

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

Wissenswertes für die Praxis



Katharina Binz^a, Andreas Haldemann^b, Ingrid Schweizer^c, Thomas Gürtler^d, Christoph A. Meier^e

^a Praxis für Endokrinologie-Diabetologie, Zürich, ^b Nuklearmedizin, Stadtspital Triemli, Zürich, ^c Chirurgische Klinik, Kreisspital Männedorf,

^d Chirurgische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich, ^e Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich

Quintessenz

- Schilddrüsenkarzinome manifestieren sich als indolente Knoten in der Schilddrüse. Die jährliche Inzidenz in der Schweiz liegt bei etwa 2/100 000 für Männer und 5/100 000 für Frauen [1]. Die Mortalität ist gering.
- Histologisch wird zwischen gut differenzierten (papillären und follikulären) und undifferenzierten (anaplastischen) sowie den seltenen medullären Schilddrüsenkarzinomen unterschieden. In dieser Arbeit werden nur die differenzierten Schilddrüsenkarzinome abgehandelt.
- Grundlage für die Klassifikation bildet das UICC-System (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002, welches auf dem TNM-System basiert, kombiniert mit dem Patientenalter bei Diagnosestellung. Es hat prognostische Aussagekraft und bestimmt somit die Therapiewahl.
- Grundsätzlich wird die Wahl der Therapie durch das individuelle Risiko geleitet. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom $\geq 1,5$ cm Durchmesser ist die totale Thyroidektomie die Therapie der Wahl. Eine Lymphknotenresektion nach Kompartimenten wird nur bei sonographischem oder intraoperativem Verdacht auf Metastasen durchgeführt.
- Nach der totalen Thyroidektomie erfolgt häufig eine 131-Radiojod-Eliminationstherapie. Sie hat das Ziel, alle überlebenden Schilddrüsenzellen (in der Schilddrüse oder auch Mikrometastasen) zu eliminieren. Ferner hat sie diagnostische Bedeutung (Ganzkörperszintigraphie, verlässliche Messung des Tumormarkers).
- Die Verlaufskontrolle der Patienten erfolgt risikogerecht und wurde durch die heutigen Sonographiegeräte sowie durch die rhTSH-stimulierte ultrasensitive Thyreoglobulinbestimmung stark verändert.
- Die suppressive Schilddrüsenhormontherapie bildet weiterhin einen wichtigen Bestandteil in der Therapie, jedoch gilt es auch hier, Nutzen und potentielle Risiken abzuwägen.

Summary

Differentiated thyroid cancer: pointers for the practitioner

- *Thyroid cancer presents as painless nodules in the thyroid bed. The annual incidence in Switzerland is approx. 2/100 000 for men and 5/100 000 for women [1]. Mortality is low.*
- *Histologically a distinction is drawn between well differentiated (papillary and follicular) and undifferentiated (anaplastic) as well as the rare medullary thyroid cancers. In this paper only differentiated thyroid cancers will be considered.*
- *The basis for classification is the UICC system (Union Internationale Contre le Cancer) of 2002, which is based on the TNM system, combined with patient's age at diagnosis. It has prognostic significance and thus determines the choice of therapy.*

Einleitung

In der Schweiz werden pro Jahr ca. 350 neue differenzierte Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert [1]. Sie sind bei Frauen doppelt so häufig als bei Männern. Bezüglich Inzidenz und Prävalenz sind in der Schweiz ähnliche Zahlen wie in ganz Westeuropa zu verzeichnen.

Papilläre Karzinome sind 3–4× häufiger als follikuläre. Sie metastasieren meist in die regionalen Lymphknoten. Die Diagnose kann zytologisch gestellt werden. Follikuläre Karzinome sind meist grösser bei Diagnosestellung und metastasieren in erster Linie hämatogen. Ihre zytologische Diagnose ist meist nicht möglich.

Weltweit wurde über eine Zunahme der Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms berichtet. Ob dieser Anstieg einer realen Zunahme entspricht, ist sehr umstritten. Insbesondere die Änderungen der histologischen Kriterien sowie die häufigere Verwendung von Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse und des Halses tragen wesentlich zum Anstieg der Inzidenz bei [2].

Die Prognose nach totaler Thyroidektomie ist beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach adäquater Primärtherapie (Chirurgie mit oder ohne Radiojod-Eliminationstherapie) ausgezeichnet [3]; so liegt beim papillären Schilddrüsenkarzinom die 10-Jahres-Überlebensrate bei 97% (allerdings mit bis zu 20% Lokal- und Lymphknotenrezidiven) und beim follikulären bei 75% [4].

Die Aggressivität des chirurgischen Vorgehens sowie die Nachbehandlung müssen demzufolge dem Risiko angepasst werden.

Risikofaktoren und Manifestationen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Patienten mit hohem Risiko sind solche, die eine Bestrahlung von Kopf oder Hals erhalten haben, ferner Patienten mit seltenen familiären Tumorsyndromen (z.B. Cowden, familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom) sowie Patienten mit raschem Wachstum eines Knotens.

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kommt häufiger vor bei Menschen, die die Atombombe von Hiroshima überlebt haben oder in der Nähe

- *Basically the choice of treatment is guided by the individual risk. In differentiated thyroid cancers of ≥ 1.5 cm diameter total thyroidectomy is the therapy of choice. Lymph node resection by compartment is performed only where there is intraoperative suspicion of metastases.*
- *Total thyroidectomy is frequently followed by radioiodine-131 ablation therapy, the aim of which is to eliminate all residual thyroid cells (in the thyroid bed, but also micrometastases). It is likewise of diagnostic importance (whole body scintigraphy, reliable measurement of the tumour marker).*
- *Patient follow-up is risk-dependent and has been greatly changed by present-day sonography equipment and by rhTSH-stimulated ultrasensitive thyroglobulin determination.*
- *Thyroid hormone suppressive therapy continues to form an important part of treatment, though here, too, its usefulness must be weighed against the potential risks.*

von Tschernobyl zur Zeit des Reaktorunfalls lebten [5]. Die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Inzidenz ist linear, und das Risiko stark altersabhängig. Das höchste Risiko tragen Kinder unter 10 Jahren; nach dem Alter von 20 Jahren ist kein Risikoanstieg mehr feststellbar. Dieses Risiko wird durch Jodmangel noch verstärkt.

Die häufigste Manifestation des Schilddrüsenkarzinoms ist ein zufällig entdeckter Schilddrüsenknoten. Die Untersuchung kann einen fixierten Schilddrüsenknoten und gelegentlich ipsilaterale laterozervikale Lymphknoten ergeben. Selten zeigen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine neu aufgetretene Heiserkeit als Zeichen einer Kompression oder Infiltration des N. recurrens. Das Fehlen dieser Zeichen oder Befunde kann aber ein Schilddrüsenkarzinom nicht ausschliessen.

Biologie, Befunde und Verlauf sind beim papillären und follikulären Karzinom verschieden [6]. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist häufig klein, multifokal und geht bei $\frac{1}{3}$ der Patienten mit Lymphknotenmetastasen am Hals einher. Lymphknotenrezidive finden sich bei pN1 in 12%, bei pN0 in 3% der Fälle [7]. Die follikulären Schilddrüsenkarzinome sind häufig grösser bei Diagnosestellung ($> pT2$). Minimal invasive follikuläre Karzinome sind sogenannte «low risk»-Karzinome; sie sind unifokal, metastasieren nicht in die Lymphknoten und sehr selten hämatogen. Ihr Langzeitüberleben liegt bei $> 95\%$.

Untersuchungen bei Verdacht auf Schilddrüsenkarzinom

Als erste Untersuchung beim Befund eines soliden Schilddrüsenknotens wird ein TSH-Spiegel bestimmt. Falls dieser erhöht oder erniedrigt ist, sollte ein FT4-Wert bestimmt werden.

Die Bestimmung der Thyreoglobulin- oder Calcitoninspiegel in der initialen Evaluation eines Schilddrüsenknotens kann nicht befürwortet werden (grosse Probleme der Sensitivität, Spezi-

fizität, und Cost-Effectiveness). Eine Schilddrüsenszintigraphie macht hauptsächlich Sinn bei supprimierten TSH-Spiegeln oder bei Verdacht auf retrosternale Ausdehnung einer Struma multinodosa.

Die Sonographie der Schilddrüse ist die Methode der Wahl für die Diagnose von Schilddrüsenknoten, deren genaue Lokalisation, die Messung der Knotengrösse und die sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (FNP). Insbesondere sollten bei dieser Untersuchung immer auch die zervikalen Lymphknoten untersucht werden. Obwohl sonographische Zeichen, die für eine Malignität des Knotens sprechen, beschrieben wurden (Mikrokalkifikationen, Hypoechogenizität und/oder unregelmässige Begrenzungen, ein solider Knoten ohne hypoechogenen Randsaum [sogenannter «Halo»] oder eine gesteigerte und unregelmässige Durchblutung im Farbdoppler), sind diese unzuverlässig und erlauben keine sichere Diagnose der Dignität [8, 9].

Feinnadelpunktiert werden alle Knoten über 1–1,5 cm Durchmesser (oder unter 1 cm bei Risikokonstellation, s.o.). Bei der Struma multinodosa werden die grössten 2–3 Knoten oder diejenigen, deren sonographische Erscheinung verdächtig erscheint, feinnadelpunktiert. Die FNP ist die beste diagnostische Untersuchung der Schilddrüsenknoten. Sie ist sowohl bei solitären Knoten wie auch bei der Struma multinodosa die Untersuchung der Wahl. Die zytologische Untersuchung ergibt die wichtige Unterscheidung einer makrofollikulären (gutartigen) oder einer mikrofollikulären (unsichere Dignität) Läsion, und sie erlaubt die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms.

In 10–20% wird die zytologische Diagnose einer mikrofollikulären Läsion gestellt, welche ein follikuläres Adenom (in 90–95%) von einem follikulären Karzinom (in 5–10%) nicht mit Sicherheit unterscheiden kann. Eine histologische Abklärung wird in diesen Fällen empfohlen.

In 10% der Fälle ist die FNP allerdings nicht diagnostisch, weil zu wenig Material punktiert wurde. Über die Schilddrüsenknoten und deren Abklärung berichten ausführlich frühere Übersichtsartikel [10, 11].

Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung werden etwa so viele Schilddrüsenknoten diagnostiziert wie bei der Autopsie, d.h. bei $> 50\%$ der Bevölkerung. Nur ein Zehntel davon wird klinisch je manifest. Die Prävalenz eines Karzinoms in einem Schilddrüsenknoten wird auf etwa 10–15% geschätzt, wobei die grosse Mehrzahl papilläre Mikrokarzinome ohne klinische Bedeutung sind. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass mittels der sonographischen Untersuchung Karzinome diagnostiziert werden können, die klinisch nie manifest werden und somit keiner Behandlung bedürften.

Bei der Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sind neben der FNP und einer Halssonographie keine weiteren Untersuchungen

indiziert. Nur in Ausnahmesituationen (grosse retrosternale Struma, Verdacht auf Infiltration der Trachea oder des Ösophagus) kann gelegentlich eine zusätzliche MRI-Untersuchung für die Operationsplanung sinnvoll sein.

Klassifizierung

Grundlage für die Klassifikation bildet das UICC-System (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002, welches auf dem TNM-System basiert,

Tabelle 1. TNM-Klassifikation für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome von 2002 (AJCC, UICC 2002) und die Stadieneinteilung, welche den Risikokategorien entspricht.

TNM		
T1	Primärtumor ≤2 cm	
T2	Primärtumor 2–4 cm	
T3	Primärtumor >4 cm, innerhalb der Schilddrüse oder minimale extrathyreoidale Ausdehnung	
T4a	Primärtumor jeder Grösse mit Ausdehnung ausserhalb der Schilddrüsenkapsel und Invasion von subkutanem Gewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. recurrens	
T4b	Tumor mit Invasion des prävertebralen Fasciengewebes oder Umwachsung der Carotis oder Mediastinalgefässe	
TXN0	Grösse des Primärtumors unbekannt, aber ohne extrathyreoidale Ausdehnung	
N0	Kein Lymphknotenbefall	
N1a	Lymphknotenmetastasen Level VI (prätracheal, paratracheal, prälaryngeal, Delphische Lymphknoten)	
N1b	Lymphknotenmetastasen anderer Level (unilateral, bilateral, kontralateral zervikal oder mediastinal superior)	
NX	Unbekannter Lymphknotenstatus	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
MX	Unbekannter Metastasenstatus	
Stadium	Patient unter 45 Jahren	Patient über 45 Jahren
Stage I	Alle T, alle N, M0	T1, N0, M0
Stage II	Alle T, alle N, M1	T2, N0, M0
Stage III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stage IVA		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, N0 T4a, N1b, M0
Stage IVB		T4b, alle N, M0
Stage IVC		Alle T, alle N, M1

Tabelle 2. Risikogerechte Indikation für eine Radiojod-Ablation [13].

Patienten mit sehr niedrigem Risiko: unifokale differenzierte Karzinome ≤1 cm N0 M0	Kein Nutzen nachgewiesen
Patienten mit niedrigem Risiko: T 1–2 cm N0 M0 T2 N0 M0	Rezidivrate möglicherweise vermindert, Evidenz nicht definitiv
Patienten mit hohem Risiko: alle T3 und T4 alle T N1 M1	Klare Evidenz für verminderte Rezidiv- und Mortalitätsraten

kombiniert mit dem Patientenalter bei Diagnosestellung. Es hat prognostische Aussagekraft und bestimmt somit die Therapiewahl. (Tab. 1 [↩](#))

Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

Chirurgie

Mit Ausnahme des solitären gut differenzierten Mikrokarzinoms (Durchmesser bis 1 cm), bei dem kein Hinweis für Lymphknotenmetastasen besteht und keine Bestrahlung des Halses vorausging, ist die totale Thyroidektomie die Therapie der Wahl. Diese wird beim papillären Karzinom mit einer Lymphknotenresektion im zentralen Kompartiment kombiniert. Im Falle von präoperativ nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen oder eines intraoperativ verdächtigen Befundes muss zusätzlich eine Lymphadenektomie der befallenen Kompartimente erfolgen [12].

Diese Operation sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden, um Morbidität und Rezidivrate gering zu halten. Erfahrene Chirurgen operieren mit einem Risiko von 1,6% für persistierende unilaterale Rekurrensparesen und 2–3% für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus [6]. Eine Heiserkeit infolge einer passageren Rekurrensschädigung kommt häufiger vor, ist aber meistens innerhalb von 1–6 Monaten regredient. Vorübergehende Hypokalzämien (durch die intraoperative Manipulation der Parathyroidea) treten in bis zu 1/3 der operierten Patienten auf. Die Parathyroidea erholen sich aber häufig innerhalb von 3 Monaten.

Postoperative Radiotherapie (Radiojod-Ablation)

Die Radiojod-Ablation wird in speziell ausgerüsteten Zentren durchgeführt mit dem Ziel, das verbleibende normale Schilddrüsen- sowie eventuelle mikroskopische Tumorreste mittels ¹³¹Iod zu zerstören. 2–5 Tage nach der Ablation wird eine Ganzkörperszintigraphie (TBS, Total Body Scan) durchgeführt, um mögliche, bisher unerkannte Tumormetastasen zu erkennen. Ausserdem werden die Thyreoglobulinspiegel als wichtiger Verlaufparameter gemessen. Die Patienten dürfen dazu während mehrerer Wochen kein Schilddrüsenhormon eingenommen haben (Ziel: TSH-Spiegel >30 mU/L), dürfen kein Jod erhalten haben (cave: Röntgenkontrastmittel bedingt mindestens 1–2 Monate Wartezeit) und müssen aus rechtlichen Gründen in speziellen Strahlenschutzräumen hospitalisiert werden (3–5 Tage). Die Dosis wird je nach Risiko vom Nuklearmediziner festgelegt (i. allg. 3700 MBq). Welche Patienten eine Radiojod-Ablation erhalten sollen, ist in Tabelle 2 [↩](#) zusammengefasst [13].

Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen für eine Radiojod-Behandlung. In den zwölf Monaten nach der Radiojod-Behandlung dürfen Frauen zudem nicht schwanger werden. Neuerdings ist es auch möglich, die Radiojod-

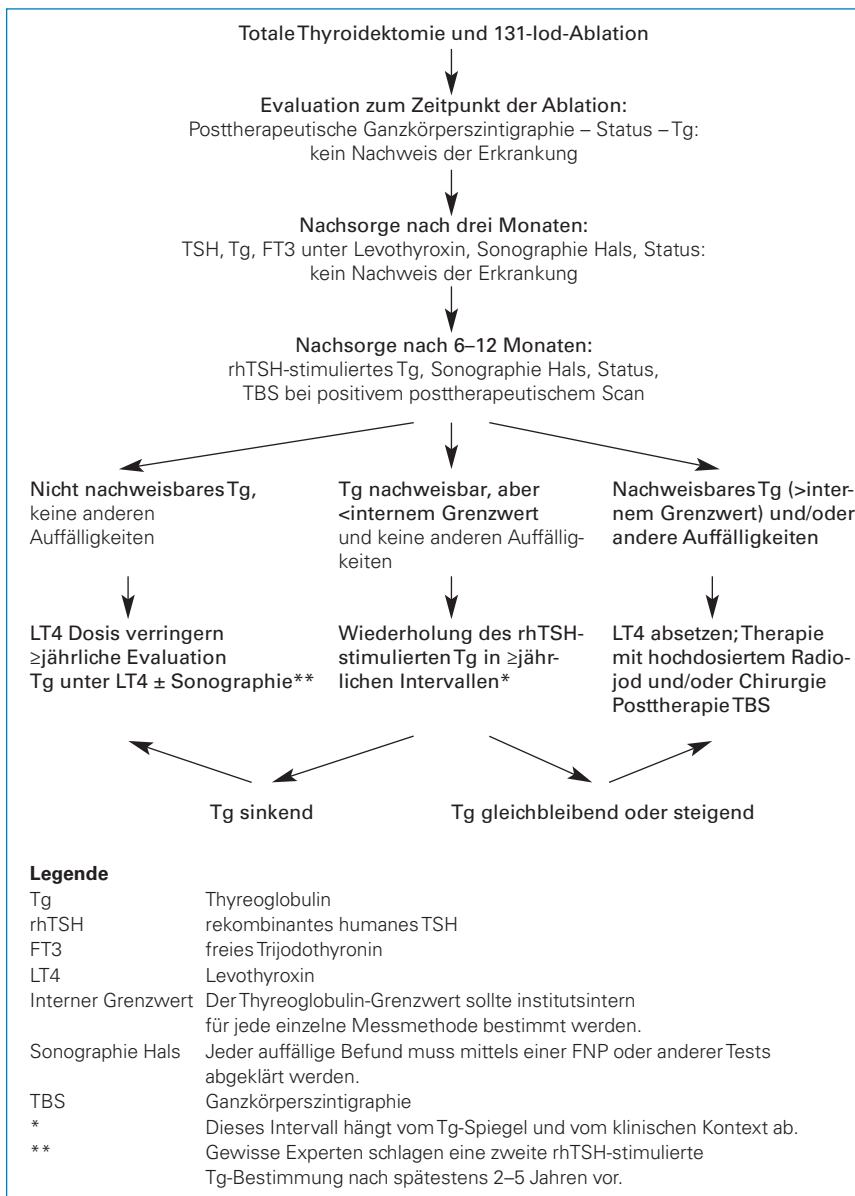


Abbildung 1
Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, leicht modifiziert nach dem europäischen Konsensus [12].

Ablation nach Injektion von rekombinatem TSH durchzuführen [14], womit ein Absetzen der Schilddrüsenhormone und die z.T. invalidisierenden Symptome der Hypothyreose vermieden werden können.

Fernmetastasen, meist in der Lunge oder im Knochen, kommen bei 10–15% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom vor. Fast alle Patienten mit Metastasen haben ein erhöhtes Serumthyreoglobulin, und $\frac{2}{3}$ der Patienten nehmen ^{131}I in den Metastasen auf. Die Therapie bei grossen Metastasenherden oder bei neurologischen oder orthopädischen Komplikationen ist chirurgisch. Die anderen Patienten werden mit wiederholten Dosen von ^{131}I behandelt (meist alle 4–6 Monate). Eine gute Prognose haben junge Patienten oder Patienten mit pulmonalen Mikrometastasen. Insgesamt liegt

die 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Metastasen bei etwa 40%.

TSH-Suppressionstherapie

Eine TSH-Suppressionstherapie hat folgende Ziele: 1) die Substitution der athyreoten Patienten mit Thyroxin und 2) die Unterdrückung des TSH-abhängigen Wachstums möglicher noch vorhandener Tumorzellen.

Eine suppressive Therapie wird mit Levothyroxin durchgeführt und hat das Ziel, einen TSH-Spiegel von $\leq 0,1$ mU/l (oder gar $< 0,01$ mU/l bei Hochrisikopatienten) mit im hoch-normalen Bereich liegenden FT4-Spiegeln zu erreichen. Nach 3 Monaten sollte eine erste TSH-Messung erfolgen. Später werden die TSH-Spiegel alle 6–12 Monate kontrolliert.

Die Suppressionstherapie ist sicher indiziert bei Patienten mit persistierender Tumoraktivität (radiologisch sichtbar oder bei Thyreoglobulin-positiven Patienten). Bei Patienten mit hohem Risiko, welche eine Remission nach initialer Therapie erreicht haben, wird die Suppressionstherapie für 3–5 Jahre fortgeführt. Bei Patienten mit niedrigem Risiko (Mikrokarzinom oder Stadium I) und bei Patienten, bei denen eine Heilung erzielt wurde, ist das Rezidivrisiko gering ($< 1\%$), und die Levothyroxindosis kann angepasst werden, so dass ein TSH-Spiegel im unteren Normbereich erzielt wird (0,5–1,0 mU/l) [14].

Die wichtigsten Nebenwirkungen einer induzierten subklinischen Hyperthyreose sind kardiale Komplikationen (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und erhöhte kardiovaskuläre Mortalität) sowie eine Verminderung der Knochendichte. Deshalb sollte bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankungen von einer zu aggressiven suppressiven Therapie abgesehen werden. Auch hier gilt es, den Patienten risikogerecht zu behandeln.

Andere Therapieformen wie z.B. die externe Radiotherapie oder die Chemotherapie haben keinen Platz in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit Ausnahme von inoperablen und Radiojod-refraktären Tumoren.

Nachfolgeuntersuchungen

Ein europäischer Konsensus für die Therapie und die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde 2004 erarbeitet und publiziert (Abb. 1 [12]). Er beruht im wesentlichen auf der Messung der Serum-Thyreoglobulin-Spiegel (basal und stimuliert durch TSH), Ultraschall und Radiojod-Szintigraphie.

Neu ist die Verwendung von rhTSH, welches die Stimulation durch endogenes TSH nach sechswöchigem Entzug von Levothyroxin ersetzt. Diese rhTSH-Stimulation erlaubt sowohl eine Messung des Thyreoglobulins (Tg) als auch eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie und

in Spezialfällen sogar eine Radiojod-Therapie [15, 16]. Für die betroffenen Patienten ist die Stimulation mit rhTSH deutlich weniger belastend, und es entstehen keine Arbeitsausfälle. rhTSH ist teuer (Thyrogen®, Genzyme, kostet 1680.55 Franken, Stand September 2007) und wird in der Schweiz als Pflichtleistung der Krankenkassen für zwei Anwendungen übernommen, zurzeit nur für diagnostische (Tg-Stimulation, TBS) und noch nicht für therapeutische Radiojod-Anwendungen.

Eine Bedingung für die Anwendung von rhTSH ist ein sensitiver Thyreoglobulin-Test mit Messung der Rückgewinnung (Problem der Testinterferenz mit Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern), damit eine ausreichende Sensibilität und Spezifität erreicht werden können. Dieser Test wird nicht in allen Labors standardmässig durchgeführt.

Die Sonographie des Halses spielt in der Nachsorge ebenfalls eine wichtige Rolle, da sie in geübten Händen eine hohe Sensibilität für Rezidive, die meist lokal sind (Schilddrüsenloge oder Halslymphknoten), aufweist. Eine FNP muss bei jedem verdächtigen Befund durchgeführt werden und sollte unter Ultraschallkontrolle erfolgen. Theoretisch sollten die meisten Patienten jährlich bis zweijährlich über lange Zeit (>10 Jahre) nachuntersucht werden. Bei Patienten in hohem Alter oder bei Patienten mit sehr geringem Rezidivrisiko macht dies jedoch keinen Sinn, und die

Ultraschalluntersuchung kann auch durch eine Palpation abgelöst werden.

Schlussfolgerungen

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist ein seltener Tumor mit guter Prognose. Die Palpation und Sonographie mit gesteuerter Feinnadelpunktion stellt meist frühzeitig die Diagnose. Therapie der Wahl beim Karzinom über 1,5–2 cm Durchmesser ist die totale Thyroidektomie, meist (risikoabhängig) mit anschliessender ablativer Radiojod-Behandlung. Die suppressive Levothyroxintherapie spielt insbesondere bei hohen Risiken eine wichtige Rolle, muss aber patientengerecht differenziert angewendet werden. In der Folge kann der Patient meist mittels klinischer Untersuchung, Sonographie des Halses und Messung der Thyreoglobulinspiegel nachkontrolliert werden. In Fällen mit höherem Risiko kommt eine rhTSH-stimulierte Thyreoglobulinmessung ggf. mit Ganzkörperszintigraphie in Frage. Allenfalls wird bei sehr hohem Risiko oder bei Metastasen eine weitere Radiojod-Behandlung angeschlossen. Die Betreuung und Nachsorge dieser Patienten erfolgt am besten interdisziplinär in spezialisiert organisierten Zentren unter Einbezug von Chirurgen, Nuklearmedizinern, Pathologen und Endokrinologen.

Literatur

- Schweizerisches Krebsregister, Globocan 2002, www.vskr.ch
- Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Francesci S, Raymond L, Schubert H, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control*. 2003;14(1):13–7.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(5):297–306.
- Triponez F, Simon S, Robert J, Anderegg E, Ussel M, Bouchardy C, et al. Thyroid Cancer: the Geneva experience. *Ann Chir*. 2001;126(10):969–76.
- Boice JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA*. 2006;295:1011–2.
- Gemsenjäger E, Heitz PU, Seifert B, Benedict M, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma. *Swiss Medical Weekly*. 2001;131:157–63.
- Gemsenjäger E, Perren A, Seifert B, Schüller G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *Am Coll Surg*. 2003;197:182–90.
- Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in "cold" thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(1):41–6.
- Papini E, Giuglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colour doppler. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941–6.
- Petite Ch, Meier CA. Nodules thyroïdiens et goitres: le traitement chirurgical. *Schweiz Med Forum*. 2004;4:1090–6.
- Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; Vol14, No4, pp 559–75. London, Baillière Tindall.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787–803.
- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(5):651–9.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737–44.
- Haugen B, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson P, Sherman SI. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3877–85.
- Kloos R, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5047–57.

Korrespondenz:
Dr. med. Katharina Binz
FMH Endokrinologie-Diabetologie
Stockerstrasse 42
CH-8002 Zürich
katharina.binz@bluewin.ch