

DER KALTE KNOTEN

(organisiert von der Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien)

Autoren:

C. Aunger, R. Dudczak, B. König, K. Koriska, A. Kroiss, G. Krotla, T. Leitha, S. Meghdadi, W. Pfleger, G. Stangl, A. Staudenherz, G. Zettinig

Methodik:

Konsens der in Wien thyreologisch tätigen Nuklearmediziner auf Basis von EBM und bei Fehlen entsprechender Daten durch Konsens der Teilnehmer

Zielsetzung:

Praxisnahe Anleitung zur Diagnostik und Therapie des kalten Schilddrüsenknotens im Hinblick auf die regional hohe Prävalenz und zunehmende Identifikation von Incidentalome im Rahmen sonografischer Untersuchungen.

Inhalt:

I. Definitionen:	2
II. Problembereich:	2
III. Diagnostik:	3
III. a. Anamnese:	3
III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:	4
III. c. Apparative Diagnostik:	4
III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:	4
III. c. 2. Schilddrüsenszintigramm:	4
III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:	4
III. d. Punktionszytologie, Feinnadelaspiration der Schilddrüse (FNA):	5
III. e. Laborchemische Diagnostik:	6
III. e. 1. Thyreoglobulinbestimmung:	6
III. e. 2. Kalzitininbestimmung:	6
III. e. 3. CEA Bestimmung:	6
III. e. 4. Antikörperbestimmung:	6
IV. Procedere und Follow up:	7
V. Therapie:	7
VI. Spezielle Fragen:	8
VI. a. Kalter Knoten in der Kindheit	8
VI. b. Ist ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf kalte Knoten sinnvoll?	8
VI. c. Ist beim Incidentalom anders vorzugehen, als beim Knoten des Patienten mit thyreologischen Beschwerden?	8
VI. d. Wann ist ein Größenzunahme eines Schilddrüsenknotens bedenklich?	8
VI. e. Welcher oder welche Knoten sind im Falle multinodulärer Strumen zu punktieren?	8
VI. f. Wird ein Autonomes Adenom nach der Radiojodtherapie kalt, muss es dann punktiert werden?	8
VI. g. Soll die Szintigrafie von Knoten, die nicht operiert wurden, im follow-up wiederholt werden?	8
VI. h. Unterliegt der in der FNA zytologisch unauffällige kalte Knoten einem andern Kontrollschema als der nicht punktierte kalte Knoten?	9
VI. i. Gibt es Patienten, in denen eine medikamentöse Therapie kontraindiziert ist?	9

I. Definitionen:

1. **Jeder Knoten in der Schilddrüse ist als krankhaft aufzufassen.**
2. **Ziel der Diagnostik** ist die Klärung der Schilddrüsenerkrankung und Beschreibung der morphologischen und/oder funktionellen Veränderungen unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der Prognose.
3. Die **morphologischen Beurteilung** der Schilddrüse erfolgt in erster Linie durch das **Schilddrüsenultraschallsonogramm**. Dieses erlaubt u.a. eine Unterscheidung zwischen soliden und zystischen Knoten.
4. Die **Stoffwechsellage des Gesamtorganismus** (Hypothyreose-Euthyreose-Hyperthyreose) wird durch die Bestimmung der peripheren Hormone im Blut (TSH, fT3, fT4) geklärt.
5. Die **funktionstopografische Beurteilung der Schilddrüse** (einzelner Abschnitte bzw. Knoten) erfolgt durch das Schilddrüsenzintigramm, in dem die Traceraufnahme im Vergleich zum umgebenden Schilddrüsenparenchym beschrieben wird. Als "kalt", besser "hypofunktionell" wird ein Knoten bezeichnet, der im Gegensatz zur gesunden Umgebung einen geringeren Stoffwechsel hat. Die funktionelle Beurteilung hat gemeinsam mit dem morphologischen Befund (Palpation, Sonogramm) zu erfolgen.
6. Die wesentlichen **Differenzialdiagnosen** des kalten Schilddrüsenknotens im Erwachsenenalter sind:

Häufig:	multinoduläre Struma
Weniger häufig:	regressive Veränderungen
	akute, subakute, chronische Thyreoiditis
	primäre Neoplasie
	Zysten
Selten:	postoperatives Rezidiv
	Abszess
	Hämatom
	Lymphom
	Marine-Lenhart Syndrome
	Metastasen
	Nebenschilddrüsenadenome
	St. p. Radiojodtherapie
	Ektopes Schilddrüsenparenchym
	Halszysten

7. Bei der **Feinnadelaspiration** wird über eine dünne Nadel, die (ggf. unter Ultraschallkontrolle) in das Gewebe vorgeschoben wird, unter Aspiration zytologisch beurteilbares Material aus einem Schilddrüsenknoten gewonnen.

II. Problembereich:

1. Die **Prävalenz knotiger Schilddrüsenveränderungen** ist in unseren Breiten **hoch**.
 - a. D.h. 20-30% der erwachsenen Bevölkerung hat Schilddrüsenknoten mit > 10 mm Durchmesser. In älteren Populationen bzw. bei Jodmangel ist der Prozentsatz noch höher (¹, ²).
2. Ein **hoher Prozentsatz** der Schilddrüsenknoten ist **kalt** (³).
3. Die **Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung** eines kalten Schilddrüsenknotens liegt zwischen 3 und 10% (⁴, ⁵).
4. Die **diagnostischen Mittel** zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Knoten sind nicht überall in ausreichender **Qualität** vorhanden bzw. durch **Refundierung** abgedeckt.
5. Die **Prävalenz der Schilddrüsen(mikro)karzinome** ist im Alter vermutlich **hoch**, wenn gleich offenbar nicht alle Karzinome sich klinisch manifestieren.
6. Die **Prognose** vor allem der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist gut.

¹ Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:189–218 Review

² Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683–687

³ Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jørgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:224–230

⁴ Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer*. 1987; 15;60(12):3096-102.

⁵ Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 1;126(3):226-31.

III. Diagnostik:

III. a. Anamnese:

1. Anamnestische Daten berechtigen nie zum Ausschluss eines Malignitätsverdachts.
2. Evidenzbasiert **gesicherte Risikofaktoren** für die Malignität eines kalten Knotens sind:
 - a) **Vorangegangene perkutane Bestrahlung des Schilddrüsenbettes** (⁶, ⁷, ⁸, ⁹, ¹⁰, ¹¹, ¹²)
Eine vorangegangene Radiojodtherapie der Schilddrüse bei Autonomem Adenom oder M. Basedow ist kein Risikofaktor.
 - i. Typischerweise kommt dies im Rahmen z.B. einer Lymphomtherapie oder Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarkstransplantation vor.
 - ii. Jede Bestrahlung des Schilddrüsenbettes > 50 rads (50 cGrays) soll als Risikofaktor aufgefasst werden.
 - iii. 100 - 700 rads während der ersten 3-4 Lebensjahre führen zu einer 1-7%-igen Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach 10-30 Jahren. Der früheste Zeitpunkt strahleninduzierter Karzinome liegt bei 5 Jahren, das Maximum tritt zwischen 10 – 20 Jahren auf.
 - iv. Entwickelt die bestrahlte Schilddrüse Knoten, dann beträgt die Prävalenz von Karzinomen 20 – 40%. In diesen Fällen berechtigt das Vorliegen einer multinodulären Struma nicht zum Schluss auf Benignität.
 - b) **Familiäre Anamnese hinsichtlich eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, einer multiplen endokrinen Neoplasie, eines Cowden Syndroms, eines Gardner Syndroms oder einer familiären Colonpolypose.**
 - c) **Anamnesedauer, rasches Größenwachstum**
 - i. Das plötzliche Auftreten eines Knotens repräsentiert meist eine Einblutung in eine Schilddrüsenzyste und ist hier nicht als Risikofaktor gemeint.
 - ii. Besonders rasch wachsende Knoten liegen häufig Malignome zugrunde. Es liegen jedoch keine evidenzbasierten Daten vor, die einen Schwellenwert definieren, ab dem das Malignomrisiko eines wachsenden Knotens signifikant höher wird.
3. Weitere Faktoren, die das weitere Vorgehen modifizieren können, für die aber **keine ausreichende evidenzbasierte Signifikanz** vorliegen sind:
 - a) **Größe des Knotens:**
 - i. Neu diagnostizierte soliden Knoten unter 1 cm haben ein geringeres Malignomrisiko als Knoten mittlerer Größe, jedoch berechtigt dies nicht zum Malignitätsausschluss. Bedeutsam ist dies jedoch, da sich Knoten unter 1 cm meist einer szintigrafischen Charakterisierung und einer sicheren Punktion entziehen.
 - b) **Alter:**
 - i. Bei gleicher Knotengröße haben Knoten bei sehr jungen oder sehr alten Patienten ein höheres Risiko, als im mittleren Lebensalter
 - c) **Geschlecht:**
 - i. Das Malignitätsrisiko von Frauen : Männern verhält sich wie 1,75:1
 - d) **Anamnese hinsichtlich anderer Malignome:**
 - i. Abgesehen von einer bestimmten Häufung von Malignomen innerhalb einer Familie liegt keine evidenzbasierte Information vor, die eine signifikante Häufung nicht-medullärer Schilddrüsenkarzinome in einer Familie nachweist.
 - e) **Persönliche Präferenz des Patienten** für eine bestimmtes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen:
 - i. Alle Konsensteilnehmer sind sich einig, dass in diagnostisch und therapeutischen Grenzfällen die persönliche Präferenz des Patienten berücksichtigt wird, ohne dass für dieses Vorgehen eine gesicherte Evidenz vorliegt.

⁶ Duffy, B J, Fitzgerald, P. Cancer of the thyroid in children. A report of twenty-eight cases. J Clin Endocrinol 1950;10:1296-1308;

⁷ Clark, D. Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. JAMA 1955; 159:1007-9

⁸ Modan, B, Ron, E, Werner, A . Thyroid cancer following scalp irradiation. Therapeutic Radiology 1977; 123:741-4

⁹ DeGroot, L, Frohman, L, Kaplan, E, Refetoff, S e. Radiation-Associated Thyroid Carcinoma. New York Grune & Stratton: 1977

¹⁰ Refetoff, S, Harrison, J, Karanfilski, B, Kaplan, E, DeGroot, L, Bekerman, C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. N Engl J Med 1975; 292:171-5

¹¹ DeGroot, L, Paloyan, E. Thyroid carcinoma and radiation. A Chicago endemic. JAMA 1973; 225:487-91

¹² Hatipoglu BA, Gierlowski T, Shore-Freedman E, Recant W, Schneider AB. Fine-needle aspiration of thyroid nodules in radiation-exposed patients. Thyroid. 2000 ;10(1):63-9.

III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:

1. Die Trefferquote der klinischen **Palpation rechtfertigt auch beim Geübten nicht den Verzicht auf eine ergänzende Sonografie.**
2. Bestimmte **Symptome** (Heiserkeit, Hautveränderungen, ...) und **physikalische Befunde** (palpable Lymphome, Knotenkonsistenz, Knotenverschieblichkeit,) erhöhen ggf. den Verdacht auf Malignität, **erlauben aber keinesfalls den Verzicht auf eine weitere Diagnostik** (siehe III. c. und e.).

III. c. Apparative Diagnostik:

III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:

1. Apparative Voraussetzungen gemäß ⁽¹³⁾.
2. Für eine zwingende Ausstattung mit Doppler-US liegen keine evidenzbasierten Daten vor.
3. Eine Differenzialdiagnose und funktionelle Charakterisierung von Schilddrüsenknoten ist im Einzelfall nicht möglich. Echoarmut, fehlender Halo, schlechte Abgrenzbarkeit, Mikrokalk, erhöhte Durchblutung, erhöhen gegebenenfalls aber den Malignitätsverdacht. Die Konsensteilnehmer diskutierten vorliegende Publikationen mit z.T. sehr hohen diagnostischen Trefferquoten, hielten aber fest, dass sich aus dem Ultraschall solider Knoten keine Information ableiten lässt, die es erlaubt auf eine weitere Diagnostik zu verzichten.
4. Für eine sinnvolle Verlaufskontrolle ist eine standardisierte Dokumentation (Längs- und Querschnitt des Gesamtorganes, längster Durchmesser jedes Knoten) erforderlich. Die Konsensteilnehmer sehen diese Forderung nicht bei allen derzeit beigebrachten Ultraschallbefunden gewährleistet. Dies und die methodenbedingte Inter- und Intraobservervarianz erschweren oft eine Langzeitbeobachtung.

III. c. 2. Schilddrüsenszintigramm:

1. Apparative Voraussetzungen gemäß ⁽¹⁴⁾ und ⁽¹⁵⁾.
2. Die Schilddrüsenszintigrafie wird in der Regel mit Technetium (Tc-99m-Perthetnat) durchgeführt. Trotz einzelner Publikationen, die J-123 bei hohem Verdacht auf Schilddrüsenmalignom als Tracer vorziehen ⁽¹⁶⁾, stimmten die Konsensteilnehmer überein, dass dafür keine zwingende Evidenz vorliegt ^(17, 18)
3. **Für die Konsensteilnehmer steht fest, dass die Bedeutung des Schilddrüsenszintigramms u.a. auch darin liegt, dass es bei Knoten über 1 cm neben der Differenzialdiagnose zwischen hyper- und hypofunktionalen (kalten) Knoten und somit einer wesentliche Aussage über das Malignomrisiko auch die regional hohe Prävalenz von Autonomien ermöglicht.**
4. **Die methodenbedingte Limitation auf Knoten über 1 cm ist von geringerer Bedeutung, da auch die Treffsicherheit andere Verfahren mit dem Knotenwachstum abnimmt.**
5. Trotz einzelner positiver Studien besteht derzeit kein evidenzbasierter Konsens hinsichtlich des Nutzens anderer Szintigrafieprotokolle (Thallium-201, Tc-99m-Isonitrite, F-18, FDG) zur routinemäßigen Identifikation von Schilddrüsenmalignomen.

III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:

1. Andere bildgebende Verfahren, wie Halsröntgen, Computertomografie, Magnetresonanz haben keine evidenzbasierte differenzialdiagnostische Bedeutung für den kalten Schilddrüsenknoten.

¹³ Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner N, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2) Nuklearmedizin 2003; 42: 109-15

¹⁴ Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensanweisung für die Schilddrüsenszintigraphie (Version 2) Nuklearmedizin 2003;42:120-2

¹⁵ <http://www.ogn.at/protokolle/endokrinologie/50216194cc1411201.html>

¹⁶ Hays MT. Simultaneous measurement of thyroidal trapping (99mTcO₄⁻) and binding (131I-): clinical and experimental studies in man. JNM 1973 14:785-92

¹⁷ Kusic Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T, Spaventi S. Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. J Nucl Med. 1990 Apr;31(4):393-9

¹⁸ Beierwaltes WH. Comparison of technetium-99m and iodine-123 nodules: correlation with pathologic findings. JNM 1990; 31(4):400-2

III. d. Punktionszytologie, Feinnadelaspiration der Schilddrüse (FNA):

1. Die FNA ist ein **wesentliches Hilfsmittel im Nachweis von Schilddrüsenmalignomen** und ihre Indikation sollte großzügig gestellt werden (^{19, 20}).
2. Die FNA ist **nebenwirkungsarm** und **ungefährlich**.
3. Als **Indikation** gelten (²¹):
 - a. Klinisch und/oder sonografisch malignomverdächtige Knoten > 1 cm (in Ausnahmefällen auch kleinere Knoten, z.B. bei Primärtumorsuche)
 - b. Schnell wachsende umschriebene Veränderungen der Schilddrüse
 - c. V.a. Tumorrezidiv bei Patienten mit behandeltem Schilddrüsenkarzinom
 - d. V.a. intrathyreoidale Metastasen
 - e. Umschriebener Herdbefund und Metastasen eines unbekanntem Primärtumors
 - f. Entlastungspunktion im Sinne einer Therapie bei großen, mechanisch wirksamen Schilddrüsenzysten
 - g. Diagnostisch unklare Fälle zur Sicherung der Diagnose einer subakuten Thyreoiditis
 - h. Diagnostisch unklare Fälle bei der chronisch lymphozytären Thyreoiditis
4. **Zwei bis vier Aspirationen** pro Knotens erscheinen sinnvoll (²²)
5. Eine **inkonklusive FNA muss einmal repunktiert** werden. Weitere Repunktionen scheinen die Trefferquote jedoch nicht wesentlich zu erhöhen.
6. Unter **optimierten Bedingungen** (> 75% diagnostische Punktationen) sind **benigne Befunde** in 69% (53-90%), **suspekte Befunde** in 10% (5-23%) und **maligne Befunde** in 4% (1-10%) zu erwarten (Zusammenfassung von ²³ auf Basis von ^{24, 25}).
7. Das zytologische Ergebnis einer **follikulärer oder onkozytären Proliferation schließt ein Malignom jedoch nicht aus**. Falsch negative Befunde sind in 7-28% und falsch positive Diagnosen 0-2% beschrieben (^{26, 27}).
8. **Eine beurteilbare und negative FNA** schließt trotz mäßigem Knotenwachstum im Verlauf ein **Malignom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus** (^{28, 29}).
9. **Praktisch alle publizierten Leitlinien nennen die FNA als wesentliches Entscheidungsinstrument in der Indikationsstellung zum chirurgischen Eingriff**.
10. Umfragen geben aber ein heterogenes Bild hinsichtlich ihres Einsatzes in der klinischen Routine. (^{30, 31, 32, 33}).
11. Der Bedarf nach routinemäßiger präoperativer FNA von chirurgischer Seite scheint nicht gegeben (^{34, 35}).
12. **Die Konsensteilnehmer stimmen überein, dass in vielen Bereichen sowohl die in der Literatur angegebenen Punktionsfrequenz als auch die diagnostischen Trefferquoten nicht erreicht werden**. Bei höherem Malignitätsverdacht wird oft eine chirurgische Abklärung ohne vorausgehender FNA, bei niedrigerem Malignitätsverdacht häufig eine sonografische Verlaufsbeobachtung durchgeführt. Im Hinblick auf die beschriebenen

¹⁹ AWMF Leitlinie: Nuklearmedizin 1999; 38. Jg. Heft 6a: 215

²⁰ Stellungnahme der Österr. Gesellschaft für Nuklearmedizin unter www.ogn.at

²¹ Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner N, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2) Nuklearmedizin 2003; 42: 109-15

²² Baloch Z, Sack M, Livolsi V, Gupta P Fine-needle aspiration of thyroid. an institutional experience. 1998;Thyroid 8:565-9

²³ Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. Endo Reviews 2003; 24:102-132

²⁴ Gharib H, Goellner JR Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993; 118:282-289

²⁵ Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:663-710

²⁶ Willems JS, Lowhagen T. Fine needle aspiration cytology in thyroid disease. Clin Endocrinol Metab 1981;2:247-66

²⁷ Willems JS, Lowhagen T. The role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid disease. Clin Endocrinol Metab. 1981; 2:267-73.

²⁸ Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med. 2003 18;138(4):315-8.

²⁹ Erdogan, M, Kamel, N, Aras, D, Akdogan, A, Baskal, N, Erdogan, G 1998. Value of reaspirations in benign nodular thyroid disease. Thyroid 8:1087

³⁰ Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L 1999; Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. Clin Endocrinol (Oxf) 50:357-363

³¹ Bennedbaek FN, Hegedüs L 2000 Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. J Clin Endocrinol Metab 85:2493-2498

³² Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. 2000; Management of the nontoxic multinodular goitre: a European Questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 53:5-12

³³ Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK and Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. Cancer (Cytopathol) 2000;89:202-17.

³⁴ AWMF Grundlagen der Chirurgie G 80, Beilage zu: Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie, 27. Jg., Nr. 3, Stuttgart, Juli 1998

³⁵ Österr. Gesellschaft für onkologische Chirurgie MACO-ASSO annual Schilddrüsenkarzinom <http://www.aco.at/manual/schilddr/index.htm>

Schwierigkeiten, das exakte Malignitätsrisiko eines Knotens festzustellen scheint dies angreifbar, jedoch entspricht dies u.a. den rezenten deutschen Leitlinien, die i.d.R. die FNA bei malignomverdächtigen und nicht bei allen Knoten einsetzen.

13. Als **Voraussetzung für einen häufigeren Einsatz der FNA** als entscheidungsrelevante Diagnostik wurden gefordert:
 - a. Das technische Vorgehen Schwierigkeiten, insbesondere im Hinblick auf die Anzahl der Aspirationen pro Knoten und die Anzahl der punktierten Knoten pro Schilddrüse und den Einsatz des Ultraschalls standardisiert werden.
 - b. Erst eine flächendeckende, standardisierte und laufend kontrollierte Qualität für Punkteur und Befunder in der täglichen Routine erlaubt einen entsprechenden Einsatz der FNA im Management des kalten Knotens (³⁶).
 - c. Wesentlich für den Kliniker scheint auch eine einheitliche Stellungnahme des Befunders hinsichtlich der Beurteilbarkeit des Punkttates.
 - d. Erst unter der Voraussetzung eine Refundierung im niedergelassenen Bereich ist ein Einsatz der FNA in der Abklärung des kalten Knotens durchführbar.

III. e. Laborchemische Diagnostik:

III. e. 1. Thyreoglobulinbestimmung:

1. Die Bestimmung von Thyreoglobulin bei präoperativen Patienten hat **keinen gesicherten Stellenwert** in der Abklärung kalter Schilddrüsenknoten.

III. e. 2. Kalzitininbestimmung:

1. Ein basal erhöhtes Serumkalzitinin > 100 oder ein pathologischer Pentagastrintest > 100 weist (nach Ausschluss einer Niereninsuffizienz, eines Pseudohypoparathyreoidismus und einer Protonenpumpenhemmertherapie) auf eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) hin. Die prognostische Bedeutung der Identifikation einer C Zellhyperplasie für das sporadische MTC ist fraglich, zumal sie in ca 20% von Autopsien nachweisbar sind (³⁷).
2. Ein basal erhöhtes Serumkalzitinin < 100 sollte weiter mittels Pentagastrintest abgeklärt werden.
3. ca. 10% aller Schilddrüsenkarzinome und ca. 0,5% aller Schilddrüsenknoten sind MTC (³⁸)
4. Die Konsensteilnehmer stellen fest, dass zwar international noch keinen Konsens hinsichtlich der routinemäßigen Bestimmung von Serumkalzitinin in der Abklärung von Patienten mit kalten Schilddrüsenknoten existiert. Trotz lokale und z.T. evidenzbasierte Leitlinien (^{39, 40, 41}) wird dzt. nicht von allen Konsensteilnehmern eine routinemäßige Bestimmung durchgeführt, zumal **keine flächendeckende und kostendeckende Refundierung** existiert.
5. Einigkeit herrscht, dass vor einem operativen Eingriff wegen kalten Schilddrüsenknotens eine Bestimmung empfohlen wird, da sich bei begründetem Verdacht auf eine MTC das operative Vorgehen ändert.

III. e. 3. CEA Bestimmung:

1. Die CEA Bestimmung hat **keine evidenzbasierte Bedeutung** in der Abklärung von kalten Schilddrüsenknoten.

III. e. 4. Antikörperbestimmung:

1. Ein positiver Antikörperbefund schließt ein Malignom nicht aus, bei gesichertem Schilddrüsenmalignom zeigt er ein höheres Risiko an.

³⁶ Demers LM, Spencer CA, F.A.C.B.Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg_pub.stm

³⁷ Gibson WC, Peng TC, Croker BP. C-cell nodules in adult human thyroid. A common autopsy finding. Am J Clin Pathol. 1981; 75(3):347-50.

³⁸ Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000;14(4):559-75. Review.

³⁹ Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B 1997 Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 82:1589–1593

⁴⁰ Elisei R, Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163-8

⁴¹ Karges W German evidence-based consensus recommendation. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004 Jan;112(1):52-8

IV. Procedere und Follow up:

1. Eine **positive FNA** führt zur **chirurgischen Therapie**.
2. Eine **negative, aber konklusive FNA** führt unter Berücksichtigung des Risikoabschätzung zu einer weiteren **Observanz** (mit oder ohne Therapie).
3. Im Regelfall sind **sonografische Verlaufskontrollen alle 6 Monate** ausreichend.
4. Über den **Spontanverlauf** von kalten Knoten ist wenig bekannt, wobei unabhängig von allfälligen Maßnahmen sowohl regressive, stationäre und progressive Verläufe beschrieben sind (⁴²).
5. **Auch benigne (vor allem solide) Schilddrüsenknoten zeigen im Zeitverlauf ein Größenwachstum**. Maligne Knoten wachsen zwar in der Regel schneller, jedoch kann **kein Schwellenwert** angegeben werden, der eine sichere Differenzierung erlaubt. Auch das Verhalten unter Therapie erlaubt keinen sicheren Malignitätsausschluß (^{43, 44, 45}).

V. Therapie:

1. **Folgende Therapieoptionen** stehen zur Verfügung:
 - a. **Dietätische Maßnahmen**
 - i. jodkontrolliert
 - ii. Meidung strumigener Nahrungsmittel
 - iii. Sonstige (Selen, ...)
 - b. Jod Monotherapie
 - c. Thyroxin Monotherapie, Thyroxin/Trijodthyronin Kombinationstherapie
 - i. TSH suppressiv: TSH unter dem unteren Normalbereich
 - ii. Nicht TSH suppressiv: TSH im unteren Normalbereich
 - d. Jod/Thyroxin Kombinationstherapie:
 - i. TSH suppressiv: TSH unter dem unteren Normalbereich
 - ii. Nicht TSH suppressiv: TSH im unteren Normalbereich
2. Die Konsensteilnehmer stimmen überein, dass es in großen Kollektiven **für keine der angeführten Therapiemassnahmen einen evidenzbasierten Wirkungsnachweis** gibt (^{46, 47}).
3. Unter Berücksichtigung **individueller Gegebenheiten** (^{48, 49, 50}) stellen die Konsensteilnehmer jedoch fest, dass sie im Einzelfall neben der laufender sonographischer Kontrolle auch therapeutische Massnahmen verordnen.
4. Keine Einigkeit kann aber über eine exakte Festlegung der individuellen Gegebenheiten erzielt werden, die einen Therapieversuch rechtfertigen.
5. Keine Einigkeit kann über die notwendige Dauer einer Therapie gefunden werden.
6. Einigkeit besteht jedoch, dass eine TSH suppressive Therapie des kalten Knotens im Hinblick auf das klinische Risikoprofil nicht zu rechtfertigen ist.
7. Weiters wird festgehalten, dass im Falle eines Therapieversuches die Compliance (TSH Bestimmung) und ein möglicher Effekt (sonomorphologische Verlaufskontrolle) überprüft werden muß.

⁴² Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M Outcome of long standing solitary thyroid nodules. World J Surg 1992; 16:583-587

⁴³ Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, Hoermann R. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002;110:348-54.

⁴⁴ Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. Am J Med 1990; 89:602-8

⁴⁵ Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med 2003;138:315-8.

⁴⁶ Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4154-9.

⁴⁷ Zelmanovits, F, Genro, S, Gross, J. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3881-3885

⁴⁸ Hermus, A, Huysmans, D. Treatment of benign nodular thyroid disease. N Engl J Med 1998; 312:601-4;

⁴⁹ Larosa, G, Ippolito, A, Luppo, L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, Belfiore A. Cold thyroid nodule reduction with l-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:4385-7

⁵⁰ Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4928-34

VI. Spezielle Fragen:

VI. a. Kalter Knoten in der Kindheit

1. Die **Prävalenz** von Schilddrüsenknoten im Kindesalter ist **geringer** als unter Erwachsenen.
2. Das Spektrum der **Differenzialdiagnosen unterscheidet** sich.
3. Das **maligne Risiko** von Schilddrüsenknoten im Kindesalter **ist höher** als in erwachsenen Populationen⁽⁵¹⁾.
4. Im Gegensatz zu Erwachsenen hat **auch der heiße Knoten ein erhöhtes Malignitätsrisiko** (2-18%)
5. Für die Stellung der FNA liegen für das Kindesalter weniger Daten vor, scheinen aber trotz bestimmter Einschränkungen⁽⁵²⁾ von vergleichbarer Nützlichkeit⁽⁵³⁾.
6. Als Besonderheit des Kindesalters müssen ektopes Schilddrüsengewebe bedacht werden.

VI. b. Ist ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf kalte Knoten sinnvoll?

1. Für ein allgemeines Screening besteht **keine ausreichende Evidenz** (⁵⁴, ⁵⁵).

VI. c. Ist beim Incidentalom anders vorzugehen, als beim Knoten des Patienten mit thyreologischen Beschwerden?

1. **Nein.** Es gibt keinen evidenzbasierten Hinweis, dass bei zufällig entdeckten Schilddrüsenknoten anders Vorgegangen werden sollte als bei morphologisch und klinisch vergleichbaren Knoten, die im Rahmen einer thyreologischen Abklärung gefunden werden.

VI. d. Wann ist ein Größenzunahme eines Schilddrüsenknotens bedenklich?

1. Wie bereits unter IV 5. ausgeführt ist es **nicht möglich, einen Schwellenwert** zu bestimmen.

VI. e. Welcher oder welche Knoten sind im Falle multinodulärer Strumen zu punktieren?

1. Es liegen keine evidenzbasierten Leitlinien vor.
2. Die Konsensteilnehmer sind sich jedoch einig, dass im Regelfall der „dominante (Index) Knoten“ oder maximal zwei der malignitätsverdächtigsten Knoten punktiert werden sollen.

VI. f. Wird ein Autonomes Adenom nach der Radiojodtherapie kalt, muss es dann punktiert werden?

1. Ein kalter Knoten als Resultat der Radiojodtherapie einer fokalen Autonomie ist normal und sollte nicht punktiert werden.
2. Eine vorausgegangene J-131 Exposition im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Applikation **erhöht das Malignitätsrisiko nicht.**

VI. g. Soll die Szintigrafie von Knoten, die nicht operiert wurden, im follow-up wiederholt werden?

1. Im Regelfall ist dies **nicht erforderlich.** Eine Ausnahme bestünde nur bei begründeter Annahme, dass auf Grund einer Lage- und/oder Größenänderung zum jetzigen Zeitpunkt die „afunktionelle Natur“ eines Knotens bewiesen werden könnte, die im initialen Szintigramm nicht dargestellt werden konnte.

⁵¹ Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, Vigneri R, Filetti S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh). 1989;121(2):197-202.

⁵² Lugo-Vicente H, Ortiz VN, Irizarry H, Camps JI, Pagan V Pediatric thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration. J Pediatr Surg. 1998; 33(8):1302-5

⁵³ Al-Shaikh A, Ngan B, Daneman A, Daneman D. Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children and adolescents. J Pediatr. 2001;138 (1):140-2

⁵⁴ Wang C, Crapo LM The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:189–218 Review

⁵⁵ Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. Radiology. 2000;215(3):801-6.

VI. h. Unterliegt der in der FNA zytologisch unauffällige kalte Knoten einem andern Kontrollschema als der nicht punktierte kalte Knoten?

1. Nein

VI. i. Gibt es Patienten, in denen eine medikamentöse Therapie kontraindiziert ist?

1. Eine Jodtherapie ist bei Patienten mit bekannter Jodallergie, Hyperthyreose, Schilddrüsenautonomie, Hinweisen auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, einer Akne oder einer Dermatitis herpetiformis Duhring kontraindiziert.
2. Eine niedrig dosierte Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit bereits niedrigem TSH vor Therapiebeginn ist nach heutigem Wissensstand nicht argumentierbar.