

Diagnostik und Behandlung

Benigne Schilddrüsenknoten: ein zentrumsspezifischer Ansatz

Schilddrüsenknoten begegnen uns häufig in der alltäglichen Praxis. Eine interdisziplinäre ärztliche Zusammenarbeit sowie klare Algorithmen sind wichtig, um die klinisch relevanten Schilddrüsenknoten zu erkennen und den Betroffenen eine optimale und gezielte Therapie empfehlen zu können.

Dr. med. Nadja Angela Stenz^{a,b}, PD Dr. med. Corinna Wicke^a, Dr. med. Maria del Sol Pérez Lago^{a,c}, PD Dr. med. Matthias Rössle^{a,d}, Prof. Dr. med. Thomas Linder^b, Dr. med. Stefan Fischli^{a,e}

^a Schilddrüsenzentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^b Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^c Radiologie und Nuklearmedizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^d Pathologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^e Endokrinologie und Diabetologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Einteilung und Epidemiologie

Schilddrüsenknoten sind sehr häufig. Ultraschalluntersuchungen in grossen, unselektierten Kollektiven zeigen eine Prävalenz von 30 bis fast 70% [1, 2], wobei steigendes Alter, weibliches Geschlecht und vor allem auch Jodmangel wichtige Risikofaktoren für die Ausbildung von Knoten darstellen. Durch die klinische Untersuchung und Halspalpation lassen sich diese bei 1 bis 5% der Personen in einer Jod-suffizienten Population erkennen [3, 4]. Der restliche Anteil wird oft inzidentell durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Positronenemissionstomografie mit Computertomografie (PET-CT) diagnostiziert, wobei die Rate der mittels CT oder MRT detektierten Knoten bis zu 16% betragen kann [5].

Der Hauptanteil der Schilddrüsenknoten ist benigne und asymptomatisch und bleibt dies auch im weiteren Verlauf der Beobachtung. In der Literatur wird eine Malignitätsrate von 4 bis etwa 6% angegeben [6–8], jedoch ist sie gerade bei jüngeren Personen (unter 20 bis 30 Jahre) deutlich höher und liegt meist über 10 bis 15% [9]. Höhere Prävalenzen von malignen Schilddrüsenknoten weisen auch Personen mit Status nach Bestrahlung im Halsbereich oder mit einer positiven Familienanamnese für Schilddrüsenkarzinome auf.

Schilddrüsenknoten, die zytologisch bestätigt maligne sind oder zytologisch nicht eindeutig als benigne klassifiziert werden können, müssen zur Behandlung respektive zur histologischen Klärung operiert werden. Auch Knoten, die Kompressionssymptome oder eine Hyperthyreose verursachen, sind behand-

lungsbedürftig [3]. Je nach zugrunde liegender Pathologie oder Symptomatik kommen medikamentöse Therapien, Radiojodtherapie (RJT), Thermoablation oder Operation zum Einsatz. Bei rezidivierenden, symptomatischen Schilddrüsenzysten stellt die perkutane Ethanol-Injektion eine einfach durchzuführende und effektive Therapiemöglichkeit dar [10]. In diesem Artikel fokussieren wir uns auf die Behandlung der benignen, soliden Schilddrüsenknoten.

Anamnese, klinische Untersuchung, Labordiagnostik und Bildgebung

Wurde ein Schilddrüsenknoten diagnostiziert, sollte die Abklärung einem klaren Algorithmus folgen (Abb. 1).

Mit der *Anamnese* werden die Symptome einer Funktionsstörung (Hypo- oder Hyperthyreose) sowie möglicherweise bestehende Kompressionssymptome erfragt. Diese können von Rausperzwang, Globusgefühl, Dyspnoe, Schluckschwierigkeiten und Schmerzen bis zu Heiserkeit oder inspiratorischem Stridor reichen. Wichtige Bestandteile des Erstgesprächs sind auch die Familienanamnese (Schilddrüsenerkrankungen, im Besonderen Autoimmunthyreopathien, und Schilddrüsenmalignome), die aktuelle Medikation sowie mögliche Risikofaktoren wie eine frühere Strahlenexposition (Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, z.B. bei Reaktorereignis, bzw. radioonkologische Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich). Die Anamnese soll ebenfalls eine frühere respektive kontinuierliche Jod-Exposition (z.B. Kontrastmitteluntersuchungen, Einnahme von Amiodaron) sowie Medikamente, die den Schilddrüsenmetabolismus beeinflussen (z.B.

Lithium), erfassen, da gewisse Medikamente die Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen können und die Jodexposition die Szintigrafie unmöglich machen kann.

Die *klinische Untersuchung* ist fokussiert auf die Inspektion und Palpation der Schilddrüse und der zervikalen Lymphknoten. Daneben werden auch weitere systemische Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung beachtet. So kann beispielsweise eine endokrine Orbitopathie bereits einen Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung liefern. Auch die Haut- und Nagelbeschaffenheit (Schweisssekretion, trockene Haut, Onycholyse) können Hinweise auf eine Funktionsstörung der Schilddrüse geben.

Bei der *laborchemischen Diagnostik* stellt die Bestimmung des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) die wichtigste und sensitivste Untersuchung zur Erfassung einer primären Schilddrüsendysfunktion dar. Die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone (freies Trijodthyronin [fT3] und freies Thyroxin [fT4]) erfolgt zusätzlich bei auffälligen TSH-Werten und dient der Klassifizierung einer Hypo- oder Hyperthyreose (subklinische bzw. manifeste Funktionsstörung). Bei Verdacht auf eine fokale Autonomie sollte bei erniedrigtem TSH neben fT4 auch immer fT3 bestimmt werden, da bei dieser Entität «isolierte» T3-Hyperthyreosen nicht selten sind [4]. Die Bestimmung der Antikörper kann bei klinischem Verdacht weitere Informationen zur zugrunde liegenden Ursache liefern. So sind erhöhte Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) typisch für den Morbus Basedow und Thyroperoxidase-Antikörper (TPO-AK) sind bei einer Hashimoto-Thyreoiditis und meist auch bei einem Morbus Basedow zu finden. Bei Schild-

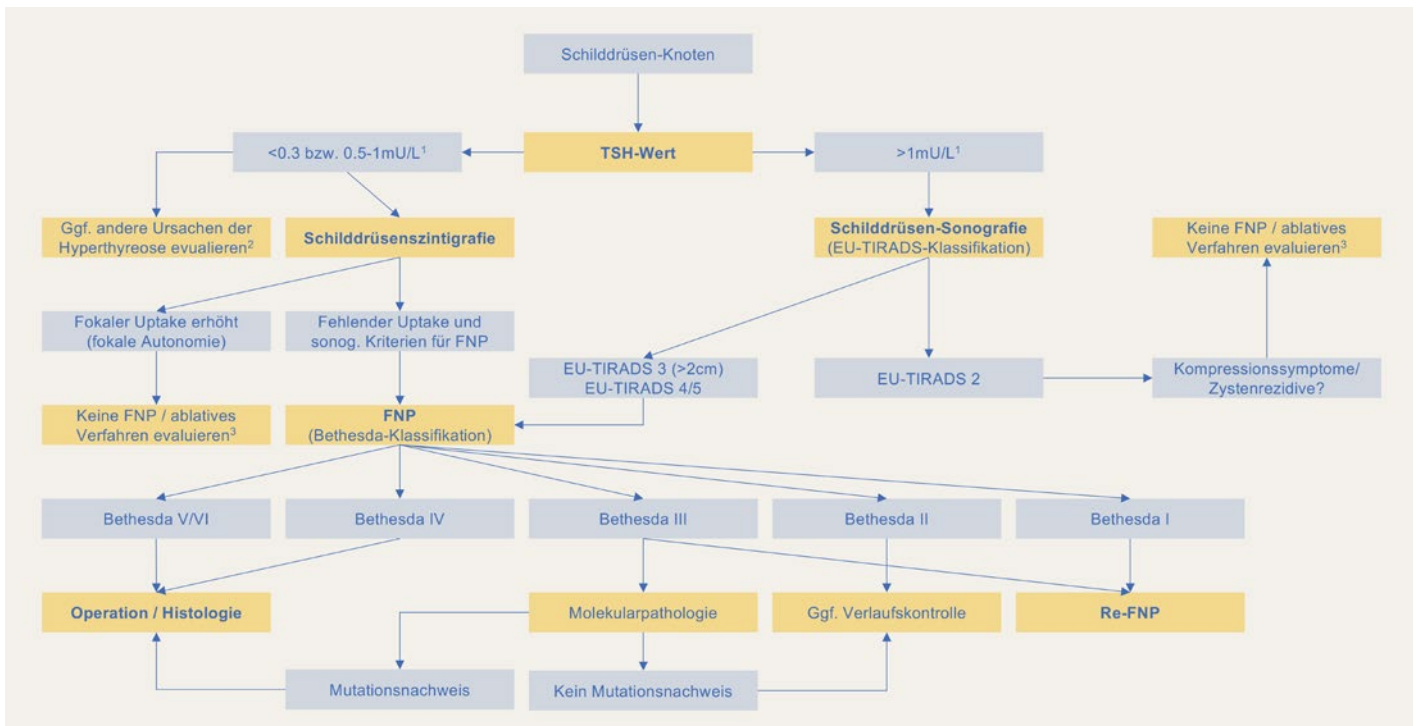


Abbildung 1: Algorithmus der Abklärung von Schilddrüsenknoten im Schilddrüsenzentrum des Luzerner Kantonsspitals.

1: Eine fokale Autonomie kann auch bei (tief-)normalen TSH-Werten vorliegen (vgl. Text).

2: Beispielsweise bei endokriner Orbitopathie oder positiven Anti-TSH-Rezeptor-Antikörpern.

3: Operation, Radiojodablation oder Radiofrequenzablation (vgl. Text).

EU-TIRADS: European Thyroid Imaging Reporting and Data System; FNP: Feinnadelpunktion; sonog.: sonografisch.

drüsenknoten führen wir am Luzerner Kantonsspital standardmässig eine Calcitonin-Messung durch. Das Calcitonin wird durch die parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse produziert und ist ein zuverlässiger Marker für die frühe Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms [3]. Der Calcitonin-Wert wird durch verschiedenste Faktoren beeinflusst [11] und muss immer im Kontext von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichen interpretiert werden. Eine generelle Empfehlung zum allgemeinen «Calcitonin-Screening» bei Schilddrüsenknoten fehlt jedoch in den gängigen Guidelines (unter anderem wegen ungenügender Spezifität und positiv-prädiktivem Wert für die Diagnosestellung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms) [12].

Die routinemässige Bestimmung des Thyreoglobulins wird nicht empfohlen, da durch erhöhte Thyreoglobulin-Spiegel keine Aussage über die Dignität des Schilddrüsenknotens gemacht werden kann [3, 4]. Zum Ausschluss eines synchronen Hyperparathyreoidismus soll insbesondere bei geplanter Operation immer die Bestimmung des Albumin-korrigierten Kalziums erfolgen.

Bei der *sonografischen Untersuchung* der Schilddrüse wird das Schilddrüsenvolumen bestimmt und Parenchymstruktur, Durchblutung, Schilddrüsenknoten und zervikale Lymphknoten beurteilt. Sonomorpho-

logische Kriterien erlauben ein Abschätzen des Malignitätsrisikos. Ein häufig verwendetes Klassifikations-System ist das «European Thyroid Imaging Reporting and Data System» (EU-TIRADS) (Tab. 1) zur Risikostratifizierung der Schilddrüsenknoten [13]. Die Knoten werden nach sonografischen Charakteristika in fünf Risikokategorien eingeteilt. Je nach EU-TIRADS-Kategorie und Grösse der Knoten wird die Indikation zur Feinnadelpunktion (FNP) gestellt.

Bei grosser, retrosternal oder retroklavikulär wachsender Struma kann die Beurteilung der Schilddrüsenlage zu den anliegenden mediastinalen Strukturen mittels Ultraschall erschwert sein. In diesen Fällen ist eine Schnittbildgebung indiziert. Ein CT des Halses und oberen Mediastinums empfehlen wir, mit rekliniertem Kopf, adduzierten Armen und ohne intravenöses Kontrastmittel durchzuführen, um eine allfällige postoperative RJT nicht zu beeinträchtigen und keine Jod-induzierte Hyperthyreose auszulösen. Ist eine genaue Gefässdarstellung notwendig, kann ein MRT mit nicht jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt werden.

Mittels *Schilddrüsenszintigrafie* können hyperfunktionelle Knoten, die eigentlich immer benigne sind, präzise detektiert werden. Diese Knoten benötigen keine zytologische Abklärung. Das ist insofern auch von Bedeu-

tung, da fokale Autonomien nicht selten sonografisch mit Malignität assoziierte Merkmale (z.B. Mikrokalzifikationen, Hypoechoogenität) aufweisen können [14, 15]. Solche fokalen Autonomien oder autonome Adenome können laborchemisch mit einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose, aber auch mit einem (tief-)normalen TSH-Wert einhergehen. Wahrscheinlich sind verschiedene Faktoren dafür verantwortlich, ob eine fokale Autonomie zur Absenkung des TSH-Wertes führt oder ob sie sich mit einer euthyreoten Funktionslage präsentiert: In Jodmangel-Gebieten zeigen 50 bis 70% der Personen mit einer szintigrafisch detektierten Autonomie ein TSH im Normbereich [16, 17]. Die Knotengrösse scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe des TSH-Wertes zu haben. In der Studie von Chami et al. [17] wiesen sämtliche szintigrafisch nachgewiesenen fokalen Autonomien mit einer Grösse unter 2 cm einen TSH-Wert im Referenzbereich auf.

Eine Szintigrafie sollte bei Knoten und Vorliegen von erniedrigten respektive supprimierten TSH-Werten durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine fokale Autonomie beziehungsweise zur weiteren Differenzialdiagnostik bei fraglich punktionswürdigen Schilddrüsenknoten kann eine ergänzende Szintigrafie auch bei (tief-)normalem TSH-Wert (z.B. 0,5 bis 1 mU/l) wertvolle Informationen liefern

Tabelle 1: EU-TIRADS-Kategorien der sonografischen Untersuchung mit Malignitätsrisiko und der Indikation zur Durchführung einer Feinnadelpunktion

EU-TIRADS-Kategorie	Sonografische Merkmale	Malignitätsrisiko	Indikation zur FNP
EU-TIRADS 1: normal	Keine Knoten	Kein Risiko	Keine FNP indiziert
EU-TIRADS 2: benigne	Zyste oder komplett spongiformer Knoten	ca. 0%	Keine FNP indiziert
EU-TIRADS 3: geringes Risiko	Ovaläre, isoechogene oder hyperechogene, scharf abgrenzbare Raumforderung. Keine Malignitätsmerkmale.	2–4%	FNP falls Knoten >2 cm
EU-TIRADS 4: intermediäres Risiko	Ovaläre, leicht hypoechogene, scharf abgrenzbare Raumforderung. Keine Malignitätsmerkmale.	6–17%	FNP falls Knoten >1,5 cm
EU-TIRADS 5: hohes Risiko	Mindestens ein hochverdächtiges Merkmal: • Irreguläre Form • Irreguläre Grenzen • Mikrokalzifikationen • Deutlich hypoechogener Knoten	26–87%	FNP falls Knoten >1 cm

EU-TIRADS: European Thyroid Imaging Reporting and Data System; FNP: Feinnadelpunktion.

Aus [13]: Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225–37. © 2017 European Thyroid Association. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/6/5/ETJ478927.xml>

Tabelle 2: Zytologische Kategorien mit Malignitätsrisiko und empfohlenem Management

Bethesda-Kategorie	Diagnostische Kategorie	Malignitätsrisiko	Thy-Klassifikation	Empfohlenes Management
Bethesda I	Nicht diagnostisch	5–10%	Thy 1	Wiederholung der FNP
	Zysteninhalt ohne Thyreozyten		Thy 1c	
Bethesda II	Gutartig (benigne)	0–3%	Thy 2	Klinisches und sonografisches Follow-up
Bethesda III	Atypien mit unklarer Signifikanz bzw. folliculäre Veränderungen mit unklarer Signifikanz	6–18%	Thy 3a	Wiederholung der FNP, ggf. Molekularpathologie oder Operation
Bethesda IV	Folliculäre Neoplasie bzw. verdächtig auf folliculäre Neoplasie	10–40%	Thy 3f	Operation (ggf. Molekularpathologie)
Bethesda V	Malignitäts-verdächtig	45–60%	Thy 4	Operation
Bethesda VI	Maligne	94–96%	Thy 5	Operation

FNP: Feinnadelpunktion.

Aus [22]: Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. doi.org/10.1089/thy.2017.0500. © 2017 Mary Ann Liebert, Inc. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung. [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0500?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0500?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed).

Aus [23]: Collins J, Rossi ED, Chandra A, Ali SZ. Terminology and nomenclature schemes for reporting thyroid cytopathology: an overview. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32(4):258–63. doi.org/10.1053/j.semdp.2014.12.007. © 2015 Elsevier, Inc. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung. <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentType=S0740257014001142&orderBeanReset=true>

und eine unnötige zytologische Abklärung ersparen (Abb. 1) [18].

Da auch bei euthyreoter Stoffwechsellage weiterhin autonome Areale möglich sind, wird in unserem Zentrum die Schilddrüsenszintigrafie auch zur Qualitätskontrolle nach Radiojodablation und – wie in internationalen Guidelines empfohlen – nach Radiofrequenzablation von Autonomien eingesetzt [16, 19, 20].

Zytologie und Molekularpathologie

Szintigrafisch heisse, hyperfunktionelle Knoten sind in aller Regel gutartige Knoten und bedürfen keiner weiteren zytologischen Abklärung

[4]. Bei allen anderen Knoten empfehlen wir eine FNP, sofern diese gemäss EU-TIRADS punktiert werden sollten. Die FNP ist eine komplikationsarme und aussagekräftige Untersuchung, die Rate an falsch-negativen Befunden ist tief, nimmt aber mit zunehmender Knotengrösse zu [21]. Die zytologischen Resultate sollten anhand eines Klassifikationssystems beurteilt werden, das eine Aussage über das Malignitätsrisiko des Schilddrüsenknotens erlaubt. An unserem Zentrum erfolgt die Klassifikation nach dem Bethesda-System, ein weiteres, weit verbreitetes Klassifikationssystem wurde durch das «Royal College of Patho-

logists» erstellt (Tab. 2) [22, 23]. Obwohl die FNP eine gute Methode zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Knoten darstellt, ist in 10 bis 30% keine ausreichend zuverlässige Dignitätsaussage möglich. In diesen Fällen und insbesondere bei Knoten der Bethesda-Kategorien III und IV gewinnt die molekularpathologische Untersuchung der durch die FNP gewonnenen Thyreozyten zunehmend an Bedeutung. Die bei uns in selektiven Fällen durchgeführte molekularpathologische Testung auf Mutationen in den BRAF-, KRAS-, HRAS- und NRAS-Genen sowie auf das Vorliegen einer CCDC6-RET-(RET/PTC1-),

NCOA4-RET-(RET/PTC3-) oder PAX8/PPARG-Genfusion kann je nach Ergebnis bei der Unterscheidung zwischen papillären (z.B. bei Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation oder einer RET/PTC-Fusion) und follikulären (z.B. bei „RAS-like“-Gensignatur) Neoplasien helfen. Sie besitzt aber insbesondere bei follikulären und onkozytären Läsionen eine ungenügende Sensitivität und Spezifität für die Sicherung der Malignitätsdiagnose [3, 22].

Management benigner Schilddrüsenknoten

Je nach Symptomatik, Hormonlage und Knotengrösse kommen unterschiedliche Therapieoptionen zum Einsatz. Knoten unter 1 cm Durchmesser mit spongiformem oder zystischem Erscheinungsbild bedürfen keiner routinemässigen Verlaufskontrolle. Bei grösseren Knoten mit unauffälligen sonografischen Eigenschaften und benigner Zytologie wird je nach Patienten oder Patientin individuell entschieden, ob und in welchem Intervall Verlaufskontrollen angeboten werden. Kommt es zum Wachstum eines Knotens, was nur selten der Fall ist, oder verändert sich seine Morphologie, kann eine erneute FNP indiziert sein. Wird ein benigner Knoten symptomatisch oder liegt eine nicht medikamentös zu kontrollierende Hyperthyreose aufgrund von heissen Knoten vor, ist eine ablative Therapie indiziert [4, 24]. Bei unifokalen autonomen Knoten ohne Kompressionssymptomatik können mehrere ablative Methoden «gleichberechtigt» in Bezug auf das therapeutische Vorgehen mit den Betroffenen diskutiert werden. An unserem Zentrum werden solche Fragestellungen immer umfassend und interdisziplinär unter Einbezug der entsprechenden Fachspezialistinnen und -spezialisten zusammen mit den Betroffenen diskutiert, um dem Ansatz des «shared decision making» gerecht zu werden.

Chirurgie

Bei Kompressionssymptomen, einer Knotengrösse über 4 cm, funktionell inaktiven Knoten mit szintigrafisch fehlendem Uptake, zytologisch gesicherter oder nicht mit genügender Sicherheit ausgeschlossener Malignität sowie bei Knoten mit retrosternaler Ausdehnung ist die chirurgische Therapie die Methode der Wahl. Bei hyperfunktionellen Schilddrüsenknoten ist sie eine der Therapiealternativen. Die Operationsindikation wird für jeden Schilddrüsenlappen seitengetrengt gestellt. Bei beidseitiger Pathologie, bei der es der Entfernung der gesamten Schilddrüse bedarf, wird während der Operation mit der befunddominanten Seite begonnen. Das Operationsziel ist die dauerhafte Entfernung und Therapie der zugrunde liegenden Schilddrüsenkrankung. Bei

weit nach retrosternal reichenden Pathologien ist die Entfernung eines Schilddrüsenlappens oder der gesamten Schilddrüse teilweise nur in Kombination mit einer Sternotomie möglich.

Hauptkomplikationen einer Operation sind Nachblutungen mit einer berichteten Inzidenz von 0,7 bis 1,5%, eine vorübergehende bzw. dauerhafte Beeinträchtigung der Stimmlippenfunktion durch Schädigung des Stimmbandnerven in 0,5 bis 10% der Fälle und eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen bei 0 bis 5% der Operierten – wobei diese meist passager ist und nur in 0 bis 3% der Fälle zu einem permanenten Hypoparathyreoidismus führt. In sehr seltenen Fällen kann es auch zum Wundinfekt kommen. Wenig erfahrene Operateure und Operateurinnen und geringe diesbezügliche OP-Fallzahlen der Einrichtung sind Risikofaktoren für postoperative Komplikationen [25–27]. Unser Zentrum erfasst sämtliche endokrin-chirurgischen Operationen in EUROCRINE, einem europäischen Qualitätsregister zur Dokumentation der Eingriffe und deren Outcomes [28]. Durch die Verwendung einer Lupe bei der Operation, die schonende Darstellung des Nervus laryngeus recurrens, die Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings sowie den Erhalt der Nebenschilddrüsen an ihren Gefässstielen kann das postoperative Komplikationsrisiko vermindert werden [29]. Eine engmaschige stationäre Überwachung postoperativ hilft, eine mögliche Nachblutung rasch und sicher zu erkennen und zu behandeln.

Bei Thyreoidektomie, also nach Entfernung der gesamten Schilddrüse, ist postoperativ eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution obligat. Nach einer Hemithyreoidektomie benötigen rund 25 bis 43% der Betroffenen eine Levothyroxin-Substitution [30, 31].

Thermoablation – Radiofrequenzablation

Eine neuere Therapiemöglichkeit von heissen Knoten oder zytologisch benignen, funktionell inaktiven symptomatischen Schilddrüsenknoten

ist die Thermoablation respektive Radiofrequenzablation (RFA). Diese Methode ist wenig invasiv und trägt organerhaltend das hyperfunktionelle Gewebe oder einen Schilddrüsenknoten selektiv ab.

Im Schilddrüsenzentrum erfolgt die RFA als ambulante Behandlung unter sterilen Bedingungen und unter kontinuierlichem Kreislaufmonitoring. Präinterventionell erhalten alle zu Behandelnden – genau wie beim chirurgischen Eingriff – eine Stimmbandkontrolle durch die Phoniatrie. Bei der Intervention werden zunächst unter sonografischer Kontrolle eine Lokalanästhesie und eine Hydrodissektion durchgeführt, wodurch sich der betreffende Knoten gut von der Umgebung ablösen lässt und wichtige Strukturen in der Umgebung geschützt werden (Abb. 2). Danach wird die Radiofrequenzsonde ultraschallgesteuert über den sogenannten trans-isthmischen Zugang im Schilddrüsenknoten platziert und die RFA gestartet (Abb. 2). Durch den Fluss der Radiowellen kommt es im Bereich der Sondenspitze zur lokalen Temperaturerhöhung auf 50° C bis 100° C, was eine Koagulations- und thermale Nekrose bewirkt [32]. Die Stimmbandfunktion der Behandelten wird postinterventionell erneut phoniatisch kontrolliert und dokumentiert. Danach werden die Betroffenen in regelmässigen Abständen klinisch, laborchemisch, sonografisch und gegebenenfalls mittels Szintigrafie verlaufskontrolliert, um den Interventionserfolg zu dokumentieren.

In Studien konnte eine Volumenreduktion von durchschnittlich 65 bis 85% nach erfolgreicher RFA gezeigt werden [32–35]. Die Auswertung der Volumenveränderung von Schilddrüsenknoten, die mittels RFA am Luzerner Kantonsspital therapiert wurden, ergab eine Volumenreduktion von 60% nach drei Monaten und von 82% nach 20 Monaten (unpublizierte Daten). Postinterventionell zeigt sich eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion bei autonomen Knoten in 21 bis 87% der Fälle [36]. Die Rate an postinterventionellen Hypo-

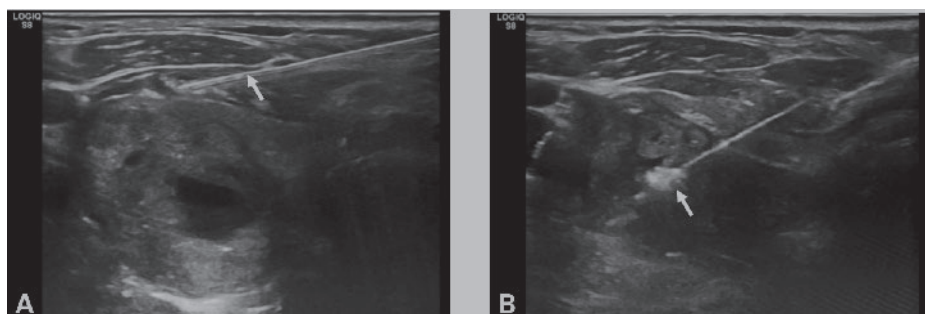


Abbildung 2: Ablauf der Radiofrequenzablation (RFA) in der Sonografie. Lokalisation der Nadel (Pfeil) mit Lokalanästhesie und Hydrodissektion (A). RFA-Nadel mit Koagulation im Zentrum des Knotens (Pfeil) (B).

RFA: Radiofrequenzablation.

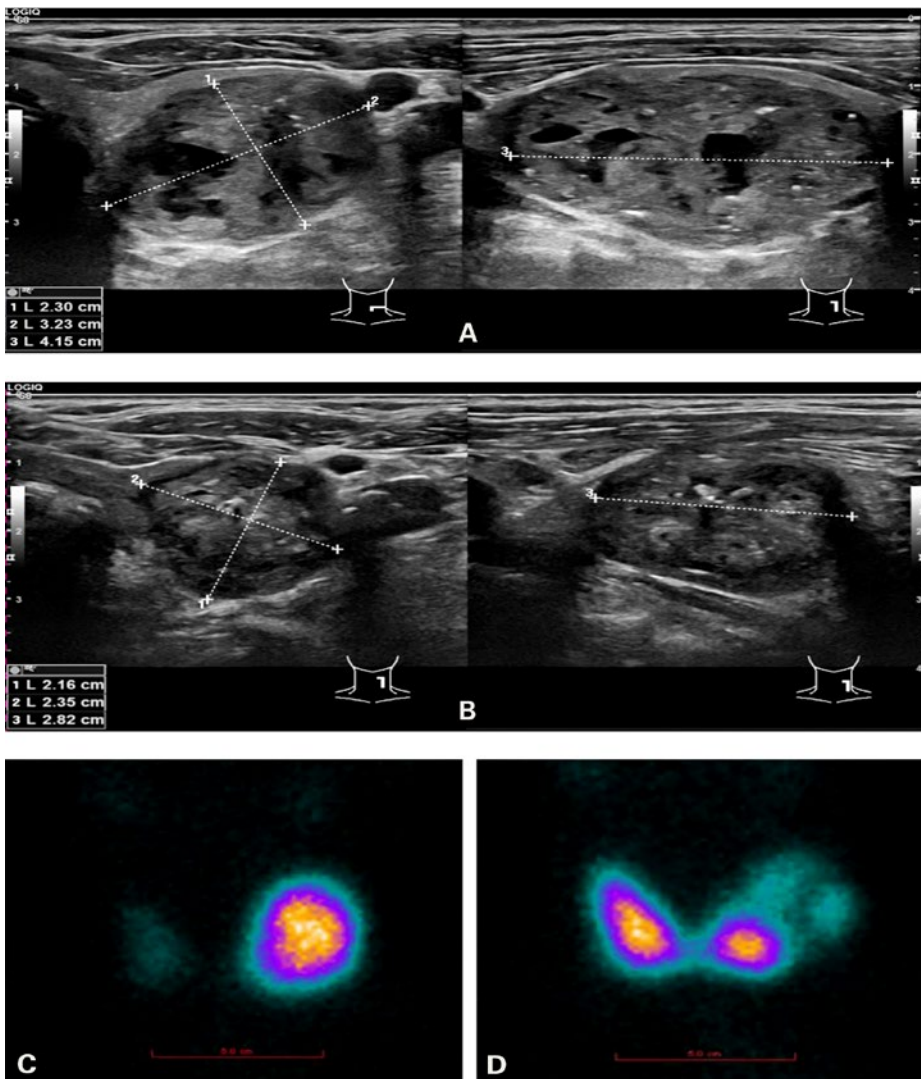


Abbildung 3: 72-jähriger Patient mit Struma nodosa und fokaler Autonomie. Sonografie (A, B) und Szintigrafie (C, D). Sonografisch Struma uninodosa links vor RFA (A) und nach RFA (B). Szintigrafisch autonomes Adenom links mit kompletter Suppression des übrigen Schilddrüsenparenchyms vor RFA (C) und rückläufige Autonomie links sowie rückläufige Suppression des übrigen Schilddrüsenparenchyms nach RFA (D).

RFA: Radiofrequenzablation.

thyreosen fällt sehr gering aus [10, 35]. In unserer Kohorte konnte bei 87% der Abladierten eine Normalisierung der Stoffwechsellage erreicht werden, substitutionsbedürftige Hypothyreosen traten bisher nicht auf (unpublizierte Daten).

Die RFA ist zudem eine sichere und komplikationsarme Methode. So zeigte sich in einer Metaanalyse von 2017 [35] eine Komplikationsrate von 2,1% bei benignen Knoten, wobei zwischen Major- und Minor-Komplikationen unterschieden wurde. Die häufigste Major-Komplikation stellten Stimmveränderungen durch Schädigung des Nervus laryngeus recurrens oder des Nervus vagus dar, wobei diese meist nur passager waren. Weitere Major-Komplikationen waren die Knotenruptur, eine permanente Hypothyreose und die Verletzung des Plexus brachialis. Schmerzen, Hämatome, Übelkeit, Hautverbrennungen und eine vor-

übergehende Thyreoiditis wurden zu den Minor-Komplikationen gezählt. Lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Verletzung der Trachea oder des Ösophagus durch die RFA wurden bisher nicht beschrieben. Wichtige Faktoren sind auch hier die Erfahrung des Behandlers respektive der Behandlerin sowie die genaue Kenntnis der Halsanatomie [19, 35].

Fallvignette

Ein 72-jähriger Patient wurde aufgrund einer Struma nodosa abgeklärt. Sonografisch zeigte sich ein über 4 cm grosser Knoten links (Abb. 3). Laborchemisch fiel eine isolierte T₃-Hyperthyreose auf. Szintigrafisch wurde die dominante Läsion links als fokale Autonomie identifiziert. Der Patient entschied sich nach Aufklärung über die verschiedenen Therapieverfahren für eine RFA, die komplikationslos erfolgte. Bereits vier Wochen nach der Inter-

vention konnte die rückläufige Autonomie mit Aufhebung der Suppression des Gewebes der kontralateralen Seite szintigrafisch dokumentiert werden. Das TSH war zu diesem Zeitpunkt bereits normalisiert. In der Folge blieb die Schilddrüsenfunktion euthyreot und sonografisch konnte nach vier Monaten eine deutliche Grössenregredienz gezeigt werden (Abb. 3). Knapp ein Jahr postinterventionell konnte eine Volumenreduktion von 75% bei weiterhin normaler – nicht substituierter – Schilddrüsenfunktion dokumentiert werden.

Radiojodtherapie

Hyperfunktionelle Schilddrüsenknoten oder Autonomien werden seit Jahrzehnten effizient und nebenwirkungsarm mit radioaktivem Jod (J131) behandelt. Das oral als Kapsel verabreichte Radionuklid wird von den kranken Schilddrüsenzellen aufgenommen und gespeichert. Durch den radioaktiven Zerfall entsteht β -Strahlung, die bei einer mittleren Reichweite von 0,5 mm die krankhaften Zellen langsam zerstört, ohne das übrige Gewebe zu beschädigen. Ziel ist es, die hyperfunktionellen Areale oder Knoten unter Beibehaltung der Schilddrüsenfunktion zu eliminieren. In der Regel ist eine euthyreote Stoffwechsellage in drei bis vier Monaten nach der RJT erreicht. In etwa 10% der Fälle kommt es zu einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose, und in wenigen Fällen muss die Therapie wiederholt werden.

Als Nebenwirkungen können leichte Halschmerzen oder eine leichte Schwellung der Schilddrüse auftreten. Fünf bis zehn Tage nach Kapselgabe kommt es durch die Zerstörung der Thyrozyten mit Freisetzung der Hormone zu einer transitorischen Hyperthyreose, die in manchen Fällen einer thyreostatischen Therapie bedarf. Absolute Kontraindikationen für die RJT sind Schwangerschaft und Stillzeit. Auch wird empfohlen, in den sechs Monaten nach der RJT keine Kinder zu zeugen [37, 38].

Korrespondenz

Dr. med. Stefan Fischli
Endokrinologie/Diabetologie
Schilddrüsenzentrum
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
stefan.fischli[at]luks.ch

Verdankung

Die Autorinnen und Autoren danken Herrn Dr. med. Roger Weber, FMH Innere Medizin, Luzern, für die kritische Durchsicht des Artikels und Frau Dr. med. Andrea Zander, Radiologie und Nuklearmedizin, Luzerner Kantonsspital, für die Bereitstellung der Bilder.



Dr. med. Nadja Angela Stenz
Schilddrüsenzentrum, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Das Wichtigste für die Praxis

- Schilddrüsenknoten sind häufig, und ein Grossteil der diagnostizierten Knoten ist benign.
- Bevor Spezialuntersuchungen angeordnet werden, ist – nebst einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung des Halses – die laborchemische Bestimmung von TSH, fT3, fT4, TRAK und TPO-AK wichtig, die bereits in der hausärztlichen Praxis veranlasst werden kann.
- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit hinsichtlich Abklärung und Therapie von Schilddrüsenknoten anhand eines klaren Algorithmus ist essenziell für einen guten Behandlungserfolg.
- Je nach Knotengrösse und -anzahl sowie Hormonlage und zugrunde liegender Schilddrüsenpathologie stehen für die Behandlung die regelmässige Verlaufskontrolle, eine medikamentöse Therapie, eine Operation, die Radiojodtherapie oder neuere Techniken, wie die Radiofrequenzablation, zur Auswahl.

Disclosure Statement

CW hat angegeben, von FOMF ein Referentenhonorar für eine Ärzterfortbildung zum Thema «Interdisziplinäre Abklärung von Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen-erkrankungen» erhalten zu haben. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

1 Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706.

2 Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid.* 2004;14(11):926–32.

3 Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914–24.

4 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.

5 Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(8):1423–8.

6 Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328(8):553–9.

7 Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226–31.

8 Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med.* 1984;144(3):474–6.

9 Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434–40.

10 Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020;9(4):172–85.

11 Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (São Paulo).* 2009;64(7):699–706.

12 Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drosten R, Vierhapper H, Bieglmayer C, et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):243–53.

13 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225–37.

14 Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007;17(3):223–8.

15 Dirikoc A, Polat SB, Kandemir Z, Aydın C, Ozdemir D, Dellal FD, et al. Comparison of ultrasonography features and malignancy rate of toxic and nontoxic autonomous nodules: a preliminary study. *Ann Nucl Med.* 2015;29(10):883–9.

16 Treglia G, Trimboli P, Verburg FA, Luster M, Giovannella L. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(7):739–44.

17 Chami R, Moreno-Reyes R, Corvilain B. TSH measurement is not an appropriate screening test for autonomous functioning thyroid nodules: a retrospective study of 368 patients. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):593–9.

18 Moreno-Reyes R, Kyrilli A, Lytrivi M, Bourmorck C, Chami R, Corvilain B. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? *F1000 Res.* 2016;5:5.

19 Kim JH, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2018;19(4):632–55.

20 Dobnig H, Zechmann W, Hermann M, Lehner M, Heute D, Mirzaei S, et al. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: “Good Clinical Practice Recommendations” for Austria: An interdisciplinary statement from the following professional associations: Austrian Thyroid Association (ÖSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (ÖGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH). *Wien Med Wochenschr.* 2020;170(1–2):6–14.

21 Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg.* 2009;144(7):649–55.

22 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6.

23 Collins J, Rossi ED, Chandra A, Ali SZ. Terminology and nomenclature schemes for reporting thyroid cytopathology: an overview. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32(4):258–63.

24 Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Merlingolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313(9):926–35.

25 Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H, Fahlenbrach C, Steinmüller T, Simon D, et al. Case volume and complications after thyroid gland surgery in Germany: an analysis of routine data from 48,387 AOK patients. *Chirurg.* 2021;92(1):40–8.

26 Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H, Fahlenbrach C, Paschke R, Steinmüller T, et al. Complications after thyroid gland operations in Germany: A routine data analysis of 66,902 AOK patients. *Chirurg.* 2017;88(1):50–7.

27 Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg* 2020;271(3):e21–e93.

28 eurocrine.eu [Internet]. Wien: Eurocrine [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://eurocrine.eu/>.

29 Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H. An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(S2 Suppl 2):S447–52.

30 Elmas F, Lauber F, Linder T, Müller W. Hypothyreosis after Hemithyroidectomy – surprisingly frequent complication in aftercare. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(1):24–9.

31 Ahn D, Lee GJ, Sohn JH. Levothyroxine Supplementation Following Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Characteristics. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4405–13.

32 Muhammad H, Santhanam P, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine.* 2021;72(3):619–32.

33 Deandrea M, Trimboli P, Garino F, Mormile A, Magliona G, Ramunni MJ, et al. Long-Term Efficacy of a Single Session of RFA for Benign Thyroid Nodules: A Longitudinal 5-Year Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3751–6.

34 Lee GM, You JY, Kim HY, Chai YJ, Kim HK, Dionigi G, et al. Successful radiofrequency ablation strategies for benign thyroid nodules. *Endocrine.* 2019;64(2):316–21.

35 Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(8):920–30.

36 Cesareo R, Palermo A, Benvenuto D, Cella E, Pasqualini V, Bernardi S, et al. Efficacy of radiofrequency ablation in autonomously functioning thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(1):37–44.

37 Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2021;62(3):304–12.

38 Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Fiore E, Falcetta P, Montanelli L, et al. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 2: Nodular Goiter, Hypothyroidism, and Subacute Thyroiditis. *J Nucl Med.* 2021;62(7):886–95.