

Schilddrüsenknoten – hypothyreot und hyperthyreot

Standardisierung von Abklärung und Behandlung

Schilddrüsenknoten sind eine häufige Pathologie und in den meisten Fällen gutartig. Man spricht von Knoten, wenn ihr Durchmesser 10mm überschreitet. Behandlung und Malignitätswahrscheinlichkeit differieren je nach funktioneller Klassifikation, Morphologie und Zytologie.

In der erwachsenen Bevölkerung liegt die Prävalenz palpabler Schilddrüsenknoten bei 4 bis 7% (1). Sie steigt bis 10–41%, wenn man zusätzlich bildgebend erfasste Knoten berücksichtigt (2). Zirka 5–10% (3) davon sind maligne, in den allermeisten Fällen liegt ein differenziertes Schilddrüsen (SD)-Karzinom mit im Allgemeinen guter Prognose vor. Undifferenzierte Karzinome sind zwar selten, aber mit hoher Sterblichkeit belastet. Sie treten in der Regel bei älteren Menschen auf. Risikofaktoren für ein SD-Karzinom sind Alter, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, Jodmangel, positive Familienanamnese für SD-Karzinome, St. n. zervikalen Bestrahlungen und Strahlenexposition in der Kindheit. In einer Population, die wegen einem Knoten mit sonographisch hohem Verdacht zugewiesen wird, nimmt bei hoher Prävalenz von SD-Knoten im Alter das Risiko, ein SD-Karzinom anhand eines Knotens zu entdecken, auf ca. 5% ab (4); jedoch findet man gerade in dieser Altersklasse ein nicht unerhebliches Risiko für die aggressivsten Karzinome.

Abklärung anlässlich der Entdeckung eines Knotens

Wenn ein neuer Knoten gefunden wird, sei es durch Palpation, als Zufallsbefund oder bei einer Struma ergibt sich eine Indikation zur Messung von TSH (5). Dabei muss beachtet werden, dass TSH mit zunehmendem Alter physiologischerweise ansteigt. Dementsprechend ist ein Wert unter 0,6 oder 0,8 mUI/l bei einem betagten Patienten verdächtig auf eine Schilddrüsenautonomie. Ein tiefes TSH macht deshalb eine Abklärung in Richtung heisser Knoten oder prae-toxische oder toxische Knotenstruma notwendig.

Abklärung und Behandlung von funktionellen, endokrin aktiven Knoten

Es ist wichtig, zunächst Ursachen zu suchen, welche eine Hyperthyreose begünstigen können, insbesondere Exposition mit jodhaltigen Kontrastmitteln in den vorangehenden Wochen oder Medikation mit Amiodaron. Sodann ist eine Szintigraphie Untersuchung der Wahl, sofern sie in einem Abstand von 6 Wochen zur Jodexposition gemacht werden kann. Während eine Technetium-Szintigraphie bereits wenige Stunden nach Einnahme des Isotops gemacht werden kann, ist bei der Szintigraphie mit Jod-123 ein Intervall von 6 bis 24 Stunden nach Isotop zu berücksichtigen. Im Falle einer Knotenstruma erlaubt die Szintigraphie hyperfunktionelle, sogenannte heisse, und hypofunktionelle, sog. kalte Areale zu indentifizieren. Im Falle einer Jodbelastung wird der Tracer nicht aufgenommen und die Sintigraphie bleibt weiss. Heisse Knoten sind per definitionem gutartig und ihre Behandlung unter-

Dr. med. Sarah Malacarne
Genf

scheidet sich von derjenigen kalter Knoten (siehe unten). Es bestehen zwei Arten von definitiven Behandlungen, die Radiojod-Ablation oder die Chirurgie. Die Strahlentherapie wird aus Strahlenschutzgründen stationär durchgeführt und besteht in der peroralen Einnahme einer Kapsel mit Radiojod-123. Dessen Dosierung wird anhand der Grösse des Knotens oder der Struma und der Radiojod-Aufnahme anlässlich der Radiojod-Szintigraphie berechnet. Die unmittelbaren Nebenwirkungen von Radiojod sind gering in Form von Übelkeit, Kopfschmerzen, Schmerzen im Halsbereich oder einer Sialadenitis. Längerfristig kann eine Thyroiditis ausgelöst werden und gelegentlich in Abhängigkeit von der Dosis eine chronische Sialadenitis (<10%). Die Behandlung wird aber im Allgemeinen sehr gut ertragen und ist wirksam, um eine SD-Autonomie zu behandeln unter Vermeidung von Narkose und Chirurgie. Der Patient muss aber selbstständig und in der Lage sein, eine Isolation von einigen Tagen bis zu über einer Woche zu ertragen. Selbstverständlich ist die Radiojod-Therapie bei Schwangerschaft und Schwangerschaftswunsch kontraindiziert, ebenso wie eine Schwangerschaft während 6 Monaten nach Radiojod-Therapie vermieden werden muss. Die Chirurgie ist eine ausgezeichnete Option für voluminöse Kröpfe und toxische Adenome, sie birgt aber über die Anaesthetie hinaus das Risiko von Läsionen des N. recurrens sowie eines Hypoparathyreoidismus. Für Patienten, für welche beide Therapiemodalitäten nicht in Frage kommen, stehen synthetische Thyreostatika zur Verfügung. Diese sind in der Lage, die SD-Funktion zu normalisieren; jedoch rezidiert die Hyperthyreose nach deren Absetzen und es können Nebenwirkungen (pathologische Lebertests, Hautausschlag, Arthralgien und Risiko einer Agranulozytose) auftreten. Aus diesen Gründen soll deren Einsatz zeitlich limitiert erfolgen und für Personen reserviert bleiben, die wegen schweren Komorbiditäten nicht für eine definitive Ablation in Frage kommen.

Abklärung von euthyreoten oder hypothyreoten Knoten

Die Sonographie ist Untersuchung der Wahl für die Morphologie von Knoten und Strumen bei normalem oder erhöhtem TSH oder aber bei kalten Knoten im Rahmen einer Hyperthyreose (5). Die Sonographie erlaubt, Knoten als solide, gemischt oder zystisch sowie in der Grösse zu charakterisieren. Eine Standardisierung der Untersuchung entsprechend den Abklärungskategorien TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) erlaubt, das Risiko für ein SD-Karzinom für jeden Knoten zu stratifizieren und das Procedere festzulegen (6). Sie enthalten einen lexikalischen Atlas, welcher Begriffe, um SD-Knoten standardisiert zu beschreiben, definiert und illustriert und sodann

erlaubt, diese in Verdachtsklassen (von 1 bis 6 für normal bis maligne) einzuteilen. Sonographische Kriterien, die für Malignität sprechen, sind Hypoechogenität, Grösse und schlecht definierte und unregelmässige Begrenzung, das Fehlen eines hypoechogenen Randsaums in der Peripherie, das Vorhandensein von Mikroverkalkungen, ein Knoten, der tiefer ist als breit und eine cervikale Lymphadenopathie. Die individuellen Kombinationen dieser Kriterien ergeben Argumente für Benignität oder Malignität. Es wurde deshalb vorgeschlagen, bei einem TI-RADS Score >4 eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (FNP) durchzuführen.

Die zytologische Analyse des mit FNP gewonnenen Materials erlaubt, SD-Knoten zu evaluieren. Diese Technik ist bei guter Sensibilität einfach, wenig invasiv, schnell und Komplikationen wie Hämatome an der Punktionsstelle, Schmerzen und vagale Reaktion sind selten und geringgradig. Diese Technik erlaubt eine bessere Selektion von Patienten als Kandidaten für eine chirurgische Behandlung. Effektiv waren in der Zeit vor routinemässiger Anwendung der FNP lediglich 14% der resezierten Knoten maligne (7), während heute mit vorgängiger zytologischer Untersuchung diese Rate auf 50% angestiegen ist. Die Indikation für eine FNP wird in Anhängigkeit der Charakteristika (solide, gemischt, zystisch), der Grösse des Knotens und des sonographischen Verdachts gestellt. Wichtig ist, zu beachten, dass die Sensibilität der FNP bei Knoten über 4 cm ungenügend ist, so dass für diese eine primär chirurgische Behandlung empfohlen ist (8). Seit 2008 wird das Resultat der Zytologie nach den Bethesda-Kriterien klassifiziert (9), einer internationalen Klassifikation, welche erlaubt, diagnostische Kriterien zu standardisieren, und eine Behandlung der SD-Knoten aufgrund der Zytologie vorschlägt. Es existieren sechs Kategorien, jede repräsentiert ein bestimmtes Krebsrisiko und eine entsprechende Behandlungsstrategie. (Tabelle 1).

Behandlungsstrategie von SD-Knoten entsprechend der Zytodiagnostik

Für gutartige Knoten ist die Sensibilität der Zytologie bei geringem sonographischem Verdacht ausgezeichnet, so dass die sonographischen Verlaufskontrollen in grösseren Abständen erfolgen dürfen. Auf eine solche soll jedoch, insbesondere bei grösserem sonographischem Verdacht, nicht verzichtet werden, weil – wenn auch selten – in 1–3% der Fälle von einem falsch negativen Resultat auszugehen ist. Die Autoren (6) haben abgeklärt, welches der optimale Zeitpunkt für eine Kontroll-FNP bei einem benignen SD-Knoten sei und haben sich insbesondere für die Mortalität im Zusammenhang mit dieser Diagnose interessiert. Von 1369 Patienten sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8.5 Jahren 30 verstorben, keiner an einem SD-Karzinom. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,5 (0.3–10) Jahren wurden 18 Karzinome diagnostiziert, keines mit Fernmetastasen. Bei zytologisch indeterminierten Veränderungen (AUS/FLUS Klasse III nach Bethesda) ist eine Kontrollpunktion nach 6 Monaten empfohlen: Anhand einer neuen Probe kann der Knoten in ca. 40% als gutartig reklassifiziert werden, in den übrigen Fällen als gleichartig oder suspekter. Bei gleichartigem Befund (Bethesda III) kann insbesondere bei hohem sonographischem Verdacht eine diagnostische Lobektomie diskutiert werden oder eine weitere sonographische Überwachung in kürzeren Intervallen.

Bei Verdacht auf eine follikuläre Neoplasie ist eine Lobektomie empfohlen: Effektiv erlaubt einzig die histopathologische Untersuchung, den Knoten mit der Kapsel als Ganzes zu beurteilen. Ist die Kapsel infiltriert, ist die Diagnose eines follikulären Karzinoms gegeben.

TAB. 1 Bethesda-Klassifikation der Zytologie und Empfehlungen		
Zytologische Bethesda-Klassifikation	Malignitätsrisiko	Empfehlung
I. Nicht diagnostisch oder nicht befriedigend	1–4 %	Wiederholung der FNP*
II. Gutartig, vereinbar mit einem follikulärem Adenom	0–3 %	Klinischer Nachsorge
III. Atypien oder follikuläre Läsion von unbestimmter Bedeutung	5–15 %	Wiederholung der FNP*
IV. Follikuläre Neoplasie oder v.a. follikuläre Neoplasie	15–30 %	Lobektomie
V. V.a. Malignität	65–75 %	Lobektomie oder Thyreoidektomie
VI. Malignität	97–99 %	Thyreoidektomie

*FNP: Feinnadelpunktion

Bei intakter Kapsel ohne Zeichen einer Infiltration spricht man von einem follikulären Adenom. Bei Verdacht auf ein papilläres Karzinom kann eine totale Thyreoidektomie versus eine Lobektomie (bei fehlenden Knoten der Gegenseite) nach Gutdünken des Chirurgen diskutiert werden. Wenn die FNP einen Knoten der Klasse VI zeigt, ist die Thyreoidektomie mit mehr oder weniger ausgedehnter Lymphadenektomie je nach sonographischem oder perioperativem Befund angezeigt (5).

Komplementäre Radiojod-Therapie

Je nach Histologie, Zeichen der Infiltration von Kapsel, Lymph- und Blutgefässen, Lymphknoten sowie der Umgebung und dem postoperativen Wert von Thyreoglobulin wird die Behandlung des SD-Karzinoms mit einer Strahlentherapie mit Radiojod komplettiert, dessen Dosierung in Abhängigkeit der initialen prognostischen Faktoren festgelegt wird (5). Gemäss neuester Empfehlungen kann diese komplementäre Therapie entsprechend dem initialen Krebsrisiko adaptiert werden und ergibt eine gute Prognose, mindestens für lokalisierte Karzinome mit wenig aggressiver Histologie.

Dr. med. Sarah Malacarne

Service für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährung und Hypertonie
Universitätsspital Genf, Rue Gabrielle Perret-Geniti 4, 1205 Genf
sarah.malacarne@hcuge.ch

Interessenkonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Zweitabdruck (Übersetzung aus dem Französischen) aus
«la gazette médicale» 4/2016

Take-Home Message

- Als Basis jeder Weiterabklärung ist die Bestimmung von TSH nach Diagnose eines SD-Knotens grösser als 1 cm obligat
- Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist Untersuchung der Wahl von euthyreoten Knoten; je nach Grad des sonographischen Verdachtes und der Knotengrösse ist eine anschliessende FNP und zytologische Diagnostik indiziert
- Die Zytodiagnostik entsprechend den Bethesda-Kriterien setzt den Massstab für die Weiterbehandlung, sei es in Form einer Chirurgie oder weiterer Surveillance des Knotens

Literatur:

1. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351:1764-71
2. Frates MC et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237:794-800
3. Cooper DS et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:109-42
4. Kwong N et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:4434-40
5. ** Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association (ATA) Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1-133
6. ** Russ G et al. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. J Radiol 2011;92:701-13
7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2009;19:1159-65
8. Wharry LI et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? World J Surg 2014;38:614-21
9. Theoharis C et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system : Year 1 at an academic institution. Thyroid 2009;19:1215-23