentuiertes Wachstum mit einem Schwerpunkt hinsichtlich nodulärer Proliferate erkennen. Anzumerken ist aber die sehr große morphologische Varianz sowohl bei den sCCH als auch bei den hCCH: Im Einzelfall waren auch bei den sporadischen Fällen ausgeprägte noduläre Muster und bei hereditären Fällen ein lockeres Gefüge von oft fokal angeordneten C-Zellen zu erkennen. Unterschiede dieser beiden CCH-Formen deuteten sich bestenfalls im Sinne eines vagen Trends an.

Statistische Auswertung der morphologischen Eigenschaften sporadischer und hereditärer CCH

Sowohl sporadische als auch hereditäre CCH wiesen meist diffuse, noduläre oder gemischte Anordnungen der C-Zellen auf. Nur in 5 Fällen mit sporadischem Hintergrund ließ sich eine rein fokale CCH beobachten, unter den hereditären Fällen waren keine rein fokalen Anordnungen von C-Zellen nachzuweisen. Die Baumuster der hCCH waren entweder diffus, nodulär oder es fanden sich Mischformen aus fokalen, diffusen oder nodulären Anteilen. Der Fisher's exakte Test ergab mit einem $p = 0,019$ einen statistisch signifikanten Unterschied.

		CCH-Morphologie		Gesamt
		fokal	diffus, nodulär oder Mischform	
sporadisch	Anzahl	5	12	17
	% der Gesamtzahl	14,3%	34,3%	48,6%
hereditär	Anzahl	0	18	18
	% der Gesamtzahl	,0%	51,4%	51,4%
Gesamt	Anzahl	5	30	35
	% der Gesamtzahl	14,3%	85,7%	100,0%

Kreuztabelle 1: Morphologie von sCCH und hCCH

Statistische Auswertung der morphologischen Eigenschaften von geringfügiger und ausgeprägter CCH

Stark ausgeprägte CCH wiesen immer diffuse, noduläre oder gemischte Muster auf, während ein rein fokales Verteilungsmuster ausschließlich in Fällen mit geringfügiger CCH zu beobachten war. Der Fisher's exakte Test ergab mit einem $p = 0,019$ einen statistisch signifikanten Unterschied.

		CCH-Morphologie		Gesamt
		fokal	diffus, nodulär oder Mischform	
geringfügige CCH	Anzahl	5	12	17
	% der Gesamtzahl	14,3%	34,3%	48,6%
ausgeprägte CCH	Anzahl	0	18	18
	% der Gesamtzahl	,0%	51,4%	51,4%
Gesamt	Anzahl	5	30	35
	% der Gesamtzahl	14,3%	85,7%	100,0%

Kreuztabelle 2: Morphologie von geringfügiger und ausgeprägter CCH

Statistische Auswertung der morphologischen Eigenschaften von „pCCH“ und „nCCH“

Die von uns als „nCCH“ bewertete Fälle wiesen immer diffuse, noduläre oder gemischte Anordnungen der C-Zellen auf. 5 Fälle der „pCCH“ waren rein fokal.

Der Fisher's exakte Test ergab mit einem $p = 0,002$ einen statistisch signifikanten Unterschied.

		CCH-Morphologie		Gesamt
		fokal	diffus, nodulär oder Mischform	
„pCCH“	Anzahl	5	7	12
	% der Gesamtzahl	14,3%	20,0%	34,3%
„nCCH“	Anzahl	0	23	23
	% der Gesamtzahl	,0%	65,7%	65,7%
Gesamt	Anzahl	5	30	35
	% der Gesamtzahl	14,3%	85,7%	100,0%

Kreuztabelle 3: Morphologie von „physiologischer“ und „neoplastischer“ CCH

5.2 Morphometrische Eigenschaften der CCH

Morphometrische Eigenschaften sporadischer und hereditärer CCH

Die hereditären Fälle wiesen mit einer mittleren Kerngröße von 8,34 μm größere Kerne auf als die sporadischen Fälle mit einer mittleren Kerngröße von 7,46 μm . Die Standardabweichung ist bei den Fällen der hCCH mit einem Wert von 0,838 größer als die der sCCH mit einem Wert von 0,389. Der Kerngrößenunterschied war mit einem $p = 0,001$ statistisch signifikant.

Die Kerngröße der sporadischen MTC-Tumorzellen entspricht mit einem Mittelwert von 7,58 μm der mittleren Kerngröße der hereditären MTC-Tumorzellen mit 7,58 μm . Hereditäre C-Zell-Nodi waren mit einer mittleren Größe von 39,13 μm größer als sporadische C-Zell-Nodi mit einer mittleren Größe von 31,87 μm . Der genannte Unterschied war mit einem $p = 0,004$ statistisch signifikant.

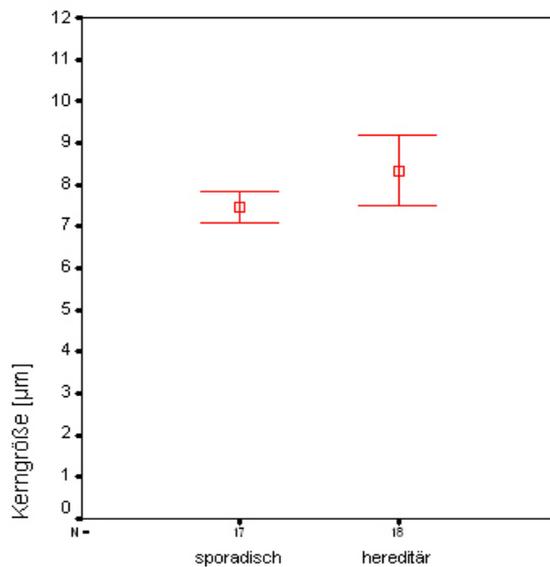


Abbildung 16: Darstellung der Kerngröße in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund

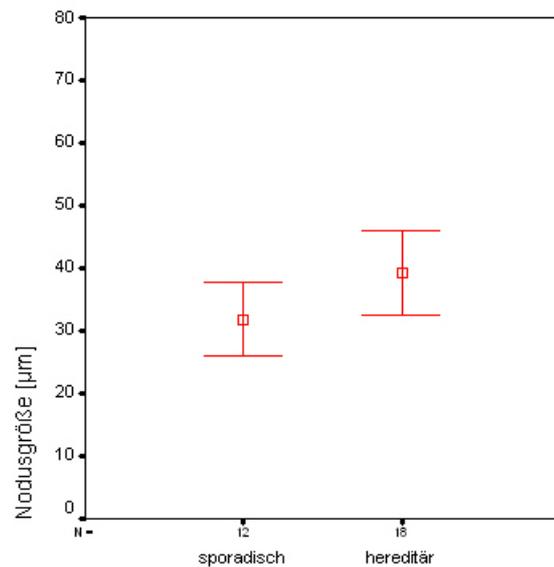


Abbildung 17: Darstellung der Nodusgröße in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund

Die Fälle der sCCH wiesen mit einem Prozentanteil von 1,39 % des GSF eine etwas geringere C-Zell-Quantität auf als die hereditären Fälle mit einem Prozentanteil von 1,69 % des GSF. Dieser Unterschied war aber mit einem $p = 0,322$ statistisch nicht signifikant. Die beträchtliche Varianz bei den Einzelfällen sowohl bei sCCH als auch bei den hCCH wurde durch die hohen Standardabweichungen (sCCH: 1,107 und hCCH: 1,507) beschrieben.

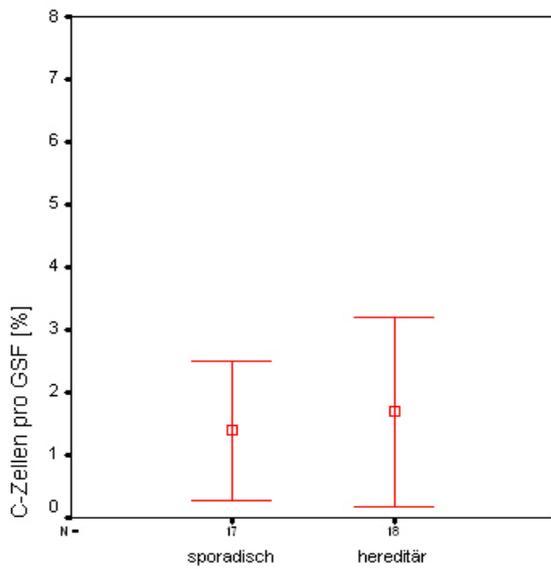


Abbildung 18: Darstellung der C-Zell-Quantität in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund

Morphometrische Eigenschaften hereditärer CCH ohne und mit MTC

Die hereditäre peritumorale CCH wies mit einer mittleren Kerngröße von 7,96 μm kleinere Kerne auf als die hereditäre CCH, welche nicht in Assoziation mit einem MTC stand. Letztere hatte eine mittlere Kerngröße von 8,64 μm . Der beschriebene Unterschied war aber mit einem $p = 0,085$ statistisch nicht signifikant.

Die hereditäre peritumorale CCH zeigte einen Kerngrößenanstieg von fokal (mittlere Kerngröße = 7,66 μm) über diffus (mittlere Kerngröße = 7,89 μm) zu nodulär (mittlere Kerngröße = 8,03 μm) angeordneten C-Zellen. Weiterhin besaßen die nodulären Zellen mit 0,444 eine größere Standardabweichung als die fokal (0,330) und diffus (0,243) angeordneten C-Zellen.

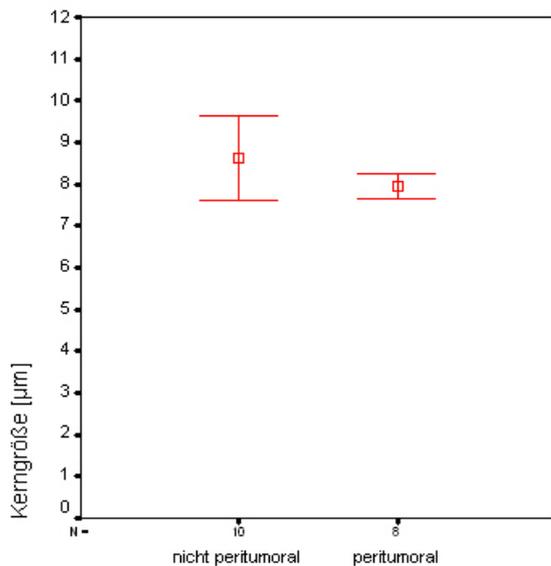


Abbildung 19: Darstellung der Kerngröße der hereditären peritumoralen und nicht peritumoralen CCH

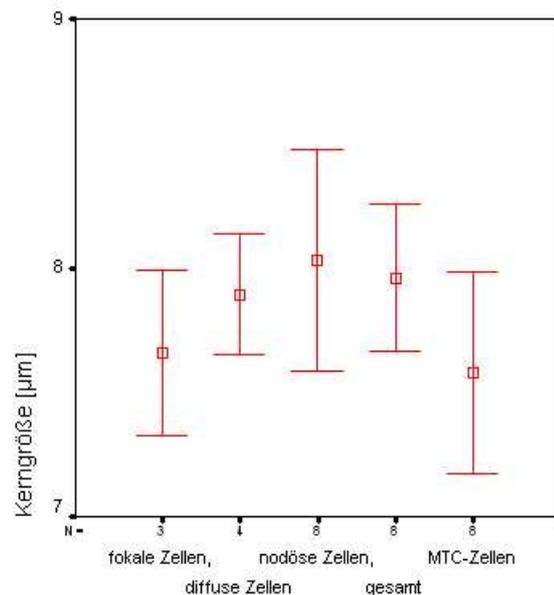


Abbildung 20: Darstellung des Kerngrößenanstieges bei der hereditären peritumoralen CCH

Gegenüber der nicht MTC-assoziierten hCCH mit einer mittleren Nodusgröße von 42,74 μm hatte die peritumorale hCCH kleinere Nodi mit einer mittleren Größe von 34,63 μm . Dieser Größenunterschied war mit einem $p = 0,007$ statistisch signifikant.

Die peritumorale hCCH wies mit einem mittleren Prozentanteil von 1,63 % des GSF eine etwas geringere C-Zell-Quantität auf als die hCCH ohne MTC mit einem Prozentanteil von 1,75 %. Dieser Unterschied war aber mit einem $p = 0,515$ statistisch nicht signifikant.

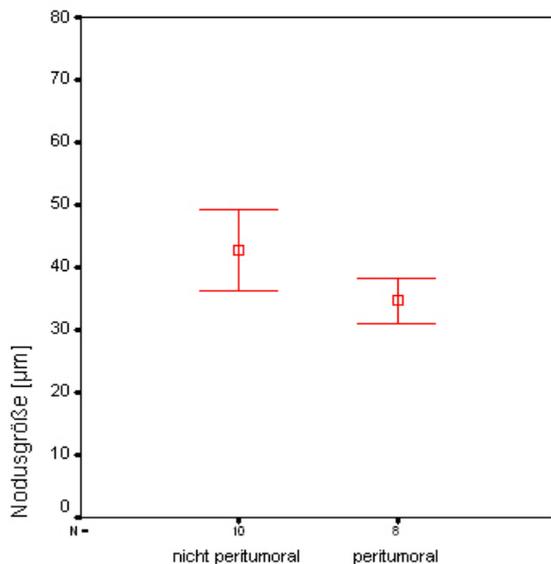


Abbildung 21: Darstellung der Nodusgröße der hereditären peritumoralen und nicht peritumoralen CCH

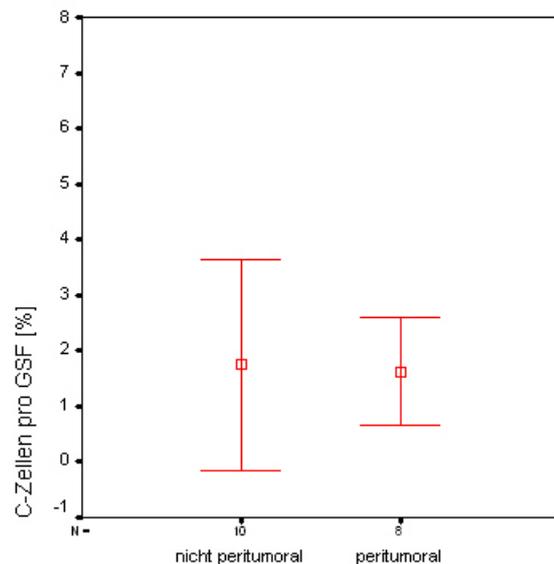


Abbildung 22: Darstellung der C-Zell-Quantität der hereditären peritumoralen und nicht peritumoralen CCH

Morphometrische Eigenschaften geringfügiger und ausgeprägter CCH

Quantitativ geringfügige CCH wiesen mit einer mittleren Kerngröße von 7,77 μm etwas kleinere Kerne auf als ausgeprägte CCH, deren mittlere Kerngröße 8,05 μm betrug. Dieser Unterschied war mit einem $p = 0,741$ aber nicht statistisch signifikant. Quantitativ geringfügige CCH hatten mit einer mittleren Nodusgröße von 36,43 μm etwas größere Nodi aufzuweisen als ausgeprägte CCH mit einer mittleren Nodusgröße von 36,10 μm . Der gemessene Unterschied war aber mit einem $p = 0,899$ nicht statistisch signifikant.

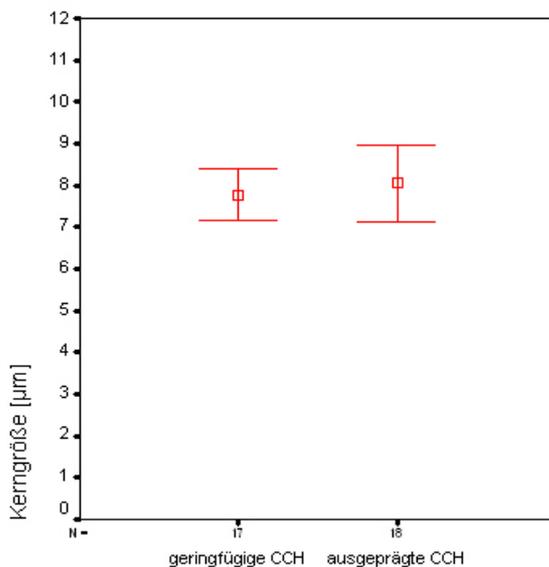


Abbildung 23: Darstellung der Kerngröße in Abhängigkeit von der C-Zell-Quantität

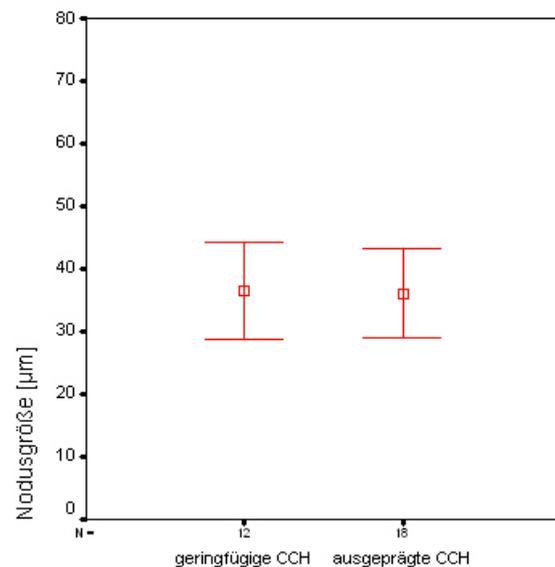


Abbildung 24: Darstellung der Nodusgröße in Abhängigkeit von der C-Zell-Quantität

Morphometrische Eigenschaften „neoplastischer“ und „physiologischer“ CCH

Die von uns als „pCCH“ gewerteten Fälle wiesen mit einer mittleren Kerngröße von 7,94 μm geringfügig größere Zellkerne auf als die der „nCCH“ mit einer mittleren Kerngröße von 7,90 μm . Ein statistisch signifikanter Unterschied lag mit einem $p = 0,651$ nicht vor. Die mittlere Nodusgröße der „pCCH“ war mit 39,57 μm größer als die der „nCCH“, die im Mittel 35,21 μm betrug. Ein signifikanter Unterschied lag hier aber mit einem $p = 0,135$ nicht vor.

Die „nCCH“ wies mit einem mittleren Prozentanteil von 1,97 % des GSF eine wesentlich höhere C-Zell-Quantität auf als die „pCCH“ mit einem Anteil von 0,73 %. Dieser Unterschied war mit einem $p = 0,001$ statistisch signifikant.

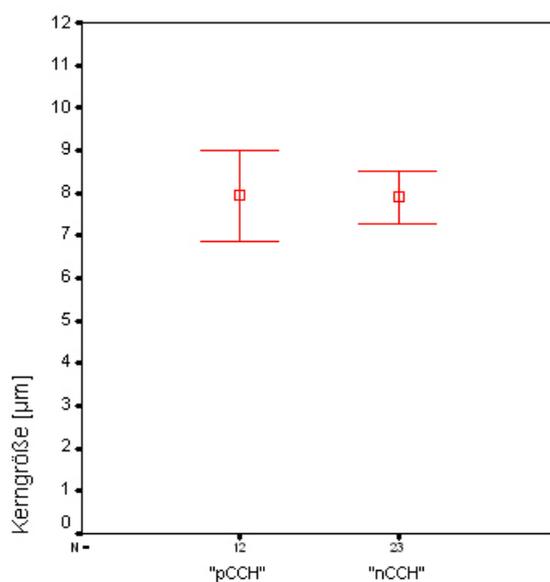


Abbildung 25: Darstellung der Kerngröße in Abhängigkeit von „physiologischen“ und „neoplastischen“ Eigenschaften

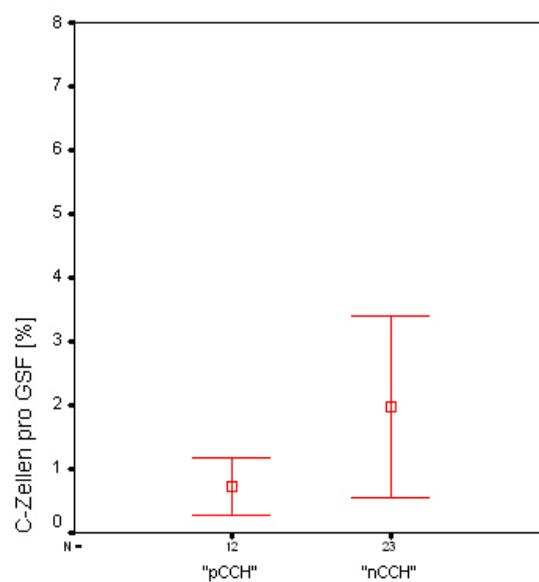


Abbildung 26: Darstellung der C-Zell-Quantität in Abhängigkeit von „physiologischen“ und „neoplastischen“ Eigenschaften

5.3 Kalzitoinwerte

Die Messung des Serum-KT erfolgte präoperativ, zur Auswertung kamen die basalen und im Pentagastrintest stimulierten KT-Werte. Da Fälle mit einem begleitenden MTC meist mit exzessiven KT-Werten einhergehen, wurden diese Fälle von der Auswertung ausgeschlossen.

Kalzitoinwerte bei sporadischen und hereditären CCH

Bei den basal gemessenen KT-Werten wiesen die Fälle der hereditären CCH Mittelwerte von 13,75 ng/l, die Fälle der sporadischen CCH Werte von 19,81 ng/l auf. Stimuliert gemessen wiesen die Fälle der hereditären CCH Mittelwerte von 90,13 ng/l, die Fälle der sporadischen CCH Werte von 105,08 ng/l auf. Hinsichtlich des genetischen Hintergrundes ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der gemessenen KT-Werte (basal: $p = 0,195$, stimuliert: $p = 0,328$).

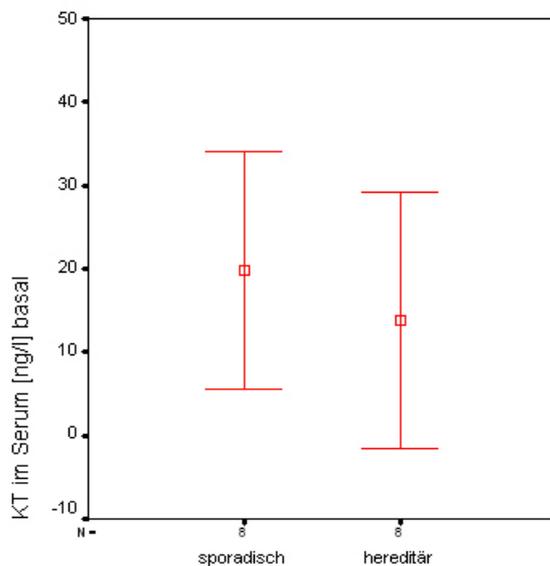


Abbildung 27: Darstellung der basalen KT-Werte in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund

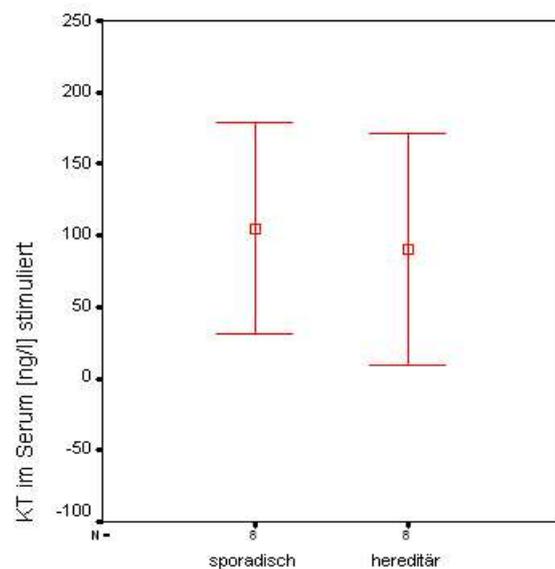


Abbildung 28: Darstellung der stimulierten KT-Werte in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund

Kalzitoninwerte bei geringfügiger und ausgeprägter CCH

Beim Vergleich geringfügiger und ausgeprägter CCH in Bezug auf die KT-Werte zeigte sich, dass eine hohe C-Zell-Quantität mit höheren KT-Werten einherging als bei niedrigen C-Zell-Quantitäten.

Bei den basal gemessenen KT-Werten wiesen die Fälle mit geringfügiger CCH mittlere KT-Werte von 15,25 ng/l auf, die Fälle mit ausgeprägter CCH mittlere Werte von 18,31 ng/l. Bei den unter Stimulation gemessenen KT-Werten wiesen die Fälle mit geringfügiger CCH mittlere KT-Werte von 71,08 ng/l auf, die Fälle mit ausgeprägter CCH mittlere Werte von 124,13 ng/l.

Diese Unterschiede waren aber mit einem $p(\text{basal}) = 0,574$ und $p(\text{stimuliert}) = 0,161$ statistisch nicht signifikant.

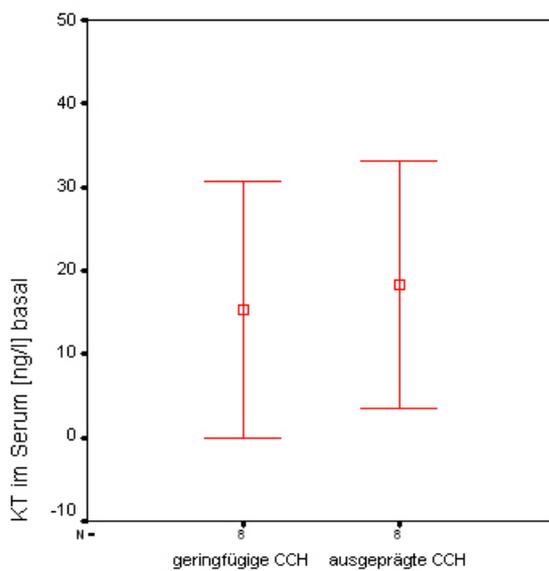


Abbildung 29: Darstellung der basalen KT-Werte in Abhängigkeit von der C-Zell-Quantität

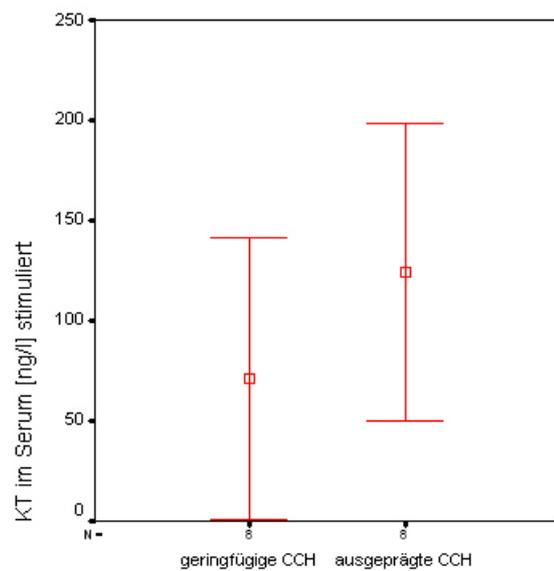


Abbildung 30: Darstellung der stimulierten KT-Werte in Abhängigkeit von der C-Zell-Quantität

Kalzitoninwerte bei „neoplastischen“ und „physiologischen“ CCH

Auch beim Vergleich von „pCCH“ und „nCCH“ zeigten sich Unterschiede bezüglich der gemessenen KT-Werte: Die „nCCH“ ging mit höheren basalen und stimulierten KT-Werten einher als die „pCCH“.

Bei den basal gemessenen KT-Werten wiesen die Fälle der „nCCH“ mittlere KT-Werte von 23,31 ng/l auf, die Fälle mit „pCCH“ mittlere Werte von 10,25 ng/l.

Es ergab sich mit einem $p = 0,073$ allerdings kein signifikanter Unterschied.

Bei den unter Stimulation gemessenen KT-Werten zeigten die Fälle mit „nCCH“ mittlere Werte von 147,38 ng/l, die Fälle der „pCCH“ mittlere Werte von 47,83 ng/l.

Mit einem $p = 0,003$ war dieser Unterschied signifikant.

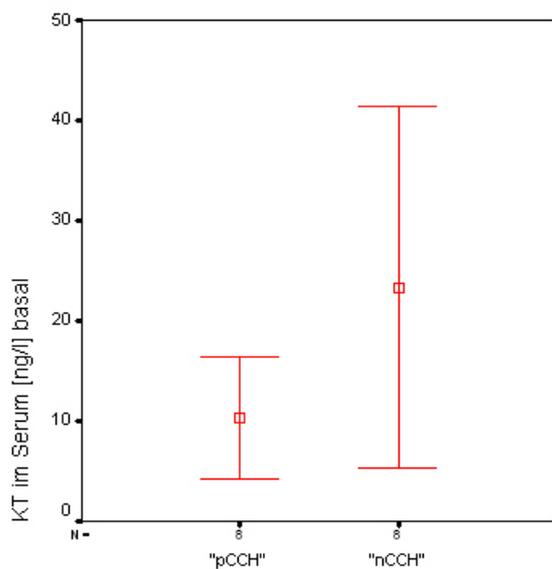


Abbildung 31: Darstellung der basalen KT-Werte in Abhängigkeit von „physiologischen“ und „neoplastischen“ Eigenschaften

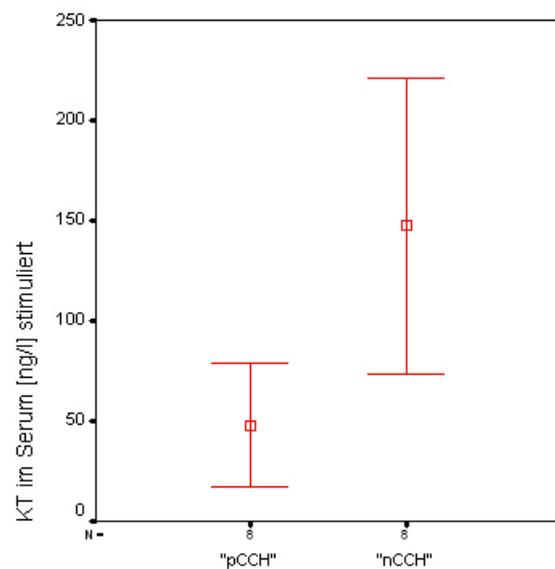


Abbildung 30: Darstellung der stimulierten KT-Werte in Abhängigkeit von „physiologischen“ und „neoplastischen“ Eigenschaften

6 Diskussion

6.1 Vorbetrachtung

Eine zahlenmäßige Vermehrung der C-Zellen kann gelegentlich bei der klinischen Fragestellung einer abzuklärenden Hyperkalzitoninämie oder als Zufallsbefund im Schilddrüsenresektat beobachtet werden. In der Vergangenheit wurden derartige Fälle unter dem Oberbegriff der CCH subsummiert; die der Diagnose zugrunde liegenden Kriterien waren dabei einem steten Wandel unterworfen.

Mit der Möglichkeit der genetischen Analyse des RET-Status konnte den hereditären CCH ein neoplastisches Potenzial zugeordnet werden. Prophylaktische TT, zum Teil schon im Kleinkindesalter durchgeführt, kann die Gefährdung durch MTC für diese Patienten verhindern. Für die sCCH, welche keine Keimbahnmutationen von RET aufweisen, wird diskutiert, ob auch ihnen ein neoplastisches Potenzial innewohnt. In der Literatur wird eine begleitende CCH bei sporadischen MTC meist als Ausnahme betrachtet (Rosai et al. 1992; Schmid et al 1997). Einige Arbeitsgruppen beschrieben allerdings eine Assoziation von CCH und MTC bei kleineren Tumoren als häufiger. Dass bei den meist spät diagnostizierten sporadischen MTC seltener eine CCH beobachtet werden kann, wird durch ein Überwachsen der CCH durch die bei Diagnose oft großen MTC begründet (Vierhapper et al. 1997; Kaserer et al. 1998; Scheuba et al. 2000, Kaserer et al. 2002). Der Zusammenhang von CCH und MTC in sporadischen Fällen erscheint weiterhin als nicht hinreichend geklärt.

Eine Untersuchung auf Keimbahnmutationen des RET-Protoonkogens zur Abschätzung des neoplastischen Potenzials einer CCH berücksichtigt den genetischen Hintergrund der vorliegenden Läsion. Dem gegenüber steht die von Perry und Mitarbeitern etablierte Definition der physiologischen und neoplastischen CCH mit der Verknüpfung morphologischer und genetischer Charakteristika mit einer prädiktiven Relevanz: In seinen Untersuchungen 1996 kam Perry zu dem Ergebnis, dass die nach seinen Kriterien zu unterscheidenden physiologischen und neoplastischen CCH als distinkte Entitäten zu werten sind. Nach Perry et al. (1996) habe die neoplastische CCH ein neoplastisches Potenzial, die physiologische CCH sei eine vermutlich harmlose reaktive Veränderung. Diese Unterscheidung von physiologischer und neoplastischer CCH gilt mittlerweile als etabliertes diagnostisches Kriterium und wird in der aktuellen Literatur immer wieder zitiert

(Perry et al. 1996, Schmid et al. 1997; Albores-Saavedra et al. 2001; Sheu et al. 2003).

In vorangegangenen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe um Hinze im Jahr 2001 konnte allerdings festgestellt werden, dass morphologisch weder sicher zwischen sporadischer und hereditärer noch zwischen reaktiver und tumorassoziierter CCH unterschieden werden kann. Während Fälle einer sCCH mit ausgeschlossener RET-Keimbahnmutation eindeutig die morphologischen Kriterien einer nCCH nach Perry et al. (1996) aufweisen können, gibt es umgekehrt MEN2-Fälle mit minimalen Formen einer CCH, die rein morphologisch keinesfalls den von Perry genannten Kriterien der neoplastischen CCH entsprechen. Da aber nahezu 100% der MEN2-Patienten im Laufe ihres Lebens irgendwann zumeist multiple MTC entwickeln, besitzt hier die CCH offenbar tatsächlich die Eigenschaften einer Präkanzerose.

Andererseits kann man einer auch ausgedehnten CCH nach Ausschluss einer MEN2-Erkrankung nicht die sichere Wertigkeit einer Präneoplasie zuschreiben. Der Begriff der neoplastischen CCH nach Perry et al. (1996) impliziert demnach eine autonome Proliferation der C-Zellen und ein gesteigertes Risiko der Progression in Richtung eines MTC auch bei negativem RET-Status. Dieses neoplastische Potenzial besitzt aber nach heutigem Kenntnisstand ausschließlich die MEN2-assoziierte CCH. Der Begriff der neoplastischen CCH sollte deshalb bislang nur für diese Fälle angewandt werden (Hinze et al. 2001). Zu klären ist demnach, ob zwischen sporadischer und hereditärer CCH morphologische oder morphometrische Unterschiede bestehen.

6.2 CCH und Quantität

Bereits die Vorauswahl der von uns ausgewerteten Fälle muss angesichts der vielen bereits vorgeschlagenen Definitionen der CCH näher betrachtet werden. Alle ausgewerteten Fälle weisen ein Minimum von 50 C-Zellen pro GSF bei 100facher Vergrößerung auf. Diese Definition hat sich in der Vergangenheit zumindest im europäischen Raum etabliert (Albores-Saavedra et al. 1988; Sheu et al. 2003).

Aber auch dieser Grenzwert bleibt technisch und in seiner biologischen Relevanz zu diskutieren: Zum einen ist die Größe des auszuwertenden GSF abhängig von der Konstruktion des eingesetzten Mikroskops. Eine Vergleichbarkeit der Diagnosen erscheint bei unterschiedlicher technischer Ausstattung und dementsprechend

unterschiedlicher GSF-Größe nicht gegeben. Zum anderen konnten Guyétant und Mitarbeiter in einer Untersuchung von nicht anderweitig pathologisch veränderten Schilddrüsen feststellen, dass in mehr als 30% der Fälle potenziell gesunder Patienten nach dem genannten Kriterium eine CCH zu diagnostizieren sei (Guyétant et al. 1997). Anscheinend ist also die Variabilität der C-Zell-Quantität in der gesunden Bevölkerung größer als es das bislang angewendete diagnostische Kriterium zu berücksichtigen vermag. Auch die heterogene Verteilung der C-Zellen innerhalb der Schilddrüse muss bei der Beurteilung von CCH berücksichtigt werden (Rosai et al. 1992; Biddinger et al. 1993; Guyétant et al. 1997; Sheu et al. 2003).

Unsere Untersuchung der Morphologie in Abhängigkeit von der quantitativen Ausprägung der CCH ergab, dass quantitativ geringfügige CCH oft durch fokale Anordnungen der CCH gebildet werden. Ausgeprägte CCH weisen dagegen oft diffuse, noduläre oder gemischte Muster der C-Zellanordnung auf. Diese Verteilung könnte die Beobachtungen von DeLellis und Mitarbeitern stützen, nach denen fokale CCH zu den minimalen Formen der CCH gerechnet werden. Diffuse und noduläre CCH gehören zu den ausgeprägten Formen (DeLellis et al. 1977).

Eine Assoziation zwischen C-Zell-Quantität und sporadischem oder hereditärem Hintergrund der CCH konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Hinsichtlich der gemessenen Kerngröße konnte ein nur minimaler Unterschied gemessen werden, der sich statistisch aber nicht als signifikant erwies. Dieses gilt auch für die ermittelten Nodusgrößen. Demnach unterscheiden sich geringfügige und ausgeprägte CCH morphometrisch nicht voneinander.

Somit erscheint die Ableitung des pathologischen Potenzials aus der C-Zell-Quantität fraglich. Problematisch ist dies vor allem bei den hCCH, da bei ihnen theoretisch aus jeder einzelnen C-Zelle ein MTC hervorgehen kann. Überspitzt betrachtet ist somit auch eine CCH, die keine der bislang vorgeschlagenen Kriterien zur Diagnose von CCH erfüllt, möglicherweise ein Risiko für den betroffenen Patienten, sofern eine Keimbahnmutation von RET vorliegt. Dieser Sachverhalt wird aber durch bisherige Definitionen der CCH anhand von meist quantitativen Kriterien nur unzureichend berücksichtigt.

Nach eigenen Beobachtungen gibt es bei der MEN2 sowohl Fälle mit einer sehr ausgedehnten CCH als auch Fälle mit einer nur minimalen CCH bei ansonsten vergleichbar großen MTC. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die quantitative Ausprägung der CCH keinesfalls direkt mit dem Risiko der Karzinomentstehung korreliert. Zumindest für die hCCH ist also die Diagnose einer CCH aufgrund quantitativer Kriterien unzureichend. Hier kann nur die genetische Analyse des RET-Status als Wegweiser für den weiteren Therapieverlauf dienen.

Für die sporadisch auftretenden CCH, deren neoplastisches Potenzial als nicht gesichert gilt, wird durch die Definition einer quantitativen Grenze vermittelt, dass ein Anstieg der C-Zell-Quantität per se als pathologisch zu werten sei und dementsprechend einen der Therapie bedürftigen Krankheitswert besitze. Ob dieser Krankheitswert allerdings besteht, ist ungeklärt. Meist stellen sporadische CCH einen Zufallsbefund bei der routinemäßigen Aufarbeitung des Schilddrüsengewebes dar, gelegentlich sind sie mit dem Zufallsbefund eines erhöhten Serum-KT verbunden.

Die Untersuchung der von uns als „neoplastisch“ und „physiologisch“ bewerteten Fälle ergab einen starken Unterschied hinsichtlich ihrer quantitativen Ausprägung: Die „neoplastische“ CCH ist signifikant stärker ausgeprägt als die „physiologische“ CCH (siehe Abbildung 27, Seite 32). Dieses Ergebnis ist besonders bedeutsam, da es deutlich macht, dass die von Perry vorgeschlagenen Definitionen somit vor allem eine quantitative Aussage zur vorliegenden C-Zell-Läsion zu treffen scheinen. Es erscheint nachvollziehbar, dass eine hohe C-Zell-Quantität aufgrund ihrer Sichtbarkeit im HE-Schnitt eher zur Diagnose einer neoplastischen CCH nach Perry et al. (1996) führt als dies bei einer geringen C-Zell-Anzahl der Fall ist.

6.3 CCH und genetischer Hintergrund

Untersuchungen des genetischen Hintergrundes können mit hoher Zuverlässigkeit die sCCH von der hCCH unterscheiden. Wie bereits angeführt, deutet einiges darauf hin, dass der genetische Hintergrund somit eine gute Abschätzung des neoplastischen Potenzials erlaubt.

Ungeklärt ist aber, ob morphologische oder morphometrische Merkmale eine sichere Unterscheidung dieser beiden genetisch unterschiedlichen Läsionen erlauben.

Hinsichtlich der Seitenverteilung der CCH konnte festgestellt werden, dass von 17 sCCH 9 unilateral und 8 bilateral ausgeprägt waren. Bei den hCCH waren, von einer Ausnahme abgesehen, alle bilateral nachzuweisen.

In vorangegangenen Untersuchungen anderer Autoren wurde festgestellt, dass offenbar ein Unterschied zwischen sporadischen und hereditären MTC hinsichtlich ihrer Lateralität besteht. Sporadische MTC sind oft unilateral, hereditäre MTC dagegen meist bilateral ausgeprägt (Kaserer et al. 2001; Kaserer et al. 2002, Schmid et al. 2003). Es gibt also eine gewisse Ähnlichkeit der von uns gefundenen Seitenverteilung von sCCH und hCCH mit der von sporadischen und hereditären MTC. Vor dem Hintergrund, dass die hCCH ein neoplastisches Potenzial besitzt, erscheint also ein gemeinsames bilaterales Auftreten für die hereditären CCH und MTC schlüssig. Für die sCCH mit eher heterogener Seitenverteilung kann dies nicht festgestellt werden.

Ein weiterer Grund für die häufigere bilaterale Ausprägung der hereditären Fälle ist möglicherweise auch in der histologischen Aufarbeitung bei bekannten Keimbahnmutationen von RET zu suchen. Besteht der Verdacht auf eine familiäre Vorbelastung, so ist nicht auszuschließen, dass extensiver nach möglichen CCH oder MTC gesucht wird. Im Regelfall wird das SD-Gewebe vollständig histologisch untersucht. Möglicherweise ist der Einsatz von immunhistochemischen Untersuchungen intensiver als in der Routinediagnostik von unverdächtigem SD-Gewebe. Hier fällt eine CCH nur zufällig als Nebenbefund auf. Im Rahmen der Studie stand leider das Restgewebe der ausgewählten Fälle für Nachuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in der Routinediagnostik von Schilddrüsengewebe immer wieder auch papilläre Mikrokarzinome zufällig entdeckt werden. Es stellt sich die Frage, warum nicht auch mehr Frühstadien von sporadischen MTC bei diesen Untersuchungen gefunden werden. Eine mögliche Erklärung fände sich in der generellen Häufigkeit der jeweiligen Tumoren: Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind häufiger als MTC (Schmid et al. 2003). Gerade die Untersuchung dieser frühen Stadien der sporadischen MTC könnte aber die noch offenen Fragen zur Rolle der sCCH als Präneoplasie des sporadischen MTC klären. Möglicherweise wäre es ratsam, wie von Kaserer und Mitarbeitern durchgeführt, bei allen Patienten mit erhöhten KT-Werten eine TT durchzuführen und die Schilddrüse

komplett aufzuarbeiten (Kaserer et al. 1998). Dann würden unter Umständen mehr der vorgenannten Frühstadien zu entdecken sein. Andererseits ist ein derartiges Vorgehen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zu rechtfertigen. Sind erhöhte KT-Werte die Indikation des operativen Eingriffes, werden postoperativ die die KT-Werte kontrolliert. Bei erhöhten postoperativen Werten muss abgeklärt werden, ob eventuell noch restliches SD-Gewebe oder eine ektopische KT-Expression ursächlich ist. Bei unauffälligen Werten sind bis auf eventuell weitere KT-Kontrollen keine weiteren Maßnahmen zu ergreifen.

Bei der visuellen Beurteilung der Morphologie von sCCH und hCCH wurde eine nur geringfügige Assoziation zwischen genetischem Hintergrund und Morphologie festgestellt. Sporadische Fälle neigen zur stärker über das Präparat verteilten Anordnung der C-Zellen. Häufig sind hier fokal stehende C-Zellen zu beobachten. Hereditäre Fälle zeigen eine gewisse Tendenz zu einem herdförmig akzentuierten Wachstum, noduläre Muster sind regelmäßig anzutreffen. Rein fokale Anordnungen der C-Zellen, wie sie in den Fällen mit sporadischem Hintergrund auftreten, konnten bei ihnen nicht beobachtet werden.

Diese Assoziationen von Morphologie und genetischem Hintergrund sind aber bestenfalls als ein vager Trend zu interpretieren: Die große Varianz in Bezug auf die gefundenen Muster erlaubt keinesfalls eine auch nur näherungsweise Zuordnung zum genetischen Hintergrund. Auch wenn in unseren Untersuchungen rein fokale Zellanordnungen nur bei den sporadischen Fällen zu beobachten waren, kann daraus nicht auf den genetischen Hintergrund geschlossen werden. Fokale Zellen sind auch bei den hereditären Fällen den diffusen und nodulären Mustern vorangehend. Der Zeitpunkt der histologischen Untersuchung in Bezug auf das Vorschreiten der Hyperplasie mag hier eine wichtige Rolle spielen. Morphologisch ist demnach eine Zuordnung des genetischen Hintergrundes aufgrund der mittels Lichtmikroskop zu beurteilenden Kriterien nicht möglich.

Auch hinsichtlich der durch die digitale Bildbearbeitung ermittelten C-Zellquantität konnten keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden. Weder visuelle Beurteilung der Morphologie noch Quantität der CCH lassen also einen sicheren Rückschluss auf einen sporadischen oder hereditären Hintergrund zu.

Bemerkenswert ist aber, dass sich Kern- und Nodusgröße beider Formen unterscheiden. Die hCCH weist eindeutig größere Zellkerne und Nodi auf als die sCCH (siehe Abb. 16 und 17, Seite 27). Auch die größere Standardabweichung der hCCH ist auffällig (siehe Seite 27) und könnte als stärkere Kernpleomorphie der hCCH gedeutet werden. Die Ursache dieser Differenz zwischen sCCH und hCCH ist unklar. In vorangegangenen Untersuchungen stellte sich heraus, dass MEN2A-assoziierte CCH Merkmale einer intraepithelialen Neoplasie besitzen. Somit könnte möglicherweise eine mit dieser intraepithelialen Neoplasie einhergehende Aneuploidie oder Verschiebung der Kern-Plasma-Relation sowohl die Kernvergrößerung als auch das gesteigerte Risiko der Progression zum MTC erklären (Riede und Schaefer 1995; Diaz-Cano et al. 2001). Kern- und Nodusgrößenunterschied sowie die größere Standardabweichung bezüglich der Kerngröße legen daher den Schluss nahe, dass der hereditären CCH in allen ihren quantitativen Ausprägungen ein neoplastisches Potenzial zuzuweisen ist.

Unsere Untersuchungen ergaben weiterhin, dass bei der peritumoralen hCCH die Kerngröße von fokal über diffus zu nodulär angeordneten C-Zellen ansteigt (siehe Abbildung 20, Seite 29). Neben der maximalen mittleren Kerngröße der nodulären Zellen haben diese auch eine größere Standardabweichung als die fokal und diffus angeordneten Zellen. Möglicherweise kann man dies als ein Zeichen für eine größere Kernpleomorphie der nodösen Zellen interpretieren. Weiterhin ließ sich beobachten, dass bei den genannten Fällen der peritumoralen CCH fokale Anordnungen der C-Zellen seltener sind als bei Fällen ohne MTC.

Insgesamt könnten diese Beobachtungen die Aussage von DeLellis stützen, dass die maligne Transformation der hereditären C-Zelle über Phasen der Hypertrophie und Hyperplasie erfolgt. Dabei entstehen über fokal und diffus angeordnete C-Zellen schließlich noduläre Baumuster der CCH und letztlich, mit Durchbrechen der Basalmembran, das hereditäre MTC (DeLellis et al. 1977). Die Entwicklung des malignen Potenzials der hereditären CCH findet möglicherweise hiermit ein morphologisches und morphometrisches Korrelat.

DeLellis beobachtete weiterhin eine Größendifferenz zwischen normaler, nicht CCH-assoziiertes C-Zelle und C-Zellen, die im Rahmen der hereditären CCH auftreten. Letztere sind seinen Beobachtungen nach etwa 2 - 3 mal größer als C-Zellen, die

nicht mit einer hereditären CCH assoziiert sind. Ein Vergleich von Zellen sporadischer und hereditärer CCH wurde aber von ihm nicht durchgeführt (DeLellis et al. 1977).

Da die von uns untersuchten Fälle der sCCH wesentlich kleinere Zellkerne und Nodi aufwies, ließe sich daher diskutieren, ob bei der sCCH möglicherweise nur die Zellvermehrung, bei der hCCH dagegen sowohl Zellwachstum als auch Zellvermehrung im Vordergrund stehen. Sollte dies der Fall sein, so wäre ein anderes biologisches Potenzial als bei der hCCH zu erwarten. Dies würde für den bislang vermuteten reaktiven bzw. kompensatorischen Charakter der sCCH sprechen.

Da unsere Untersuchungen nur eine sCCH mit MTC aufweisen, bleibt weiterhin unklar, ob sich die von DeLellis beobachtete Hyperplasie-Karzinom-Sequenz auch auf die sCCH anwenden lässt. Zumindest lässt sich eine gewisse Ähnlichkeit hinsichtlich der Kerngröße von hereditären und sporadischen MTC-Tumorzellen nicht von der Hand weisen (siehe Seite 27), sie sind de facto nicht voneinander zu unterscheiden.

6.4 „Physiologische“ und „neoplastische“ CCH

Wie eingangs erwähnt, entspricht die von uns vorgenommene Einteilung in „nCCH“ und „pCCH“ nicht vollständig den von Perry zugeschriebenen Eigenschaften der neoplastischen und physiologischen CCH. Beurteilt wurden lediglich die Kriterien der Sichtbarkeit im HE-Schnitt und der zytologischen Atypie ohne den genetischen Hintergrund zu berücksichtigen, wie dies ursprünglich von Perry vorgeschlagen wurde (Perry et al. 1996). Wie bereits angemerkt, erfolgte damit bei unseren Untersuchungen bewusst eine Abkopplung der morphologischen von den genetischen Parametern. Auch der Pathologe wird bei seiner Tätigkeit nur in den wenigsten Fällen über den familiären Hintergrund der vorliegenden Läsion informiert sein.

Ein Großteil der von uns untersuchten „nCCH“ war bilateral ausgeprägt, besonders oft bei Fällen mit hereditärem Hintergrund. Es fanden sich aber auch Fälle der „nCCH“, die unilateral ausgeprägt waren. Die „pCCH“ war sowohl uni- als auch bilateral verteilt. Weiterhin fällt auf, dass in allen Fällen mit einem begleitenden MTC die CCH als „neoplastisch“ gewertet wurde, unabhängig davon, ob das MTC

sporadischen oder hereditären Ursprungs war. Weiterhin wurde festgestellt, dass „nCCH“ und „pCCH“ unabhängig von ihrem sporadischen oder hereditären Hintergrund zu diagnostizieren waren. Das von Perry für die neoplastische CCH vorgeschlagene Kriterium der Bilateralität der neoplastischen CCH bzw. Unilateralität der physiologischen CCH erweist sich also als wenig geeignet, eine Aussage über das Entartungsrisiko zu treffen. Nur für die Fälle, bei denen bereits ein MTC vorlag, erweist sich seine Zuordnung als richtig.

Die Untersuchung hinsichtlich der vorgefundenen C-Zell-Muster ergab, dass die „pCCH“ oft mit fokalen Mustern assoziiert war. Die „nCCH“ wies dagegen meist diffuse, noduläre oder gemischte Muster der C-Zell-Anordnung auf. Weiterhin stellte sich bei der digitalen Bildanalyse heraus, dass die „nCCH“ mit einer wesentlich größeren C-Zell-Quantität einherging als die „pCCH“. Möglicherweise stehen beide Ergebnisse in einem gewissen Zusammenhang: Stark ausgeprägte CCH wiesen oft größere Anteile von diffusen und nodulären C-Zellen auf, als dies bei nur diskreten CCH der Fall war. Ist aber die C-Zelldichte erhöht, so wird sie für das menschliche Auge bereits im HE-Schnitt sichtbar sein. Demnach wird der Untersucher eines entsprechenden Präparates entsprechend den Kriterien von Perry bei einer nodulären CCH eher die Diagnose einer neoplastischen CCH stellen, als wenn eine diskrete fokale CCH vorliegt. Hinsichtlich Kern- und Nodusgröße konnte kein signifikanter Unterschied zwischen „pCCH“ und „nCCH“ gemessen werden.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Einteilung in physiologische und neoplastische CCH nach Perry et al. (1996) keinen klaren Zusammenhang zwischen Morphologie und dem genetischen Hintergrund der CCH herzustellen vermag. Eine Abschätzung des neoplastischen Potenzials anhand der von Perry vorgeschlagenen morphologischen Kriterien erscheint damit nicht möglich. Vielmehr trifft die Diagnose einer neoplastischen oder physiologischen CCH nach Perry et al. (1996) somit eher eine quantitative als eine qualitative Aussage über die zugrunde liegende C-Zell-Läsion.

6.5 Beziehungen zwischen Kalzitoninwert und C-Zell-Läsion

Die routinemäßige Bestimmung des Serum-KT kann in etwa 3-5 von 1000 untersuchten Patienten mit Schilddrüsenknoten zur Diagnose eines MTC führen.

Untersuchungen ergaben, dass bei einem im Pentagastrintest ermittelten KT-Spitzenwert von > 100 ng/l eine CCH oder ein MTC mit hoher Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren ist (Pacini et al. 1994; Vierhapper et al. 1997; Baloch et al. 2003; Hodak et al. 2004; Karanikas et al. 2004; Vierhapper et al. 2004).

Unsere Untersuchungen ergaben, dass die gemessenen KT-Werte tendenziell von der Quantität der CCH abhängen. Wie bereits festgestellt (siehe Abb. 26, Seite 32), trifft die Diagnose einer „nCCH“ auch eine Aussage über die C-Zell-Quantität und geht dementsprechend mit höheren KT-Werten einher als die „pCCH“.

Dieses Ergebnis korreliert mit den Beobachtungen vieler Autoren, dass mit steigendem KT-Wert die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer CCH zunimmt. Gleichzeitig wächst bei steigenden KT-Werten aber auch das Risiko für die Diagnose eines MTC (Hinze et al. 1998; Kaserer et al. 1998; Scheuba et al. 1999; Baloch et al. 2003; Gibelin et al. 2005).

Erst ein Exzess der KT-Werte von mehr als 500 ng/l basal oder stimuliert ist hochgradig verdächtig für das Vorliegen eines MTC (Hinze et al. 1998; Kaserer et al. 1998; Scheuba et al. 1999; Baloch et al. 2003; Gibelin et al. 2005).

Problematisch ist also, dass es nicht möglich ist, aufgrund leicht- bis mittelgradig erhöhter KT-Werte auf die Qualität der vorliegenden C-Zell-Veränderung zu schließen. MTC können sich auch bei kleiner Tumorgöße durch eine basale Erhöhung des KT-Wertes bemerkbar machen. Dieses gilt aber auch für die CCH: Unsere Untersuchung weist zwei Fälle einer CCH mit einer deutlichen Erhöhung der basalen KT-Werte auf (siehe Tabellen 2 und 3, Seite 11 und 12). Auch Kaserer und Mitarbeiter ermittelten in ihren Untersuchungen eine CCH als Ursache von basal erhöhten KT-Werten (Kaserer et al. 1998, Cohen et al. 2000).

Auch eine genauere Untersuchung mittels Pentagastrin-Stimulationstest kann nicht in allen Fällen eine Unterscheidung ermöglichen: Vorangegangene Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe ergaben, dass bei normalen basalen und stimuliert erhöhten KT-Werten sowohl eine CCH als auch ein MTC vorliegen kann (Hinze et al. 1998).

Darüber hinaus liegen Untersuchungen vor, dass erhöhte KT-Werte bei gesunden Patienten auch ohne C-Zell-Veränderungen möglich sein können. So wurden in der

Vergangenheit falsch-positive Ergebnisse des Pentagastrintests bei negativem RET-Status der Patienten beschrieben; die erwartete pathologische Veränderung der C-Zellen konnte histologisch zum Teil nicht bestätigt werden (Marsh et al. 1996). Auch bei Verwendung spezifischer Assays können bis zu 5 % der gesunden Erwachsenen im Pentagastrin-Test erhöhte Werte aufweisen, ohne dass eine entsprechende C-Zell-Veränderung vorliegt (Baloch et al. 2003).

Weiterhin wurden normale KT-Werte bei Patienten gemessen, bei denen die histologische Untersuchung von entnommenem SD-Gewebe eine CCH ergab (Hinze et al. 1998; Kaserer et al. 1998; Scheuba et al. 1999). Problematisch ist vor allem, dass auch ohne eine Erhöhung des basalen oder stimulierten KT-Wertes histologisch bereits kleine Mikro-MTC nachweisbar sein können (Niccoli et al. 1997).

Zusammenfassend wird also deutlich, dass eine Unterscheidung von CCH und MTC anhand des Serum-KT weiterhin erst bei Vorliegen von extrem erhöhten KT-Werten möglich ist. Liegt ein manifestes MTC vor, dann korreliert das Tumorstadium mit dem KT-Wert (Kaserer et al. 1998; Scheuba et al. 1999; Pomares et al. 2002; Baloch et al. 2003; Gibelin et al. 2005).

Zwar konnte durch unsere Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen KT-Wert und Quantität der CCH festgestellt werden, eine qualitative Zuordnung zur zugrunde liegenden Läsion erscheint aber weiterhin nicht möglich. Bei einer geringfügigen KT-Erhöhung kann ein MTC nicht ausgeschlossen werden. Dementsprechend muss sich das therapeutische Procedere bei einer Erhöhung der KT-Werte an dem möglichen Risiko eines vorliegenden MTC orientieren.

Zu diskutieren ist an dieser Stelle noch folgender Sachverhalt: Es fällt auf, dass die von uns als „neoplastisch“ bewerteten Fälle mit höheren KT-Werten einhergehen als die Fälle, die mittels Bildanalyse in die Gruppe der stark ausgeprägten CCH eingeordnet wurden.

Während die Diagnose der „neoplastischen“ CCH bei unseren Untersuchungen rein visuell erfolgte, wurde die Zuordnung zu geringfügig und stark ausgeprägter CCH anhand eines Grenzwertes von 1% C-Zellen pro GSF bei 25facher Vergrößerung vorgenommen. Es ist nicht auszuschließen, dass die visuelle Bewertung anhand der HE-Sichtbarkeit einen besseren Gesamteindruck von der Stärke der CCH vermittelt,

da sie das gesamte Präparat erfasst. Die mittels digitaler Bildanalyse ermittelte Einordnung ist dagegen nur ein Durchschnittswert, der aber nicht die Gesamtausbreitung der CCH im Präparat berücksichtigt. Da auf diese Weise nicht alle im Präparat vorhandenen C-Zellen quantifiziert werden können, wurde als Maß die C-Zell-Dichte am Punctum maximum der CCH gemessen. Eine moderate, aber über einen Großteil des Präparates sich erstreckende CCH beinhaltet aber mit Sicherheit mehr C-Zellen als eine nur punktuelle Läsion mit gleicher C-Zell-Dichte. Die gemessenen Werte sind daher eher ein Hilfsmittel zur Quantifizierung der Läsion, zumal auch die dreidimensionale Verteilung der C-Zellen innerhalb des SD-Gewebes nur unzureichend berücksichtigt wird. Eindeutig ist dies eine systematische Schwäche der Messanordnung. Ein System, welches die Gesamtquantität der im Präparat verteilten C-Zellen erfasst, wäre zu bevorzugen, ist aber aufgrund des technischen Aufwandes und des Zeitbedarfs für die Routineuntersuchung nicht praktikabel.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass nur insgesamt 16 Fälle in Bezug auf ihre KT-Werte ausgewertet werden konnten. Umfangreichere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Präparaten wären notwendig um die von uns beobachtete Assoziation von C-Zell-Quantität und KT-Wert zu erhärten.

6.6 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung aller Untersuchungsergebnisse erscheint für die Diagnostik von CCH die Untersuchung und Unterscheidung des genetischen Hintergrundes als grundlegend.

Den sporadisch auftretenden CCH, die keine Keimbahnmutationen von RET aufweisen, liegt in Einzelfällen eine reaktive Ursache zugrunde. Die Grenze zwischen als normal und als pathologisch zu wertender C-Zell-Anzahl erscheint angesichts der großen Variabilität und der ungleichmäßigen Verteilung innerhalb der SD als nicht klar definiert. Auch der Krankheitswert dieser Läsion erscheint weiterhin unklar. In Ausnahmefällen mag auch die sporadische CCH als Präneoplasie in Erscheinung treten, für die Mehrzahl der Fälle scheint dies aber nicht zuzutreffen.

Die hereditär auftretende CCH ist dagegen als potenziell maligne Läsion zu verstehen: Sie ist eine Präneoplasie unabhängig von ihrer quantitativen Ausprägung.

Unsere Untersuchungen stützen die von DeLellis vorgeschlagene Hyperplasie-Karzinom-Sequenz für die hCCH. Morphologie und Morphometrie der peritumoralen hCCH weisen auf eine unmittelbar bevorstehende Entartung hin.

Rein morphologisch ist eine Unterscheidung zwischen sCCH und hCCH nicht sicher möglich. Auch die von Perry etablierten Kriterien zur Unterscheidung der physiologischen und neoplastischen CCH wird weder dem genetischen Hintergrund der zugrunde liegenden Läsion gerecht, noch lässt sich so deren biologisches Potenzial hinreichend abschätzen. Allein die Abklärung des RET-Status erlaubt eine relevante Aussage zum malignen Potenzial der vorliegenden Veränderungen.

Zumindest in allen Fällen mit einer besonders stark ausgeprägten CCH oder einer positiven Familienanamnese für MTC und CCH bei jungen Patienten sollte daher eine genetische Abklärung angestrebt werden.

Erhöhte KT-Werte lassen keine eindeutige Aussage über die zugrunde liegende C-Zell-Veränderung zu. Deutlich erhöhte KT-Werte sollten gegebenenfalls zu einer chirurgischen Abklärung führen, da eine frühzeitige Operation für C-Zellkarzinome die einzige kurative Therapieoption darstellt.

6.7 Schlussfolgerung

Ist ein pathologischer KT-Wert die Indikation für eine Operation an der Schilddrüse, dann ist gegebenenfalls das gesamte OP-Präparat zum Ausschluss eines MTC vollständig histologisch aufzuarbeiten. Besondere Aufmerksamkeit ist den beiden oberen Dritteln der beiden Seitenlappen zu widmen, da CCH und MTC hier besonders häufig auftreten. Eine Lamellierung sollte horizontal in etwa 3 mm dicken Scheiben erfolgen, HE sollte als Standardfärbung dienen. Immunhistochemische Untersuchungen gegen KT, gegebenenfalls ergänzt durch Chromogranin A und CEA sollten an allen auffälligen Schnitten durchgeführt werden. Ein Durchbruch durch die Basalmembran bei kleinen Mikrokarzinomen kann mit Antikörpern gegen Kollagen Typ IV einfach identifiziert werden. Liegt eine hereditäre Ursache der CCH zugrunde, kann sie potenziell als neoplastisch oder präneoplastisch bezeichnet werden. Für sporadische CCH ist dieser Begriff eher zu vermeiden, da sie dem Kliniker ein neoplastisches Potenzial impliziert, welches derzeit nicht als gesichert gilt.

Die Diagnose einer CCH ist neben den weiteren Befunden dem Kliniker mitzuteilen. Dies gilt auch für Zufallsbefunde im Rahmen der Routinehistologie von Schilddrüsenpräparaten. Klinisch sind nach Ausschluss einer Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens nach einer TT keine weiteren Maßnahmen notwendig. In Fällen mit inkompletter oder einseitiger Thyreoidektomie ist eine gelegentliche aber langfristige Kontrolle des KT-Spiegels im Serum zu erwägen, da, wie bereits mehrfach erwähnt, ein neoplastisches Potenzial der zuvor nachgewiesenen CCH nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Patienten mit einer entsprechenden Keimbahnmutation müssen, falls noch nicht erfolgt, einer TT unterzogen, klinischerseits beraten und langfristig kontrolliert werden. Eine familiengenetische Beratung ist unbedingt zu empfehlen.

7 Literaturverzeichnis

1. **Acton** DS, Velthuyzen D, Lips CJ, Hoppener JW: Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice. *Oncogene* 19 (2000) 3121-3125
2. **Albores-Saavedra** J, Krueger JE : C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol* 12 (2001) 365-377
3. **Albores-Saavedra** J, Monforte H, Nadjil M, Morales AR: C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Human Pathology* 19 (1988) 795-799
4. **Baber** EC: Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Phil Trans R Soc* 166 (1876) 557-568
5. **Baloch** Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVolsi VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13 (2003) 3-126
6. **Becker** KL, Nylén ES, Cohen R, Silva OL, Snider RH: Calcitonin gene family of peptides. In: Becker KL (Hrsg): Principles and practice of endocrinology and metabolism. J. B. Lipincott Company, Philadelphia, 1995, S. 474-483
7. **Becker** KL, Nylén ES, White JC, Muller B, Snider RH: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 1512-1525
8. **Biddinger** PW, Ray M: Distribution of c cells in the normal and diseased thyroid gland. *Pathol Annu* 28 (1993) 205-229

9. **Bieglmayer** C, Scheuba C, Niederle B, Flores J, Vierhapper H: Screening for medullary thyroid carcinoma: experience with different immunoassays for human calcitonin. *Wien Klin Wochenschr* 114 (2002) 267-273
10. **Brandi** ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 5658-5671
11. **Carney** JA: Familial multiple endocrine neoplasia. *Am J Surg Pathol* 29 (2005) 254-274
12. **Clark** OH, Rehfeld SJ, Castner B, Stroop J, Loken HF, Deftos LJ: Iodine deficiency produces hypercalcemia and hypercalcitoninemia in rats. *Surgery* 83 (1978) 626-632
13. **Cohen** R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E, Groupe d'Étude des Tumeurs à Calcitonine (GETC): Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 919-922
14. **Cohen** MS, Phay JE, Albinson C, DeBenedetti MK, Skinner MA, Lairmore TC, Doherty GM, Balfe DM, Wells SA, Moley JF: Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* 235 (2002) 648-654
15. **Copp** DH, Cameron DC, Cheney BA, Davidson AG, Henze KG: Evidence for calcitonin – a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 70 (1962) 638-649

16. **Deftos** LJ, Weisman MH, Williams GW, Karpf DB, Frumar AM, Davidson BJ, Parthemore JG, Judd HL: Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med* 302 (1980) 1351-1353
17. **DeLellis** RA: C cell hyperplasia: a current perspective. *Adv Anat Pathol* 4 (1997) 17-22
18. **DeLellis** RA: Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic, and molecular features. *Lab Invest* 72 (1995) 494–505
19. **DeLellis** RA, Nunnemacher G, Wolfe HJ: C-cell hyperplasia. An ultrastructural analysis. *Lab Invest* 36 (1977) 237-248
20. **DeLellis** RA, Nunnemacher G, Bitman WR, Gagel RF, Tashjian AH Jr, Blount M, Wolfe HJ: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in the rat. An immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Lab Invest* 40 (1979) 140-154
21. **Diaz-Cano** SJ, de Miguel M, Blanes A, Tashjian R, Wolfe HJ: Germline RET 634 mutation positive MEN 2A-related C-cell hyperplasias have genetic features consistent with intraepithelial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 3948-3957
22. **Dralle** H: Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 89 (2002) 1073-1075
23. **Eklom** M, Välimäki M, Pelkonen R, Jansson R, Sivula A, Franssila K: Familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical and immunohistological findings. *Q J Med* 65 (1987) 899-910
24. **Eng** C: The RET-Protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and hirschsprungs disease. *N Engl J Med* 335 (1996) 943-951

25. **Eng C**, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM: The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *JAMA* 276 (1996) 1575-1579
26. **Engelbach M**, Gorges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, Kunt T, Bockisch A, Beyer J: Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 1890-1894
27. **Engelbach M**, Heerdt S, Gorges R, Kunt T, Pfützner A, Forst T, Diefenbach K, Walgenbach S, Beyer J: Is there an ectopic secretion of monomeric calcitonin in human beings? *Langenbeck's Arch Surg* 383 (1998) 456-459
28. **Fitze G**, Schackert HK: Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom – Prädiktive Diagnostik und präventive Maßnahmen. *Onkologie* 10 (2004) 29-37
29. **Frank-Raue K**, Heimbach C, Rondot S, Usadel KH, Meng W, Varma C, Fuchs-Hammoser R, Hoppner W, Schulze E, Raue F: Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom – Genotyp – Phänotyp Charakterisierung. *Dtsch Med Wochenschr* 128 (2003) 1998-2002
30. **Frilling A**, Weber F, Tecklenborg C, Broelsch CE: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-oncogene. *Langenbecks Arch Surg* 388 (2003) 17-26
31. **Gibelin H**, Essique D, Jones C, Levillain P, Maréchaud R, Kraimps: Increased calcitonin levels in thyroid nodules without medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 92 (2005) 574-578
32. **Gibson WGH**, Croker BP, Cox C: C-cell populations in normal children and young adults. *Lab Invest* 42 (1980) 119-120

33. **Gimm O**, Dralle H: C-cell cancer – prevention and treatment. Langenbeck's Arch Surg 384 (1999) 16-23
34. **Gimm O**, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 127 (2001) 156-165
35. **Grimley PM**, Albores-Saavedra J: Neoplasms with neuroendocrine differentiation: implications of molecular pathology. J Exp Pathol 3 (1987) 155-176
36. **Guyétant S**, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André JP: Sex-related c cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. J Clin Endocrinol Metab 82 (1997) 42-47
37. **Guyétant S**, Wion-Barbot N, Rousselet MC, Franc B, Bigorgne JC, Saint-André JP: C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a retrospective quantitative study of 112 cases. Hum Pathol 25 (1994) 514-521
38. **Guyétant S**, Dupre F, Bigorgne JC, Franc B, Dutrieux-Berger N, Lecomte-Houcke L, Patey M, Caillou B, Viennet G, Guerin O, Saint-André JP: Medullary thyroid microcarcinoma: a clinopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. Hum Pathol 30 (1999) 957-963
39. **Hanna FWF**, Ardill JES, Johnston CF, Cunningham RT, Curry CFJ, Buchanan KD: Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. J Endocrinol 152 (1997) 275-281
40. **Hazard JB**, Hawk WA, Crile G: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid - a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 19 (1959) 152-161
41. **Hinze R**, Gimm O, Brauckhoff M, Schneyer U, Dralle H, Holzhausen HJ: „Physiologische“ und „neoplastische“ C-Zell-Hyperplasien der Schilddrüse. Pathologie 22 (2001) 259-265

42. **Hinze** R, Gimm O, Taubert H, Bauer G, Dralle H, Holzhausen HJ, Rath FW: Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions. *Virchows Arch* 437 (2000) 256-263
43. **Hinze** R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW: Primary hereditary medullary thyroid carcinoma – c-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Arch* 433 (1998) 203-208
44. **Hirsch** PF, Baruch H: Is calcitonin an important physiological substance? *Endocrine* 21 (2003) 201-208
45. **Hodak** SP, Burman KD: The calcitonin conundrum - is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 511-514
46. **Hofstra** RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Höppener JW, Ploos van Amstel HK, Romeo G, Lips CJM, Buys CH: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367 (1994) 375-376
47. **Iacobone** M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF: Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 26 (2002) 886-890
48. **Jindrichova** S, Kodet R, Krskova L, Vlcek P, Bendlova B: The newly detected mutations in the RET proto-oncogene in exon 16 as a cause of sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Mol Med* 81 (2003) 819-823
49. **Karanikas** G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C: Frequency and relevance of elevated

calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 515-519

50. **Karges** W, Adler G: Klinische Genetik neuroendokriner Tumoren. *Med Klin* 98 (2003) 712-716
51. **Kaserer** K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Haas O A, Niederle B: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 22 (1998) 722-728
52. **Kaserer** K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Niederle B: Recommendations for reporting C cell pathology of the thyroid. *Wien Klin Wochenschr* 114 (2002) 274-278
53. **Komminoth** P: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2. Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie 1997. *Pathologie* 18 (1997) 286-300
54. **Krentz** H: Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. 1. Aufl. Shaker, Aachen 2002
55. **Lips** C, Höppener J, Thijssen J: Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem* 38 (2001) 168-179
56. **LiVolsi** VA: C cell hyperplasia/neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 39-41
57. **Machens** A, Gimm O, Hinze R, Höppner W, Boehm BO, Dralle H: Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 1104-1109
58. **Machens** A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H: Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 257 (2005) 50-59

59. **Mann** B, Kasten C, Hotz H, Buhr HJ: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Onkologe* 6 (2000) 651-659
60. **Marsh** DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL, Nevell DF, Diamond T, Delbridge L, Clifton-Bligh P, Robinson BG: The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clinical Endocrinology* 44 (1996) 213-222
61. **Mathew** CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, Fong SL, Bridges CD, Haak H, Kruseman CA, Schifter S, Hansen HH, Telenius H, Telenius-Berg, Ponder BA: A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 328 (1987) 527-528
62. **Miyauchi** A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Ito Y, Nakano K, Kuma K, Futami H, Yamaguchi K: Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg* 26 (2002) 1023-1028
63. **Mundy** GR, Guise TA: Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 45 (1999) 1347-1352
64. **Niccoli** P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, Berland Y, Conte-Devolx B: Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 132 (1995) 75-81
65. **Niccoli** P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint André JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B, French Medullary Study Group: Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 338-341

66. **Niccoli-Sire P**, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, Maes B, Savagner F, Giraud S, Bezieau S, Kottler ML, Morange S, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Group (GETC): Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 3746-3753
67. **Niccoli-Sire P**, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B, Visset J, Ronceray J, Jaeck D, Henry JF, Proye C, Carnaille B, Kraimps JL, Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines : When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 134 (2003) 1029-1036
68. **Pacini F**, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Coscio G, Miccoli P, Pinchera A: Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78 (1994) 826-829
69. **Pasini B**, Rossi R, Ambrosio MR, Zatelli MC, Gullo M, Gobbo M, Collini P, Aiello A, Pansini G, Trasforini G, degli Uberti EC: RET mutation profile and variable clinical manifestations in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung's disease. *Surgery* 131 (2002) 373-381
70. **Perry A**, Molberg K, Albores-Saavedra J: Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 77 (1996) 750-756
71. **Pomares FJ**, Rodriguez JM, Nicolas F, Sola J, Canteras M, Balsalobre M, Pascual M, Parrilla P, Tebar FJ: Presurgical assessment of the tumor burden of familial medullary thyroid carcinoma by calcitonin testing. *J Am Coll Surg* 195 (2002) 630-634
72. **Riede UN**, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1995

73. **Rosai J**, Carcangiu ML, DeLellis RA: Tumors of the thyroid gland. In: Rosai J, Sobin LH (Hrsg): Atlas of tumor pathology, Fascicle 5. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992, S. 207-258
74. **Scheuba C**, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H: Prevalence of c-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. *Thyroid* 10 (2000) 413-416
75. **Scheuba C**, Kaserer K, Weinhäusel A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B: Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 126 (1999) 1089-1095
76. **Schmid KW**, Böcker W: Schilddrüse. In: Remmele W (Hrsg): Pathologie, Band 4. Springer, Berlin, 1997, S. 579-702
77. **Schmid KW**, Sheu SY, Gorges R, Ensinger C, Totsch M: Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 24 (2003) 357-372
78. **Sherman SI**: Thyroid carcinoma. *Lancet* 361 (2003) 501-511
79. **Sheu SY**, Gorges R, Schmid KW: Hyperplasien der Schilddrüse. *Pathologe* 24 (2003) 348-356
80. **Simpson NE**, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, Jackson CE, Duncan AM, Farrer LA, Brasch K, Castiglione C, Genel M, Gertner J, Greenberg CR, Gusella JF, Holden JJA, White BN: Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature* 328 (1987) 528-530
81. **Takahashi M**, Cooper GM: Ret transforming gene encodes a fusion protein homologous to tyrosine kinases. *Mol Cell Biol* 7 (1987) 1378-1385

82. **Takahashi** M, Ritz J, Cooper GM: Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell* 42 (1985) 581-588
83. **Verga** U, Fuggazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, Gangi E, Beck-Peccoz P: Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clinical Endocrinology* 59 (2003) 213-222
84. **Vierhapper** H, Bieglmayer C, Heinze G, Baumgartner-Parzer S: Frequency of ret proto-oncogene mutations in patients with normal and moderately elevated pentagastrin-stimulated serum concentrations of calcitonin. *Thyroid* 14 (2004) 580-583
85. **Vierhapper** H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusel A, Niederle B: Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 1589-1593
86. **Vitale** G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G: Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem* 48 (2002) 1505-1510
87. **Wolfe** HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, Al Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, Tashjian AH: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 289 (1973) 437-441
88. **Yip** L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, Sherman SI, Gagel RF, Lee JE, Evans DB: Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 138 (2003) 409-416
89. **Ziegler** R: C-Zellen und Calcitonin. In: Meng W, Ziegler R (Hrsg): *Endokrinologie Grundlagen – Klinik – Praxis*. Fischer, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm, 1997, S. 269-273

8 Thesen

1. C-Zell-Hyperplasien können zum Teil als Vorläufer für das medulläre Schilddrüsenkarzinom gewertet werden. Für die hereditäre CCH im Rahmen des MEN-Syndroms kann ein neoplastisches Potenzial als gesichert gelten.
2. Sporadische CCH, die nicht in Assoziation mit Keimbahnmutationen von RET auftreten, haben einen reaktiven bzw. kompensatorischen Charakter. Sowohl ihr Krankheitswert als auch ihr neoplastisches Potenzial stehen in der Diskussion.
3. Morphologisch kann nicht mit Sicherheit zwischen sporadischer und hereditärer CCH unterschieden werden. Lichtmikroskopisch erscheint daher eine Ableitung des neoplastischen Potenzials aufgrund morphologischer Kriterien nicht möglich.
4. Es konnte beobachtet werden, dass bei zunehmender C-Zell-Quantität vermehrt diffuse und noduläre Anordnungen der C-Zellen in Erscheinung treten. Aufgrund der Quantität kann aber nicht auf den Krankheitswert der Läsion geschlossen werden. Die vorliegenden Ergebnisse können die bislang etablierten quantitativen Kriterien zur Diagnose von CCH nicht stützen. Der Krankheitswert bzw. das neoplastische Potenzial einer CCH ist demnach eher vom genetischen Hintergrund als von ihrer quantitativen Ausprägung abhängig.
5. Die morphometrische Untersuchung der hereditären CCH ergab signifikant höhere Werte in Bezug auf Kern- und Nodusgrößen als bei der sporadischen CCH. Dieser Größenunterschied stützt die gegenwärtige Ansicht, dass der hereditären CCH ein neoplastisches Potenzial innewohnt.
6. Morphologische und morphometrische Eigenschaften der peritumoralen hereditären CCH können die von DeLellis et al. vorgeschlagene Hyperplasie-Karzinom-Sequenz für die hereditären CCH stützen.

7. Die von Perry etablierten Kriterien der physiologischen und neoplastischen CCH, deren Diagnose auf morphologischen und genetischen Charakteristika der CCH beruht, erwiesen sich als ungeeignet, eine Aussage über das neoplastische Potenzial zu treffen.
8. Hinsichtlich der von Perry et al. etablierten Terminologie ist vorzuschlagen, dass bei Vorliegen einer hereditären Ursache der CCH diese als neoplastisch oder präneoplastisch bezeichnet werden kann. Für sporadische CCH ist dieser Begriff eher zu vermeiden, da sie dem Kliniker ein neoplastisches Potenzial impliziert, welches derzeit nicht als gesichert gilt.
9. Erhöhte KT-Werte lassen keine eindeutige Aussage über die zugrunde liegende C-Zell-Veränderung zu. Deutlich erhöhte KT-Werte sollten gegebenenfalls zu einer chirurgischen Abklärung führen, da die frühzeitige Operation für C-Zellkarzinome die einzige kurative Therapieoption darstellt.
10. Sowohl in der routinemäßigen histologischen Untersuchung von als auch bei Verdacht auf C-Zell-Läsionen ist das zu untersuchende Schilddrüsengewebe sorgfältig aufzuarbeiten. Immunhistochemische Untersuchungen unter anderem auf Expression von KT und Chromogranin A sind gegebenenfalls den Standardfärbungen anzuschließen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Thorsten Hagedorn
Geburtsdatum/-ort	3. September 1971 in Delmenhorst
Familienstand	ledig

Schulbildung

1978 - 1982	Bernard-Rhein-Grundschule, Delmenhorst
1982 - 1984	Orientierungsstufe im Pestalozzi-Schulzentrum, Delmenhorst
1984 - 1988	Realschule an der Lilienstraße, Delmenhorst
1992 - 1995	Abendgymnasium Oldenburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

1997 - 2003	Studium der Humanmedizin und Examen an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2003 - 2005	Promotionsstudium im Fachbereich Pathologie
seit April 2005	Assistenzarzt in der Inneren Medizin im St. Josef-Stift, Delmenhorst

Sonstige Tätigkeiten

1988 - 1992	Berufsausbildung zum Lacklaboranten bei Morton International, Bremen
1992 – 1997	Tätigkeit als Lacklaborant bei Suding & Soeken, Bremen
2000 – 2002	Studentische Aushilfe in der Notfallambulanz des St.-Elisabeth-Krankenhauses, Halle
2004	zeitw. Tätigkeit als Laborant bei Suding & Soeken, Bremen

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel „Morphologische und morphometrische Untersuchungen zur Unterscheidung sporadischer und hereditärer C-Zell-Hyperplasien“ ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe. Wörtlich und inhaltlich entnommene Literaturstellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 9. Mai 2005

Thorsten Hagedorn

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F.-W. Rath, vormals Direktor des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die fachliche Beratung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. R. Hinze (Chefarzt des Institutes für Pathologie, Helios-Klinikum, Schwerin) für das Heranführen an die Problematik, die unzähligen Anregungen beim Erstellen des Manuskriptes sowie für die fachliche und engagierte Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die Überlassung der klinischen Daten danke ich insbesondere Herrn Prof. Dr. med. H. Dralle (Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) sowie allen Ärztinnen und Ärzten der behandelnden Kliniken.

Frau Gabi Bauer bin ich für die freundliche Einführung und Anleitung beim Anfertigen der immunhistochemischen Präparate ausgesprochen dankbar.

Herrn Eric Buchmann danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes in Bezug auf sprachliche und schriftliche Mängel.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern für das Verständnis und die Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit.