

Suche nach der Nadel im Heuhaufen

Rationale Abklärungsstrategie bei Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind insbesondere in der weiblichen Bevölkerung sehr häufig. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, mangelnder Jodversorgung und Art der Entdeckung (Palpation/Ultraschall). In >95% der Fälle handelt es sich um einen gutartigen Knoten. Das klinisch relevante Schilddrüsenkarzinom ist selten und die Mortalität sehr gering. Im Zeitalter der überall verfügbaren Schilddrüsenultraschall stehen wir vor der Grundproblematik, dass viele klinisch nicht relevante noduläre Strukturen entdeckt werden, die für Arzt und Patient eine diagnostische, therapeutische und auch emotionale Herausforderung bedeuten können. Eine rationale und kosteneffektive Abklärungsstrategie sollte einerseits den seltenen Patienten mit relevantem Schilddrüsenkarzinom entdecken und andererseits nutzlose Thyroidektomien mit der damit verbundenen Morbidität verhindern können. Hierbei sind die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, der Grösse und morphologischen Charakteristika der fraglichen Knoten sowie eine allenfalls erforderliche zytologische Untersuchung die Grundlagen für eine sinnvolle Entscheidungsfindung.

Im Idealfall werden Schilddrüsenknoten vom Patienten oder dem Arzt bei einer klinischen Untersuchung entdeckt. Viel häufiger ist aber eine Zufallsentdeckung im Rahmen einer radiologischen Halsuntersuchung (Sonographie oder Computertomographie bzw. MRI), wobei auch Schilddrüsenknoten von ein paar Millimeter Grösse entdeckt werden können. Man spricht hier von Inzidentalomen, da die ursprüngliche Indikation zu dieser Untersuchung eine andere war. Die Abklärungsschritte jedoch sind unabhängig von Art der Entdeckung. Ein Schilddrüsenkarzinom liegt in <5% aller Schilddrüsenknoten vor. In der weltweit grössten Karzinom-Registerstudie, dem SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results) Programm in den USA konnte vom 1973 bis 2002 eine Zunahme der Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen von 2,7/100'000 auf 7,7/100'000 festgestellt werden. Fast die Hälfte dieser Karzinome waren dabei < 1cm gross. Diese Beobachtungen sind auf eine vermehrte Entdeckung der kleinen Karzinome ohne wahre Zunahme der Inzidenz zurückzuführen. In diesen Zeitraum blieb die Mortalität wegen des Schilddrüsenkarzinoms gleich mit ca. 0,5 Todesfällen/100'000 (1).

Durch umfangreiche Autopsiestudien haben wir in den letzten Jahren zudem gelernt, dass es in bis zu 36% der erwachsenen Population sehr kleine Herde von Mikrokarzinomen (< 1cm) in der Schilddrüse gibt, die biologisch zu Lebzeiten offensichtlich nicht relevant waren (2). Hier handelte es sich in der Regel um papilläre Mikrokarzinome mit einer Ausdehnung von wenigen Millimetern, die nur deswegen so häufig gefunden wurden, weil die Schilddrüse in sehr feinen 2–3mm dünnen histologischen Schnitten untersucht wurde. Die Seltenheit des klinisch relevanten Schilddrüsenkarzinoms und die Häufigkeit der kleinen meistens benignen Schilddrüsenknoten erfordern eine rationale, sichere Abklärungsstrategie unter Vermeidung von Begleitmorbidität durch unnötige operative Eingriffe.

Ätiologie der Schilddrüsenknoten und das Krebsrisiko

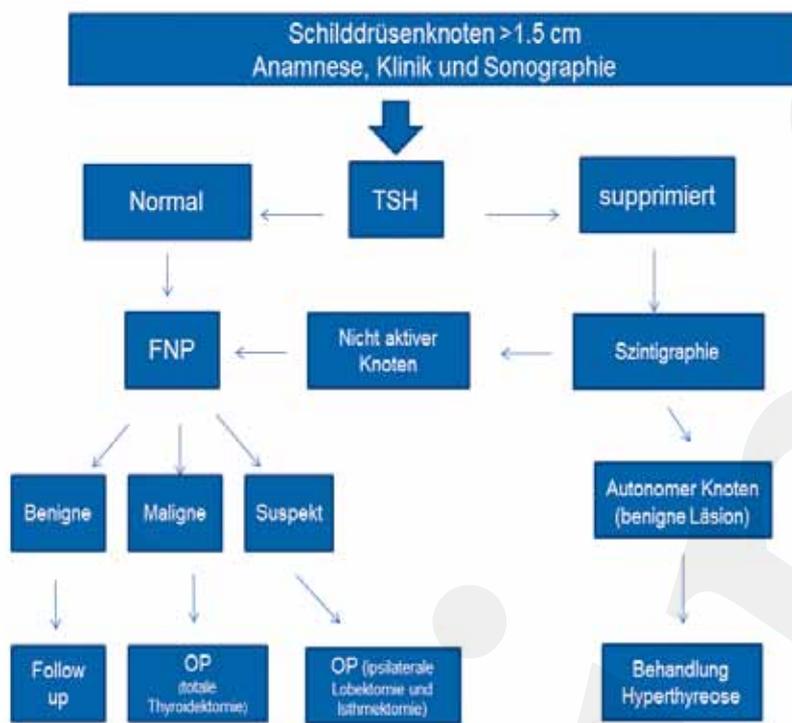
Der Jodmangel ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der Schilddrüsenknoten. In >95% der Fälle handelt es sich um gutartige Adenome. M. Basedow, chronische lymphozytäre Hashimoto Thyreoiditis sowie subakute de Quervain Thyreoiditis können ebenfalls zur Knotenentwicklung führen. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter (3). In einem Ultraschall Screening einer unselektionierten Population konnte man bei Berufstätigen in Deutschland (einem relativen Jodmangelgebiet) Schilddrüsenknoten mit einer Grösse von >5 mm bei über 40% der Frauen und bei über 30% der Männer über 55 Jahre finden, während dieser Anteil bei 25 bis 30 jährigen bei 15% (Frauen) bzw. 10% (Männer) lag (3). Die Wahrscheinlichkeit, einen Knoten zu palpieren, steigt um 1% pro Altersdekade ab dem Alter von 20 Jahren. Bei der Sonographie steigt diese Wahrscheinlichkeit sogar um 10% pro Dekade. Das Risiko, ein Schilddrüsenkarzinom zu finden, ist sowohl in den solitä-

ren Schilddrüsenknoten mit einer Grösse von >5 mm bei über 40% der Frauen und bei über 30% der Männer über 55 Jahre finden, während dieser Anteil bei 25 bis 30 jährigen bei 15% (Frauen) bzw. 10% (Männer) lag (3). Die Wahrscheinlichkeit, einen Knoten zu palpieren, steigt um 1% pro Altersdekade ab dem Alter von 20 Jahren. Bei der Sonographie steigt diese Wahrscheinlichkeit sogar um 10% pro Dekade. Das Risiko, ein Schilddrüsenkarzinom zu finden, ist sowohl in den solitä-

TAB. 1 Diagnostische Kategorien der Feinnadelpunkte			
Klasse	Interpretation	Malignitätsrisiko	Management
Thy 1	Nicht diagnostisch	0-10%	Wiederholen in 3 Monaten
Thy 2	Benigne	0-3%	Klinischer Follow-up
Thy 3a Thy 3f	Atypien unkl. Dignität Follikuläre Läsion	5-15% 15-30%	In beiden Fällen Lobektomie bei Struma uninodosa
Thy 4	V.a. maligne	60-75%	Thyroidektomie
Thy 5	Maligne	97-100%	Thyroidektomie

ABB. 1

Algorithmus zur diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenknoten



ren Knoten als auch in multinodulären Struma mit ca. 5% gleich (4). Es konnte auch gezeigt werden, dass Knoten <4 cm das gleiche Krebsrisiko bergen wie grosse Knoten >4 cm (5). In den USA werden pro Jahr 56'000 neu Fälle von Schilddrüsenkarzinomen entdeckt, davon sterben ca. 2000 am Schilddrüsenkarzinom. Hingegen haben 10–18 Millionen Menschen einen tastbaren Schilddrüsenknoten und diese Zahl steigt auf 75–125 Millionen Menschen mit dem Einsatz von Ultraschall. So ist die Suche nach klinisch relevantem Schilddrüsenkrebs vergleichbar mit der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen (6). In >90% der Fälle handelt es sich um ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) mit einer sehr guten Prognose.

Drei diagnostische Schritte

Die drei diagnostischen Schritte sind im Detail in Abbildung 1 dargestellt.

1. Klinik und Funktionsprüfung

Bei tastbaren oder per Zufall entdeckten Schilddrüsenknoten sollte nach Anamnese und klinischer Untersuchung als erster Entscheidungsschritt die TSH-Bestimmung durchgeführt werden. Anamnestische Angaben wie ein Schilddrüsenkarzinom in der Familie, Zustand nach Halsbestrahlung vor der Adoleszenz, seltene familiäre Syndrome (MEN Typ 2), junges Alter <20 Jahre, sowie der Befund eines harten oder nicht verschieblichen Knotens oder auch die Lähmung eines Stimmbandes erhöhen den Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms. Bei normalem TSH sollte bei tastbaren Knoten als nächster Schritt eine Schilddrüsensonographie durchgeführt werden. Bei supprimiertem TSH könnte der Knoten

einem autonomen Adenom entsprechen, das szintigraphisch diagnostiziert und anschliessend mittels Radiojodtherapie behandelt werden kann. Die Frage nach der Malignität stellt sich dann nicht mehr. Bei normalem TSH ist eine Hyperthyreose ausgeschlossen und somit ist die Szintigraphie nicht hilfreich. Weitere Blutuntersuchungen (Thyreoglobulin, thyroideale Antikörper) sind überflüssig. Die Bestimmung des Calcitonins zur frühen Erkennung des sehr seltenen medullären Karzinoms wird kontrovers diskutiert und kann generell nicht empfohlen werden, da es keine klaren Grenzwerte gibt und das Calcitonin aufgrund anderer Veränderungen (z.B. Hyperkalzämie, Autoimmunthyreoiditis, Hypergastrinämie bei PPI-Therapie) erhöht sein kann (7). Bei positiver Familienanamnese bzgl. medullärem Schilddrüsenkarzinom ist die Bestimmung des Calcitonin jedoch sinnvoll.

2. Schilddrüsensonographie

Bei tastbaren Knoten gibt die Schilddrüsensonographie wichtige Informationen bezüglich Lokalisation, Grösse,

Konsistenz, Vorhandensein anderer Knoten und Lymphadenopathie. In einer Studie von Horvath et al. wurden sonographische Malignitätskriterien definiert (8). Mittels FNP konnte in >80% der Knoten, die alle malignitätsverdächtigen Merkmale erfüllten ein Karzinom bestätigt werden. Diese Kriterien sind hypoechogene Knoten, periphere Mikrokalzifikationen, unregelmässige Konturen, intranoduläre Vaskularisierung und regionale Lymphadenopathie; der positiv und negativ prädiktive Wert dieser Kriterien liegt allerdings je unter 49%, weshalb diese für die Dignitätsbestimmung nicht genügen. Diese Kriterien dienen daher vor allem zur Selektion des geeigneten Knotens zur Feinnadelpunktion (FNP) (8). Die meisten Knoten sind entweder solide oder gemischt mit zystischem Anteil. Eine einfache Zyste ohne soliden Anteil ist selten maligne (<2%).

3. Feinnadelpunktion

Nach Ausschluss einer Funktionsstörung der Schilddrüse mittels TSH und Darstellung mittels Ultraschall ist die FNP die wichtigste diagnostische Untersuchung. Der negative prädiktive Wert liegt bei 92% und der positive prädiktive Wert bei 100%. Entsprechend kann die Indikation für eine chirurgische Intervention oder Verlaufsbeobachtung klar gestellt werden. Dennoch müssen 10–20% der Patienten operiert werden, da in diesen Fällen das zytologische Ergebnis einen suspekten Befund ohne Nachweis einer Malignität ergibt. Dieses gilt vor allem für sogenannte follikuläre Läsionen, da hier im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom eine Dignitätsbeurteilung anhand von zytologischen Parametern nicht möglich ist. Zum definitiven Ausschluss der Malignität ist dann

eine umfassende histologische Diagnose am Operationspräparat erforderlich (siehe Tabelle 1).

Ein tastbarer oder als Inzidentalom entdeckter Knoten ab einer Grösse von 1,5 cm sollte mittels FNP evaluiert werden. Diese willkürliche Grösse wurde wegen der geringen Karzinomwahrscheinlichkeit und der ausgezeichneten Prognose der kleinen differenzierten Schilddrüsenkarzinome gewählt. Bei Tumoren < 1cm ist die Mortalität praktisch null. In einer retrospektiven Studie von Kamran et al. konnte gezeigt werden, dass die Knotengrösse bis zu 2 cm linear mit einem erhöhten Risiko eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms assoziiert ist, dieses Risiko aber mit weiterer Grössenzunahme der Knoten nicht zunimmt (5).

Bei mehreren Knoten sollte vorzugsweise der Knoten mit sonographischen Malignitätskriterien oder der dominante Knoten mittels FNP untersucht werden. Ab einer Knotengrösse >4–6 cm besteht die Gefahr von falsch negativen Ergebnissen im Sinne eines sampling errors. Hier sollte als Alternative zur Zytologie eine Hemithyroidektomie/Lobektomie diskutiert werden. Kosmetische Gründe oder lokale Drucksymptomatik bei grossen Knoten können ebenfalls Indikationen für eine operative Sanierung sein.

Interpretation der zytologischen Ergebnisse

Die Beurteilung durch einen erfahrenen Zytopathologen kann sehr zuverlässig die Vorhersage des Krebsrisikos ermöglichen. Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur und Vereinfachung der Interpretation im klinischen Alltag sollte die fünf-stufige britische Klassifikation angewendet werden Thy 1–5 (siehe Tabelle 1) (9). Die Resultate können in eine von vier Gruppen unterteilt werden.

Unzureichendes Material (Thy 1)

In erfahrenen Händen sollte die Anzahl der Punktionen mit nicht adäquatem Material auf <10% begrenzt sein. Mit einer erneuten Punktion kann in ca. 50% der Fälle adäquates Material erhalten und damit eine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Bei ausbleibendem Erfolg wird in der Regel als nächster Schritt eine chirurgische Intervention mittels ipsilateraler Lobektomie und Isthmektomie empfohlen. Als Alternative kann eine sonographische Überwachung mit dem Patienten diskutiert werden.

Benigne Zytologie (Makrofollikuläre Prädominanz, Thy2)

In ca. 70% der Fälle liegt eine benigne Zytologie vor. Hier ist die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms im Verlauf <3%. Diese Knoten erlauben ein konservatives Management mit klinischer oder sonographischer Kontrolle in einem Jahr und danach in grösseren Intervallen. Falsch negative Befunde liegen in <1% vor. Eine erneute Biopsie ist nicht erforderlich, ausser wenn der Knoten an Grösse zunimmt.

Mikrofollikuläre Läsion (Suspekt, Thy 3)

In 10–20% der Fälle kann zytologisch nicht zwischen follikulärem Adenom (benigne) und Karzinom unterschieden werden; dazu ist eine umfassende histologische Untersuchung des Knotens am Operationspräparat mit Kriterien wie Kapseleinbruch oder Gefässinvasion erforderlich. Hier wird primär eine ipsilaterale Lobektomie und Isthmektomie empfohlen. Bei Vorliegen der definitiven Histologie eines follikulären Karzinoms in 10–20% der Fälle wird der Patient nachoperiert, um den verbleibenden Schilddrüsenlappen zu entfernen. Bei Patienten, die einer Operation sehr kritisch gegen-

über stehen oder ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen kann alternativ eine sonographische Verlaufskontrolle nach 6, 12 und 24 Monate in Erwägung gezogen werden, gefolgt von rein klinischer Beobachtung.

Verdacht auf Malignität (Thy 4)

Zellen sehen verdächtig für Malignität aus, eine definitive Diagnose als maligne ist aber nicht möglich oder gemischte normale und sehr atypische, verdächtige Zelltypen mit insgesamt wenig Zellmaterial. Das Risiko für Malignität liegt hier bei über 50%, daher ist eine histologische Klärung erforderlich.

Maligne Zytologie (Papilläres Schilddrüsenkarzinom, Thy 5)

In 5% der Fälle ergibt die Zytologie ein eindeutiges papilläres Karzinom, welches eine totale Thyroidektomie erfordert. Selten ergibt sich ein positiver oder verdächtiger Befund für ein medulläres Karzinom. Dieser braucht angesichts der Seltenheit und weniger guten Prognose eine spezielle Operation und Nachsorge.

Rolle einer-TSH suppressiven L-Thyroxin-Behandlung

Ausser bei der Hypothyreose spielt die L-Thyroxin Behandlung in der Therapie der Schilddrüsenknoten keine Rolle, da die Risiken dieser iatrogenen Schilddrüsenüberfunktion (Vorhofflimmern, Osteoporose) den Nutzen (minimale und temporäre Wirksamkeit um Grösse der meisten gutartigen Knoten zu reduzieren) übersteigen.

Dr. med. Gurpreet W. Anand^{1,2}

Prof. Dr. med. Christoph A. Meier²

PD Dr. med. Henryk Zulewski¹

¹Endokrinologie & Diabetologie

²Klinik für Innere Medizin

Stadtspital Triemli, Zürich

Henryk.Zulewski@triemli.zuerich.ch

Literatur:

1. Davies L, Welch HG. *Jama* 2006;295(18):2164
2. Harach HR et al. *Cancer* 1985;56(3):531
3. Reiners C et al. *Thyroid* 2004;14(11):926
4. Cole WH. *Seminars in surgical oncology* 1991;7(2):61
5. Kamran SC et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):564
6. Mazzaferri EL. *N Engl J Med* 1993;328(8):553
7. Costante G, Filetti S. *The oncologist* 2011;16(1):49
8. Horvath E et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1748
9. Mehanna HM et al. *BMJ* 2009;Clinical research ed 338:b733

Take-Home Message

- ◆ Schilddrüsenknoten sind insbesondere in der weiblichen Bevölkerung häufig und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter.
- ◆ Ein klinisch relevantes Karzinom liegt in <5% der Fälle vor.
- ◆ Nach Entdeckung eines Knotens liefert eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung die Informationen bezüglich Grösse, Anzahl und Konsistenz (solid oder zystisch) der Knoten.
- ◆ Als zweiter Schritt wird das TSH bestimmt. Bei normalem TSH ist eine zytologische Untersuchung des Knotens ab Grösse > 1,5 cm erforderlich.
- ◆ Anhand der zytologischen Ergebnisse wird die Strategie des Follow-ups (sonographische und klinische Verlaufskontrolle versus chirurgische Intervention) gewählt.