

Schilddrüsen-Knoten: neue Ergebnisse zur Wertigkeit des Ultraschalls

Jan Krützfeldt

UniversitätsSpital Zürich

Bei bis zu 50% der erwachsenen Bevölkerung liegen Schilddrüsen-Knoten vor. Da der überwiegende Teil dieser Knoten keine klinische Bedeutung hat, ist die Evaluation von Schilddrüsen-Knoten eine grosse diagnostische Herausforderung in der Endokrinologie. Um unnötige Operationen zu vermeiden, ist es wichtig auszuwählen, welche Knoten einer Feinnadelpunktion (FNP) bedürfen. Durch den gezielten Einsatz einer FNP wird das Risiko niedriger, dass eine unklare Zytologie eines benignen Knotens zu einer Operation führt.

Eine Autorengruppe aus San Francisco (University of California) hat dieses Jahr eine Studie veröffentlicht, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, durch geeignete Ultraschallkriterien die Zahl überflüssiger und potenziell schädlicher FNP von Schilddrüsen-Knoten zu reduzieren [1]. Diese Idee ist nicht neu, die Autoren haben aber im Gegensatz zu vorherigen Studien als Referenztest nicht die nach einer Operation erzielte Histologie gewählt, sondern den Abgleich mit einem Krebsregister. Gemäss Einschätzung der Autoren hat die retrospektive Auswertung nach Operationen die Tendenz, die Wertigkeit eines Ultraschallkriteriums zu überschätzen, da die Zahl der Karzinome in den nichtoperierten Schilddrüsen unbekannt bleibt. Wenn nicht alle Patienten dem Referenztest unterzogen werden, wurde hierfür auch der Term «work up bias» oder «partial verification bias» gebraucht [2].

Welche Kriterien weisen auf ein Karzinom hin?

In ihre retrospektiven Case-control-Studie schlossen die Autoren Patienten ein, bei denen innerhalb einer fünfjährigen Studienperiode ein Schilddrüsen-Ultraschall durchgeführt wurde. Insgesamt wurden fast 9000 Patienten ausgewertet. Die Diagnose Schilddrüsen-Karzinom wurde durch einen Vergleich der Kohorte mit dem Krebsregister von Kalifornien gestellt. Das durchschnittliche Follow-up der Ultraschall-Untersuchungen betrug vier Jahre. Bei 105 Patienten (1,2%) wurde ein Schilddrüsen-Karzinom diagnostiziert. Ausgewertet wurden die Sonogramme von 96 Karzinomfällen sowie 369 Sonogramme einer Kontrollgruppe ohne gemeldete Karzinome, die der Fallgruppe in Alter, Geschlecht und Jahr der Sonographie entsprach.

Nur drei Ultraschallkriterien wurden als nützlich hinsichtlich ihres Beitrags zur Prädiktion eines Schilddrüsen-Karzinoms gewertet: 1) Mikrokalzifikationen, 2) eine Grösse über 2 cm sowie 3) eine komplett solide Beschaffenheit des Knotens. Andere im Allgemeinen als nützlich erachtete Ultraschallkriterien wie die Echogenität des

Knotens oder eine bis nach zentral reichende Durchblutung waren zwar ebenfalls signifikant mit dem Vorliegen eines Karzinoms assoziiert, ihr Beitrag zur Vorhersagekraft für ein Karzinom betrug aber insgesamt weniger als 2% zusätzlich detektierte Karzinome.

Wann punktieren?

Um die Wertigkeit der drei Ultraschallkriterien zu veranschaulichen, benutzen die Autoren unter anderem die sogenannte «number needed to biopsy to diagnose a cancer» (NNTB), also die Anzahl von Knoten, die punktiert werden müssen, um ein Karzinom aufzuspüren. Das Vorliegen von Mikrokalzifikationen war das mit Abstand beste Ultraschallkriterium mit einer NNTB von 12. Dieses Kriterium allein wurde allerdings als zu wenig sensitiv beurteilt, da immerhin 62% der Karzinome keine Mikrokalzifikationen aufwiesen.

Die Durchführung einer FNP bei Vorliegen von nur einem der drei Ultraschallkriterien würde die meisten Karzinome aufdecken (Sensitivität von 88%), allerdings stiege die NNTB wieder auf 56. Die Autoren schlagen daher die Durchführung einer FNP vor, wenn mindestens zwei der drei Kriterien vorliegen. Die NNTB wäre dann wieder auf 16 reduziert, bei einer Sensitivität von 52%. Der Verzicht auf eine FNP, falls nicht zwei der drei Kriterien vorliegen, bedeutete in dieser Studie ein Karzinom-Restrisiko von 0,5%. Die Autoren halten dieses Restrisiko für klinisch tragbar und ziehen unter anderem Vergleiche mit anderen Disziplinen, zum Beispiel dem möglichen Verzicht auf weitere Abklärungen einer koronaren Herzerkrankung, wenn das Risiko hierfür kleiner als 0,5% ist. Auch die insgesamt sehr gute Prognose eines Schilddrüsen-Karzinoms wird aufgeführt: Die Überlebensrate nach 20 Jahren beträgt über 97%.

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufschlussreich, da sie die Wertigkeit von Ultraschallkriterien realistischer abbilden scheinen als vorherige Studien. Generell wird bestätigt, dass die Inzidenz von Karzinomen in Strumen klein ist (hier 1,6%). In anderen Studien wurden die Rate von Karzinomen in Schilddrüsen-Knoten mit bis zu 20% angegeben und der positive prädiktive Wert der Mikrokalzifizierung mit 85% bewertet (hier 5,8%).

Braucht es neue Leitlinien?

Die Ergebnisse dieser Studie hinterfragen auch kritisch diejenigen Leitlinien für die Abklärung von Schilddrü-



Jan Krützfeldt

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert

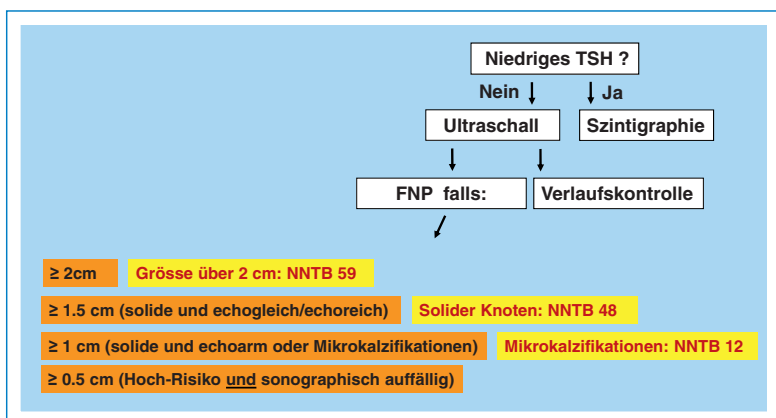



Abbildung 1

Zusammenfassung einiger Aspekte von Leitlinien zur Abklärung von Schilddrüsen-Knoten und die Gegenüberstellung mit der «number needed to biopsy to diagnose a cancer» (NNTB) aus [1].

sen-Knoten, die FNP-Empfehlungen basierend auf Einzelkriterien ausstellen. In meiner Sprechstunde orientiere ich mich an den Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) von 2009 [3]. Im ersten Schritt wird dort bei Vorliegen eines tiefen TSH-Werts zunächst eine Schilddrüsen-Szintigraphie durchgeführt. Bei autonomen Adenomen kann auf eine FNP verzichtet werden, da hier Malignität extrem selten ist. Eine Neuerung im Vergleich zu früheren Leitlinien ist, dass nicht mehr alle Knoten mit einem Durchmesser von über 1 cm punktiert werden sollen. Gemäss Ultraschallkriterien kann eine weitere Unterscheidung vorgenommen werden, ob eine FNP indiziert ist. Generell wird eine FNP empfohlen, wenn der Knoten über 2 cm Durchmesser misst. Eine FNP bei kleineren Durchmessern wird nur dann empfohlen, wenn die Knoten solide und echoarm sind oder Mikrokalzifikationen vorliegen (ab 1 cm) oder solide und echogleich/echoreich sind (ab 1,5 cm). Eine FNP von Knoten mit einem Durchmesser von unter 1 cm wird nur für seltene Situationen empfohlen: wenn eine Hochrisiko-Situation vorliegt (zum Beispiel positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades) und ein auffälliges sonographisches Verhalten (wie das Vorliegen von Mikrokalzifikationen). Die Studie von Smith-Bindman et al. bestätigt mit Knotengrösse, solider Beschaffenheit und Mikrokalzifikation Hauptprädiktoren, die auch in diesen Leitlinien Berücksichtigung finden [1]. Die Autoren argumentieren aber ebenso anschaulich, dass Knotengrösse oder solide Beschaffenheit allein noch keine befriedigenden Kriterien darstellen, da sie eine hohe NNTB aufweisen (Abb. 1 )

Wann ist es sinnvoll, einen Knoten abzuklären?

Hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit müssen die Daten von Smith-Bindman et al. in einer grossen prospektiven Studie überprüft werden. So gibt es auch in dieser Studie einige Fragezeichen. Der Grund für die Durchführung des Ultraschalls ist nicht überliefert, und immerhin wiesen fast die Hälfte der Schilddrüsen ohne Karzinom gar keine Knoten auf. Auch kann der Vergleich mit einem Krebsregister keinen «partial verification bias» ausschliessen, da auch hier für die Kontrollgruppe eine benigne Struma postuliert werden musste, ohne dass ein Referenztest bekannt war.

Eine weitere wichtige Frage wird in dieser Studie nicht beantwortet. Welche Schilddrüsen-Karzinome müssen entdeckt werden und bei welchen ist es wahrscheinlich, dass sie klinisch stumm bleiben? Eine häufig zitierte Studie aus Japan mit 340 Patienten mit einem papillären Schilddrüsen-Karzinom kleiner 1 cm zeigte, dass nur knapp 10% dieser Knoten in einem sechsjährigen Beobachtungszeitraum um mehr als 3 mm wuchsen [4]. Am Anfang der Abklärung von Schilddrüsen-Knoten sollte daher auch die Frage stehen, ob es klinisch sinnvoll ist, beim betreffenden Patienten einem Knoten akribisch nachzugehen. Hierbei sollten das Alter und Ko-Morbiditäten berücksichtigt werden. Bis zu den Ergebnissen von prospektiven Studien wird die Abklärung von Schilddrüsen-Knoten weiterhin eine Reihe von Diskussionsansätzen liefern.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jan Krützfeldt
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[jan.kruetzfeldt\[at\]jusz.ch](mailto:jan.kruetzfeldt[at]jusz.ch)

Literatur

- Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of Thyroid Cancer Based on Thyroid Ultrasound Imaging Characteristics: Results of a Population-Based Study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1788–95.
- Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, Bossuyt PM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999;282:1061–6.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34:28–35.