

# Der kalte Knoten

(organisiert von der Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien)

Auinger C., Dudczak R., König B., Koriska K., Kroiss A., Krotla G., Leitha T., Meghdadi S., Pflieger W., Stangl G., Staudenherz A., Zetting G.

**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 Inzidentalomen im Rahmen sonografischer Untersuchungen.

## I. Definitionen:

1. Jeder Knoten in der Schilddrüse ist abklärungsbedürftig.
2. Bei bestimmten Risikogruppen (Kinder, St. p. Strahlentherapie des Halses, ...) steht bei der Erstdiagnose eines Schilddrüsenknotens **der Ausschluss eines Malignoms im Mittelpunkt.**
3. Ziel der Diagnostik ist die Klärung der Schilddrüsenerkrankung und Beschreibung der morphologischen und/oder funktionellen Veränderungen unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der Prognose.
4. Die morphologische Beurteilung der Schilddrüse erfolgt in erster Linie durch das **Schilddrüsenultraschallsonogramm**. Dieses erlaubt anhand definierter sonografischer Kriterien eine Dignitätsabschätzung und Verlaufsbeobachtung.
5. Die funktionstopografische Beurteilung der Schilddrüse (einzelner Abschnitte bzw. Knoten) erfolgt durch das **Schilddrüsen Szintigramm**, in dem die

Traceraufnahme im Vergleich zum umgebenden Schilddrüsengewebe beschrieben wird. Als »kalt«, besser »hypofunktionell«, wird ein Knoten bezeichnet, der im Gegensatz zur gesunden Umgebung einen geringeren Stoffwechsel hat. Das Szintigramm hat mit dem morphologischen Befund (Palpation, Sonogramm) korreliert zu werden.

6. Die wesentlichen Differenzialdiagnosen des kalten Schilddrüsenknotens im Erwachsenenalter sind:
  - a) Häufig:
    - multinoduläre Struma
  - b) Weniger häufig:
    - regressive Veränderungen
    - akute, subakute, chronische Thyreoiditis
    - primäre Neoplasie
    - Zysten
    - postoperatives Rezidiv
  - c) Selten:
    - Abszess
    - Hämatom
    - Lymphom
    - Metastasen
    - Nebenschilddrüsenadenome
    - St. p. Radiojodtherapie
    - Ektopes Schilddrüsengewebe
    - Halszysten
    - Zenkersches Divertikel
7. Bei der **Feinnadelaspiration** wird über eine dünne Nadel, die unter Ultraschallkontrolle in das Gewebe vorgeschoben wird, unter Aspiration zytologisch beurteilbares Material aus einem Schilddrüsenknoten gewonnen. (siehe Thyreologische Diagnostik – Überblick IV. D.)

## II. Problembereich:

1. Die Prävalenz knotiger Schilddrüsenveränderungen ist in unseren Breiten hoch. D. h. 20–30 % der erwachsenen Bevölkerung hat Schilddrüsenknoten mit >10 mm Durchmesser. In älteren Populationen bzw. bei Jodmangel ist der Prozentsatz noch höher <sup>(1,2)</sup>.
  2. Ein hoher Prozentsatz der Schilddrüsenknoten ist kalt <sup>(3)</sup>.
  3. Benigne und maligne Knoten können im Zeitverlauf ein Größenwachstum zeigen, eine klare Definition, wann man von »raschem Wachstum« spricht fehlt: ATA definiert Wachstum als eine **20 %-ige Zunahme des Knotendurchmesser mit einem Mindestwachstum in 2 oder mehr Achsen um mindestens 2 mm**, entsprechend einer **50 % Volumszunahme** <sup>(4)</sup>. In einer rezenten Übersichtsarbeit wird Wachstum als **20 %-ige Zunahme des Knotendurchmessers** oder **50 %-ige Volumszunahme** definiert. <sup>(5)</sup>
  4. Die Malignitätswahrscheinlichkeit eines kalten Schilddrüsenknotens liegt beim Erwachsenen zwischen 3 und 10 % <sup>(6,7)</sup>, kann aber in Abhängigkeit vom Lebensalter oder zusätzlicher anamnestischer, klinischer und sonografischer Befunde auch deutlich höher liegen.
  5. Das Schilddrüsenkarzinom kann in dem Sinne als Orphan disease aufgefasst werden, dass es in der Praxis des Allgemeinmediziners höchstens einmal pro Jahr gesehen wird. Die **Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Österreich** beträgt bei Frauen 12,6 und bei Männern 4,5 pro 100.000 <sup>(8)</sup>.
  6. Die **Prävalenz** der Schilddrüsen(mikro)karzinome ist im Alter vermutlich hoch, wenngleich sich offenbar nicht alle Karzinome klinisch manifestieren (»Der Patient stirbt mit, aber nicht am Schilddrüsenkarzinom«). Die Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist somit gut.
- jedoch vereinzelte Hinweise für eine familiäre Häufung, die Assoziation ist aber schwach <sup>(9)</sup>.
3. Evidenzbasiert gesicherte **Risikofaktoren** für die Malignität eines kalten Knotens sind:
    - a) Vorangegangene perkutane Bestrahlung des Schilddrüsenbettes <sup>(10)</sup> Typischerweise kommt dies im Rahmen z. B. einer Lymphomtherapie, beim fortgeschrittenen Mammakarzinom oder der Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarkstransplantation vor.
    - b) Eine vorangegangene Radiojodtherapie der Schilddrüse bei Autonomem Adenom oder M. Basedow ist kein Risikofaktor.
    - c) Jede Bestrahlung des Schilddrüsenbettes 0,5 Gy soll als Risikofaktor aufgefasst werden.
    - d) 1–7 Gy 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.
    - e) 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. <sup>(11,12,13)</sup>
    - f) Familiäre Anamnese hinsichtlich eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, einer multiplen endokrinen Neoplasie, eines Cowden Syndroms, eines Gardner Syndroms oder einer familiären Colopolypose.
    - g) Anamnesendauer, rasches Größenwachstum
  4. Das **plötzliche Auftreten** eines Knotens repräsentiert meist eine **Einblutung in eine Schilddrüsenzyste** und ist hier nicht als Risikofaktor gemeint.
  5. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome wachsen langsam. Es liegen jedoch keine evidenzbasierten Daten vor, die einen Schwellenwert definieren, ab dem das Malignomrisiko eines wachsenden Knotens signifikant höher wird.

## III. Diagnostik:

### III.A. Anamnese:

1. Anamnestische Daten berechtigen nie zum Ausschluss eines Malignitätsverdacht.
2. Nur für das (seltene) medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine familiäre Häufung gesichert. Auch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome bestehen
  - a) **Sonomorphologische Kriterien** (siehe unter Schilddrüsenultraschall)
  - b) **Größe des Knotens:**

- Knoten kleiner als 1 cm können szintigrafisch (räumliche Auflösung der Methode) nicht sicher als hypofunktionell identifiziert werden, eine Szintigrafie ist also nicht aussagekräftig.
  - Bei hohem sonografischen Malignitätsverdacht lassen sich auch kleine Knoten <sup>(14,15)</sup> mittels Feinnadelaspiration abklären.
  - Bei Knoten über 1 cm ist das Schilddrüsenszintigramm die einzige Methode um zwischen autonomen und hypofunktionellen (kalten) Knoten zu differenzieren.
- c) **Alter:**
- Knoten bei sehr jungen oder sehr alten Patienten haben ein höheres Risiko.
- d) **Geschlecht:**
- Das Malignitätsrisiko von Frauen : Männern verhält sich wie 1,75 : 1
- e) **Anamnese** hinsichtlich **anderer Malignome** <sup>(16)</sup>
- f) **Persönliche Präferenz** des Patienten für eine bestimmtes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen: 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.

### 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.

### III. C. Apparative Diagnostik:

#### III. C. 1. Ultraschalldiagnostik:

1. Eine eindeutige Differenzialdiagnose zwischen Malignität und Benignität sowie eine funktionelle Charakterisierung von **Schilddrüsenknoten** ist sonografisch im Einzelfall nicht möglich. Bestimmte Kriterien, insbesondere wenn sie in Kombination auftreten, erhärten jedoch den Verdacht auf (in erster Linie das papilläre) Schilddrüsenkarzinom:
 

**Solidität**  
(Sens 69–75 %, Spez 53–56 %, PPV 16–27 %, NPV 88–92 %)

**Form** (Länge/Breite <2)  
(Sens 33 %, Spez 93 %, PPV 67 %, NPV 75 %),

#### **Echoarmut**

(Sens 27–87 %, Spez 43–94 %, PPV 11–68 %, NPV 74–94 %)

#### **fehlender Halo, irreguläre Begrenzung**

(Sens 17–78 %, Spez 39–85 %, PPV 9–60 %, NPV 39–98 %)

#### **Mikrokalk**

(Sens 26–59 %, Spez 86–95 %, PPV 24–71 %, NPV 42–94 %)

#### **erhöhte Durchblutung**

(Sens 54–74 %, Spez 79–81 %, PPV 24–42 %, NPV 86–97 %)

Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität, PPV = positiver Vorhersagewert, NPV = negativer Vorhersagewert <sup>(17,18)</sup>.

Das sonografische Erscheinungsbild follikulärer Schilddrüsenkarzinome ist jedoch unterschiedlich: in etwa 2/3 der Fälle erscheinen es echonormal, 86 % haben einen Halo, und nur 61 % sind unregelmäßig begrenzt <sup>(19)</sup>.

2. Wie bereits unter Thyreologische Diagnostik – Überblick IV.A.7. angeführt wurde zwischenzeitlich eine strukturierte Klassifikation sonografischer Herdbefunde der Schilddrüse nach dem **TIRADS** Schema vorgestellt, das eine Synopse der oben angeführten Einzelbefunde ermöglicht. Trotzdem stimmen die Konsensteilnehmer überein, dass sich die Dignität solider Schilddrüsenknoten nicht ausschließlich aus dem sonografischen Muster mit ausreichender Treffsicherheit abschätzen lässt.
3. Dies gilt analog für die sonografischen Malignitätskriterien von **Lymphknotenmetastasen** des Schilddrüsenkarzinoms <sup>(20)</sup>

**L/S <2** (Sens 46 %, Spez 64 %)

**Hilusverlust** (Sens 100 %, Spez 29 %),

**Hypoechoogenität** (Sens 39 %, Spez 18 %)

**Zystisch** (Sens 11 %, Spez 100 %)

**Hyperechogene Punktechos** (Sens 46 %, Spez 100 %)

**Periphere Vaskularisierung** (Sens 86 %, Spez 82 %)
4. **Kleine Knoten im Schilddrüsenbett** nach Thyreidektomie <sup>(21)</sup> stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Ihr Wachstum kann trotz Malignität sehr langsam sein: 1,3 mm/Jahr
5. Für eine sinnvolle **Verlaufskontrolle** ist eine standardisierte Dokumentation erforderlich.
6. 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. Schilddrüsenzintigramm:

1. Die **Schilddrüsenzintigrafie** wird in der Regel mit **Technetium** (Tc-99m-Per technetat) durchgeführt. Trotz einzelner Publikationen, die J-123 bei hohem Verdacht auf Schilddrüsenmalignom als Tracer vorziehen <sup>(22)</sup>, stimmen die Konsensteilnehmer überein, dass dafür keine zwingende Evidenz vorliegt <sup>(23,24)</sup>.
2. Für die Konsensteilnehmer steht fest, dass die **Bedeutung des Schilddrüsenzintigramms** für eine Region mit hoher Prävalenz von funktionell autonomen Knoten auch darin liegt, dass es bei Knoten über 1 cm zwischen hyper- und hypofunktionellen (kalten) Knoten unterscheiden kann. Die methodenbedingte Limitation auf Knoten über 1 cm ist von geringerer Bedeutung, da auch die Treffsicherheit anderer Verfahren mit kleinerem Knotendurchmesser abnimmt.
3. Trotz einzelner positiver Studien besteht derzeit kein evidenzbasierter Konsens hinsichtlich des Nutzens anderer Szintigrafieprotokolle (Thallium-201, Tc-99m-Isonitrile, 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.

### III. C. 4. Punktionszytologie, Feinnadelaspiration der Schilddrüse (FNA):

1. Praktisch alle publizierten Leitlinien nennen die (ultraschallgezielte) FNA als wesentliches Entscheidungsinstrument in der Indikationsstellung zum chirurgischen Eingriff.
2. Umfragen geben aber ein heterogenes Bild hinsichtlich ihres Einsatzes in der klinischen Routine. <sup>(25, 26, 27, 28)</sup>.
3. Die Konsensteilnehmer stimmen überein, dass in vielen Bereichen sowohl die in der Literatur angegebene Punktionsfrequenz als auch die diagnostischen Trefferquoten nicht erreicht werden. Bei höherem Malignitätsverdacht wird oft eine

chirurgische Abklärung ohne vorausgehende FNA, bei niedrigerem Malignitätsverdacht häufig eine sonografische Verlaufsbeobachtung durchgeführt. Im Hinblick auf die beschriebenen 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.

### III. C. 5. Laborchemische Diagnostik:

#### III. C. 5. 1. Thyreoglobulinbestimmung:

1. Die Bestimmung von Thyreoglobulin bei präoperativen Patienten hat keinen Stellenwert in der Abklärung des kalten Schilddrüsenknoten.

#### III. C. 5. 2. Kalzitininbestimmung:

1. Ein basal erhöhtes Serumkalzitinin  $> 100$  ng/l oder ein pathologischer **Pentagastrintest**  $> 100$  ng/l 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 <sup>(29)</sup>.
2. Ein basal erhöhtes Serumkalzitinin  $< 100$  sollte weiter mittels Pentagastrintest abgeklärt werden. Bei Lieferschwierigkeiten von Pentagastrin kann alternativ der **Kalzium Glukonat Stimulations-test** durchgeführt werden.
3. Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) machen zwischen 3 und 10 % <sup>(30)</sup> aller Schilddrüsenkarzinome; ca. 0,5 % aller Schilddrüsenknoten sind MTC.
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 lokaler und z. T. evidenzbasierter Leitlinien <sup>(31, 32, 33)</sup> wird dzt. nicht von allen Konsensteilnehmern eine routinemäßige Bestimmung durchgeführt. Es besteht auch keine flächen- und kostendeckende Refundierung.
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. C. 5. 3. CEA Bestimmung:

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

### III. C. 5. 4. Antikörperbestimmung:

1. Es gibt Hinweise, dass ein positiver TPO-Antikörperbefund die Malignitätswahrscheinlichkeit bei suspekter FNA noch erhöht <sup>(34)</sup> und Schilddrüsenkarzinome in einer Autoimmunthyreopathie eine schlechtere Prognose haben <sup>(35)</sup>.

## IV. Procedere und Follow up:

1. Über den **Spontanverlauf von kalten Knoten** ist wenig bekannt, wobei unabhängig von allfälligen Maßnahmen sowohl regressive, stationäre und progressive Verläufe beschrieben sind <sup>(36)</sup>.
2. 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 <sup>(37,38,39)</sup>.
3. **Eine positive FNA führt zur chirurgischen Therapie.** Dies umfasst auch den Befund einer »follikulären Neoplasie« hinter dem sowohl ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom als auch ein follikuläres Adenom stehen kann, die beide zytologisch nicht ununterscheidbar sind!
4. Eine negative, aber konklusive FNA führt unter Berücksichtigung der Risikoabschätzung zu einer weiteren Observanz (mit oder ohne Therapie). Für das Follow-up nach sicher negativer FNA liegen keine Leitlinien vor.
5. Auch wenn die **initiale Nachsorge des operierten Schilddrüsenkarzinoms** in die Hände des Spezialisten gehört und diese Zusammenfassung sprengt, sollen doch einige für den Hausarzt relevante Punkte angeführt werden:
  - a) Die Leitlinien über das Ausmaß der chirurgischen Radikalität und die stadienadaptierte Indikationsstellung zur Radiojodtherapie in Abhängigkeit vom Histologischen Befund und vom TNM Stadium haben sich in den letzten Jahren zum Teil

drastisch geändert, so dass diese Patienten in die Hände von Experten eines Zentrums gehören.

- b) Das initiale Follow-up (Radiojodtherapie ja/nein, TSH-suppressive Thyroxindosierung) wird dort nach der initialen Risikoklassifikation (Histo, TNM, postoperatives Thyreoglobulin) des Patienten durchgeführt.
- c) In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf innerhalb des ersten Jahres, insbesondere
  - vom Nadir von Thyreoglobulin unter Thyroxin
  - des Thyreoglobulinspiegels nach rh-TSH
  - des Ultraschallbefundes (SD Bett, Lymphknoten cervical, infra- und supraklavikulär) und
  - eines negativen Radiojodscans, der den Erfolg einer Radiojodtherapie dokumentiert erfolgt eine **Dynamische Re-Klassifikation** <sup>(40,41)</sup> des Patienten durch ein spezialisiertes Zentrum.
- d) Solange von diesem Zentrum eine TSH-suppressive Thyroxintherapie vorgeschrieben wird, soll der behandelnde Arzt die Thyroxindosis nicht ohne Rücksprache verändern.

## V. Therapie:

1. Folgende **Therapieoptionen** stehen zur Verfügung:
  - a) Diätetische Maßnahmen
    - Jodkontrolliert
    - Meidung strumigener Nahrungsmittel
    - Sonstige (Selen, ...)
  - b) Jod Monotherapie
  - c) Thyroxin Monotherapie, Thyroxin/Trijodthyronin Kombinationstherapie
    - TSH suppressiv: TSH unter dem unteren Normalbereich
    - Nicht TSH suppressiv: TSH im unteren Normalbereich
    - Jod/Thyroxin Kombinationstherapie:
      - I) TSH suppressiv: TSH unter dem unteren Normalbereich
      - II) Nicht TSH suppressiv: TSH im unteren Normalbereich <sup>(42)</sup>
  - d) Chirurgie
  - e) Alternative Verfahren
    - auch international nur in wenigen Zentren verfügbar und in Österreich dzt. keine Option
    - Noch keine endgültige Aussage über Langzeitergebnisse möglich
      - I) **Laserkoagulation** <sup>(43)</sup>:
      - II) **Radiofrequenzablation** <sup>(44)</sup>:
    - ausschließlich für sicher benigne (kalte oder autonome) Knoten, um allf. volumsbedingte oder kosmetische Probleme zu reduzieren