

- ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie
(Darstellung nicht radioiodspeichernder Tumortypen)
- Stufenkatheterisierung mit Calcitoninbestimmung
(in Einzelfällen zur Lokisationsdiagnostik bei metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom)

1.6.5 Diagnose

Die diagnostische Herausforderung bei Schilddrüsentumoren besteht darin, das *seltene Malignom* von den sehr häufigen gutartigen Läsionen zu differenzieren. Ein mehr oder weniger großer Knoten lässt sich im Rahmen einer körperlichen Untersuchung oder einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse *bei jedem 5. Patienten in Deutschland* (200:1000) nachweisen. Demgegenüber liegt das Lebenszeitrisiko für ein Schilddrüsenkarzinom bei 3:1000.

Anamnestische Angaben und der körperliche Untersuchungsbefund sind wichtig, jedoch im Frühstadium meist nicht weiterführend. Die klinische Verdachtsdiagnose eines Schilddrüsenmalignoms wird aufgrund einer bekannten *Familienanamnese* (nur beim medullären Schilddrüsenkarzinom), eines Neuauftretens eines Schilddrüsenknotens in *jungem oder hohem Alter*, eines *klinisch suspekten*, rasch wachsenden derben Knotens im Halsbereich (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom), der *Wachstumstendenz* eines vorbekannten Schilddrüsenknotens, des *Tastbefunds* eines derben, schmerzhaften oder wenig verschieblichen Knotens, *vergrößerter Halslymphknoten* oder einer auffälligen *Heiserkeit* infolge Infiltration des N. recurrens zu stellen sein.

benigne und maligne Knoten

klinische Verdachtsmomente

Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (nach UICC; Tab. 26):

- T1 < 2 cm
- T2 2–4 cm
- T3 > 4 cm
- T4 invasives Karzinom oder anaplastisches Karzinom

TNM-Einteilung

Beachte: Die TNM-Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome wurde im Jahre 2002 geändert (s. Tab. 26).

Die risikoorientierte Stadieneinteilung der UICC zeigt Tabelle 27.

Die *Sonographie* kann eine *Schilddrüsenzyste* von einem soliden Knoten abgrenzen. Das sonographische Kriterium der *Echoarmut* des Knotens und die szintigraphische Beurteilung seines *Speicherungsverhaltens* (kalter Knoten) erlauben eine Präselektion bei ansonsten sehr geringer Wahrscheinlichkeit eines Malignoms. Die Spezifität der Methoden zum Nachweis eines malignen Tumors ist jedoch gering. Lediglich eine unscharfe Abgrenzbarkeit, der Nachweis von vergrößerten Halslymphknoten, eine starke Binnenvascularisation bei nicht speicherndem Knoten oder der Befund einer oder mehrerer *grobshollig verkalkter*, echoarmer Knoten (medulläres Schilddrü-

Stellenwert des Ultraschalls und der Szintigraphie

Tabelle 26 TNM-Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms (neue versus alte Einteilung der UICC)

TNM 2002 (UICC, 6. Auflage)		TNM 1997 (UICC, 5. Auflage)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor	T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	T1	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	T2	Tumor > 1 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichteilgewebe)	T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens	T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis		
T4	alle undifferenzierten/anaplastischen Karzinome werden als T4 klassifiziert.		
m	multifokale Tumoren, gleich welcher Histologie, wobei die höchste T-Kategorie die Klassifikation bestimmt	a/b	jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in: a) solitärer Tumor b) multifokaler Tumor (Der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend.)
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen	N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen	N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphi-Lymphknoten)	N1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten	N1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten
pN0	selektive Lymphknotendisektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.	pN0	selektive Neck-Dissektion und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar	MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen

Tabelle 27 Risikostadieneinteilung (nach UICC)

Papilläre oder folliculäre Schilddrüsenkarzinome		
	Alter unter 45 J.	Alter über 45 J.
Stadium I	TX-T4, NX-N1b, M0	T1, N0, M0
Stadium II	TX-T4, NX-N1b, M1	T2-T3, N0, M0
Stadium III		T4, N0, M0
Stadium IV		TX-T4, N1, M0 TX-T4, NX-N1b, M1
Medulläre Schilddrüsenkarzinome		
Stadium I	T1, N0, M0	
Stadium II	T2-T4, N0, M0	
Stadium III	TX-T4, NX-N1b, M0	
Stadium IV	TX-T4, NX-N1b, M1	
Anaplastische Schilddrüsenkarzinome		
	alle Fälle Stadium IV	
Histopathologische Stadieneinteilung		
GX	keine Stadieneinteilung möglich	
G1	gut differenziert	
G2	mäßig differenziert	
G3	schlecht differenziert	
G4	undifferenziert	

senkarzinom) ergeben einen hohen Malignomverdacht. Eine sonographisch dokumentierte Größenabnahme des Knotens unter medikamentöser Therapie kann ein Schilddrüsenkarzinom nicht sicher ausschließen.

Tabelle 28 fasst die sonographischen Kriterien, die zur Dignitätsbeurteilung herangezogen werden, noch einmal zusammen. Es sei ausdrücklich betont, dass sich dadurch Anhaltspunkte ergeben, jedoch keine sichere Aussage treffen lässt.

sonographische Malignitätskriterien

Tabelle 28 Sonographische Kriterien zur Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten

Kriterium	benigner Knoten	maligner Knoten
Rand	scharf, abgrenzbar	unscharf, schlecht abgrenzbar
Form	regulär	unregelmäßig konfiguriert
Echostruktur	reine Zyste	solider Knoten solide und zystische Anteile
Echogenität	echoreich oder echonormal	echoarm oder echokomplex
Verkalkung	keine	Mikro-, Makroverkalkungen
Randsaum	Halozeichen	kein Halo
Durchblutung	geringe Vaskularisation alleinige Randvaskularisation	Hypervaskularisation im Rand- und Binnenbereich
Zervikale Lymphknoten	keine, < 5 mm, oval, Vaskularisation: Zentralgefäß	vergrößert, > 1 cm, rundlich, kein Zentralgefäß

Zytologie

Eine entscheidende Bedeutung zur Dignitätsbeurteilung kommt der sonographisch kontrollierten *Feinnadelpunktion* des Knotens mit Gewinnung einer Aspirationszytologie zu. Der Einsatz der nebenwirkungsarmen Methode wird prinzipiell bei allen *echoarmen, kalten Schilddrüsenknoten* ab einer Größe von 1 cm empfohlen. Bei kleineren Läsionen erscheint zunächst eine sonographische *Verlaufsbeobachtung* nach 3 bis 6 und 12 Monaten und bei Befundkonstanz in jährlichen Abständen ausreichend, zumal die Prognose eines kleinen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durch die Zeitverzögerung von einem halben Jahr nicht verschlechtert wird. Bei Nachweis eines szintigraphisch *heißen Knotens* (unifokaler Autonomie) besteht ein sehr geringes Malignomrisiko und eine Feinnadelpunktion wird nur bei zusätzlichen Verdachtsmomenten notwendig sein. Wichtig ist eine *Korrelation* des sonographischen und szintigraphischen Befundes, da nicht selten kalte Knoten in enger Nachbarschaft zu einer fokalen Autonomie vorkommen.

Abbildung 31 fasst das diagnostische Vorgehen bei *Schilddrüsenknoten* zusammen.

okkulte Karzinome

Klinisch inapparente, hochdifferenzierte papilläre *Mikrokarzinome* scheinen ein relativ häufiger Befund zu sein. Viele der inapparenten hochdifferenzierten und langsam wachsenden Karzinome nehmen dabei einen günstigen Verlauf und verursachen zu Lebzeiten keine weiteren Probleme. Dies erklärt die weitaus höhere Schilddrüsenkarzinomrate aus Obduktionsbefunden im Vergleich zur Erkrankungsstatistik der Häufigkeit des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Der Anteil der klinisch relevanten Karzinome wird auf nur 5 % geschätzt.

intraoperativer Zufallsbefund

Die Diagnose eines *asymptomatischen Schilddrüsenkarzinoms* wird oft als pathohistologische Zufallsdiagnose im Rahmen einer Schilddrüsenoperation aus anderem Anlass gestellt. Während die zytologische und histologische Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms keine Schwierigkeiten bereitet, ist die Unterscheidung eines gekapselten *follikulären Schilddrüsenkarzinoms* von einem benignen follikulären Adenom, die auch unter dem Sammelbegriff der *follikulären Neoplasie* zusammengefasst werden, zytologisch nicht möglich und selbst histologisch schwierig (s. Tab. 29). Die Diagnose follikuläres Schilddrüsenkarzinom ist nur durch den Nachweis eines Kapsel- oder Gefäßeinbruchs und nicht anhand der Zellmorphologie zu stellen. Diese Tatsache schränkt auch die diagnostische Aussagekraft eines intraoperativen Schnellschnittes ein.

Histologie und Schnellschnitt

Lymphknoten als Primärmanifestation

Wichtig ist es, die Primärmanifestation eines Schilddrüsenkarzinoms mit zervikalen *Lymphknoten* ohne erkennbaren pathologischen Schilddrüsenbefund zu kennen. Von Seiten des Pathologen kann bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen die Zuordnung zu einem Schilddrüsenkarzinoms durch *immunhistochemischen* Nachweis von Thyreoglobulin oder Calcitonin getroffen werden.

Tumormarker

Die *Bestimmung von Tumormarkern* (Thyreoglobulin, Calcitonin) ist diagnostisch differenziert einzusetzen.

Thyreoglobulin

Zur Verlaufskontrolle und Früherkennung eines *Tumorrezidivs* ist die Bestimmung von *Thyreoglobulin* bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach vorhergehender Thyreoidektomie hervorragend geeignet. In der Pri-

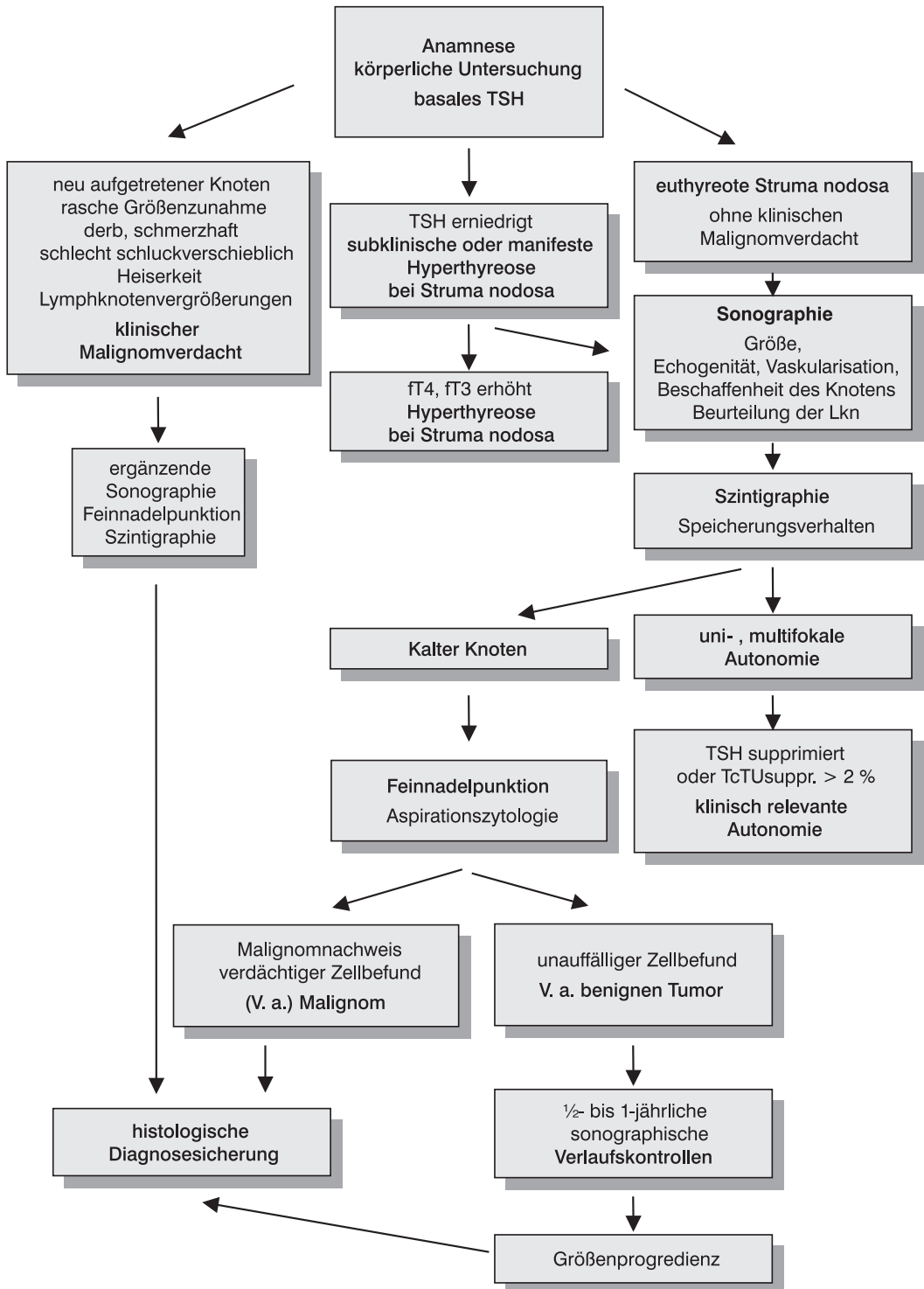


Abb. 31 Diagnostisches Vorgehen bei Schilddrüsenknoten

Tabelle 29 Pathohistologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome		
Papillär	50–80 % (bei Iodmangel seltener)	multilokuläre Verteilung, lympho- gene Ausbreitung 50 % Lkn-Befall bei Diagnose- stellung
Follikulär	20–40 % (bei Iodmangel häufiger)	abgekapselt (DD Adenom schwie- rig) – invasiv Sonderfall: onkozytär (Hürthle- Zellkarzinom) hämatogene Aussaat (Knochen, Lunge, Leber, Gehirn)
Medullär	4–10 %	(davon 25 % familiär) von C-Zellen ausgehend, multifokal, Lkn-Befall Diarrhöen (bei stark erhöhtem Calcitonin)
<i>Hoher Malignitätsgrad</i>		
Anaplastisch	ca. 2 %	rasche Progression

märdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms ist dieser Marker jedoch wenig hilfreich, mit Ausnahme eines bereits metastasierten Tumors mit starker Markererhöhung, wie sie bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen nicht mehr vorkommt.

Calcitonin

Die Primärdiagnostik und Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms kann sich auf die Bestimmung des *Calcitonins* als sensitiven und spezifischen Marker stützen. Sie wird bei erhöhtem Verdacht auf das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (positive Familienanamnese, Nachweis eines verkalkten, echoarmen Schilddrüsenknotens oder multipler echoarmer Läsionen) und bei Vorliegen einer multiplen endokrinen Neoplasie empfohlen.

Das *Calcitonin-Screening* aller Schilddrüsenknoten lässt den Nachweis nur eines medullären Schilddrüsenkarzinoms auf 1000 untersuchte Patienten mit einem Schilddrüsenknoten erwarten. Der Einsatz wird trotz der damit verbundenen hohen Kosten von jüngsten Leitlinien empfohlen.

Gentest

Ein *Gentest* (s. Abschn. 1.6.4.3, S. 126) steht bisher nur in der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung. Durch die genetische Untersuchung der aus dem peripheren Blut gewonnenen DNA des Patienten auf Mutationen im RET-Protoonkogen gelingt die Differenzierung einer *hereditären* (ca. 25 %) von einer sporadischen Form eines medullärem Schilddrüsenkarzinoms. Die genetische Untersuchung ermöglicht eine *Frühdiagnose* der Erkrankung bei Familienangehörigen von Patienten mit diesem Tumortyp mit der therapeutischen Option der Verhinderung oder Heilung des Malignoms durch eine frühzeitige, *präventive* Thyreoidektomie bereits im Kindesalter.

MEN-Syndrom

Zu beachten ist auch die präoperativ notwendige Diagnose und ggf. Therapie weiterer Manifestationen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ II (Phäochromozytom, Hyperparathyroidismus).

Abgesehen von dem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom und der multiplen endokrinen Neoplasie Typ II finden sich weitere seltene familiäre Schilddrüsenkarzinome bei multipler endokriner Neoplasie Typ I, M. Hirschsprung, familiärer Polyposis, Gardner-Syndrom, Cowden-Syndrom, Carney-Syndrom und als familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom.

familiäre Karzinome

1.6.6 Differenzialdiagnose

Schilddrüsenknoten sind von *anderen Tumoren* im Halsbereich (z. B. bronchiogener Halszyste, infiltrierendem Ösophaguskarzinom) abzugrenzen. Die Sonographie erlaubt eine gute Darstellung der anatomischen Beziehungen.

Differenzialdiagnose Schilddrüsenkarzinom, Entzündung, Riedel-Struma, Metastasen, anderer Tumor

Metastasen anderer Tumoren in die Schilddrüse sind selten und können durch Feinnadelpunktion als nicht thyreoidalen Ursprungs abgegrenzt werden.

Eine *Thyreoiditis* kann aufgrund der raschen Entstehung eines schmerzhaften derben Knotens einen Malignomverdacht erwecken. Klinisch unterscheidet sie sich durch einen wechselnden, ausstrahlenden Schmerzcharakter, eine wandernde Lokalisation der Knoten und starke allgemeine Entzündungszeichen (BKS-Erhöhung). Die Diagnose der Thyreoiditis kann zytologisch durch Nachweis von Riesenzellen erhärtet werden.

Akut aufgetretene *schmerzhafte Schilddrüsenknoten* können Ausdruck einer spontanen Einblutung in den Schilddrüsenknoten sein. Lokalschmerzen nach einem Trauma sind anamnestisch zuzuordnen und sonographisch weiter einzugrenzen.

Auch die sehr derbe fibrös-invasive Riedel-Struma ist in die Differenzialdiagnose eines Malignoms einzubeziehen (s. Kap. 1.5 Thyreoiditis, Abschn. 1.5.6, S. 117). Sie geht teilweise mit einer Hypothyreose einher und tritt in Assoziation mit einem Morbus Ormond auf.

1.6.7 Therapie

1.6.7.1 Therapie des Schilddrüsenknotens

Die konservative Therapie eines Schilddrüsenknotens ist im Allgemeinen wenig Erfolg versprechend. Dennoch muss bei weitem nicht jeder Knoten chirurgisch entfernt werden. Kriterien, die eine operative Entfernung rechtfertigen, sind durch den Knoten hervorgerufene lokale Beschwerden und ein Malignomverdacht. Wichtig ist auch, soweit nicht aufgrund einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose kontraindiziert, der Ausgleich eines Iodmangels als *präventive* Langzeitmaßnahme zur Verhütung der Entstehung weiterer Knoten.

konservative oder operative Behandlung

- Kleines (< 1 cm) sonographisch nachgewiesenes echoarmes Areal der Schilddrüse ohne tastbaren Knoten
⇒ Iodidtherapie (100 µg/d) und sonographische Verlaufsbeurteilung nach 3 bis 6 und 12 Monaten, anschließend in jährlichen Abständen