

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stellenwert der MIBI-Szintigraphie inklusive SPECT-Aufnahme in der Diagnostik
hypofunktioneller Schilddrüsenknoten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin oder Zahnmedizin oder der physiologischen Wissenschaften
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Nadine Johanna Hoff
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1.Gutachter:

2.Gutachter:

Tag der Promotion: 16.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Überblick über das Thema.....	1
1.2 Ziel der Dissertation	2
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Anatomie der Schilddrüse.....	3
2.2 Definition und Epidemiologie der Schilddrüsenknoten.....	3
2.3 Differentialdiagnosen von Schilddrüsenknoten	4
2.4 Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen	5
2.5 Arten an Schilddrüsenkarzinomen	6
2.6 Diagnostik zur Dignitätsbestimmung.....	8
2.6.1 Patientenanamnese	9
2.6.2 Körperliche Untersuchung.....	9
2.6.3 Schilddrüsenultraschall	10
2.6.4 Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie	12
2.6.5 Feinnadelpunktionszytologie.....	14
2.6.6 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie mit SPECT	17
2.6.7 Laborchemische Testung	20
2.6.8 Weitere diagnostische Verfahren zur Dignitätsbestimmung	21
2.7 Grundsätzliche Therapieprinzipien bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen	22
2.8 TNM-Klassifikation und Staging.....	24
3. Material und Methoden	26
3.1 Studiendesign	26
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3 Datenakquisition.....	28
3.4 Dokumentation medizinischer Daten	28
3.5 Anamnese	29
3.6 Ultraschalluntersuchung	30
3.7 Laborwerte	31
3.8 Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie	31
3.9 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie.....	32
3.10 Operation und Histologie	32
3.11 Statistische Methode	34

4. Ergebnisse	36
4.1 <i>Patientenkollektiv</i>	36
4.2 <i>Histologie</i>	37
4.3 <i>Anamnese</i>	40
4.4 <i>Laborwerte</i>	40
4.5 <i>Schilddrüsenultraschall</i>	42
4.5.1 <i>Schilddrüsenvolumen und Struma</i>	42
4.5.2 <i>Knotenanzahl und -durchmesser</i>	44
4.5.3 <i>Sonographische Malignitätsmerkmale</i>	45
4.6 <i>Tc-99m-Perthelnetat-Szintigraphie</i>	48
4.7 <i>Tc-99m-MIBI-Szintigraphie</i>	49
4.8 <i>Patientenkollektiv mit gesicherten Karzinomen</i>	57
4.9 <i>Selektive Betrachtung der Mismatch-Ergebnisse</i>	61
4.10 <i>Gegenüberstellung der Wertigkeit der verschiedenen Schilddrüsenuntersuchungen</i>	64
5. Diskussion	66
5.1 <i>Patientenkollektiv</i>	66
5.2 <i>Anamnese</i>	68
5.3 <i>Laborwerte</i>	68
5.4 <i>Schilddrüsenultraschall</i>	69
5.4.1 <i>Struma</i>	69
5.4.2 <i>Knotenanzahl und Knotengröße</i>	70
5.4.3 <i>Sonographische Malignitätsmerkmale</i>	71
5.5 <i>Tc-99m-Perthelnetat-Szintigraphie</i>	73
5.6 <i>Tc-99m-MIBI-Szintigraphie</i>	74
5.7 <i>Histologien der MIBI-positiven und MIBI-negativen Ergebnisse</i>	80
5.8 <i>Präselektion der MIBI-positiven Knoten</i>	82
5.9 <i>Zufallsbefunde, falsch negative und falsch positive Befunde</i>	83
5.10 <i>Limitationen der Studie</i>	85
5.11 <i>Stärken der Studie</i>	86
5.12 <i>Schlussfolgerung</i>	87
6. Zusammenfassung	88
7. Literaturverzeichnis	90
8. Danksagung	99
9. Tabellarischer Lebenslauf	100

Abkürzungsverzeichnis

ATA	American Thyroid Association
ATC	anaplastic thyroid cancer
A.	Arterie
BCRP	breast cancer resistance protein
BTA	British Thyroid Association
cm	Zentimeter
CT	Computed Tomography
Ct	Calcitonin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DTC	differentiated thyroid cancer
ENAM	European Association of Nuclear Medicine
ETA	European Thyroid Association
et al.	et alia (lat. und andere)
Ext.	externa
FDG	Fluor-Desoxyglucose
FNA	Feinnadelaspiration
FNMTc	familial non-medullary thyroid cancer
FTC	follicular thyroid cancer
ft4	freies Tetrajodthyronin
Hz	Hertz
Inf.	inferior
Int.	interna
IRMA-Assay	Immunradiometrische Assay
MBq	Mega Becquerel
MIBI	Methoxy-Isobutyl-Isonitrit
MIFTC	minimally invasive follicular thyroid cancer
miRNA	micro ribonucleic acid
MRP	Multidrug-Resistenz-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	medullary thyroid cancer
mU	Milliunit
N.	Nervus
ng	Nanogramm
NIS	Natrium-Iodid-Symporter

NPV	negative predictive value
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glykoprotein
p.i.	post injectionem
PDTC	poorly differentiated thyroid cancer
pg	Pikogramm
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
p.o.	postoperativ
PPV	positive predictive value
PTC	papillary thyroid cancer
PTMC	papillary thyroid microcarinoma
RIT	Radioiodtherapie
$t_{\frac{1}{2}}$	Halbwertszeit
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tc	Technetium
Tg	Thyreoglobulin
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TNM	Tumor (T), Nodus(N), Metastases (M)
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyretropin-Rezeptor-(Auto)antikörper
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
SE	Sensitivität
SP	Spezifität
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
sup.	superior
US	Ultraschall
UTC	undifferentiated thyroid cancer
WIFTC	wide invasive follicular thyroid cancer

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Benignen Histologien von Schilddrüsenknoten

Tab. 2: Einteilung der Schilddrüsenkarzinome und ihre Häufigkeiten

Tab. 3: Dignitätseinschätzung durch sonographische Kriterien

Tab. 4: Befundkategorien der zytologischen Ergebnisse

Tab. 5: Befundinterpretation nach Tc-99m-MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen Knoten

Tab. 6: TNM-Klassifikation für Schilddrüsenkarzinome definiert durch die Leitlinie der ATA und BTA

Tab. 7: Laborwerte (TSH und fT4) in Zusammenhang mit der Stoffwechsellage

Tab. 8: Geschlechts- und altersbezogene Dignitätsverteilung im Patientenkollektiv

Tab. 9: Zusammenfassung der Laborwerte (TSH in $\mu\text{U/ml}$; Calcitonin in pg/ml ; Stoffwechsellage in Patientenanzahl)

Tab. 10: Ausgeprägte Struma und normal ausgebildete Schilddrüse bei Frauen/ Männern/ gesamten Patientenkollektiv aufgeteilt nach der Histologie

Tab. 11: Abhängigkeit des Knotendurchmesser in Klassen (in cm) vom histologischen Endpunkt (maligne/benigne)

Tab. 12: Abhängigkeit der Anzahl sonographischer Malignitätskriterien vom histologischen Endpunkt (maligne/benigne)

Tab. 13: Absolute und relative Häufigkeiten der sonographischen Malignitätsmerkmale unterteilt nach dem histologischen Endpunkt (maligne/benigne); zusätzlich PPV, NPV, SE, SP für die einzelnen Merkmale

Tab. 14: Tc-99m-MIBI-Szintigraphie – Ergebnisse in Bezug auf das Geschlecht

Tab. 15: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie in Zusammenhang mit anderen medizinischen Parametern (Alter in Jahren; TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm; Schilddrüsenvolumen in ml; Calcitonin in pg/ml)

Tab. 16: Zusammenfassung diagnostischer Merkmale von malignen Schilddrüsenknoten (TSH in TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm)

Tab. 17: Bewertung der diagnostischen Kriterien hinsichtlich der Dignität der Knoten unter Einbezug lediglich MIBI-positiver Schilddrüsenknoten (TSH in TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm)

Tab. 18: Gegenüberstellung der diagnostischen Wertigkeit (PPV, NPV, SE, SP) von verschiedenen Schilddrüsenuntersuchungen (* Echoarmut, Mikrokalzifizierung, unscharfe Randbegrenzung)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm zur Darstellung der Einschlusskriterien in die Studie

Abb. 2: Altersverteilung des Patientenkollektiv

Abb. 3: klassierte Altersverteilung des Patientenkollektiv

Abb. 4: Benigne Histologien des gesamten Patientenkollektivs

Abb. 5: Maligne Histologien des gesamten Patientenkollektivs

Abb. 6: Altersbezogene Dignitätsverteilung im Patientenkollektiv

Abb. 7: Boxplot mit TSH-Werten (in $\mu\text{U/ml}$) aufgeteilt nach diagnostischem Endpunkt

Abb. 8: klassierte TSH-Werte (in $\mu\text{U/ml}$) aufgeteilt nach diagnostischem Endpunkt

Abb. 9: Boxplot des Schilddrüsenvolumen (in ml) aufgeteilt nach Geschlecht und histologischen Endpunkt

Abb. 10: Knotendurchmesser in Klassen (in cm) mit der Unterteilung der histologischen Diagnose (maligne/benigne)

Abb. 11: sonographisch suspekt erscheinender maligner Schilddrüsenknoten mit den drei sonographischen Malignitätsmerkmalen Mikroverkalkung, Echoarmut und unscharfe Randbegrenzung (zusätzlich zystisch degeneriert)

Abb. 12: Knotendurchmesser in Klassen (in cm) mit der Unterteilung der MIBI-szintigraphischen Ergebnisse (negativ/positiv)

Abb. 13: Ergebnisse der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie unterteilt nach ihrer Dignität (benigne/maligne)

Abb. 14: Maligne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-positiven Knoten

Abb. 15: Maligne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-negativen Knoten

Abb. 16: Benigne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-positiven Knoten

Abb. 17: Benigne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-negativen Knoten

Abb. 18: MIBI positiver, sonographisch echoarmer, im Tc-99m-Perchnetat-Szintigramm kalter Knoten und histologisch gesichertes papilläres Schilddrüsenkarzinom

Abb. 19: MIBI negativer, sonographisch echoarmer, im Tc-99m-Perchnetat-Szintigramm kalter Knoten

Abb. 20: Diagnostische Wertigkeit des sonographischen Merkmals „Mikrokalzifizierung“ zur histologischen Beurteilung; Betrachtung MIBI-positive Knoten

Abb. 21: Diagnostische Wertigkeit des diagnostischen Markers „Anzahl der sonographischen Malignitätskriterien“ zur histologischen Beurteilung; Betrachtung MIBI-positive Knoten

1. Einleitung

1.1 Überblick über das Thema

Die Prävalenz für Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland liegt bei ungefähr 33% (1). Bei dem Auftreten von Schilddrüsenknoten wird bei ca. 4% eine maligne Pathologie festgestellt (2) und der Anteil aller bösartigen Tumore liegt lediglich bei 1% (3).

Folglich ist das allgemeine Ziel von diagnostischen Untersuchungen, die Patienten mit malignen Veränderungen herauszufiltern. Bei Patienten mit einer geringen Malignitätswahrscheinlichkeit sollte das Ziel der Diagnostik sein, suspekten Knoten zu erkennen und diese einer weiteren Abklärung zuzuführen. Entweder kann das in Form von einem operativen Eingriff erfolgen oder ohne einen invasiven Eingriff und mit dementsprechenden regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Der, in Leitlinien beschriebene, diagnostische Algorithmus besteht typischerweise aus einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer laborchemischen Testung der Schilddrüsenwerte und anschließend der sonographischen Beurteilung (4-7) der Schilddrüsenknoten. Außerdem sollte in Deutschland bei sonographisch suspekten Knoten $\geq 1\text{cm}$ eine Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie durchgeführt werden (8). In anderen Ländern ist das eine weniger verbreitete Untersuchungsmethode. Die Feinnadelpunktion ist ein weiteres wichtiges diagnostisches Verfahren für die Dignitätsbestimmung und zur Entscheidung, ob eine operative Intervention nötig ist. Allerdings ist die Probeentnahme in bis zu 20% der Fälle nicht verwendbar (9, 10), die Unterscheidung zwischen einem FTC, einem PTC als follikuläre Variante und einem follikulären Adenom ist nicht möglich (11) und das Vorkommen von Probefehlern durch zu große oder zu kleine Knoten ist möglich (12). Diese Aspekte stellen Limitationen der Untersuchung dar. Eine weitere Möglichkeit zur zusätzlichen präoperativen Diagnostik, von sonographisch auffälligen und szintigraphisch kalten Knoten, ist die Durchführung von einer Tc-99m-MIBI-Szintigraphie mit SPECT-Aufnahme (8), welche die diagnostische Treffsicherheit erhöht. Ist das Ergebnis der Untersuchung eine deutliche Mehranreicherung des Radiopharmakons in den hypofunktionellen Schilddrüsenknoten, spricht man von einem Mismatch und es besteht ein erhöhter Malignitätsverdacht. Hierbei ist die Datenlage allerdings sehr unterschiedlich, was den positiven prädiktiven Wert betrifft (13-15). Einen hohen NPV von $\geq 95\%$ für das Untersuchungsverfahren berichten allerdings die meisten Studien, womit ein Match-Ergebnis eine maligne Histologie mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt (13, 14, 16, 17). Daher erscheint es in erster Linie sinnvoll, die Untersuchung als Nutzen für den Ausschluss von Malignität bei szintigraphisch funktionslosen Knoten zu sehen.

1.2 Ziel der Dissertation

Das zentrale Ziel der Dissertation ist anhand eines großen retrospektiv untersuchten Patientenkollektivs zu klären, „*Inwiefern sich eine MIBI-Szintigraphie mit zusätzlicher SPECT-Aufnahme zur Diagnostik von hypofunktionellen Schilddrüsenknoten eignet?*“

Insbesondere:

- Welche histologischen Diagnosen verbergen sich hinter einem MIBI-positiven bzw. MIBI-negativen hypofunktionelle Schilddrüsenknoten, wenn zuvor keine FNP durchgeführt wurde?
- Lassen sich die in der Literatur beschriebenen Daten, d.h. der hohe NPV und PPV der MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen, sonographisch auffälligen Schilddrüsenknoten, an einem größeren systematisch untersuchten Kollektiv reproduzieren?
- Leistet das Verfahren einen Mehrwert im Vergleich zu den anderen bisher etablierten Verfahren zur Schilddrüsenknotendiagnostik?
- Können weitere prädiktive Faktoren (Sonographie, Laborwerte, Anamnese) zusätzlich zur MIBI-Szintigraphie herangezogen werden, um die Vorhersagbarkeit des histologischen Befundes zu steigern? Inwiefern ist dies möglich?
- Sollten zur Präselektion der Knoten für eine MIBI-Szintigraphie, nur Schilddrüsenknoten ab einer bestimmten Größe oder ab einer bestimmten Anzahl an sonographischer Malignitätskriterien einbezogen werden, um den diagnostischen Wert der Untersuchung zu steigern?
- Kann die MIBI-Szintigraphie dazu beitragen, Patienten für eine FNP zu selektionieren und die Zahl notwendiger Punktionen zu senken?
- Kann sich die MIBI-Szintigraphie in der sequenziellen Diagnostik des Schilddrüsenknotens etablieren?
- Rechtfertigt eine positive MIBI-Szintigraphie ein operatives Vorgehen, aufgrund des hohen NPV und trotz des niedrigen PPV?

2. Literaturdiskussion

2.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist das größte endokrine Organ des Menschen, welches eine große Rolle für den Stoffwechsel spielt (18). Sie gliedert sich in zwei Lappen und eine Isthmus-Region, die die Lappenanteile miteinander verbindet. Somit ergibt sich eine H-Form des Organs (19). Die Schilddrüse liegt vor der Trachea, mit der sie auch über ein bindegewebiges Band - Berry-Ligament - verschieblich verbunden ist (20). Die Drüse ist von einer zweischichtigen Kapsel umgeben, die innere Kapsel unterteilt das Schilddrüsenparenchym durch Bindegewebssepten in Lobuli. Unter der äußeren Kapsel befinden sich zahlreiche Venengeflechte, Lymphgefäße und die Nebenschilddrüsen (18). Die arterielle Versorgung ist zum größten Teil durch die A. thyroidea sup. gesichert (aus der A. carotis ext.). Die kaudale Versorgung wird durch die A. thyroidea inf. (aus dem Truncus thyrocervicalis) sichergestellt. In 8% der Fälle gibt es eine zusätzliche Versorgung über die A. thyroidea ima, die ein direkter Ast aus dem Aortenbogen ist (20). Innerviert wird die Schilddrüse über das vegetative Nervensystem (19). Die parasymphatische Innervation geschieht durch den N. laryngeus recurrens und superior, welche Abzweigungen des N. vagus (X. Hirnnerv) sind (19, 20). Bei einer Schilddrüsenoperation besteht immer die Gefahr der Schädigung des N. laryngeus recurrens, da dieser an der Rückseite der Drüse verläuft. Die Folgen können Heiserkeit (einseitigen Schädigung) bis zur Atemnot (bei beidseitiger Schädigung) sein, da er die innere Kehlkopfmuskulatur innerviert (18). Aus dem obersten Halsganglion entstammen die sympathischen Nervenfasern (19).

Histologisch unterteilt man das Schilddrüsenparenchym in die Schilddrüsenfollikel und das Schilddrüsenstroma. Dabei unterscheidet man zwei Arten von Parenchymzellen voneinander: die Thyreozyten und die C-Zellen. Die Follikel sind von den Thyreozyten ausgekleidet und enthalten Kolloid, welches von den umkleideten Zellen gebildet wird. Thyreozyten bilden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) bzw. Thyroxin (T4) und konzentrieren Jod. Die Aufgabe der C-Zellen (parafollikuläre Zellen) besteht darin, das Hormon Calcitonin zu produzieren (21).

2.2 Definition und Epidemiologie der Schilddrüsenknoten

Die Struma diffusa zählt zu den häufigsten Schilddrüsenerkrankungen und ist allgemein definiert durch eine Organvergrößerung ohne Knotenbildung (22). Schilddrüsenvergrößerungen mit zusätzlicher Knotenbildung bezeichnet man hingegen als eine Struma diffusa et nodosa parenchymatosa et colloides (23).

Grundsätzlich unterscheidet man den endemischen und den sporadischen Kropf. In Endemiegebieten ist hauptsächlich ein alimentärer Jodmangel für die Veränderung der Schilddrüse verantwortlich, wohingegen Patienten mit einem sporadischen Kropf nicht unter einem Jodmangel litten (24).

In Deutschland wurde im Rahmen der Papillon-Studie die Prävalenz für Schilddrüsenerkrankungen der deutschen Erwerbsbevölkerung analysiert. Dabei wurden insgesamt 96.278 Freiwillige zwischen 18 und 65 Jahren sonographisch untersucht. 33,1% der Teilnehmer/innen wiesen dabei einen auffälligen Befund im Sinne einer Schilddrüsenvergrößerung und/ oder Knotenbildung auf. Dabei stieg die Inzidenz mit höherem Alter an. Knotige Umwandlungen (Struma nodosa) sind bei Frauen häufiger, bei Männern hingegen die diffuse Vergrößerung (1).

Die meisten Schilddrüsenknoten haben eine benigne Histologie, wobei der genaue prozentuale Anteil von der untersuchten Bevölkerungsgruppe und der Untersuchungsmethode abhängig ist. Die einfachste und kostengünstigste Screening Methode ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung; die Prävalenz von Knoten liegt hier bei 19-35%. Hingegen ist sie bei einfacher Palpation nur bei 2-6% und bei Autopsien bei 8-65% (25).

Risikofaktoren für morphologische Veränderungen an der Schilddrüse sind unter anderem erhöhtes Alter und ein Jodmangel. Das weibliche Geschlecht hat allgemein ein höheres Risiko knotige Schilddrüsenveränderungen aufzuweisen. Ionisierende Strahlung (perkutane Bestrahlung oder Exposition nach nuklearer Freisetzung (KKW-Unfall/Atombombe)) sind vor allem Risikofaktoren für die Entstehung von Schilddrüsenkrebs (25).

2.3 Differentialdiagnosen von Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten haben teilweise sehr unterschiedliche histologische Ausprägungen und sind in 5 verschiedene Gruppen unterteilbar. Unterschieden wird zwischen kolloidalen, neoplastischen, hyperplastischen, zystischen und thyreoiditischen Schilddrüsenknoten (26).

Die häufigsten histologischen Diagnosen für Schilddrüsenknoten sind Zysten, Kolloidknoten und Thyreoiditis (80%), gefolgt von follikulären Neoplasien in 10-15% der Fälle. Maligne Neoplasien kommen am seltensten vor (5%) (27).

In der folgenden Tabelle werden die benignen Histologien der Schilddrüsenknoten aufgezählt. Die malignen Neoplasien werden folgend noch detailliert betrachtet.

Tab. 1: Benigen Histologien von Schilddrüsenknoten (28-30)

Nicht neoplastische Läsionen		Benigne Neoplasien	Kolloidknoten	Zysten
<u>Hyperplastische Knoten</u>	<u>Entzündliche Läsionen</u>	Makrofollikuläres Adenom	Dominanter Knoten in einer multinodulären Struma	Einfache Zyste
- Spontane Entstehung	- Akute bakterielle Thyreoiditis	Mikrofollikuläres Adenom		Zystische/ solide Tumore (hämorrhagisch, nekrotisch)
- Kompensatorische Entstehung nach subtotaler Schilddrüsenresektion	- Subakute Thyreoiditis	Follikuläres Adenom mit papillärer Architektur		
	- Lymphozytäre (Hashimoto-) Thyreoiditis	Onkozytäres/ oxyphiles Adenom		

2.4 Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen

Auch maligne Schilddrüsenkrankungen stellen sich ganz überwiegend als Schilddrüsenknoten dar (21). Dabei sind Karzinome der Schilddrüse die häufigsten malignen endokrinen Tumore. Allerdings machen sie insgesamt nur einen Anteil von ca. 1% aller bösartigen Tumore aus und sind somit als selten anzusehen (3). Eine retrospektive Studie ergab, dass 3,9 % der Schilddrüsenknoten eine maligne Pathologie aufweisen (2).

In Deutschland sind im Jahr 2016 7.780 Personen an Schilddrüsenkrebs erkrankt. Dabei lag die Inzidenz bei Frauen bei 12,7 und bei Männern bei 6,2 pro 100.000 Einwohner. Das durchschnittliche Alter lag bei 52 bis 55 Jahren (31). Der größte Anteil der Patienten mit einer malignen Neoplasie - ca. 52-62% - weist ein niedriges Tumorstadium (T1) auf (31).

Allgemein ist die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit bei malignen Schilddrüsenkrankungen sehr hoch (21). Nach Angaben des Robert-Koch-Institut liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für alle Schilddrüsenkarzinome bei Männern bei 88% und bei Frauen bei 94%. (31)

Schilddrüsenkarzinome nehmen in den letzten Jahren deutlich an Häufigkeit zu. Bei dem papillary thyroid cancer (PTC) ist die Inzidenz in den letzten drei Jahrzehnte um das 2,4 fache angestiegen (21). Zurückzuführen ist dieser Trend vermutlich auf erweiterte Diagnostik und bessere sonographische Untersuchungsmethoden (31). Der Anstieg entsteht durch die Zunahme differenzierter Schilddrüsenkarzinome in unteren Tumorstadien und bzw. oder mikropapillärer Schilddrüsenkarzinome, welche nach operativer Behandlung durch den Pathologen entdeckt werden (4). Aber allgemein lässt sich ein Anstieg für alle Tumorgrößen

und -stadien, sowie für beide Geschlechter und alle ethnischen Gruppen erfassen (21). Es besteht auch der Verdacht, dass ursächlich für die erhöhte Inzidenz andere Faktoren, wie eine Änderung der Strahlenbelastung oder des Jodstatus, sein könnten (4).

2.5 Arten an Schilddrüsenkarzinomen

Schilddrüsenkarzinome können ausgehend von den zwei Parenchymzellarten entstehen und eine maligne Neoplasie bilden. Aus den hormonbildenden Thyreozyten bilden sich zum einen gut differenzierte Karzinome (PTC und FTC), zum anderen aber auch schlecht differenzierte (poorly differentiated thyroid cancer (PDTC)) und undifferenzierte/anaplastische (anaplastic thyroid cancer (ATC)) Arten (21, 32). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer (MTC)) entsteht aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse (21). Sehr selten kommen Karzinome ausgehend von mesenchymalen Zellen vor (Sarkome, Lymphome) (33). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Einteilung der verschiedenen Karzinomarten.

Tab- 2: Einteilung der Schilddrüsenkarzinome und ihre Häufigkeiten (31, 32, 34)

Arten	Häufigkeit	Unterarten
PTC	68-78%	<ul style="list-style-type: none"> - PTMC ($\leq 1\text{cm}$) - PTC ($> 1\text{cm}$) - Subtypen: follikuläre, gekapselte, hochzellen, säulenzellen, kribriform-molekulare, onkozytäre, solide, diffus-sklerosierende, hellzellige, etc. PTCs
FTC	10-14%	<ul style="list-style-type: none"> - MIFTC - Gekapselte angioinvasive FTC - WIFTC
Onkozytäre Schilddrüsenkarzinom	2-15%	
PDTC	5%	
UTC/ATC	2-4%	
MTC	5-8%	<ul style="list-style-type: none"> - sporadisches MTC - hereditäres MTC
Schilddrüsenmetastasen		<p>Häufigsten Primärtumore:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nierenzellkarzinom - Lungenkarzinom - Mammakarzinom - Ösophaguskarzinom - Larynxkarzinome (Einwachsend von außen)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist das häufigste Karzinom der Schilddrüse und zugleich hat es die beste Prognose (33, 34). Bei Erwachsenen sind Frauen 4-mal häufiger betroffen als Männer. Im Kindes- bzw. Jugendalter sind Schilddrüsenkarzinome fast ausschließlich PTCs (33). Nach der neuen Klassifikation der WHO wird ein PTC definiert als eine bösartige, epitheliale Neoplasie mit einer papillären und/ oder follikulären Zelldifferenzierung und charakteristischen Kernveränderungen. Diese wächst typischerweise invasiv und muss das Merkmal des invasiven Wachstums, papilläre Strukturen oder zytologische Merkmale des papillären Schilddrüsenkarzinoms aufweisen (34, 35). PTCs kommen in mehreren Varianten vor, wobei die Behandlungsmethode und die Prognose der verschiedenen Typen unterschiedlich ist. Haben papilläre Schilddrüsenkarzinome einen Durchmesser der kleiner oder gleich 1cm ist, werden diese als papilläre Mikrokarzinome bezeichnet. Allgemein haben diese Tumore eine sehr gute Prognose, v.a. wenn sie als Zufallsbefund entdeckt werden (29). Der Vorschlag von Experten papilläre Mikrokarzinome (PTMCs) in die Kategorie der Borderline-Tumore einzustufen, wird allerdings kritisch gesehen, da 15-30% in der Operation Lymphknotenmetastasen aufweisen und in einigen seltenen Fällen auch Fernmetastasen gebildet werden. Die Voraussetzung einen Tumor in die Kategorie der Borderline-Tumore einzustufen ist, dass es ein intrathyreoidal von einer Kapsel umgebenes Karzinom darstellt (34).

Zu den gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gehört das follikuläre und das papilläre Schilddrüsenkarzinom. In Jodmangelgebieten ist die Inzidenz des PTC ungefähr gleich groß wie die des follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC). Allerdings liegt der Anteil der PTCs in Gebieten mit ausreichender Jod-Versorgung bei über 80% und diese haben somit ein deutlich häufigeres Vorkommen als FTC (32). Zwischen den beiden Arten von malignen Neoplasien besteht auch ein Unterschied in der Metastasierung: PTCs metastasieren hauptsächlich lymphogen, wohingegen FTCs häufig hämatogen in die Lunge, das Gehirn und das Skelettsystem metastasieren (32). Eine Seltenheit stellen (bei dem FTC) Karzinome mit einer Größe bis zu maximal 1cm dar (33). Traditionell wird das FTC, je nach Invasionsmuster, in zwei prognostische Formen unterschieden: minimal-invasive und breit-invasive follikuläre Karzinome. 2017 wurde in der WHO-Klassifikation ein weiterer Subtyp aufgenommen: das verkapselte angioinvasive FTC. Dieses stellt eine Zwischenstellung zwischen minimalinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen (MIFTC) und breitinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen (WIFTC) dar (34). Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich deutlich bei den 3 Subtypen. Am prognostisch günstigsten ist das MIFTC mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 90%. Bei dem WIFTC liegt diese lediglich bei 30-50% und in 33% der Fälle metastasiert dieser Tumor (32-34).

Das PDTC ist in morphologischer und biologischer Hinsicht zwischen die differenzierten und undifferenzierten Karzinome der Schilddrüse einzuordnen (32-34). Mit Abnahme des Differenzierungsgrades der Follikelzellen verschlechtert sich auch die Überlebensrate. Diese beträgt bei der undifferenzierten Variante bei 2 Jahren nur 10% und hat eine mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten (32, 34). Zum Zeitpunkt der Diagnose haben die beiden Karzinomvarianten meist schon einen großen Durchmesser und zeichnen sich durch ein invasives Wachstum mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen aus (33).

Genetisch bedingte Schilddrüsenkarzinome (familial non-medullary thyroid cancer (FNMTC)) kommen bei 5% der differenzierten Karzinome vor. Hauptsächlich sind davon PTCs betroffen. Dabei kann die hereditär bedingte maligne Neoplasie syndromatischer (familiäre adenomatöse Polyposis, Gardner-Syndrom, Cowden-Syndrom und Carney-Complex) oder nicht-syndromatischer Herkunft sein (36, 37). Von nicht-syndromatischen Schilddrüsenkarzinomen spricht man erst, wenn mindestens zwei erstgradig verwandte Familienmitglieder ein nicht medulläres Schilddrüsenkarzinom aufweisen. Allerdings sind davon lediglich 31-53% der Fälle richtig histologisch gesicherte FNMTC. Die Wahrscheinlichkeit steigt bei drei betroffenen Familienangehörigen auf 95% an (36). Es wurde ebenfalls festgestellt, dass Patienten mit FNMTC häufig zusätzlich benigne Schilddüsenkrankungen besitzen (Adenome, Hashimoto-Thyreoiditis, etc.) (37).

Bei medullären Schilddrüsenkarzinomen hat die hereditäre Tumorphogenese einen weitaus größeren Anteil. Dieser liegt bei 25-30% (33, 36). Molekulargenetisch liegt dabei eine Keimbahnmutation in dem RET (REarranged during Transfection) - Protoonkogen vor. MTC, welche genetische determiniert sind, werden bedingt durch ein MEN-2A- oder MEN-2B-Syndrom, können aber auch als isoliertes familiäres MTC (MTC-only-Syndrom) hereditär, durch einen autosomal-dominanten Erbgang, auftreten (32). Insgesamt ist das von den Calcitonin produzierenden Zellen ausgehende Karzinom als selten anzusehen (3-10%) (36).

2.6 Diagnostik zur Dignitätsbestimmung

Da Schilddrüsenknoten sehr häufig sind, ist es umso wichtiger, diagnostisch die bösartigen Schilddrüsenknoten von den gutartigen Knoten zu unterscheiden. Dafür gibt es verschiedene Leitlinienempfehlungen zur präoperativen Dignitätsunterscheidung (4-6, 38). Dabei lässt sich die in-vivo- und in-vitro- Diagnostik unterscheiden. Im Folgenden werden die bisher empfohlen Untersuchungen zur Dignitätseinschätzung dargestellt.

2.6.1 Patientenanamnese

Am Anfang der Diagnostik befindet sich primär die anamnestische Untersuchung des Patienten. Hierbei stehen vor allem die Beschwerden und Risikofaktoren des Patienten im Vordergrund (39).

Symptome, die malignomverdächtig sind und dringend eine weiterführende Untersuchung benötigen, sind folgende: Struma nodosa im Zusammenhang mit Heiserkeit und Stimmveränderungen durch Stimmbandlähmung, Stridor, schnell wachsende und schmerzlose Schilddrüsenknoten, zervikale Lymphadenopathie, sowie Schilddrüsenknoten bei Kindern (4). Auch Beschwerden, wie ein Globus- oder Fremdkörpergefühl, Dyspnoe, Dysphagie, Husten und Schluckbeschwerden, sollten weiter diagnostiziert werden und können durch lokal infiltratives Wachstum entstehen (39, 40). Ein weiterer Risikofaktor, der mit einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit einhergeht, ist das Alter und das männliche Geschlecht: typischerweise männliche Patienten, die jünger als 20 Jahre und älter als 60 Jahre sind (4). Eine Strahlenbelastung der Kopf- / Halsregion, eine Vorgeschichte mit Schilddrüsenadenomen und die Erkrankung Hashimoto-Thyreoiditis (erhöhtes Risiko für Lymphome der Schilddrüse) sollten in der Anamnese ebenfalls erfasst werden (4). Die Familienanamnese spielt eine wichtige Rolle, um die familiäre Häufung von einer Autoimmunthyreoiditis, einem Iodmangelstruma und des medulläre Schilddrüsenkarzinom zu erfassen (39). Darüber hinaus können familiäre Tumorsyndrome, wie eine familiäre Disposition für nicht medulläre Schilddrüsenkarzinome, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2, Cowden-Syndrom, Carney Komplex und familiäre adenomatöse Polyposi, mit Schilddrüsenknoten assoziiert sein (33). Ungefähr ein Drittel der medullären Schilddrüsenkarzinome und ein Zehntel der differenzierten thyroidalen Schilddrüsenkarzinome weisen eine ursächlich erbliche Komponente auf (41).

Diese Symptomatiken gelten allerdings als wenig zuverlässig, da die meisten Schilddrüsenknoten bei Patienten asymptomatisch sind und somit keine sicheren Malignitätskriterien darstellen (6).

2.6.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung beinhaltet die Inspektion und Palpation der Halsregion, der Schilddrüse und allen Halslymphknoten, einschließlich der tiefen zervikalen und supraklavikularen Gruppe (4). Dabei wird die Konsistenz, die Verschieblichkeit, die Größe, die Lage und die Druckdolenz der Schilddrüsenknoten beurteilt und eine potenzielle Vergrößerung der Lymphknoten untersucht (28, 39). Typischerweise befindet sich der Behandler bei der

Tastuntersuchung hinter sitzenden oder stehenden Patienten. Der Patient sollte bei der Untersuchung entspannt sein und schlucken, um auch retrosternale Schilddrüsenanteile palpieren zu können (39). Die Methodik hat insgesamt eine geringe Empfindlichkeit zur Erkennung von Schilddrüsenknoten mit einer Prävalenz von 4% (25). Zudem ist sie stark von der Erfahrung und der Fertigkeit des Behandlers abhängig und die diagnostischen Möglichkeiten sind bei adipösen Patienten oder Patienten mit ausgeprägter Halsmuskulatur stark begrenzt (28, 39). Daher liefert die Methodik wenig aussagekräftige und unbedeutende Ergebnisse.

Schilddrüsenbefunde mit einer derben Beschaffenheit, fehlender oder eingeschränkter Verschieblichkeit, Lymphadenopathien in der Halsregion und Knoten mit einer Größe über 4cm im Zusammenspiel mit Heiserkeit und Recurrensparese sind allerdings stark malignomverdächtig und sollten einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden (28, 33).

Zusätzlich sollte bei der körperlichen Untersuchung des Patienten der Puls und der Blutdruck gemessen werden (4).

2.6.3 Schilddrüsenultraschall

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung gehört zur Standarddiagnostik bei knotigen Veränderungen der Schilddrüse. Sie ist die Untersuchungsmethode der Wahl, da es eine kostengünstige, nicht invasive Diagnostik darstellt und somit auch engmaschige Kontrollen möglich sind (40, 42). Indikation zur Anwendung des sonographischen Diagnostikverfahrens sind sehr weitreichend und folgend beispielhaft aufgelistet: Nicht-tastbare Knoten erkennen, die Kontrolluntersuchungen ohne weitere körperbelastende Diagnostik durchzuführen zu können, zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen, präoperative Stagingmaßnahme, Führung der Feinnadelpunktion (FNA) von Schilddrüsenknoten und Lymphknoten, postoperative Überwachung bei rezidivierenden Schilddrüsenkarzinomen (43). Die Dignitätseinschätzung von Schilddrüsenknoten mittels Sonographie ist allerdings nicht als eindeutig einzustufen, da es keine festgeschriebenen Kriterien gibt, die Schilddrüsenkarzinome sicher identifizieren können. Auch die Knotengröße, das Vorliegen eines palpablen oder nicht-palpablen Knotens und eine uni- oder multinodöse Schilddrüse, geben keine Hinweise auf die Karzinomprävalenz (44). Dieses Ergebnis wurden auch in verschiedenen Studien, beispielsweise in den Arbeiten von Papini et. al., Frates et. al. und Brito et.al., bestätigt (45-47).

Für die Ultraschalluntersuchung des Halses wird ein Schallkopf mit einer Frequenz zwischen 7,5 und 13 MHz verwendet. Dabei wird der Reflexionsgrad relativ im Vergleich zum umliegenden Schilddrüsenparenchym (üblicherweise zur Halsmuskulatur) beschrieben (hyperchogen = heller, hypoechogen = dunkler, isoechogen = gleich hell) (43). Im Befund der

Schilddrüsensonographie sollte das Volumen und das Parenchymmuster der Schilddrüse; die Lage, Anzahl, Morphologie (zystisch, solide), Größe (Höhe, Breite, Länge), das Echomuster (isoechogen, echoarm, echoreich) und Kalzifikationen (grob, Mikroverkalkungen) der Knoten; sowie erkennbare zervikale Lymphknoten und deren Größe notiert werden (5, 43, 44).

Um weitere Informationen zur Bewertung der Schilddrüsenknoten zu erlangen, gibt es die Möglichkeit eine Doppler-Sonographie durchzuführen. Die Perfusion der Knoten wird in eine intranodale Perfusion und eine Randperfusion unterteilt. Eine zentrale bzw. intranodale Perfusion zählt zu den Kriterien, die mit einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit einhergehen. Bei vermutlich benignen Befunden fehlt der Blutfluss vollkommen oder ist nur in den Randbereichen vorhanden (7, 42). Die Wertigkeit der Dopplerkriterien ist allerdings stark umstritten (48-50).

Bei der Sonographie der Schilddrüse gibt es viele Merkmale, die prädiktiv für Schilddrüsenkarzinome sind. Die Spezifitäten und Sensitivitäten variieren stark abhängig von unterschiedlichen Metaanalysen (7). Zu den typischen Malignitätskriterien gehört die Hypoechogenität, Mikroverkalkungen, das Fehlen eines peripheren Halos, unregelmäßige Begrenzung, intranoduläre Hypervaskularisation, eine größere Tiefe als Breite und regionale Lymphadenopathien (4, 43, 51). Das Auftreten von mehreren Merkmalen gleichzeitig, v.a. von Hypoechogenität, unregelmäßigen Rändern und Mikroverkalkungen, erhöht den prädiktiven Wert für Malignität (43, 50, 51). Allgemein ist die Bewertung des sonographischen Befundes immer eine individuelle Entscheidung des Behandlers und auch von der Erfahrung des Behandlers abhängig (42).

Aufgrund der Problematik der Risikoeinschätzung der sonographischen Schilddrüsenbefunde, gibt es verschiedene Klassifizierungssysteme. Diese ermöglichen anhand sonographischer Kriterien die Einteilung in Risikogruppen und somit kann eine Empfehlung zum weiteren klinischen Management gegeben werden. Die American Thyroid Association (ATA)-Leitlinie wurde 2015 aktualisiert und unterteilt noduläre Läsionen der Schilddrüse in 5 Gruppen: gutartig, sehr gering suspekt, gering suspekt, mäßig suspekt und hochsuspekt. Die Empfehlung zur Durchführung einer FNA richtet sich nach der Knotengröße und der Risikogruppe. Bei einer Größe $\geq 1\text{cm}$ sollten hochsuspekte und mäßig suspekte Knoten dieser weiterführende Diagnostik unterzogen werden (5). Allerdings ist zu bedenken, dass jeder hochsuspekte Knoten ein gewisses Risiko für Malignität mit sich trägt und auch eine angenommene negative FNP kein vollständiger Karzinomausschluss bedeutet. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) von Horvath et al. ist ebenfalls ein Klassifikationssystem für Schilddrüsenkarzinome. Dieses wurde auch vereinfacht von der European Thyroid Association (ETA) als EU-TIRADS übernommen. Die Unterteilung der Knoten erfolgt ebenfalls in 5 Gruppen mit steigendem Malignitätsrisiko (EU-TIRADS 1-5).

Insgesamt beinhaltet die Leitlinie 11 Empfehlungen, ob eine FNA, aufgrund der sonographischen Muster der Knoten, gerechtfertigt wäre abhängig von der Knotengröße und des Malignitätsverdachtes (7).

Tab. 3: Dignitätseinschätzung durch sonographische Kriterien (4, 42, 43)

Merkmale	Benigne Muster	maligne Muater
<i>Verkalkung</i>	grobe/ keine Verkalkungen	Mikroverkalkung
<i>Echogenität</i>	echogleich, echoreich	echoarm
<i>Form</i>	Breite > Tiefe	Tiefe > Breite
<i>Begrenzung</i>	scharf, glatt, mit Halo	unscharf, ohne Halo
<i>Vaskularisation</i>	fehlende oder periphere Vaskularisation	zentrale Vaskularisation
<i>Morphologie</i>	zystisch	solide
<i>Elastizität</i>	nicht-komprimierbar	komprimierbar

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung hat einen großen Stellenwert in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten und umfassende Indikationsbereiche. Sie gibt aber keine Auskunft über die Funktionalität der nodulären Veränderung. Daher sind weiterführende Untersuchungen, wie eine Szintigraphie und auch die FNA und histologische Sicherung, zur Abklärung der Dignität unerlässlich.

2.6.4 Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie

Zur funktionellen Differenzierung eines Schilddrüsenknotens können unterschiedliche Isotope verwendet werden. In der klinischen Routine wird Technetium(Tc)-99m-Pertheneat verwendet (52). Bei besonderen Fragestellungen, wie beispielsweise bei ektop gelegenen Schilddrüsenengewebe, wird Iod-123 eingesetzt (8). Bei Erwachsenen sollte nach der aktuellen Handlungsempfehlung der Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) eine Injektion von 20-70 MBq intravenös erfolgen. Der Tracer Wash-out wird 15 bis 25 Minuten danach mit einer Gammakamera aufgenommen und erfolgt standardmäßig mit einer Aufnahmezeit von 5 bis 10 Minuten (8).

Der Mechanismus der Anreicherung von Tc-99m-Pertheneat, welches ein pharmakologisches Jodimitat ist und sich beim ersten Anreicherungsschritt ähnlich wie Iodidionen verhält, beruht auf der Aktivität des Natrium-Iodid-Symporter (NIS) in der Membran der Follikelzellen. Unter normalen physiologischen Bedingungen findet die Regulation des Transporters durch Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) statt (53). Das Jodimitat wird bereits 30 Minuten nach der Injektion ausgewaschen, weshalb es zu kürzeren

Untersuchungszeiten kommt. Vorteilhaft an der Verwendung von Tc-99m-Perchnetat ist ebenfalls, dass es ein reiner Gammastrahler ist und eine kurze Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}} = 6h$) hat. Folglich besitzt es eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten. Das Radiopharmakon ist zusätzlich preiswert und ein Standard-Isotop in der Nuklearmedizin (8, 53).

Die Indikationen und Verwendungen der szintigraphischen Schilddrüsenuntersuchung sind in Deutschland vielumfassend: sonographisch/ palpable Herdbefunde von ≥ 1 cm, v.a. fokale oder diffuse Autonomie bei manifester/ latenter Hyperthyreose, Dokumentation des Therapieerfolges (postoperativ, bei der Radiotherapie bei Autonomie), etc. (8). Außerhalb von Deutschland ist die Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie wenig verbreitet, beispielsweise wird die Untersuchung in der ATA-Leitlinie lediglich bei einem niedrigen bzw. subnormalen TSH-Spiegel empfohlen (5).

Die geltende deutsche Empfehlung zur szintigraphischen Abklärung von Knoten, auch beim Vorliegen von normalen TSH-Werten, ist in dem Sinne gerechtfertigt, da in Deutschland noch immer eine grenzwertige Jodversorgung besteht und dadurch eine erhöhte Prävalenz für autonome Schilddrüsenknoten vorherrscht (54). Eine in Deutschland durchgeführte Studie bestätigt dies ebenfalls, da lediglich 20% der Patienten mit hyperfunktionellen Knoten zusätzlich einen erniedrigten TSH-Spiegel aufwiesen (55). Daher sollte die Empfehlung der ATA-Leitlinien nicht für Deutschland übernommen werden, da ansonsten autonome Knoten bei normaler Stoffwechsellage übersehen werden.

Im Befund wird der Schilddrüsenknoten im Vergleich zum umliegenden Schilddrüsengewebe angegeben und unterteilt in isofunktionell, hypofunktionell (kalter Knoten) und hyperfunktionell (heißer Knoten) (28). Allgemein lässt sich sagen, dass hyperfunktionelle Knoten fast immer (95%) gutartig sind (40). Das bedeutet, die Untersuchungsmethode hat für diese Knoten einen sehr großen negativen prädiktiven Vorhersagewert gegenüber einer maligne Histologie und bedarf keiner weiteren Dignitätsabklärung (5, 56). Den größeren Anteil an nodulären Schilddrüsenveränderungen haben kolloidale Knoten, Zysten oder eine Thyreoiditis. Das sind ungefähr 80-90% und die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von malignen Veränderungen beträgt bei 5% (27, 40). In einer noch laufenden prospektiven Studie wird eine höhere Malignom-Häufigkeit von 8% angenommen (56). Die Spezifität der Untersuchung für eine maligne Diagnose ist folglich sehr gering.

Die Schilddrüsenszintigraphie ist, aufgrund des geringen Auflösungsvermögens der Kleinfeld-Gammakamera bei Knoten unter 1cm, limitiert zu verwenden. Die DGN lehnt daher in der veröffentlichten Leitlinie die Anwendung von Schilddrüsenszintigrafien bei Knoten von einem Durchmesser unter 1cm vollkommen ab (8). Es werden vor allem hypofunktionellen Knoten durch die Überlagerung mit gesundem Schilddrüsengewebe nicht erkannt (54, 56). Allerdings

benötigen die meisten Knoten mit einem Durchmesser unter 1cm zunächst nur eine morphologische Kontrolle, beispielsweise sonographisch, und keine weitere Abklärung (56).

In einer Studie von Schenke et al. wurde gezeigt, dass mehr als die Hälfte der autonomen Adenome der TIRADS-Kategorie 4b oder höher zugeordnet wurden. Ohne Kenntnis des szintigraphischen Befundes, wäre die Folge eine FNP und eine operative, histologische Abklärung. Das stellt sich allerdings in Anbetracht der sehr niedrigen Malignitätswahrscheinlichkeit als nicht sinnvoll dar (57).

2.6.5 Feinnadelpunktionszytologie

Die Feinnadelaspirationszytologie ist ein wichtiges Verfahren zur Beurteilung der Dignität von Schilddrüsenknoten. Es bietet die Möglichkeit, kostengünstig, effizient und zuverlässig, Informationen über die zelluläre Zusammensetzung und das weitere Management der nodulären Schilddrüsenveränderung zu erhalten (40). Dadurch kann die Anzahl der Thyreoidektomien bei benignen Befunden verringert werden (12).

Das Verfahren kann ambulant, sowohl mit oder ohne örtliche Betäubung, mit einer 23- bis 27-Gauge-Nadel vollzogen werden (58). Um eine höhere Genauigkeit der Proben zu erlangen, falsch-negative bzw. nicht diagnostische Zytologie zu verhindern, wird eine ultraschallgeführte Durchführung empfohlen (4, 58). Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der Untersuchungsergebnisse, kann durch eine Erhöhung der Punktionsdurchgänge erzielt werden (i.d.R. 2 bis 4 Durchgänge) (27). Es werden grundsätzlich zwei Techniken unterschieden: Aspirations- und Non-Aspirations-Technik. Bei der Aspirationstechnik werden die Schilddrüsenzellen durch einen Unterdruck gewonnen, wohingegen dies bei der anderen Technik nicht der Fall ist. Allgemein ist der Nadeldurchmesser bei der Non-Aspirations-Technik geringer, womit die Wahrscheinlichkeit für Blutungen und folglich Abstrichen mit Kontaminationen durch Blutbestandteile sinkt (59).

Die Komplikationsrate bei FNP ist sehr gering und die Untersuchung wird von den meisten Patienten sehr gut vertragen. Eine Studie bestätigt, dass 92% der Patienten keine unerwünschten Folgen von der FNP erlitten (60). Wenige Patienten berichten über leichte, vorübergehende Schmerzen während oder nach der Behandlung. Ein Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und Faktoren, wie die Anzahl der Stiche, der Nadelgröße oder die angewandte Technik wurde bisher nicht festgestellt (61). Blutungen und Hämatombildung sind statistisch ebenfalls sehr selten: Je nach Studie sind die Ergebnisse etwas unterschiedlich, aber häufig unter 1% (62, 63). Weitere Komplikationen, wie Infektionen und Verletzung des N. laryngeus recurrens, treten ebenfalls sehr vereinzelt auf (61).

In Deutschland ist die Empfehlung zur Durchführung einer FNP neu definiert worden: Indikation besteht bei unabhängig vom TSH-Wert durchgeführten szintigraphischen Untersuchungen mit dem Untersuchungsergebnis, dass die Knoten funktionslos sind, d.h. keine Autonomie besteht. Zudem sollten diese auch sonographische Malignitätskriterien aufweisen (solider, echoarmer Knoten; unscharfe Randbegrenzung; extranoduläre Ausbreitung, Mikrokalzifikationen und/oder pathologisches Durchblutungsmuster) (64, 65). Begründet wird dies mit der hohen Disposition für Schilddrüsenknoten durch den ehemaligen Jodmangel und somit der zu großen Anzahl an nicht notwendigen Thyreoidektomien (65). Die Empfehlung zur Feinnadelaspirationszytologie wird im Gegensatz dazu in der US-amerikanischen Leitlinie bei einer Knotengröße über 1 cm und der Einteilung in die sonographischen Malignitätsmuster gegeben (5).

Um die Zytologie des gewonnenen Materials zu beschreiben, wird am häufigsten das von der ATA-Leitlinie empfohlene Klassifikationssystem (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) verwendet. Die Befunde werden in 6 Kategorien unterteilt (5). Die European Thyroid Association orientiert sich an dieser Einteilung, beschränkt diese allerdings auf 5 notwendige Befundgruppen (59, 66). Es gibt noch weitere Klassifizierungssysteme für die zytologischen Befunde, wie beispielsweise das UK-RCPATH (Royal College of Pathology) oder das Italian AME Consensus und zusätzlich viele Modifikationen dieser Systeme (58).

In der folgenden Tabelle werden die 5 bzw. 6 Befundkategorien nach ihrem Malignitätsrisiko und der Empfehlung zum weiteren Vorgehen dargestellt.

Tab. 4: Befundkategorien der zytologischen Ergebnisse (5, 64)

Befundkategorie	Zytologischer Befund	Handlungsempfehlung	Malignitätsrisiko
I	Technisch inadäquat	Repunktion	1-4%
II	Zytologisch benigne	-Regelmäßige Ultraschallkontrolle -Je nach Befund: Repunktion in 6-12 Monaten	0-3%
III (nur bei 6 Kategorien eingeschlossen)	Follikuläre Läsion oder Atypien unbestimmter Bedeutung	Repunktion	5-15%
IV	Follikuläre Neoplasie	Operation und histologische Sicherung	15-30%
V	Verdacht auf Neoplasie	Operation und histologische Sicherung	60-75%
VI	Zytologisch sicher maligne	Operation und histologische Sicherung	97-99%

Um ein verwendbares Ergebnis zu erhalten, müssen in dem Probenmaterial mindestens 5 Follikelzellverbände mit mindestens 10 Zellen enthalten sein (64). Diese Vorgaben werden von bis zu 20% der Probeentnahmen nicht erfüllt, sodass diese Proben folglich als nichtdiagnostisch gewertet werden müssen (9, 10). Die Genauigkeit der Ergebnisse der Untersuchung sind stark von dem Geschick und der Erfahrung des behandelnden Arztes abhängig. Auch bei der Herstellung der Ausstrichpräparate ist ein sehr genaues, erfahrenes Arbeiten notwendig, da durch längere Zeitintervalle bis zur Herstellung des Ausstrichs und auch durch fehlerhaftes Ausstreichen die Qualität der zytologischen Beurteilbarkeit abnimmt (64).

Die diagnostische Genauigkeit der FNP erreichte in einer Studie von 2020 93,5%. Dabei lagen die Werte für die Sensitivität (SE) bei 98,3%, die Spezifität (SP) bei 30,9%, der positive prädiktive Wert (PPV) bei 94,9% und negative prädiktive Wert (NPV) bei 58,3%. Hauptursache für falsch-positive Werte waren Interpretationsfehler, wobei es bei falsch-negativen Probenfehler waren (12). Die Problematik an falsch-negativen Befunden ist, dass dabei maligne Histologien übersehen werden. Die Erklärung für Probenfehler bzw. sampling error ist, dass bei Knoten einer bestimmten Größe die Schwierigkeit besteht, den gesamten Knoten zu untersuchen und bei Mikrokarzinomen die Umgebung, anstatt das Karzinom, punktiert wird (12). Weitere Studien berichten hingegen über eine Sensitivität von 60% (67) und 66% (68). Hierbei zählt Machata et al. neben dem Übersehen von Mikrokarzinomen, auch das erschwerte Diagnostizieren von zystischen PTCs und die unsichere Beschreibung von follikulären Neoplasien zu den Gründen für das vermehrte Aufkommen von falsch-negativen Befunden (67). Eine weitere prospektive Studie berichtet, dass 38% der Patienten mit einem benignen FNP-Befund (Bethesda-Kategorie II) ein histologisch gesichertes Malignom aufwiesen (69). Folglich ergibt sich auch die Empfehlung der BTA für eine erneute Punktion bei gutartigen Befunden, um die Rate an falsch-negativen Befunden zu senken (4).

Eine Limitation der Untersuchungsmethode ist die Unterscheidung zwischen einem FTC, einem PTC als follikuläre Variante und einem follikulären Adenom. Daher werden diese beiden Gruppen als follikuläre Neoplasie in den Befundkategorien zusammengefasst. Die letztliche Dignitätsbestimmung ist nur über eine operative histologische Sicherung möglich (11, 33). Bei follikulären Karzinomen lässt sich eine Kapsel- bzw. Gefäßinvasion meistens erst durch den histopathologischen Befund bestätigen (40). Das ist auch der Grund, weshalb die Indikation zur FNP in Endemiegebieten strenger begrenzt ist, um folgende zwecklose Schilddrüsenoperation zu vermeiden. PTCs und MTCs können hingegen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden (11, 33). Die Bedeutung der FNP für MTC ist grundsätzlich nicht gegeben, da meistens durch labormedizinische Untersuchungen (erhöhte Calcitoninwerte) eine Diagnose gestellt werden kann (33).

Bei unsicherem Befund stehen zudem diverse molekulargenetische Marker zur Verfügung, die hauptsächlich die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms nachweisen können und zur Unterstützung der zytologischen Analyse dienen. Die Differenzierung zwischen follikulären Karzinomen und Adenomen gelingt momentan mithilfe molekulargenetischer Untersuchungen noch nicht, da ein Mutationsnachweis nicht spezifisch ist und in beiden Diagnosen vorkommen kann. Allerdings werden aktuell die micro ribonucleic acid (miRNA)-Expressionsmuster untersucht und an molekularen Markern geforscht (70).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vor allem die ultraschallgeführte FNP eine gute Möglichkeit zur Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten bietet. Es sollte allerdings bedacht werden, dass die Aussagekraft durch falsch-negative Ergebnisse, sowie durch die Kategorien „Verdacht auf Malignität“ und „follikuläre Neoplasie“ beschränkt wird und folglich bei ungewisser Dignität letztlich eine Operationsindikation ausgesprochen werden sollte.

2.6.6 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie mit SPECT

Ursprünglich wurde Tc-99m-MIBI für myokardiale Perfusionsstudien eingeführt und ermöglichte ein einfaches, nichtinvasives Verfahren zur Beschreibung der Herzdurchblutung und -funktion und somit zum Nachweis und Lokalisieren von Myokardinfarkten und Angina pectoris (71, 72). Des Weiteren fand man heraus, dass auch in onkologischen Fragestellungen das Radiopharmakon angewendet werden kann und dient daher der Diagnostik von Mammakarzinomen als Szintimammographie (71, 72). Zusätzlich wird es für die Lokalisierung von hyperfunktionellem Nebenschilddrüsenewebe bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus verwendet (73). Seit den 90er-Jahren wird das Tumorradiopharmakon auch zur Erkennung von radioiod-negativen Karzinomrezidiven der Schilddrüse verwendet (74). 1993 fand dann die MIBI-Szintigraphie zum ersten Mal Anwendung zur erweiterten Diagnostik von hypofunktionellen Schilddrüsenkarzinomen (75). Tc-99m-Methoxy-Isobutyl-Isonitril (MIBI) ist ein komplexes Molekül und wird als lipophiler, monovalenter, kationischer Wirkstoff der Gruppe der Isonitrile zugeordnet. Die Aufnahme erfolgt einerseits durch passive Diffusion in die Zellen und andererseits durch die Anreicherung in den Mitochondrien (76). Zum anderen hat vermutlich das Membranpotential der Mitochondrien einen Einfluss: dabei spielt die elektrostatische Anziehungskraft zwischen dem kationischen Pharmakon und der anionischen Membran eine entscheidende Rolle (77). Somit wird durch die Aufnahme des Radiopharmakons die Darstellung der aktiven funktionierenden Mitochondrien und des oxidativen Metabolismus ermöglicht (78). Die Anreicherung wird vor allem durch die Durchblutung und die Zellularität des Gewebes, sowie durch die Apoptoserate, Zellproliferation und Angiogenese beeinflusst, wodurch die Verwendung zur Tumorbildgebung eine sinnvolle Methode darstellt (76). Zusätzlich beinhalten Zellen maligner Tumore ein stärker

negatives Mitochondrien-Membranpotential, wodurch die erhöhte Retention in Tumoren erklärt wird (79). Für folgende ATP-bindender Kassettentransporterproteine (ABC-Transporter) stellt Tc-99m-MIBI ein Substrat dar: P-Glykoprotein (P-gp), Multidrug-Resistenz-Protein 1 (MRP1), MRP2 und breast cancer resistance protein (BCRP). Es wurde bereits nachgewiesen, dass bei einer hohen Expression von P-gp und MRP1, eine kürzere Tracer-Retention im Gewebe besteht und somit werden Informationen über molekulare Mechanismen dieser Transporter durch eine MIBI-Szintigraphie ermöglicht (76).

Die Verwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie zur Dignitätsabschätzung von Schilddrüsenknoten, wird bisher nicht in den Leitlinien der Schilddrüsendiagnostik (deutschen, amerikanischen, britischen Leitlinie) erwähnt und empfohlen (4, 5, 80). Zahlreiche Studien an allerdings überwiegend kleinem Kollektiv beweisen hingegen den Nutzen der Untersuchungsmethode, vor allem durch den hohen negativen prädiktiven Wert und somit den Ausschluss von differenzierten Karzinomen (13, 14, 78). Eine Studie zeigt auch, dass die Erkennung von Mikrokarzinomen mithilfe der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie nicht möglich ist (81), was auch auf die zu geringe Kameraauflösung zurückzuführen ist (77).

Bei der Durchführung der MIBI-Szintigraphie werden 340-740 MBq Tc-99m-MIBI injiziert und die Protokollierung kann entweder als einphasiges oder als zweiphasiges Protokoll geführt werden. Bei dem zweiphasigen Protokoll wird die planare oder SPECT-Aufnahme nach 15-30 Minuten p.i. und nach 1-2 Stunden p.i. durchgeführt. Beim einphasigen fällt die erste Aufnahme weg (77). Durch die Verwendung von tomographischen 3D-Aufnahmen, kann die Übereinstimmung von Befundinterpretationen verbessert werden und somit zu einer Verbesserung der Diagnostik führen (82). Die Befundinterpretation der Untersuchung kann entweder visuell oder semiquantitativ erfolgen. Bei der visuellen Analyse wird ein Vergleich zum paranodulären Schilddrüsengewebe (hypointens, hyperintens oder isointens) vollzogen. Bei einer semiquantitativen Analyse ist ein Zweiphasenprotokoll die Voraussetzung und der Vergleich wird zwischen dem MIBI-Uptake der frühen und späten Aufnahme gezogen (77). Die Tabelle gibt einen Überblick über die Befundinterpretation unter Beachtung der Per technetium- und Tc-99m-MIBI-Szintigraphie.

Tab. 5: Befundinterpretation nach Tc-99m-MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen Knoten (17, 77)

	Tc-99m-Perthchnetat-Szintigraphie	Tc-99m-MIBI-Ergebniss	Malignomwahrscheinlichkeit
<i>Match-Befund</i>	hypofunktionell	verminderte Anreicherung =hypointens	<6%
<i>Mismatch-Befund</i>	hypofunktionell	vermehrte Anreicherung =hyperintens	15-20%
<i>Intermediärer Befund</i>	hypofunktionell	gleiche Anreicherung =isointens	Uneinheitliche internationale Meinungen (19% (17))

Bisher ist die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie kein in den Leitlinien anerkanntes Verfahren zur Dignitätseinschätzung, obwohl es bei einigen Indikationen als sinnvolles Diagnostikinstrument erscheint. Beispielsweise bei der Abklärung von nicht aussagekräftigen FNP oder wenn die Knoten für eine FNP schwer zugänglich sind, sowie bei kalten Schilddrüsenknoten mit sonographischen Malignitätskriterien (EU-TIRADS 4) (77). Die Methodik sollte nicht dazu genutzt werden, die FNP zu ersetzen oder prinzipiell bei allen Schilddrüsenknoten verwendet zu werden, sondern sollte als Möglichkeit gesehen werden, um die Rate an Schilddrüsenoperationen bei benigner Histologie zu senken. Die Tatsache, dass ein Mismatch-Befund keine hohe Karzinomprävalenz hat, lässt an dieser Methode allerdings auch Zweifel wecken. Es kann nämlich auch zu einer Tracer-Retention in benignen Schilddrüsenknoten bei hyperplastischer Knotenstruma, makro- und mikrofollikulärem Adenom, onkozytärem Adenom oder autoimmuner oder subakuter nodulärer Thyreoiditis vorkommen (78).

Allerdings besteht auch bei benignen Schilddrüsenveränderung die sehr seltene Möglichkeit zur malignen Entartung. Papilläre Schilddrüsenkarzinome haben beispielsweise bei einer Hashimoto-Thyreoiditis eine erhöhte Inzidenz. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei einer Hashimoto-Thyreoiditis eine Umlagerung des RET/PTC-Gens vorkommen kann, genauso wie bei einem papillären Schilddrüsenkarzinom. Diese Genumlagerung ist ein früher spezifischer Marker für das PTC (83).

2.6.7 Laborchemische Testung

Die in-vitro-Diagnostik bietet die Möglichkeit über laborchemische Tests eine Aussage bezüglich des Funktionsstandes der Schilddrüse zu geben, sowie erste Hinweise auf die Karzinomprävalenz oder auf Karzinomrezidive.

Zunächst erfolgt bei jedem nodulären Schilddrüsenbefund als erstes die Bestimmung von Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) (5, 80). Somit lassen sich Schilddrüsenfunktionsstörungen erkennen, die durch funktionelle Autonomien entstehen können und mit einem erniedrigten Thyreotropinwert assoziiert sind (41). Knoten bei erhöhten TSH-Werten, d.h. im oberen Teil des Normbereich liegende TSH-Werte und Werte oberhalb des Normalbereichs (0,4-4,0 mU/l), sind allgemein als eher suspekt angesehen und häufiger mit Schilddrüsenkarzinomen, sowie einem fortgeschrittenen Stadium von Schilddrüsenkrebs verbunden (84). Bei abweichenden Werten des Thyreotropin erfolgt eine weitere Konzentrationsbestimmung des freien Thyroxins und freien Trijodthyronin, wodurch zwischen latenter, manifester und sekundärer Funktionsstörung, das heißt durch eine Erkrankung im Hypothalamus oder in der Hypophyse, unterschieden werden kann (6, 85). Auf die Messung der Autoantikörper gegen Thyroxin Peroxidase (TPO) und Thyreotropin-Rezeptor (TRAK) kann bei regelhaftem TSH verzichtet werden (85). Im Einzelfall ist es beispielsweise möglich damit sich knotenförmig darstellende Autoimmunerkrankungen differentialdiagnostisch zu erkennen (41).

Das Peptidhormon Calcitonin wird von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet und wird zur Diagnose und der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) verwendet. Das Ausmaß der Erhöhung ergibt einen Hinweis und/ oder Nachweis eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Differentialdiagnostisch ist eine C-Zell-Hyperplasie zu nennen, die eine obligate Präkanzerose des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist. Es gibt somit eine enge Beziehung zwischen einem erhöhten Calcitonin-Spiegel und dem Vorhandensein eines MTC bzw. die Metastasierung des MTC (41). Der basale Calcitonin-Spiegel ist beim MTC erhöht, aber auch andere Tumore wie neuroendokrine Tumore, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, selten Mamma- und Magenkarzinomen können zur Erhöhung des Calcitonin-Wertes führen (80). Auch Medikamente, wie Protonenpumpenhemmer, das Trinken von Milchkaffee und Rotwein und eine Niereninsuffizienz können zu einem Anstieg des basalen Calcitonin (Ct)-Wertes führen (86). Eine Studie weist darauf hin, dass die Serum-Calcitonin-Messung -als Screeningmethode- eine Verbesserung der Prognose und Behandlungsmöglichkeiten im frühen Stadium des Karzinoms bietet (87). Die ATA-Leitlinie empfiehlt hingegen die Durchführung des Ct-Wertes nur bei Patienten, bei denen sich durch einen erhöhten Spiegel das therapeutische oder diagnostische Verfahren ändern würde (5).

Thyreoglobulin (Tg) ist ein Protein, das von den Thyreozyten gebildet und im Kolloid gespeichert wird. Eine zentrale Rolle spielt es bei der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone. Es wird sowohl von gesunden als auch maligne differenzierten Zellen produziert, weshalb die primärdiagnostische Möglichkeit zur Dignitätsbestimmung von Schilddüsenkrankungen entfällt (85). Die Produktion von Tg untersteht einer Regulation durch das TSH-Hormon, weshalb das Serum-TSH immer mitgemessen werden sollte (51). Allerdings bietet die Messung von Tg einen großen Vorteil in der Nachsorge von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bei denen eine Thyreoidektomie und eine Radioiodtherapie (RIT) durchgeführt wurde (80, 85). Die Messung des Serum-Tg sollte mit einem Immunradiometrischen Assay (IRMA)-Assay durchgeführt werden (Sensitivität <1 ng/ml) (51, 80). Eine Erhöhung der Tg-Antikörper kann zu einer Verfälschung des Tests führen, daher sollte zuvor auch dieser Wert erhoben werden. Die Sensitivität der Tg -Messung kann zudem, durch eine TSH-Stimulation durch Thyroxinentzug oder der Applikation von rekombinantem TSH, verbessert werden (41, 85).

2.6.8 Weitere diagnostische Verfahren zur Dignitätsbestimmung

Neben den oben genannten Untersuchungsmethoden zur Dignitätsbestimmung gibt es noch zwei weitere Verfahren, die in diesem Kapitel kurz erläutert werden sollen.

Die ultraschallbasierte Elastographie ermöglicht die Messung der Konsistenz als Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms. Die Sensitivität und Spezifität der Beurteilung durch den endokrinen Chirurgen hängen von dessen Erfahrung ab. Es werden die physikalischen Eigenschaften und die Gewebesteifigkeit des Schilddrüsenknotens dargestellt (88). Diese Analyse kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen: Zum einen durch die Dehnungs-Elastographie, bei der die Verformung des Knotens durch äußeren Druck gemessen wird. Eine andere Messung erfolgt durch die Geschwindigkeitsbestimmung einer durch Ultraschallimpulse erzeugten transversal ausbreitenden Scherwelle, daher der Name Scherwellen-Elastographie (7). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit, welche mit der Steifigkeit des Gewebes zusammenhängt, wird erfasst und lässt somit Rückschlüsse auf die Konsistenz des Organs zu (89). Den Vorteil der Anwendung der Elastographie wurde in einer Metaanalyse von 8 Studien untersucht, wobei die mittlere Sensitivität 92% und die mittlere Spezifität 90% betrug (88). Die Problematik ist, dass die Untersuchung einer Interobserver-Variabilität unterliegt: diese entsteht aufgrund von unterschiedlichen Kompressionskräften, durch Bewegungsartefakte (Pulsieren der Halsschlagader) und verschiedenen Knoteneigenschaften (Verkalkungen und zystische Läsionen). Allgemein ist die Variabilität bei der Scherwellen-Elastographie größer als bei der Dehnungs-Elastographie (90). Daher sollte das Verfahren

zusätzlich zur FNP angewendet werden, insbesondere aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes, und nicht die B-Sonographie ersetzen (7).

18-F-Fluordesoxyglucose (FDG)- PET, mit oder ohne CT-Aufnahme, wird als Stagingverfahren bei vielen Malignomen angewendet. Der Gedanke, der hinter diesem Verfahren steckt, ist, dass maligne Zellen eine stark erhöhte Glykolyse aufweisen. Das liegt an der erhöhten Anzahl an Glucosetransportern, aber geringeren Menge an Glucose-6-Phosphat-Enzymen. Allerdings gilt dies nicht ausschließlich nur für bösartige Zellgruppen, da beispielsweise auch Gewebe mit Entzündungszellen einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweisen (91, 92). Eine Studie aus dem Jahr 2019 belegt, dass der NPV der Untersuchung bei Schilddrüsenknoten über 1cm sehr hoch ist (93). Allerdings ist die Anzahl an malignen Befunden bei FDG-aviden Schilddrüsenknoten sehr niedrig. Weisen sie jedoch zusätzlich Malignitätskriterien von Ultraschalluntersuchungen auf, erhöht sich die Aussagekraft und die Karzinomwahrscheinlichkeit nimmt zu (92). Letztlich spricht die FDG-PET keine Rolle in der Abklärung von Schilddrüsenknoten.

Eine Dignitätsabschätzung von Schilddrüsenknoten durch CT oder MRT ist nicht möglich. Sie können bei retrosternaler Ausdehnung, v.a. organüberschreitendes Wachstum oder Lymphknotenmetastasen für eine Operationsplanung genutzt werden. Die Injektion eines Iod-Kontrastmittels beeinträchtigt die zeitgerechte Radioiodtherapie (2 bis 3 Monate verzögerter Beginn), weshalb für diese Fragestellung ein MRT oder auch ein CT ohne Kontrastmittel durchgeführt werden sollte (33, 51).

2.7 Grundsätzliche Therapieprinzipien bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Dieses Kapitel soll einen Einblick in das Vorgehen bei der Therapie und der Nachsorge von Karzinomen der Schilddrüse verschaffen. Differenziert wird dabei in die Behandlung von differenzierten, anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinomen. Im Folgenden wird nur die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinom angeschnitten.

Bei einem differentiated thyroid cancer (DTC) wird standardmäßig eine Thyreoidektomie durchgeführt. In der ATA- und British Thyroid Association (BTA)-Leitlinie wird auch die Möglichkeit einer Lobektomie bei Patienten mit einer Tumorgöße zwischen 1cm und 4cm empfohlen (4, 5). Dies wird von der European Association of Nuclear Medicine (ENAM) abgelehnt, da somit auch die postoperative Behandlungsmöglichkeit mit I-131 entfallen würde (94). Eine allgemein geltende Ausnahme stellt nur ein solitäres, gut differenziertes DTC mit einem Durchmesser <1cm und keinerlei Anzeichen von Metastasen (Lymphknoten-, Fernmetastasen) dar, hierbei ist eine Lobektomie als ausreichend zu werten (4, 5, 94). Allgemein gilt vor einer Schilddrüsenoperation: Um den Status der Lymphknotenketten zu

beurteilen, wird präoperativ eine sonographische Betrachtung durchgeführt und anhand dieses Ergebnisses entschieden, ob eine Mikrodissektion des zentralen Kompartiments (Level VI) der Lymphknoten angewendet werden sollte. Die Ausräumung des zentralen und lateralen Kompartiments (Level II-VI) wird Patienten mit Metastasen im lateralen Lymphknotenkompartiment empfohlen (5, 33, 95). Zu beachten ist, dass eine Mikrometastasierung nur unter dem Mikroskop zu sehen ist und nicht sonographisch erfasst werden kann. Die sonographische Beurteilung ist erst bei deutlichen Vergrößerungen sichtbar. Zu den chirurgischen Komplikationen zählt zum einen die mögliche Schädigung des Nervus laryngeus recurrens, wobei eine dauerhafte Lähmung bei erfahrenen Chirurgen nur sehr selten vorkommt (<2%), und Hypoparathyreoidismus (95). Daher sollte auch der Calciumspiegel routinemäßig innerhalb von 24 Stunden überprüft und eingestellt werden, um eine Hypokalzämie zu verhindern. Der Thyreoglobulinspiegel sollte frühestens 6 Wochen p.o. kontrolliert werden. Nach Einteilung des Karzinoms in die TNM-Klassifikation (siehe folgendes Kapitel), wird der Patient in eine Risikogruppe eingeteilt und über das weitere Verfahren und die Nachsorge entschieden (95). Indikation für eine Radioiodtherapie (I-131-Ablation) bei malignen Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland ist die Behandlung von Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen, inoperable und nicht vollständig entfernte Tumore und beim Anstieg des Tg-Spiegels trotz negativer diagnostischer I-131-Ganzkörper-Szintigraphie (96). Das bedeutet: Grundsätzlich bei allen Schilddrüsenpatienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papillären und follikulären Karzinomen) und somit ausgenommen von anaplastischen und medullären Karzinomen. Die 10-Jahres Überlebensrate liegt somit bei einer Therapiekombination aus Thyreoidektomie, RIT und TSH-supprimierender Hormongabe für papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen bei 80-90% und 70-80% (97). In der Leitlinie der DGN wird diese Anwendung auch bei Patienten mit Tumoren ≤ 1 cm, die eine Thyreoidektomie erhalten haben und gleichzeitig weitere Risikofaktoren aufweisen, empfohlen (96). Sowohl die ATA- und die BTA-Leitlinie sprechen diese Empfehlung nicht aus (4, 5). Ein Grund, der für das Durchführen einer RIT sprechen, ist die Möglichkeit zur lymphogenen Metastasierung auch bei Tumorgößen unter 1cm. In einer Studie wurde dafür ein Schwellenwert für die Aggressivität von 7mm für papilläre Mikrokarzinome festgelegt, wobei die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Größe steigt (98). Hinzu kommt, dass die rezidivfreie Überlebenshäufigkeit mit einer RIT nach 5 Jahren um 16,4% höher ist (ohne RIT: 78,6%; mit RIT: 95%) (99). Bei dem Vorkommen von (Fern-)Metastasen oder Rezidiven sollten bei Möglichkeit immer operativ, alternativ mit I-131, behandelt werden (95). Fernmetastasen kommen äußerst selten (1-7%) (100) und hauptsächlich in der Lunge und im Knochen vor. Medulläre Karzinome metastasieren zusätzlich auch in die Leber (101). Eine langfristige Nachsorge für Patienten mit DTC ist ebenfalls notwendig: die Untersuchung

des TSH-Wertes, der Tg- und Calcium-Spiegel und die Durchführung einer regelmäßigen Anamnese und klinischen Untersuchung sind notwendig (95).

2.8 TNM-Klassifikation und Staging

Das postoperative Staging durch das TNM-Klassifizierungssystem kann Angaben über die Überlebenswahrscheinlichkeit geben und gilt als Indikator für die Gesamtprognose. Die Abkürzungen des Klassifikationssystems stehen für Tumor (T), Nodus(N) und Metastasen (M). Allerdings wird das Vorkommen von Rezidiven und erfolgreiche Behandlungen, wie beispielsweise die Radioiodtherapie, nicht mit eingeschlossen (4).

Tab. 6: TNM-Klassifikation für Schilddrüsenkarzinome definiert durch die Leitlinie der ATA und BTA (4, 5)

Primärtumor	
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung auf die Schilddrüse begrenzt
T1a	Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder jeder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausdehnung (z. B. Ausdehnung auf M. sternothyroideus oder perithyroidale Weichteile)
T4a	Tumor jeder Größe, der sich über die Schilddrüsenkapsel hinaus ausdehnt und in subkutane Weichteile, Kehlkopf, Luftröhre, Speiseröhre oder Kehlkopfnerv eindringt
T4b	Der Tumor dringt in die prävertebrale Faszia ein oder umhüllt die Halsschlagader oder mediastinale Gefäße
Regionale Lymphknoten (zervikal oder oberes Mediastinum)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen auf Stufe VI (prätracheale, paratracheale und präalaryngeale/Delphien-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in unilaterale, bilaterale oder kontralaterale zervikale (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngeale oder obere mediastinale Lymphknoten (Level VII)

<i>Fernmetastasen</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<i>Resttumor</i>	
R0	Kein verbleibender Primärtumor
R1	Mikroskopisch kleiner Primärtumor
R2	Makroskopischer Primärtumorrest

Anaplastische Karzinome werden immer in Kategorie pT4 eingeteilt. Ferner werden sie beim begrenzten Vorkommen in der Schilddrüse in pT4a eingeteilt. Bei der Ausbreitung über die Schilddrüsenkapsel hinaus, wird es der Kategorie pT4b zugeordnet (4).

Abhängig von der TNM-Klassifikation kommt es zur Einteilung des Tumors in verschiedene Stadien (Staging von follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen). Anhand dieses Stagings kann eine Aussage über die Prognose und das Vorgehen -je nach Stadium- gemacht werden. Die Einteilung beruht auf einer Kombination an Merkmalen: aus dem Alter bei der Diagnose, der Größe des Primärtumors, der spezifischen Tumorhistologie und der extrathyreoidalen Ausbreitung des Tumors (5).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive bizenrische Analyse, bei der Patientendaten und Befunde analysiert wurden, um die diagnostische Genauigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie zu prüfen. In der Studie wurden die Daten von 447 Patienten erfasst, bei denen im Zeitraum von Juni 2013 bis April 2022 in der *Asklepios Paulinen Klinik* Wiesbaden eine Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie durchgeführt wurde. Präoperativ erhielten alle Patienten eine Tc-99m-MIBI-Szintigraphie in der radiologischen Praxis *radiomed*, um zu prüfen, ob eine Operationsindikation aufgrund eines Mismatch-Befundes gegeben ist. Die Grundlage der Auswertung bildeten die schriftlich dokumentierten Befunde der Patienten. Eine Neubewertung des Bildmaterials, sowie der histologischen Befunde hat nicht stattgefunden.

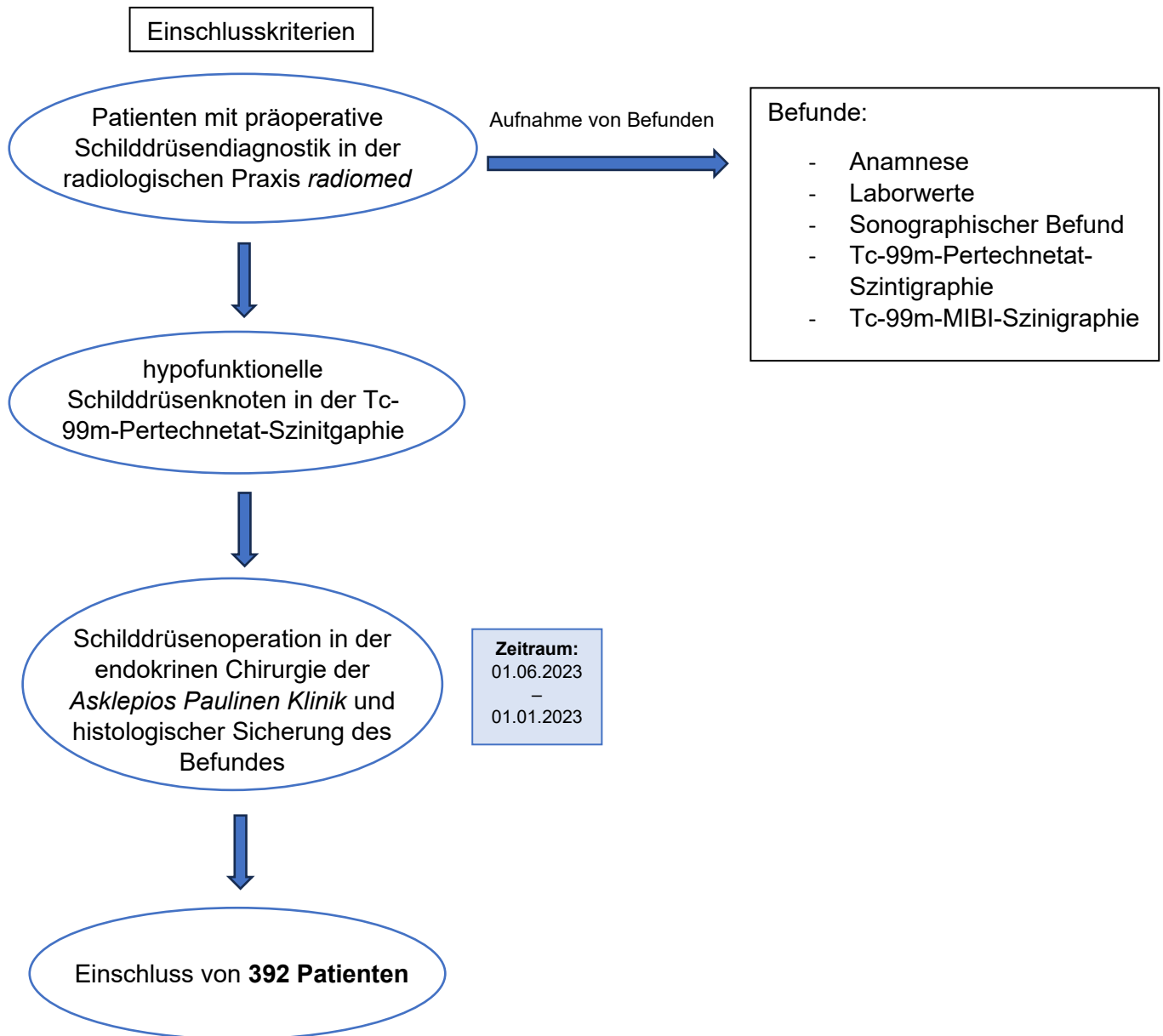
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01. Juni 2013 bis zum 01. Januar 2023 eine endokrin-chirurgische Operation in der endokrinen Chirurgie der *Asklepios Paulinen Klinik* Wiesbaden (Itd. Arzt Dr. Christian Gaedertz) vorgenommen wurde. Zusätzlich musste bei den Patienten eine präoperative Tc-99m-MIBI-Szintigraphie zur Diagnostik hypofunktioneller Schilddrüsenknoten in der radiologischen Praxis *radiomed* durchgeführt worden sein und somit die Befunde folgender Bildgebungen vorliegen: Schilddüsenultraschall, Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie, Tc-99m-MIBI-Szintigraphie. Sonographisch detektierte Schilddrüsenknoten, die sich in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie nicht als hypofunktionell darstellen ließen, wurden nicht in die Datenbank aufgenommen. Des Weiteren wurden nur Patientendaten erfasst, bei denen ein histologischer Befund vorlag und eine histologische Diagnose den hypofunktionellen Schilddrüsenknoten anhand der Befunde zuzuordnen war. Den relevanten diagnostischen Endpunkt der Studie stellte somit die Histologie dar.

Bei sonographisch hochsuspekten Schilddrüsenknoten wurde keine Tc-99m-MIBI-Szintigraphie angefertigt, sondern eine direkte Vorstellung zur operativen Sanierung veranlasst. Aus diesem Grund wurden diese Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Bei Patienten, die keine Tc-99m-MIBI-Mehranreicherung des hypofunktionellen Knoten zeigten, wurde keine direkte Operationsindikation gestellt, so dass diese größtenteils in dieser Datenbank nicht erfasst sind. Die meisten Patienten mit diesem Befund erhalten eine sonographische Follow-Up-Kontrolle in regelmäßigen Intervallen, es erfolgt keine Operation und somit keine histologische Sicherung des Befundes.

Zudem wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die entweder MIBI-positive oder MIBI-negative Knoten aufwiesen. Gezielt wurden Patienten mit mehreren Knoten, die sowohl MIBI-positiv als auch -negativ waren, ausgeschlossen, da bei ihnen keine exakte Zuordnung des histologischen Endpunktes zum Ergebnis der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie des detektierten Schilddrüsenknoten möglich war.

Abb.1: Flussdiagramm zur Darstellung der Einschlusskriterien in die Studie



3.3 Datenakquisition

Die Studie entstand in Kooperation mit der radiologischen Gemeinschaftspraxis *radiomed* und der endokrinen Chirurgie der *Asklepios Paulinen Klinik* Wiesbaden. Um die Patienten zu finden, die im erwähnten Zeitraum eine präoperative Tc-99m-MIBI-Szintigraphie erhalten haben, wurde zuerst das als Access Datenbank angelegte Operationsregister der endokrinen Chirurgie der *Asklepios Paulinen Klinik* mit den digitalen Patientenakten der Praxis *radiomed* abgeglichen. Dabei wurden für die Promotionsarbeit lediglich Patienten mit einer Operationsindikation zur Schilddrüsendiagnostik erfasst und mit der Operationsindikation zur Nebenschilddrüsendiagnostik ausgeschlossen. Anschließend wurden die Befunde (Schilddrüsenultraschall- *radiomed*, Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie- *radiomed*, Tc-99m-MIBI-Szintigraphie- *radiomed*, Laborwerte- *radiomed* und Histologie- *Fachärzte für Pathologie*, Gemeinschaftspraxis Wiesbaden) der Patienten gesichtet und nach Prüfung der Einschlusskriterien die Daten in einer Microsoft Excel Tabelle (Version 2207) zusammengefasst. Um Rückschlüsse auf die Identität zu verhindern, wurden personenbezogene Daten vollständig anonymisiert.

3.4 Dokumentation medizinischer Daten

Folgende Daten wurden bei den eingeschlossenen Patienten erfasst:

Patientenbezogene Daten:

- Alter beim Operationszeitpunkt
- Geschlecht

Anamnese:

- Personenbezogene lokale Beschwerden mit Hinweis auf Malignität
- Positive Familienanamnese

Laborwerte:

- Calcitonin
- Präoperative TSH
- Präoperative freies Tetrajodthyronin (fT4) -Spiegel bei TSH-Spiegel außerhalb des Referenzbereiches
- Präoperative Stoffwechsellage

Sonographischer Befund:

- Schilddrüsenvolumen
- Anzahl hypofunktioneller Schilddrüsenknoten
- Lage, Größe und Volumen der Schilddrüsenknoten
- Vorliegen von zuvor definierten sonographischen Malignitätskriterien
 - Echogenität
 - Verkalkung
 - Vaskularisation
 - Randbegrenzung
 - Morphologie
 - Vorhandensein eines Halos
 - Form

Tc-99m-MIBI- Szintigraphie:

- MIBI-positiver oder MIBI-negativer Zielknoten
- Mismatch oder kein Mismatch bei dem Kontrastvergleich zwischen Tc-99m-Pertechnetat- Szintigraphie und Tc-99m-MIBI-Szintigraphie

Histologie:

- Operationsdatum
- Histologische Diagnose (eingeteilt in zuvor definierte Kategorien)
- Bei Malignomen: TNM- Klassifikation, Lage, Tumorgroße im histologischen Präparat

Im Folgenden Abschnitt werden die erhobenen Daten detailliert erläutert und erklärt, inwiefern sie einen Einfluss auf die Auswertung der Promotionsarbeit haben.

Es wurde eine Datenbank mit allen anonymisierten Angaben zu den einzelnen Patienten erstellt, ohne die Möglichkeit Rückschlüsse durch die Fallnummer auf die Stammdaten der Person zu erlangen.

3.5 Anamnese

Bei der Dokumentation der Anamnese wurden folgende patientenbezogene Beschwerden notiert: Knoten mit schnellem Wachstum, Heiserkeit, Dyspnoe, Schluckbeschwerden, Globusgefühl, mangelnde Schluckverschieblichkeit, Tastbarkeit und Druckdolenz der Knoten und derbe Konsistenz. Zusätzlich wurden Risikofaktoren wie eine frühere Strahlenexposition und das Erfragen von familiären Schilddrüsenerkrankungen erfasst (85, S. 459).

Da die meisten Schilddrüsenknoten allerdings zufällig und ohne spezifische Symptome entdeckt werden, sind diese Angaben als wenig sensitiv und spezifisch zu werten. Dennoch wurden sie der Vollständigkeit halber aufgeführt.

3.6 Ultraschalluntersuchung

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung wurde vom behandelnden Nuklearmediziner mittels hochauflösenden Ultraschallkopf (7,5-13 MHz) und der Möglichkeit, neben der Beurteilung im B-Mode, der Anwendung einer farbcodierte Dopplersonographie der Firma GE Healthcare (P Serie – P6, P8, P9) durchgeführt. Dabei befand sich der Patient in Rücklage und hatte den Kopf rekliniert. Die Untersuchung wurde in longitudinaler und transversaler Ebene durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand der Befunde des behandelnden Arztes der radiologischen Gemeinschaftspraxis *radiomed* und wurde nicht erneut beurteilt.

Erfasst wurde dafür folgende Merkmale in der Datenbank notiert:

- Schilddrüsenvolumen
- Echostruktur des Schilddrüsenparenchyms
- knotenspezifischen Merkmale der hypofunktionellen Knoten (4, 42, 43)
 - Echogenität
 - Mikrokalzifikation
 - Randbegrenzung scharf/ unscharf
 - Kein Halo vorhanden
 - Vaskularisation (intranoduläre bzw. Randvaskularisation)
 - Form (Tiefe > Breite)
 - Größe
 - Morphologie (solide)
- Knotenvolumen: Unter Annahme eines Rotationsellipsoids mit der Formel $Volumen = Tiefe \times Breite \times Länge \times 0,5$ berechnet

Sonographische Malignitätskriterien wurden in Anlehnung an die EU-TIRADS-Kategorien und die amerikanische Leitlinie ATA festgelegt (5, 7). Es handelt sich hierbei um 6 Kriterien, wodurch sich Schilddrüsenknoten als suspekt einstufen lassen: Hypoechogenität, unscharfe Begrenzung ohne vorhandenen Halo, zentrale Hypervaskularisation, Mikrokalzifikationen, Tiefe > Breite und solider Aufbau.

Es folgte anhand des Schilddrüsenvolumens im sonographischen Befund die Unterteilung des Patientenkollektivs in Schilddrüsenstruma und normale Schilddrüsengröße. Festgelegt wurden folgende Normwerte: Frauen $\leq 18\text{ml}$, Männer $\leq 25\text{ml}$ (102). Liegt das Volumen über diesem Bereich, wurde es als Struma gewertet.

3.7 Laborwerte

In der Datenbank wurde aus den laborchemischen Befunden der TSH-Spiegel, das fT4, sowie der Calcitonin-Wert vermerkt. Waren mehrere Messungen der Laborwerte vorhanden, wurden der letzte Befund vor der Operation verwendet.

Anhand des gemessenen TSH-Spiegels (Normbereich: 0,30-4,00 $\mu\text{U/ml}$) wurde den Patienten die Stoffwechsellage zugeordnet. Patienten mit einem TSH-Wert im Normbereich haben eine euthyreote Stoffwechsellage, mit einem zu hohen Wert leiden sie unter einer Hypothyreose und einem zu niedrigen Spiegel unter einer Hyperthyreose. Durch den gemessenen fT4-Wert (Normbereich: 0,78-1,94 ng/dl) war die Zuordnung zur manifesten oder latenten Hypo-/Hyperthyreose möglich.

Tab. 7: Laborwerte (TSH und fT4) in Zusammenhang mit der Stoffwechsellage (103)

TSH	fT4	Stoffwechsellage
normal	normal	Euthyreose
erhöht	erniedrigt	Manifeste Hypothyreose
erhöht	normal	Latente Hypothyreose
erniedrigt	erhöht	Manifeste Hyperthyreose
erniedrigt	normal	Latente Hyperthyreose

Der Calcitonin-Wert wurde zur Vervollständigung in der Datenerfassung gelistet (Normbereich: weiblich bis 8 pg/ml, männlich bis 21 pg/ml). Liegt der Wert des basalen Calcitonin im Bereich ≥ 60 pg/ml, so besteht ein hoher Verdacht für ein MTC (104).

3.8 Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie

Die Szintigraphie des Halses wurde bei den Patienten in Rücklage mit einer Injektion von maximal 70 Mbq Tc-99m-Perchnetat nach 10 bis 25 Minuten durchgeführt und mit einer Gammakamera der Firma GE Healthcare (GE Infinia Hawkeye) und Siemens (Siemens Symbia Intevo Excel) mit einem hochauflösenden Kollimator aufgezeichnet. Durch die Untersuchung wurden die sonographisch detektierten Knoten in 3 Klassen unterteilt: hypofunktionelle/ „kalte“, hyperfunktionelle/ „heiße“ und stoffwechselnormale/ unauffällige Schilddrüsenknoten. Die Zielgruppe der Studie waren alle sonographisch suspekten und hypofunktionellen Knoten, sodass diese in der Datenbank erfasst wurden.

Eine Indikation zur Szintigraphie bestand bei allen Schilddrüsenknoten, die einen Durchmesser größer als 1cm aufwiesen (8). Kleinere Knoten, welche sonographisch suspekt

erschieden und denen somit eine erhöhte Malignitätswahrscheinlichkeit zuzuordnen war, wurden ebenfalls szintigraphisch untersucht.

3.9 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie

Eine Empfehlung zur Tc-99m-MIBI-Szintigraphie wurde aufgrund von sonographisch suspekten und zugleich hypofunktionellen Schilddrüsenknoten ausgesprochen. Teilweise wurde bei hochsuspekten Knoten eine direkte operative Schilddrüsenanierung durchgeführt, sodass diese in der Studie nicht mit einbezogen werden konnten. Nach der intravenösen Injektion von 320-740 Mbq des Gammastrahlers (99m) Technetium-MIBI, erfolgte eine zweiphasige - frühe und späte - Aufnahme (15-30 min p.i. und 2 Stunden p.i.) planar und in SPECT-Technik. Mit einer SPECT/CT-Kamera der Firma GE Healthcare und Siemens (GE Infinia Hawkeye/ Siemens Symbia Intevo Excel) wurde die Aufnahme durchgeführt. Hierbei befinden sich zwei Gammakameras an der Gantry, einem rotierenden Röntgen- und Detektorsystem. Dabei werden während der Untersuchung viel Aufnahmen in verschiedenen Rotationswinkeln gemacht, die durch Berechnungen als Schnittbild auf den Monitor projiziert werden. Der Patient wird hierbei auf dem Rücken positioniert. Die Befunde wurden vom behandelnden Nuklearmediziner durch eine visuelle Interpretation erstellt. Dabei wurde die Anreicherung im hypofunktionellen Knoten als hypo-, hyper- oder isointens im Vergleich zum paranodulären Schilddrüsenparenchym beschrieben. Ein „Match-Befund“ lag dann vor, wenn sich ein hypofunktioneller Knoten in der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie ebenfalls mit Minderanreicherung („MIBI-negativ“) darstellte. Lag bei dem hypofunktionellen Schilddrüsenknoten eine Mehranreicherung im Sinne eines hyperintensiven Befundes („MIBI-positiv“) bei der MIBI-Szintigraphie vor, so wurde es als „Mismatch-Befund“ gewertet (17, 77).

3.10 Operation und Histologie

Die operative Schilddrüsenanierung wurde als Hemi- oder Thyreoidektomie in der endokrinen Chirurgie der *Asklepios Paulinen Klinik* Wiesbaden durchgeführt.

Die Patientenaufklärung erfolgt durch ein vom Chirurgen geführtes persönliches Patientengespräch: Hierbei wurden alle Informationen über das operative Vorgehen, mit möglicherweise Abweichungen des Operationsausmaßes (Luftröhrenschnitt, Lymphknotendissektion, Eröffnung des Brustkorbs), die Verwendung von Neuromonitoring und potenziellen Risikofaktoren, wie die Beschädigung des N. laryngeus superior oder den Verlust der Nebenschilddrüsen mit der Folge eines gestörten Calciumhaushaltes, dargelegt. Zusätzlich wird die weitere Behandlung nach dem operativen Eingriff, abhängig vom histologischen Ergebnis, erläutert und auch auf die Einnahme von Schilddrüsenhormonen hingewiesen, um eine Schilddrüsenunterfunktion zu vermeiden.

Ein Schnellschnittpräparat sowie das entnommene Gewebe wurden zur histologischen Diagnosesicherung an die Fachärzte für Pathologie, Gemeinschaftspraxis Wiesbaden übersendet. An dem in Paraffin eingebettet Resektat wurde eine makro- und mikroskopische Untersuchung vollzogen. Die histologischen Befunde wurden zunächst in benigne und maligne unterteilt. Weiter wurden die Schilddrüsenknoten in folgende Befunde kategorisiert:

Benigne:

- Struma colloides (multi-)nodosa
- Chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)
- (Mikro-)Follikuläres Adenom
- Onkozytäres/ oxyphiles Adenom
- Sonstiges

Maligne:

- Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- Papilläres Schilddrüsenkarzinom (mit Unterformen: follikuläre oder onkozytäre Variante)
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- Oxyphiles Schilddrüsenkarzinom

Jedem gelisteten Schilddrüsenknoten wurde anhand der angegebenen Lokalisation der passende histologische Befund zugeordnet. Handelte es sich um eine maligne Histologie, wurden zusätzlich die TNM-Klassifikation, die Lage, sowie die Tumorgroße in cm in der Datenbank vermerkt. Außerdem wurde vermerkt, ob das Karzinom auf der ipsilateralen oder kontralateralen Schilddrüsenseite des Mismatch-Befundes lag.

3.11 Statistische Methode

Die bestimmten Daten wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel Version 2403 Build 16.0.17425.20124 verarbeitet und die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 27 für Windows 11. Alle Berechnungen, ausgenommen von PPV, NPV, SE, SP, wurden ebenfalls mit SPSS durchgeführt.

Die erhobenen Daten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Bei stetigen Variablen wurde zunächst der Mittelwert, das Maximum, das Minimum, der Median, die Standardabweichung, die Schiefe und das Quartil bestimmt und graphisch mit Histogrammen und Boxplots veranschaulicht. Zusätzlich erfolgte für stetige Variablen (z.B. TSH-Werte, Alter, etc.) die Einteilung in medizinisch sinnvolle Klassen. Kategoriale Variablen wurden graphisch mit Balkendiagrammen dargestellt. Somit boten die erhobenen Daten auch die Möglichkeit zu Vergleichen von verschiedenen Gruppen (Geschlecht, Altersgruppen, etc.) bzw. Merkmalen (sonographische Merkmale, Stoffwechsellage, etc.) und dem histologischen Endpunkt/ MIBI-Ergebnis. Für die Durchführung von statistischem Test wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ festgelegt. Folglich gilt für $p<0,05$, dass diese Zusammenhänge als statistisch signifikant zu werten sind und die Nullhypothese H_0 abgelehnt wird. Zusammenhänge, die $p\geq 0,05$ aufwiesen, wurden als nicht statistisch signifikant gewertet und H_0 wurde beibehalten. Es wurden für ordinal- und nominalskalierten Variablen Häufigkeitstabellen erstellt. Die Abhängigkeit zu der histologischen Diagnose bzw. dem MIBI-Ergebnis wurde mit einer Kreuztabelle veranschaulicht und die statistische Signifikanz überprüft. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz von ordinalskalierten Variablen und dem histologischen Endpunkt (maligne oder benigne Histologie) / MIBI- Ergebnis (Match- oder Mismatch-Ergebnis) wurde der t-Test bei normalverteilten Variablen und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bei keiner Normalverteilung der Variablen verwendet. Bei nominalskalierten Variablen, wie dem Vorhandensein von einzelnen sonographischen Malignitätskriterien, kam der Chi-Quadrat-Test oder der Test nach Fischer (falls Häufigkeit < 5) zum Einsatz.

Das primäre Ziel der Auswertung bestand darin den Nutzen der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie mit SPECT-Aufnahme zur präoperativen Dignitätseinschätzung von hypofunktionellen Schilddrüsenknoten zu prüfen. Daher wurden für das Verfahren die Sensitivität ($SE = \frac{RP}{RP+FN}$), die Spezifität ($SP = \frac{RN}{RN+FP}$), der negative prädiktive Werte ($NPV = \frac{RN}{RN+FN}$) und der positive prädiktive Wert ($PPV = \frac{RP}{RP+FP}$) berechnet. Zusätzlich sollte ermittelt werden, ob die Einschätzung der Dignität verbessert werden kann, wenn man weitere diagnostische Parameter mit einbezieht. Durch folgende Kriterien wurde das Patientenkollektiv unterteilt: das Vorhandensein von mehr als einem sonographischem Malignitätskriterium, Knoten mit einer Größe von $\geq 1\text{cm}$, Patienten mit einem TSH-Wert $\geq 0,5 \mu\text{U/ml}$ und Patienten mit echoarmen Knoten.

Ein weiteres Ziel war es, herauszufinden, inwiefern man anhand weiterer Merkmale (TSH-Wert, Stoffwechsellage, Anzahl sonographischer Malignitätsmerkmale, den einzelnen sonographischen Malignitätsmerkmalen) die MIBI-positiven Knoten weiter unterteilen kann, um somit eine eindeutigere Operationsempfehlung auszusprechen. Dafür wurde die Abhängigkeit der einzelnen Merkmale zur histologischen Diagnose für MIBI-positive Knoten erneut in Kreuztabellen dargestellt und die Signifikanz mit den entsprechenden Tests geprüft. Zudem wurde bei signifikanten Zusammenhängen der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert, die Sensitivität und die Spezifität berechnet.

4. Ergebnisse

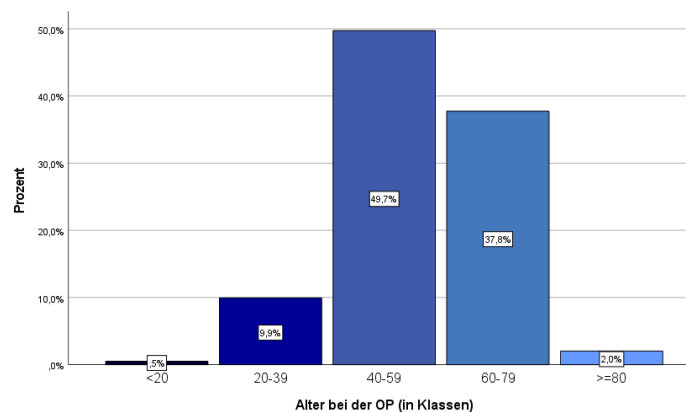
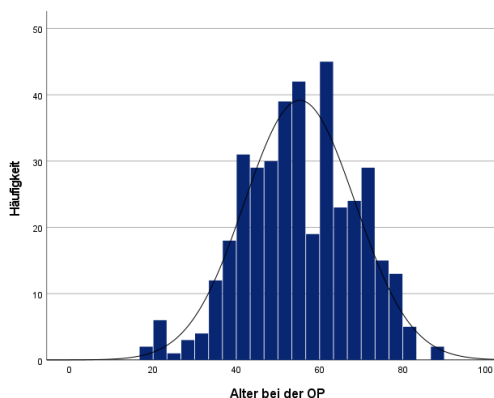
4.1 Patientenkollektiv

Aus allen Patienten, die in der Praxis *radiomed* untersucht und anschließend in der endokrinen Chirurgie der *Asklepios Paulinen Klinik* Wiesbaden operiert wurden, konnten 392 Patienten, die präoperativ eine Tc-99m-MIBI-Szintigraphie erhielten, in die Studie eingeschlossen werden. Dabei wurde bei allen Patienten ebenfalls eine Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie durchgeführt und wiesen hypofunktionelle Schilddrüsenknoten auf.

Von den 392 eingeschlossenen Patienten waren 308 (78,6%) weiblich und 84 (21,4%) männlich. Das mittlere Alter im Patientenkollektiv lag bei 55,25 ($\pm 13,31$ Jahre; Median: 55 Jahre) Jahren. Allgemein konnte das Alter der Patienten mit einer Normalverteilung beschrieben werden. Die Altersspanne reichte von 18 bis 88 Jahre. Das Patientenalter wurde zusätzlich in 5 Klassen unterteilt: <20 Jahre, 20-39 Jahre, 40-59 Jahre, 60-79 Jahre und ≥ 80 Jahre. Hierbei ist die am stärksten vertretene Gruppe, die Gruppe der 40 bis 59 Jährigen (49,7%). Den geringsten Anteil der eingeschlossenen Patienten macht die Gruppe der unter Zwanzigjährigen aus (0,5%). Bei der weiblichen Kohorte lag das durchschnittliche Alter bei 54,97 Jahren ($\pm 13,42$ Jahre; Median: 55 Jahre). Das Durchschnittsalter bei Männern lag etwas höher bei 56,28 Jahren ($\pm 12,91$ Jahre; Median: 55,88 Jahre).

Abb. 2 (links): Altersverteilung des Patientenkollektiv

Abb. 3 (rechts): klassierte Altersverteilung des Patientenkollektiv



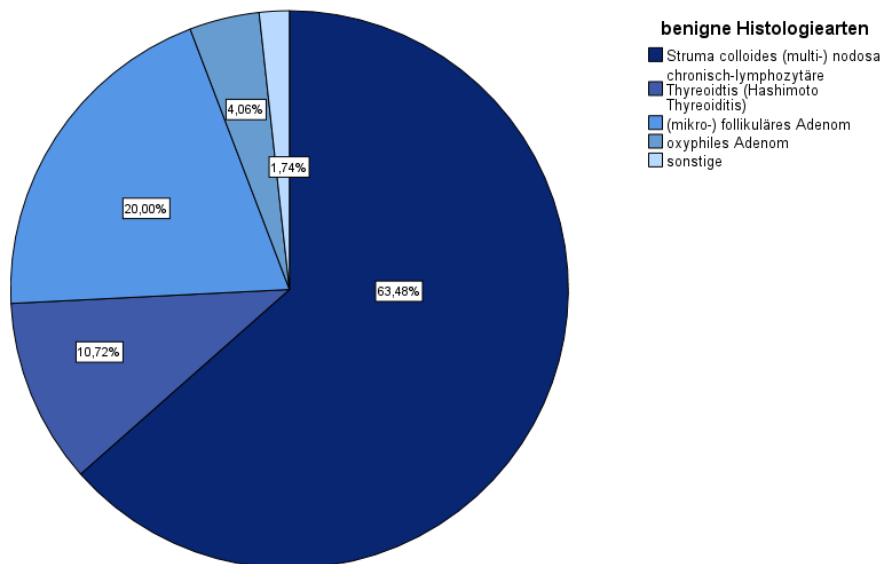
4.2 Histologie

Bei allen 392 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnte aufgrund der Durchführung einer Schilddrüsenoperation eine histologische Diagnose gestellt werden. 345 Patienten (88%) wiesen dabei eine benigne Histologie auf. Bei 47 Patienten wurde ein Malignom in der postoperativen Histologie festgestellt. Somit beträgt die Schilddrüsenkarzinomprävalenz in dieser Patientenkohorte 12%. 7 Karzinome stellten sich als absolute Zufallsbefunde dar, welche in der Tc-99m-Perthetnetat-Szintigraphie nicht hypofunktionell und in der Sonographie nicht auffällig erschienen.

Bei 63,48% (219 Patienten) der benignen Histologien handelte es sich um eine Struma colloides nodosa. Bei 10,72% (37 Patienten) wurde eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) diagnostiziert. Folglich zählten 256 histologische Befunde (65,3%) zu degenerativ-entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen.

Ein Fünftel der gutartigen Läsionen (20%; 69 Patienten) zeigten in der Histopathologie ein (mikro-) follikuläres Adenom und 14 Patienten (4,06%) ein oxyphiles Adenom. Bei 1,7% (6 Patienten) der benignen Histologien konnte keine Zuordnung zu diesen histologischen Endpunkten erfolgen, weshalb diese zu „sonstiges“ gezählt wurden.

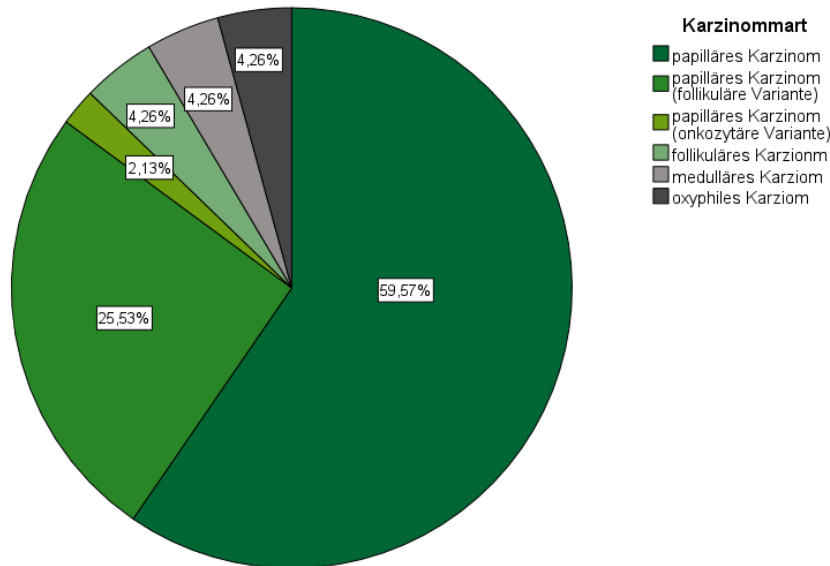
Abb. 4: Benigne Histologien des gesamten Patientenkollektivs



Die am stärksten vertretene Gruppe unter den malignen Histologien waren die papillären Karzinome (87,23%; 41 Patienten). Die Gruppe der papillären Karzinome wurde zusätzlich noch weiter unterteilt: 59,57% (28 Patienten) wiesen ein PTC auf, 25,53% (12 Patienten) eine follikuläre Variante des PTC und 2,13% (1 Patient) eine onkozytäre Variante des PTC. Bei

jeweils 2 Patienten (4,26%) des malignen Patientenkollektivs konnte histopathologisch ein follikuläres, ein medulläres und ein oxyphiles Karzinom nachgewiesen werden.

Abb. 5: Maligne Histologien des gesamten Patientenkollektivs



Zusätzlich wurde eine altersbezogene und geschlechtsbezogene Aufteilung der histologischen Endbefunde vorgenommen (s. Abb. 5 & Tab. 6).

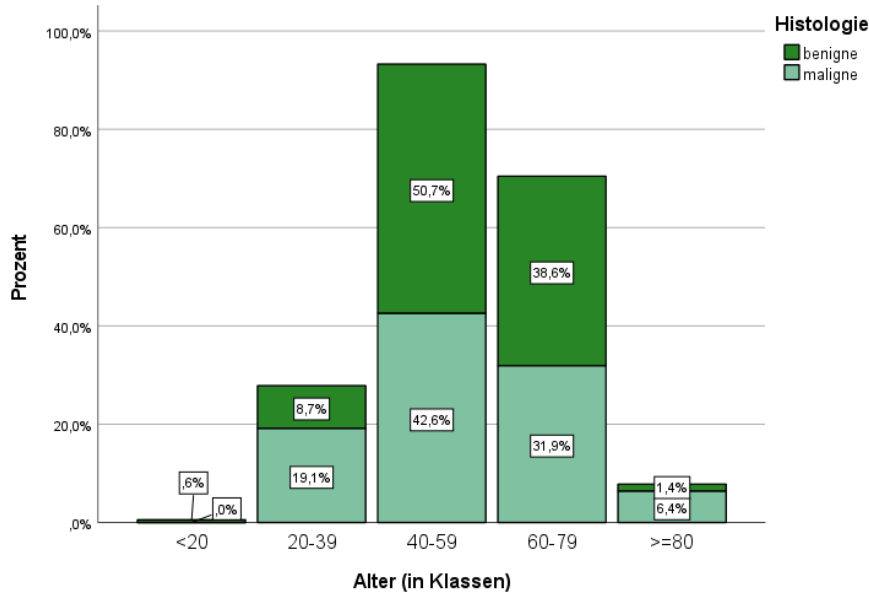
Das mittlere Alter betrug in der malignen Gruppe 53,49 Jahre ($\pm 16,3$ Jahre) und in der benignen Gruppe 55,49 Jahre ($\pm 12,8$ Jahre). Prozentual zeigten sich die meisten Karzinome in der Altersgruppe der ≥ 80 -Jährigen (37,5%; 3 Karzinome). Auch die Gruppe der 20- bis 39-Jährigen wiesen verhältnismäßig viele Karzinome auf (23,1%; 9 Karzinome). Die geringste Malignitätsrate zeigte die Altersgruppe der unter 20-Jährigen (0%; 0 Karzinome). Allerdings ist diese Altersgruppe aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht als repräsentativ zu werten. Bezüglich der Malignitätsprävalenz ließen sich zwei Gipfel erkennen. Zum einen für Patienten im Alter von 20 bis 39 Jahren, und zum anderen für Patienten über 80 Jahren. Insgesamt wies die Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen am meisten Karzinome (20 Karzinome) in der Histopathologie auf, obwohl die Karzinomprävalenz mit 10,3% verhältnismäßig gering in dieser Gruppe ist.

Bezüglich des Alters fand sich kein signifikanter Zusammenhang zu einem altersspezifischen Malignitätsrisiko (t-Test; $p = 0,335$).

Es ließ sich ebenfalls kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem relativen Malignitätsrisiko feststellen (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,055$). Die Malignitätsrate bei Frauen lag bei 13,6% (42 von 308 mit maligner Histologie) und bei der

männlichen Kohorte bei 6% (5 von 84 mit maligner Histologie). Die höchste Malignitätsrate lag bei Männern im mittleren und höheren Alter in den Altersgruppen 40 bis 59 Jahren (8,8%) und 60-79 Jahren (7,1%). Bei der weiblichen Geschlechtsgruppe lag die höchste Malignitätsrate bei der Gruppe der ≥ 80-Jährigen (50%). Auch die weibliche Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen wies mit 33,3% eine große Anzahl an Karzinomen auf.

Abb. 6: Altersbezogene Dignitätsverteilung im Patientenkollektiv



Tab. 8: Geschlechts- und altersbezogene Dignitätsverteilung im Patientenkollektiv

Altersgruppe (Jahre)	Histologischer Endpunkt	Weiblich		Männlich	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<20	benigne	1	100%	1	100%
	maligne	0	0%	0	0%
20-39	benigne	16	66,7%	2	100%
	maligne	8	33,3%	0	0%
40-59	benigne	102	87,9%	31	91,2%
	maligne	14	12,1%	3	8,8%
60-79	benigne	85	86,7%	26	92,9%
	maligne	13	13,3%	2	7,1%
>80	benigne	3	50%	2	100%
	maligne	3	50%	0	0%

4.3 Anamnese

Eine anamnestische Untersuchung, d.h. dem Vorhandensein von lokalen schilddrüsenspezifischen Symptomen, sowie die Erfragung nach einer familiären Disposition aufgrund einer positiven Familiengeschichte, wurde bei allen 392 Patienten durchgeführt und dokumentiert. Insgesamt haben 64 von 392 Patienten (16,3%) angegeben unter lokalen Schilddrüsensymptomen, wie einem zervikalen Druckgefühl, Atem- oder Schluckbeschwerden zu leiden. 8 Patienten (17%) mit einer positiven Anamnese wiesen in der histologischen Untersuchung ein Karzinom auf. Bei 39 Patienten (83%) mit einer malignen Histologie äußerten sich hingegen keine Symptome. Ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsentumoren in der Familie berichteten 20 Patienten (5,1%), wovon 18 Patienten eine benigne Histologie aufwiesen.

4.4 Laborwerte

Für 386 Patienten (98,4%) wurde laborchemisch der TSH-Wert und die Stoffwechsellage bestimmt, für 330 Patienten der Calcitonin-Wert.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs der TSH-Werte lag bei 1,8 $\mu\text{U/ml}$ ($\pm 1,36$ $\mu\text{U/ml}$; Median: 1,59 $\mu\text{U/ml}$). Der niedrigste TSH-Wert lag bei 0,0 $\mu\text{U/ml}$, d.h. unter der Nachweisgrenze und es lag eine komplette TSH-Suppression vor, der höchste Wert lag bei 14,4 $\mu\text{U/ml}$. Betrachtet man den Laborwert geschlechtsspezifisch, wiesen Männer durchschnittlich einen höheren TSH-Wert (2,02 $\mu\text{U/ml}$; $\pm 1,55$ $\mu\text{U/ml}$) im Vergleich zum weiblichen Kollektiv (1,8 $\mu\text{U/ml}$; $\pm 1,31$ $\mu\text{U/ml}$) auf.

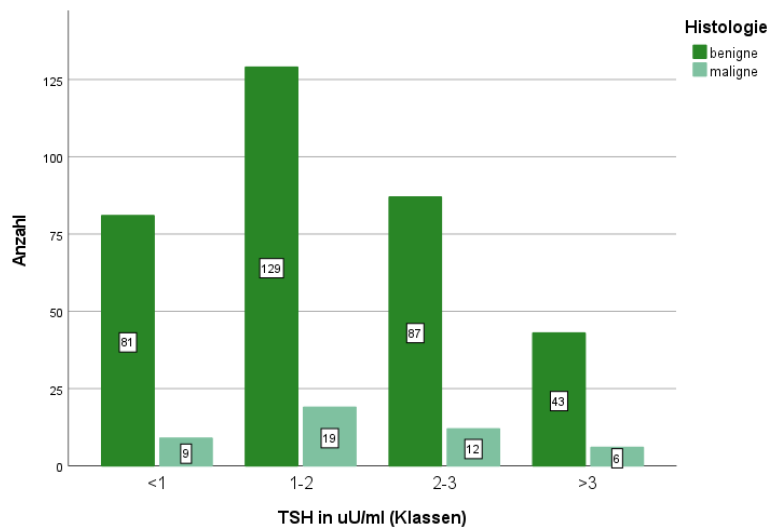
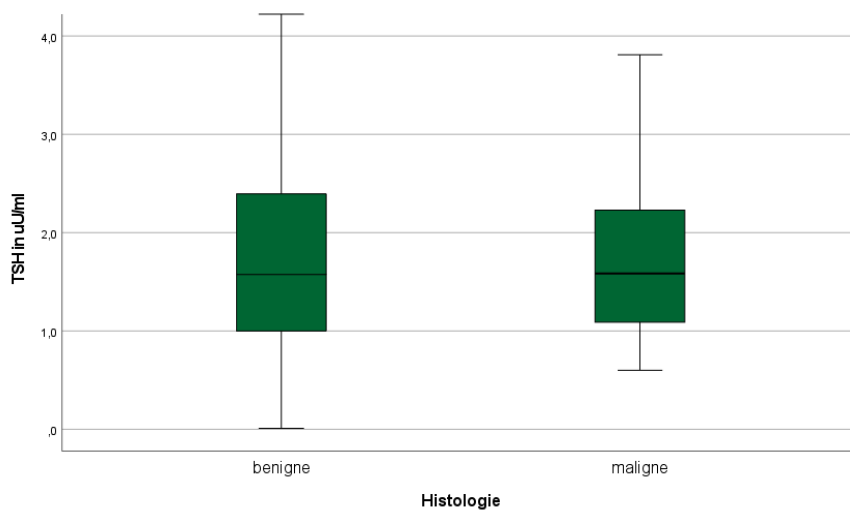
Unter Einbeziehung der Referenzwerten (0,3-4,0 $\mu\text{U/ml}$), konnte bei 355 Patienten (92%) ein TSH-Wert innerhalb des Referenzbereiches nachgewiesen werden, 11 Patienten (2,8%) zeigten erniedrigte und 20 Patienten (5,2%) erhöhte TSH-Werte auf.

Unter den malignen Histologien lag der mittlere TSH-Wert bei 1,79 $\mu\text{U/ml}$ ($\pm 0,84$ $\mu\text{U/ml}$; Median: 1,59 $\mu\text{U/ml}$) und in der benignen Gruppe bei 1,85 $\mu\text{U/ml}$ ($\pm 1,41$ $\mu\text{U/ml}$; Median: 1,58 $\mu\text{U/ml}$). Betrachtet man den TSH-Wert in Klassen unterteilt, zeigten 9 Patienten mit einem Karzinom (19,6%) einen Wert < 1 $\mu\text{U/ml}$. Die meisten Patienten der malignen sowie der benignen Kohorte konnten in die Gruppe der TSH-Werte mit 1-2 $\mu\text{U/ml}$ zugeordnet werden. Bei der malignen Gruppe machte dies einen Anteil von 41,3% (19 Patienten) und bei der benignen Gruppe von 37,9% (129 Patienten) aus. Einen TSH-Wert von $< 0,5$ $\mu\text{U/ml}$ zeigte sich bei keinem Patienten mit einer malignen Histologie.

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wert des TSH und dem histologischen Endpunkt konnte nicht nachgewiesen werden (t-Test; $p=0,778$).

Abb. 7 (oben): Boxplot mit TSH-Werten (in $\mu\text{U/ml}$) aufgeteilt nach diagnostischem Endpunkt

Abb. 8 (unten): klassierte TSH-Werte (in $\mu\text{U/ml}$) aufgeteilt nach diagnostischem Endpunkt



Der durchschnittliche Calcitonin-Wert lag im gesamten Patientenkollektiv bei 9,36 pg/ml ($\pm 81,82$; Median: 8,2 pg/ml). Die Spanne zwischen minimalen und maximalen Wert reichte von 0,0 pg/ml bis 1215,0 pg/ml. Zwei sehr hohe Calcitonin-Werte (1215,0 pg/ml und 865,7 pg/ml) wurden in dieser Studie identifiziert und beide Patienten wiesen histologisch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auf. Weitere Patienten mit der histologischen Diagnose MTC waren in unserer Studie nicht vertreten. Somit bestätigt sich, dass hohe Calcitonin-Werte (≥ 60 pg/ml) mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu vereinbaren sind.

Einen Zusammenhang zwischen der allgemeinen Diagnose eines Karzinoms und dem Calcitonin-Wert konnte nicht festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,363$).

Zur Bestimmung der Stoffwechsellage wurde zusätzlich zum TSH-Wert die Konzentration des freien T4s bestimmt. 359 Patienten (93%) zeigten eine euthyreote Stoffwechsellage, eine latente Hypothyreose wiesen 16 Patienten (4,1%) auf. Bei 9 Patienten (2,3%) wurde eine

latente Hyperthyreose festgestellt. Jeweils ein Patient (0,3%) zeigte eine manifeste Hypo- und Hyperthyreose.

Alle 46 Patienten (100%) mit einer malignen Histologie wiesen eine euthyreote Stoffwechsellaage auf.

Es konnten im Rahmen der statistischen Auswertung kein Zusammenhang zwischen der Stoffwechsellaage und dem malignen Kollektiv detektiert werden (Fisher-Test; $p=0,417$)

Tab. 9: Zusammenfassung der Laborwerte (TSH in $\mu\text{U/ml}$; Calcitonin in pg/ml ; Stoffwechsellaage in Patientenanzahl)

		Weiblich			Männlich			Benigne			Maligne			Alle n=386		
Merkmal		Mittel-wert	\pm	Median	Mittel-wert	\pm	Median	Mittel-wert	\pm	Median	Mittel-wert	\pm	Median	Mittel-wert	\pm	Median
TSH n=386		1,8	1,31	1,59	2,02	1,51	1,55	1,85	1,41	1,58	1,79	0,84	1,59	1,84	1,36	1,59
Calcitonin n=330		10,71	91,97	2,2	4,25	3,13	4,0	3,06	2,66	2,3	56,37	2,6	235,22	9,36	81,82	2,3
Stoffwechsel- lage n=386	Euthyreose	284 (93,4%)			75 (91,5%)			313 (92,1%)			46 (100%)			359 (93%)		
	Lat. Hypothyreose	10 (3,3%)			6 (7,3%)			16 (4,7%)			0 (0%)			16 (4,1%)		
	Lat. Hyperthyreose	8 (2,6%)			1 (1,2%)			9 (2,6%)			0 (0%)			9 (2,3%)		
	Manifeste Hypothyreose	1 (0,3%)			0 (0%)			1 (0,3%)			0 (0%)			1 (0,3%)		
	Manifeste Hyperthyreose	1 (0,3%)			0 (0%)			1 (0,3%)			0 (0%)			1 (0,3%)		

4.5 Schilddrüsenultraschall

Im Folgenden werden die diagnostischen Merkmale der sonographischen Untersuchung einzeln genauer betrachtet.

4.5.1 Schilddrüsenvolumen und Struma

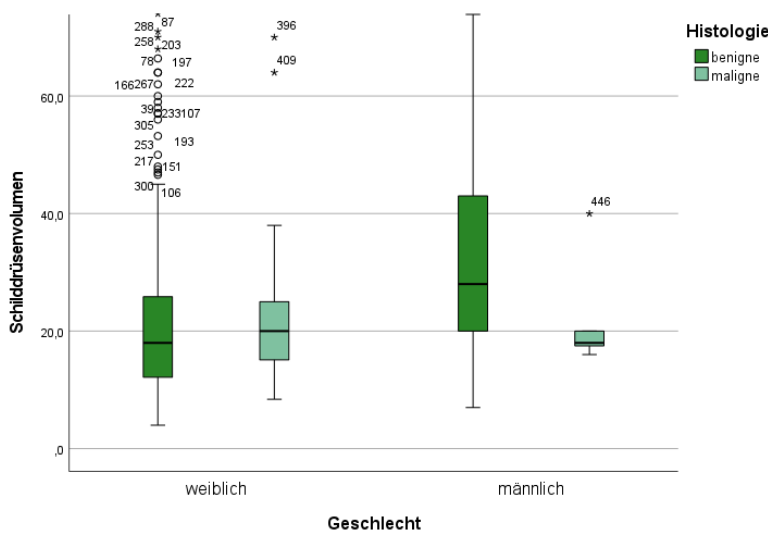
Bei insgesamt 389 Patienten wurde das Schilddrüsenvolumen erhoben. Das mittlere Schilddrüsenvolumen im Gesamtkollektiv betrug 24,95ml mit einer Standardabweichung von 17,75ml (Median: 20,0ml). Die kleinste Schilddrüse hatte ein Volumen von 4 ml und die größte Schilddrüse von 144ml. In dem weiblichen Kollektiv lag der Durchschnittswert bei 22,85ml ($\pm 15,88\text{ml}$; Median: 18,6ml). Bei der männlichen Kohorte zeigte sich ein mittlerer Wert von 32,77ml ($\pm 21,86\text{ml}$; Median: 28,0ml).

Unter Anwendung der geschlechtsspezifischen Normwerte für eine sonographische Schilddrüsenvergrößerung (m: $>25\text{ml}$; w: $>18\text{ml}$) zeigte sich bei 202 von 389 Patienten (51,9%) eine Struma und 187 Patienten (48,1%) wiesen eine normalgroße Schilddrüse auf. Bei dem männlichen und weiblichen Kollektiv unterschieden sich die prozentuale Verteilung

der Patienten mit einer vergrößerten Schilddrüse nicht signifikant: Unter den Männern wiesen 54,7% (44 Patienten) und unter den Frauen 51,5% (158 Patienten) eine Struma auf.

Für 3 Patienten mit benigner Histologie lag kein sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen vor. Unter den 47 malignen Histologien zeigten 27 Patienten (57,2%) eine Struma und 20 Patienten (42,6%) wiesen keine vergrößerte Schilddrüse auf. 175 der 347 Patienten (51,2%) mit einer benignen Histologie hatten eine über dem Normwert vergrößerte Schilddrüse, die restlichen 167 Patienten (48,8%) zeigten eine normalgroße Schilddrüse. Im Gesamtkollektiv konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schilddrüsenvolumen und dem diagnostischen Endpunkt (t-Test, $p=0,867$), als auch nicht zwischen dem Vorhandensein einer Struma und dem diagnostischen Endpunkt (Chi-Quadrat-Test; $p=0,440$) nachgewiesen werden.

Abb. 9: Boxplot des Schilddrüsenvolumen (in ml) aufgeteilt nach Geschlecht und histologischen Endpunkt



Tab. 10: Ausgeprägte Struma und normal ausgebildete Schilddrüse bei Frauen/ Männern/ gesamten Patientenkollektiv aufgeteilt nach der Histologie

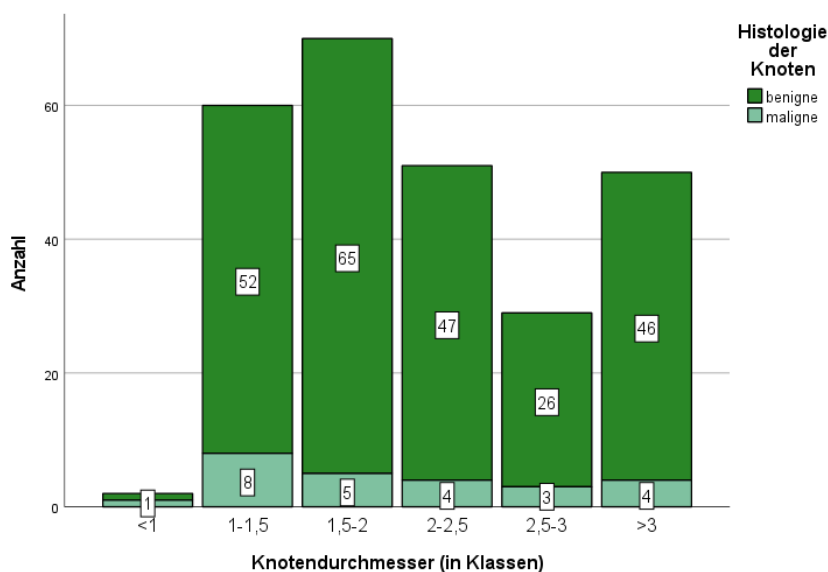
		Weiblich n=307	Männlich n=82	Alle n=389
Struma	benigne	132 (83,5%)	43 (97,7%)	175 (86,6%)
	maligne	26 (16,5%)	1 (2,3%)	27 (13,4%)
Keine Struma	benigne	133 (89,3%)	34 (89,5%)	167 (89,3%)
	maligne	16 (10,7%)	4 (10,5%)	20 (10,7%)
		$p=0,184$	$p=0,177$	$p=0,440$

4.5.2 Knotenanzahl und -durchmesser

Der überwiegende Anteil der Patienten (357 Patienten; 91,1%) wies einen sonographisch diagnostizierten und hypofunktionellen Schilddrüsenknoten auf. Bei 32 der 392 Patienten (8,2%) konnten zwei und bei 3 Patienten (0,8%) drei hypofunktionelle Knoten nachgewiesen werden. Somit lag die mittlere Anzahl hypofunktioneller Schilddrüsenknoten bei dem gesamten Patientenkollektiv bei 1,1. Zwischen dem benignen und malignen Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Knotenanzahl (t-Test; $p=0,560$).

Bei 262 der 392 betrachteten und analysierten Knoten wurde der sonographisch gemessene Durchmesser schriftlich dokumentiert. Durchschnittlich lag die Knotengröße bei 2,21cm ($\pm 1,07$ cm; Median: 1,9cm), wobei der kleinste Knoten sonographisch 0,9cm groß war und der größte Knoten ein Durchmesser von 7,9cm aufwies. Lediglich 2 Knoten (0,8%) ließen sich der Größenkategorie <1cm zuordnen, ein Knoten hatte eine benigne und der zweite Knoten zeigte eine maligne Histologie. Die meisten sonographisch gesicherten Knoten (70 Knoten; 26,7%) konnten der Gruppe 1,5cm bis 2cm zugeordnet werden. In der benignen Kohorte wurden ebenfalls die meisten Knoten (65 Knoten; 27,4%) in diese Kategorie eingeordnet. Bei den malignen Histologien wies der überwiegende Anteil der Knoten (8 Knoten; 32%) eine Größe zwischen 1cm bis 1,5cm auf. Für die Histologie-Gruppe „benigne“ und „maligne“ betrug die mittleren Knotendurchmesser 2,23cm ($\pm 1,08$ cm; Median: 1,9cm) und 1,99cm ($\pm 0,92$ cm; Median: 1,9cm). Anhand des Knotendurchmessers konnte allerdings keine Unterscheidung bezüglich des histologischen Endpunkts (benigne oder maligne) festgestellt werden (t-Test; $p=0,282$).

Abb. 10: Knotendurchmesser in Klassen (in cm) mit der Unterteilung der histologischen Diagnose (maligne/benigne)



Tab. 11: Abhängigkeit des Knotendurchmesser in Klassen (in cm) vom histologischen Endpunkt (maligne/benigne)

Knotendurchmesser			Benigne n=237			Maligne n=25			Alle n=262		
<1			1 (0,4%)			1 (4,0%)			2 (0,8%)		
1-1,5			52 (21,9%)			8 (32,0%)			60 (22,9%)		
1,5-2			65 (27,4%)			5 (20,0%)			70 (26,7%)		
2-2,5			47 (19,8%)			4 (16,0%)			51 (19,5%)		
2,5-3			26 (11,0%)			3 (12,0%)			29 (11,1%)		
>3			46 (19,4%)			4 (16,0%)			50 (19,1%)		
Mittelwert	±	Median	2,23	1,08	1,9	1,99	0,92	1,9	2,21	1,07	1,9

4.5.3 Sonographische Malignitätsmerkmale

Die sonographisch detektierten und in die Studie mit einbezogenen 380 Schilddrüsenknoten wurden hinsichtlich ihrer sonomorphologischen Eigenschaften betrachtet und ausgewertet. Es sollte somit geprüft werden, inwiefern die Sonographie zur Dignitätseinschätzung beitragen kann.

Dabei wurde die Anzahl der sonographischen Malignitätskriterien, die zuvor definiert wurden (Echoarmut, zentrale Hypervaskularisation, (Mikro-) Kalzifizierung, unscharfe Randbegrenzung, Tiefe>Breite, solider Knotenaufbau, kein vorhandener Halo) addiert und die Knoten nach ihrem histologischen Endpunkt sortiert. Die durchschnittliche Anzahl an US-Kriterien lag im gesamten Kollektiv bei 1,44 ($\pm 1,03$; Median: 1). Maximal zeigte sich ein Knoten mit fünf der sieben sonographischen Malignitätskriterien (3 Knoten; 0,8%), minimal wies er kein einziges Merkmal auf (65 Knoten; 17,1%). Bei 12 der 392 Schilddrüsenknoten wurden keine sonographischen Kriterien im Befund notiert.

Im Folgenden werden die Patienten mit einem benignen und mit einem malignen histopathologischen Befund getrennt betrachtet.

Von den 340 benignen Knoten zeigten 64 (18,8%) keinen Risikofaktor, 130 (38,2%) wiesen ein sonographisches Malignitätskriterium auf. Für 104 Knoten (30,6%) wurden zwei Risikofaktoren erfasst. Drei, vier und fünf detektierte sonographische Kriterien wurden 32 (9,4%), 8 (2,4%) und 2 (0,6%) mal notiert. Durchschnittlich lag die Anzahl der sonographischen Malignitätsmerkmale bei 1,4 ($\pm 1,01$; Median: 1).

Bei dem malignen Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Anzahl etwas höher bei 1,83 ($\pm 1,13$; Median: 1). Unter den insgesamt 40 malignen sonographisch detektierten Knoten zeigte lediglich einer (2,5%) keinen Risikofaktor, 20 (50%) wiesen zwei Risikofaktoren auf und 9 (22,5%) maligne Knoten zeigten drei US-Merkmale. 3 (7,5%) Knoten konnten vier und einem

Schilddrüsenknoten (2,5%) konnte fünf sonographische Malignitätskriterien zugeordnet werden.

Statistisch zeigte die maligne Patientengruppe signifikant mehr sonographische Risikofaktoren im Vergleich zur benignen Gruppe (Fisher-Test, $p=0,006$). Wertet man das Vorhandensein von einem oder mehr sonographischen Malignitätsmerkmalen als ein positives Ergebnis, ergibt sich ein PPV, NPV, SP, SE von 12,4%, 98,5%, 18,8%, 97,5%.

Tab. 12: Abhängigkeit der Anzahl sonographischer Malignitätskriterien vom histologischen Endpunkt (maligne/benigne)

Anzahl sonographischer Malignitätskriterien			Benigne n=340			Maligne n=40			Alle n=380		
0			64 (18,8%)			1 (2,5%)			65 (17,1%)		
1			130 (38,2%)			20 (50%)			150 (39,5%)		
2			104 (30,6%)			9 (22,5%)			113 (29,7%)		
3			32 (9,4%)			6 (15%)			38 (10%)		
4			8 (2,4%)			3 (7,5%)			11 (2,9%)		
5			2 (0,6%)			1 (2,5%)			3 (0,8%)		
Mittelwert	±	Median	1,4	1,01	1	1,83	1,13	1	1,44	1,03	1

Wie oben beschrieben, wurden folgende sieben sonographischen Risikofaktoren definiert und deuten bei Schilddrüsenknoten auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko hin: Echoarmut, Mikroverkalkung, Randunschärfe, solider Knotenaufbau, zentrale Hypervaskularisation, Tiefe>Breite und kein vorhandener Halo. Die detektierten Knoten wurden auf das Vorhandensein der Kriterien untersucht und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte zudem nach dem histologischen Endpunkt der Studie. Für alle 7 Kriterien wurde zudem die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert als Einzelkriterium berechnet.

Das Kriterium Echoarmut wurde am häufigsten zur Beschreibung der Knoten im Befund verwendet, insgesamt bei 257 Knoten (68,2%). 48 Knoten (12,6%) zeigten eine zentrale Hypervaskularisation, 14 Knoten (3,7%) wiesen eine Mikroverkalkung auf, 25 Knoten (6,6%) waren unscharf begrenzt, bei 157 Knoten (81,3%) ließ sich eine Größere Tiefe als Breite messen und 20 Knoten (5,3%) zeigten einen vorwiegend soliden Aufbau. Das Fehlen eines Halo-Saums war das sonographische Kriterium, welches in den Knotenbefunden am geringsten vertreten war (10 Knoten; 2,6%). Bei der maligne Patientengruppe war das am stärksten vertretene Malignitätskriterium die Echoarmut mit 85% (34 von 40 Knoten). Auch das Merkmal Tiefe > Breite wurde bei 82,4% (14 von 17 Knoten) der malignen Knoten festgestellt. Die benigne Gruppe zeigte bei den gleichen Kriterien die höchsten relativen Häufigkeiten auf,

allerdings geringere Werte: Bei Echoarmut waren es 66,2% (223 von 337 Knoten) und bei Tiefe > Breite 81,3% (143 von 176 Knoten) der Schilddrüsenknoten, denen diese Merkmale zugeordnet wurden.

In Bezug auf den NPV und die Sensitivität zeigte das sonographische Merkmal Echoarmut die höchsten Werte mit 95,0% und 85,0%. Lediglich 6 Knoten mit einer malignen Histologie zeigten sich sonographisch nicht echoarm. Die maximalen Werte für den PPV und die Spezifität bei den sonographischen Malignitätskriterien wies die Knotenbeschreibung Mikrokalzifizierung auf mit 57,1% und 98,2%. Die Sensitivität lag allerdings bei 20,0%. Somit zeigten 32 von den 40 malignen Knoten dieses Merkmal nicht. Bei den sonographischen Malignitätszeichen Echoarmut (Chi-Quadrat-Test; $p=0,019$), Mikrokalzifizierung (Fisher-Test; $p=0,001$) und unscharfe Randbegrenzung (Fisher-Test; $p=0,036$) konnte ein statistisch relevanter Zusammenhang zu malignen Schilddrüsenknoten nachgewiesen werden.

Tab. 13: Absolute und relative Häufigkeiten der sonographischen Malignitätsmerkmale unterteilt nach dem histologischen Endpunkt (maligne/benigne); zusätzlich PPV, NPV, SE, SP für die einzelnen Merkmale

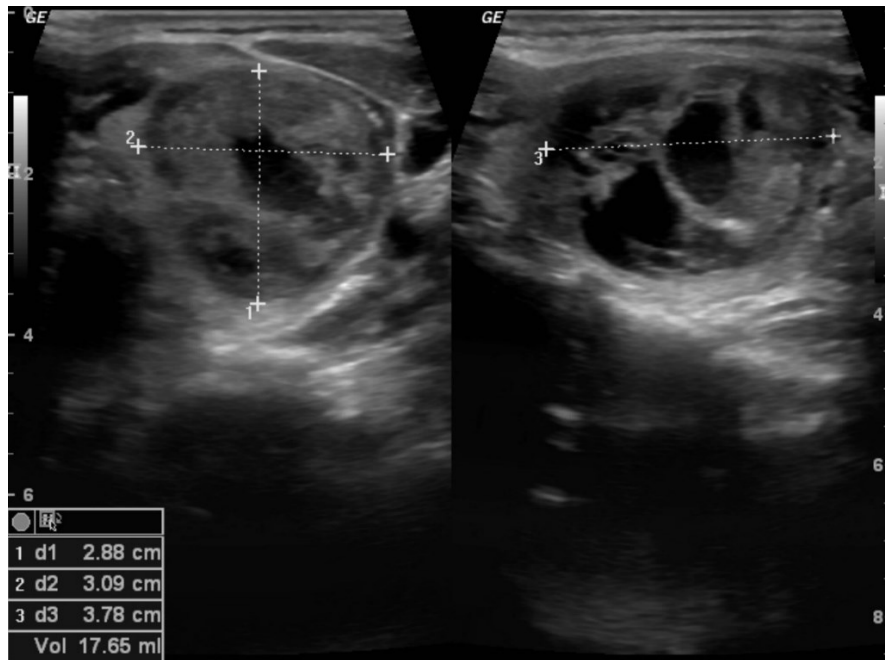
Sonographische Malignitätskriterien	Benigne	Maligne	Alle	PPV	NPV	SE	SP	p-Wert
Echoarmut n= 377	223 (66,2%)	34 (85,0%)	257 (68,2%)	13,2%	95,0%	85,0%	33,5%	0,019
Zentrale Hypervaskularisation n= 380	44 (12,9%)	4 (10,0%)	48 (12,6%)	8,3%	89,2%	10,0%	87,1%	0,635
Mikrokalzifizierung n= 380	6 (1,8%)	8 (20,0%)	14 (3,7%)	57,1%	91,3%	20,0%	98,2%	0,001
Unscharfe Randbegrenzung n= 380	19 (5,6%)	6 (15,0%)	25 (6,6%)	24,0%	90,4%	15,0%	94,4%	0,036
T>B n= 193	143 (81,3%)	14 (82,4%)	157 (81,3%)	8,9%	91,7%	82,4%	18,8%	1,0
Solider Knotenaufbau n= 380	18 (5,3%)	2 (5,0%)	20 (5,3%)	10,0%	89,4%	5,0%	94,7%	1,0
Kein Halo n= 380	8 (2,4%)	2 (5,0%)	10 (2,6%)	20,0%	89,7%	5,0%	97,6%	0,285

In den Abbildungen 11 ist ein typischer Befund mit der Kombination der sonographischen Malignitätsmerkmalen zu sehen, welche am ehesten für einen malignen Befund sprechen (Echoarmut, Mikrokalzifizierung und unscharfe Randbegrenzung). Das gleichzeitige Vorhandensein dieser drei Merkmale zeigte sich bei 6 Knoten. Davon hatten 5 Schilddrüsenknoten eine maligne Histologie (4-mal papilläres Karzinom, 1-mal follikuläres

Karzinom). Nur ein Knoten stellte sich als benigne heraus (oxyphiles Adenom). Der PPV, NPV, SE und SP für das gleichzeitige Vorkommen der drei Malignitätsmerkmale liegt bei 83,33%, 91,7%, 13,89% und 99,71%.

Abb. 11: sonographisch suspekt erscheinender maligner Schilddrüsenknoten mit den drei sonographischen Malignitätsmerkmalen Mikroverkalkung, Echoarmut und unscharfe Randbegrenzung (zusätzlich zystisch degeneriert);

Histologie: papilläres Schilddrüsenkarzinom, pT2 N0 R0



4.6 Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie

In die Studie wurden nur szintigraphisch kalte Knoten, die wie nach Empfehlung auch Indikation für eine Tc-99m-MIBI-Szintigraphie sind, einbezogen. Dementsprechend konnten insgesamt 392 hypofunktionelle Knoten in die Arbeit aufgenommen und einem histologischen Befund zugeordnet werden. Weitere Zusammenhänge in Bezug auf Untersuchungsergebnisse der Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie und dem späteren zytologischen Endbefund konnten folglich nicht ermittelt werden.

4.7 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie

Insgesamt zeigten bei der szintigraphischen Untersuchung mit Tc-99m-Methoxy-Isobutyl-Isonitrid, von 392 untersuchten Knoten, 312 (79,6%) einen Mismatch-Befund und 80 (20,4%) Schilddrüsenknoten einen Match-Befund in Bezug auf die vorherigen Tc-99m-Perthetnetat-Szintigraphie.

Betrachtet man die MIBI-szintigraphischen Ergebnisse Geschlechter getrennt, wiesen Frauen und Männer gleiche prozentuale Werte bei dem Anreicherungsverhalten des Radiotracers Tc-99m-MIBI-Szintigraphie auf.

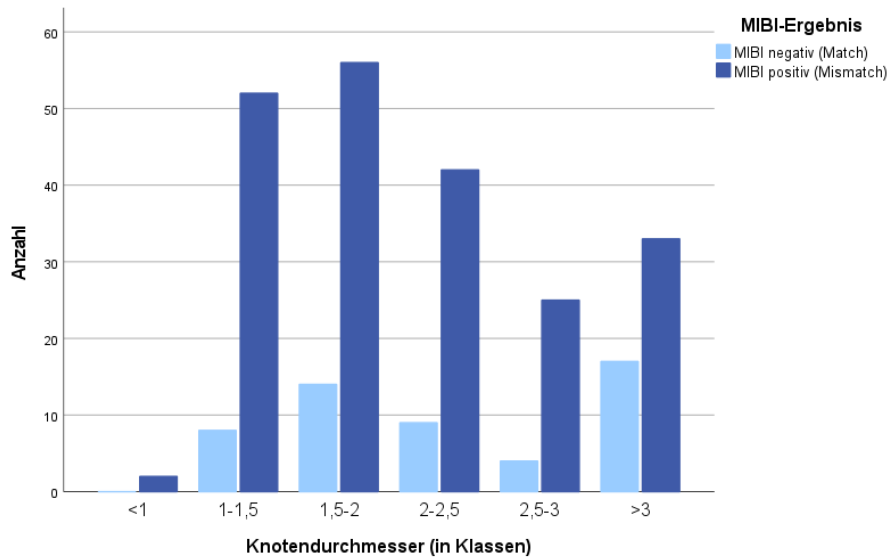
Tab. 14: Tc-99m-MIBI-Szintigraphie – Ergebnisse in Bezug auf das Geschlecht

		Weiblich n=308	Männlich n=84	Alle n=392
MIBI-Ergebnis	negativ	63 (20,5%)	17 (20,2%)	80 (20,4%)
	positiv	245 (79,5%)	67 (79,8%)	312 (79,6%)

Für die MIBI-szintigraphischen Untersuchungsergebnisse wurde im Folgenden die Abhängigkeit des Ergebnisses und den verschiedenen medizinischen Parametern getestet, um herauszufinden, inwiefern ein Zusammenhang zwischen einem Match- bzw. Mismatch-Ergebnis und den zuvor definierten Merkmalen besteht. Tabelle 13 zeigt hierfür eine detaillierte Gegenüberstellung der verschiedenen Einflussfaktoren.

Ein Zusammenhang zwischen dem Speicherverhalten des Radiotracers Tc-99m-Methoxy-Isobutyl-Isonitrid in einem Schilddrüsenknoten und dem TSH- (t-Test; $p=0,144$), der Anzahl an hypofunktionellen Schilddrüsenknoten eines Patienten (t-Test; $p=0,098$) und einer Struma (t-Test; $p=0,101$) konnte nicht gefunden werden. Die Patienten- bzw. Untersuchungsparameter Alter, sonographisch gemessene Knotengröße und Schilddrüsenvolumen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zum MIBI-Befund auf. MIBI-positive Befunde traten im Durchschnitt bei älteren Patienten auf, wobei der Altersschnitt 6,42 Jahre über dem von MIBI-negativen Schilddrüsenbefunden lag (t-Test; $p=0,001$). Die Schilddrüsenvolumina (t-Test; $p=0,001$) und die sonographische Knotengröße (t-Test; $p=0,003$) der Patienten mit Mismatch-Ergebnissen waren signifikant kleiner. Bei MIBI-szintigraphisch negativen Ergebnissen wiesen die meisten Patienten einen Knotendurchmesser von über 3cm auf (32,7%). Lediglich 15,7% der Schilddrüsenknoten mit positiven MIBI-Befunden zeigten diesen Durchmesser und die meisten Knoten wurden der Durchmesserklasse von 1,5 bis 2cm (26,7%) zugeordnet.

Abb. 12: Knotendurchmesser in Klassen (in cm) mit der Unterteilung der MIBI-szintigraphischen Ergebnisse (negativ/positiv)



Bei dem größten Teil der sonographisch definierten Malignitätskriterien (zentrale Hypervaskularisation, Mikrokalzifizierung, unscharfe Randbegrenzung, T>B, solider Knotenaufbau, kein Halo) konnte kein Zusammenhang zwischen diesen und einer Mehr- oder Minderanreicherung in der MIBI-Szintigraphie gefunden werden. Eine signifikante Abhängigkeit konnte lediglich zwischen einem MIBI-positiven Knotenbefund und dem Ultraschallmerkmal Hypoechogenität festgestellt werden. Das bedeutet Patienten mit sonographisch echoarmen Schilddrüsenknoten weisen wesentlich mehr Mismatch-Befunde auf (Chi-Quadrat-Test; $p=0,001$). Bezogen auf die Anzahl der sonographischen Malignitätskriterien und dem Ergebnis der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang. MIBI-positive Befunde haben im Durchschnitt mehr maligne Ultraschallkriterien (Fisher-Test; $p=0,018$). Der Mittelwert lag bei Schilddrüsenknoten mit einem Match-Befund bei 1,23 und bei Mismatch-Befunden bei 1,5 sonographischen Malignitätskriterien.

Die histologisch festgestellten Karzinomgröße nimmt hingegen keinen Einfluss auf das MIBI-Ergebnis (t-Test; $p=0,117$).

Tab. 15: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie in Zusammenhang mit anderen medizinischen Parametern (Alter in Jahren; TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm; Schilddrüsenvolumen in ml; Calcitonin in pg/ml)

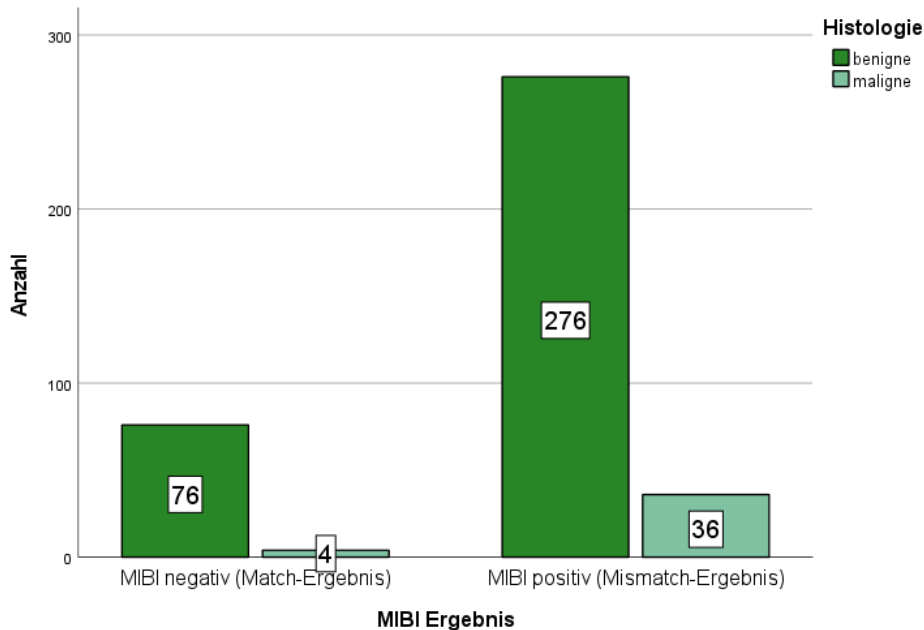
MIBI-Ergebnis	MIBI-positiv			MIBI-negativ			p-Wert
	Mittelwert	\pm	Median	Mittelwert	\pm	Median	
Alter n=392	56,56	13,25	56,00	50,14	12,35	49,86	0,001
TSH n=386	1,90	1,43	1,60	1,65	1,03	1,44	0,144
Knotengröße n=265	2,11	0,94	1,90	2,60	1,43	2,20	0,003
Schilddrüsenvolumen n=388	23,01	15,86	19,00	32,65	22,35	22,00	0,001
Calcitonin	6,27	52,75	2,40	22,68	153,94	2,00	0,234
Anzahl hypofunktioneller Knoten n=392	1,08	0,3	1	1,15	0,39	1	0,098
	MIBI-positiv n=36			MIBI-negativ n=4			
Größe der Karzinome	1,16	0,74	1,00	1,85	1,37	1,50	0,117
Häufigkeiten der sonographischen Kriterien	MIBI-positiv			MIBI-negativ			p-Wert
	Absolut	Relativ in %		Absolut	Relativ in %		
Echoarmut n= 377	223	73,6		34	45,9		0,001
Zentrale Hypervaskularisation n= 380	42	13,9		6	7,8		0,181
Mikrokalzifizierung n= 380	12	4,0		2	2,6		0,744
Unscharfe Randbegrenzung n= 380	20	6,6		5	6,5		0,973
T>B n= 193	116	78,9		41	89,1		0,135
Solider Knotenaufbau n= 380	18	5,9		2	2,6		0,390
Kein Halo n= 380	7	2,3		3	3,9		0,430
Struma	154	49,7		48	60,8		0,101

	Mittelwert	±	Median	Mittelwert	±	Median	p-Wert
Anzahl der sonographischen Kriterien	1,5	0,99	1	1,23	1,15	1	0,018

Es zeigten 276 der 312 (88,46%) MIBI-positiven Schilddrüsenknoten eine benigne Histologie. Somit wurde bei 11,5 % der MIBI-positiven Befunde ein Schilddrüsenkarzinom festgestellt. Bei einem negativen MIBI-szintigraphischen Befund wurde hingegen lediglich bei 5% (4 von 76 MIBI-negativen Knoten) diese Diagnose gestellt.

Es wiesen folglich insgesamt 90% der bösartigen Knoten auch in der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie eine Mehranreicherung des Radiopharmakons auf. Schließlich beträgt die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert und die Prävalenz für die Dignitätsbeurteilung der MIBI-Szintigraphie folgende Werte: SE=90%, SP= 21,6%, PPV=11,5%, NPV= 95%, P=10,2%.

Abb. 13: Ergebnisse der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie unterteilt nach ihrer Dignität (benigne/maligne)



Schließlich wurden die Erkenntnisse der Untersuchung mit dem Radiotracer Tc-99m-MIBI noch in Hinblick auf die verschiedenen benignen und malignen Histologien betrachtet.

Zuerst werden die 40 malignen Histologien beschrieben: Unter den Patienten mit einem Mismatch-Ergebnis hatten die meisten Patienten (86,1%) ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, davon hatten 33,3% (12 Patienten) eine follikuläre Variante des PTC. Das follikuläre, sowie das oxyphile Schilddrüsenkarzinom kam jeweils bei 2 Patienten (5,6%) vor. Lediglich ein Patient (2,8%) mit einem MIBI-positiven Ergebnis wies ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auf. Bei den 4 MIBI-negativen Schilddrüsenknoten war ebenfalls die häufigste maligne histologische Diagnose das papilläre Schilddrüsenkarzinom (75%). Ein Patient (25%) mit einem Match-Ergebnis wies ebenfalls ein medulläres Karzinom auf und follikuläre oder oxyphile Schilddrüsenkarzinome wurden nicht diagnostiziert.

Die benignen Enddiagnosen werden folgend betrachtet: Am häufigsten wurde eine Struma colloidosa festgestellt. 78,9% der MIBI-negativen und 59,1% der MIBI-positiven Schilddrüsenknoten wiesen diesen histologischen Befund auf. Unter den Knoten mit einem Mismatch-Befund war die zweithäufigste Diagnose ein (mikro-)follikuläres Adenom mit 21,9%, folgend in absteigender Reihenfolge eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (12,3%), ein oxyphiles Adenome (5,2%) und sonstige benigne Schilddrüsenhistologie (1,49%). Zu beachten ist, dass es vor allem bei follikulären sowie oxyphilen Adenomen zu einer malignen Entartung kommen kann. Bei den Match-Ergebnissen wurden ebenfalls (mikro-)follikuläre Adenome als zweithäufigste Diagnose (13,2%) gestellt. Eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis wurde bei 4 Patienten (5,3%) diagnostiziert und 2,6% der Patienten hatten sonstige gutartige Diagnose

Abb. 14: Maligne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-positiven Knoten

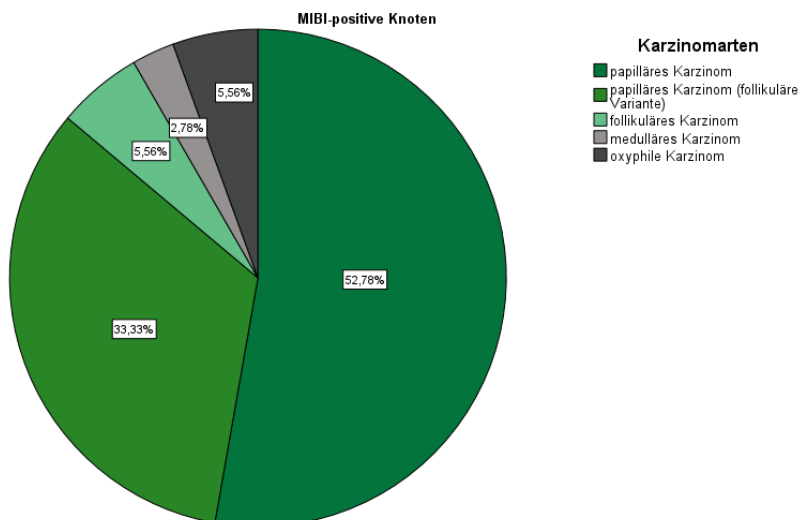


Abb. 15: Maligne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-negativen Knoten

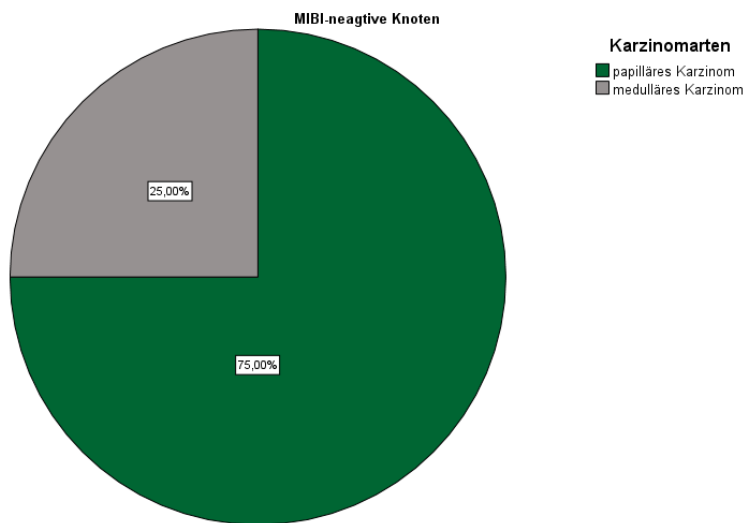


Abb. 16: Benigne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-positiven Knoten

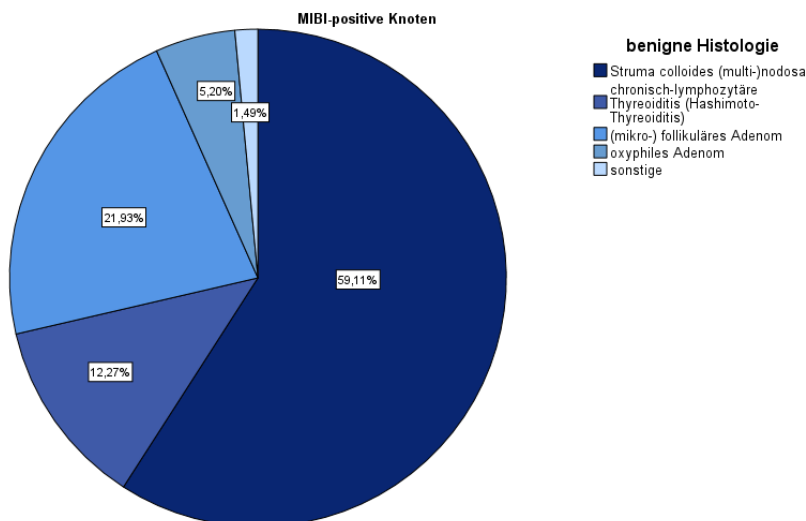


Abb. 17: Benigne Histologien des Patientenkollektivs mit MIBI-negativen Knoten

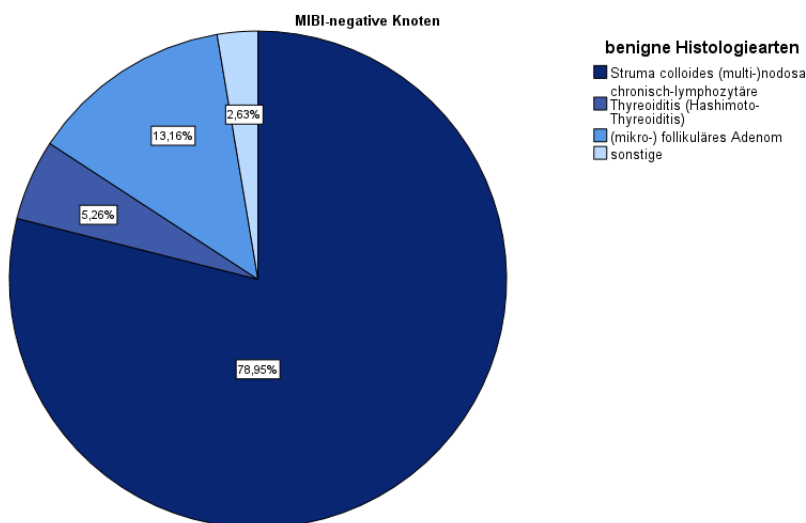


Abb. 18: MIBI positiver, sonographisch echoarmer, im Tc-99m-Per technetat-Szintigramm kalter Knoten und histologisch gesichertes papilläres Schilddrüsenkarzinom;

Histologie: papilläres Schilddrüsenkarzinom, pT2 (3cm) pN0

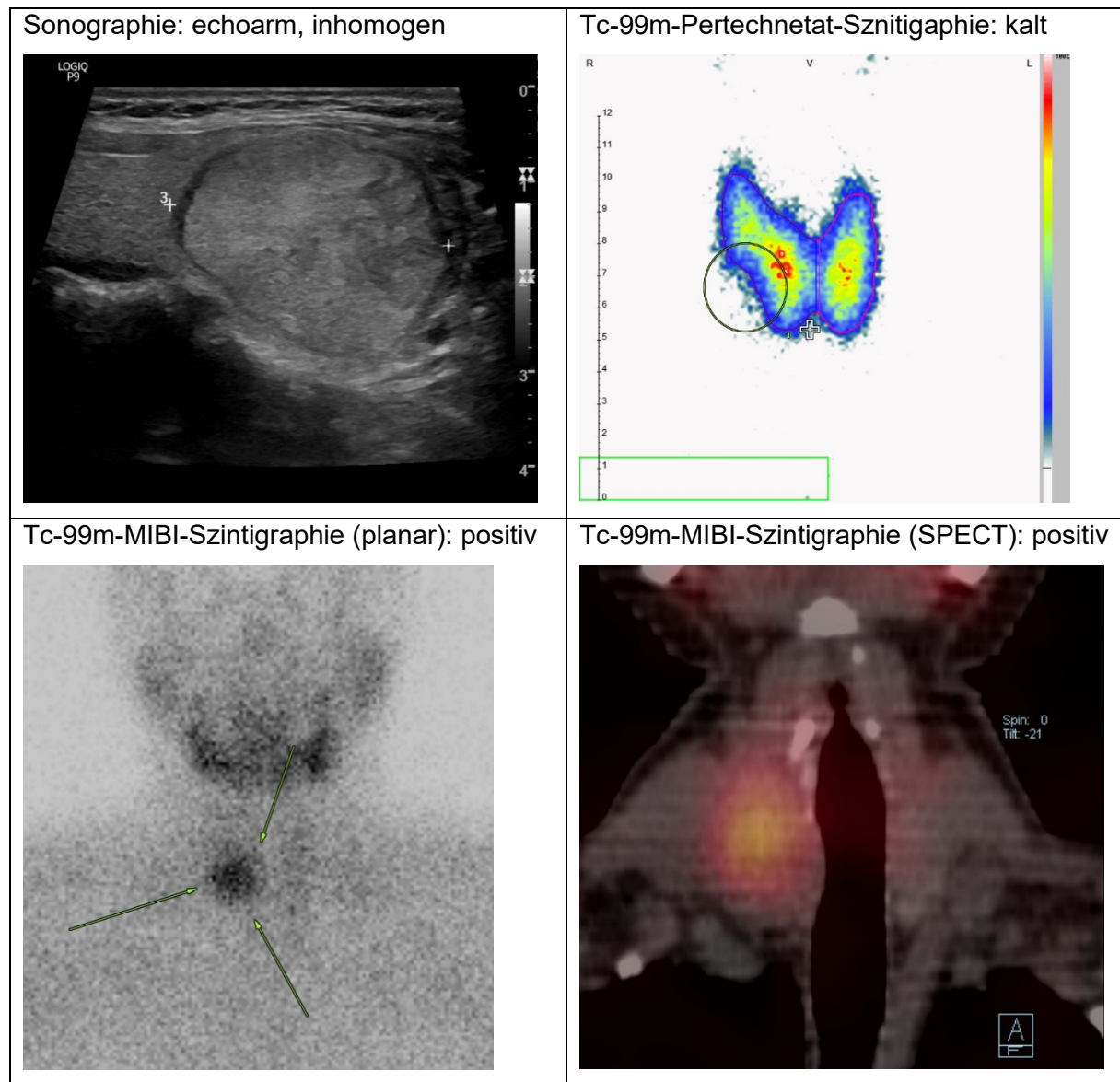
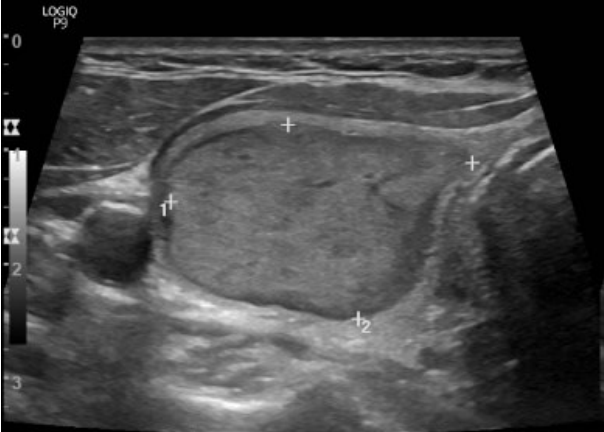
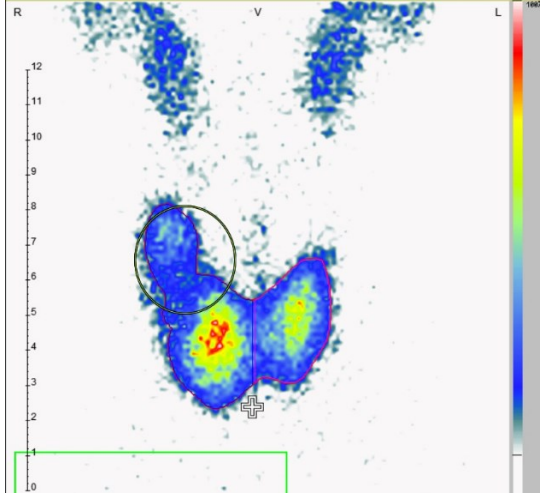
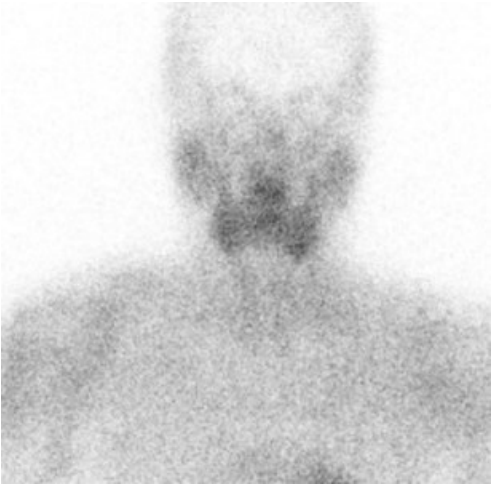
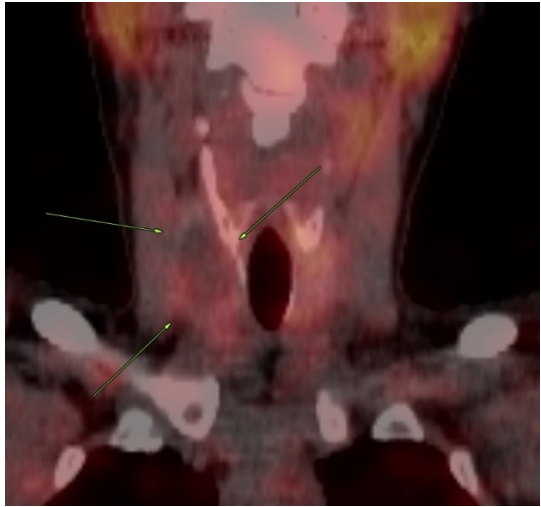


Abb. 19: MIBI negativer, sonographisch echoarmer, im Tc-99m-Pertechnetat-Szintigramm kalter Knoten;

Histologie: keine Aussage, regelmäßige Follow-Up-Kontrollen ohne Veränderungen

<p>Sonographie: echoarm</p> 	<p>Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie: kalt</p> 
<p>Tc-99m-MIBI-Szintigraphie (planar): negativ</p> 	<p>Tc-99m-MIBI-Szintigraphie (SPECT): negativ</p> 

4.8 Patientenkollektiv mit gesicherten Karzinomen

392 Patienten konnten in die Studie einbezogen werden und 47 Patienten aus dem Kollektiv (12%) wurde ein Schilddrüsenkarzinom bei der histologischen Betrachtung zugeordnet. 76,6% (36 von 47 Patienten) wiesen in der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie eine Mehranreicherung im hypofunktionellen Schilddrüsenknoten auf. Bei 8,51% der diagnostizierten Karzinome (4 von 47 Patienten) wurde ein MIBI-negativer Befund gestellt und bei 14,89% (7 von 47 Patienten) war die Diagnose einer malignen Histologie ein Zufallsbefund. Diese 7 Patienten zeigten zwar einen MIBI-szintigraphisch positiven Schilddrüsenknoten, allerdings wurde histologisch ein Schilddrüsenkarzinom in der kontralateralen Schilddrüsenhälfte festgestellt. Bei diesen Befunden handelte es sich immer um ein papilläres Mikrokarzinom (<1cm). Die ipsilaterale Seite, d.h. die Schilddrüsenhälfte, auf der eine Mehrspeicherung in der MIBI-Szintigraphie zu sehen war, ergab eine benigne Histologie. Zusätzlich konnte bei 3 weiteren Patienten neben einem Karzinom auf der ipsilateralen, MIBI-positiven Schilddrüsenhälfte, auch ein maligner Befund auf der kontralateralen Seite gefunden werden.

Von den 47 Patienten mit diagnostiziertem Schilddrüsenkarzinom hatten 41 Patienten (87,23%) einen Tumor im pT1-Stadium, 4 Patienten (8,51%) pT2-Stadium, 2 Patienten (4,26%) mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom im pT3-Stadium. Keiner der Patienten wies ein pT4-Tumorstadium auf.

Folgend wurden die „zufällig entdeckten“ Schilddrüsenkarzinome näher betrachtet: Bei allen 7 Karzinome handelte es sich um papillär differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Die durchschnittliche Karzinomgröße liegt bei 0,36cm (Minimum: 0,15cm, Maximum: 0,8cm). Somit waren alle Zufallsbefunde lediglich Mikrokarzinome. Bei einem Patienten aus dieser eingeschränkten Patientengruppe konnte eine Lymphknotenmetastase festgestellt werden. Insgesamt wiesen nur 6 der 47 (12,77%) Patienten mit einem Karzinombefund Lymphknotenmetastasen auf. Bezogen auf den TSH-Wert zeigte sich bei allen eine euthyreote Stoffwechsellage und maximal wurden zwei sonographische Malignitätskriterien dem Schilddrüsenknoten bei der Ultraschalluntersuchung zugeordnet.

Tab. 16: Zusammenfassung diagnostischer Merkmale von malignen Schilddrüsenknoten
(TSH in TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm)

(MK = Mikrokalzifizierungen; T>B = Tiefe > Breite; BV = Binnen Vaskularisation; UB = unscharfe Randbegrenzung)

Pat.	Histologie	TNM-Klassifikation	TSH	Knotengröße	Sonographische Kriterien	MIBI-Ergebnis	Mismatch-Ergebnis	Karzinomseite
1	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, N1a (2/3), L1, V0, R0	2,40	1,0	echoarm MK	pos.	✓	ipsilateral und kontralateral
2	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, NX, lokal R0	1,40	1,0	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
3	PTC	pT2, N1a (9/18), L0, V0, lokal R0	2,47		echoarm T>B	pos.	✓	ipsilateral
4	PTC (follikuläre Variante)	pT1b (m), N0 (0/1), V0, L0, lokal R0		1,4	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
5	PTC	pT1a, NX, V0, L0, RX	2,40	0,4	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
6	PTC	pT1a (m), N1a (1/14), L0, V0, lokal R0	0,92	0,7	echogleich Halo	pos.	✓	ipsilateral und kontralateral
7	PTC	pT1b, NX, lokal R0	0,60	2,0	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
8	PTC	pT3, NX, R0	1,60	2,5	echoarm T>B	pos.	✓	ipsilateral
9	PTC	pT1b, N1a (2/6), L0, V0, lokal R0	1,90	1,2	echoarm solide	pos.		ipsilateral
10	PTC	pT1a, lokal R0	1,60	0,5	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
11	PTC	pT1a, lokal R0	1,50	0,4	echoarm MK	pos.	✓	kontralateral
12	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, lokal R0	1,30	0,3	echogleich MK	pos.	✓	ipsilateral
13	MTC	pT1b, N0 (0/25), L0, V0, lokal R0	1,95	1,8	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
14	PTC	pT1b, N0 (0/1)	3,53	1,9	echoarm	pos.	✓	ipsilateral

15	FTC	pT2, NX, L0, V0, lokal R0	3,49	2,5	echogleich T>B Halo	pos.	✓	ipsilateral
16	PTC	pT1b (m/2), N (0/3), L0, V0, lokal R0	2,00	1,2	echoarm MK T>B	pos.	✓	ipsilateral und kontralateral
17	PTC	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0	0,90	0,3	echokomplex	pos.	✓	kontralateral
18	PTC (onkozytäre Variante)	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0	0,90	0,4	echoarm BV	pos.	✓	kontralateral
19	PTC	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0	3,40	0,3	echokomplex	pos.	✓	kontralateral
20	PTC	pT1a, lokal R0	2,10	0,15	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
21	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, lokal R0	0,80	0,8	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
22	PTC (follikuläre Variante)	pT3, N0 (0/1), V0, L0, lokal R0	1,42	1,0	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
23	PTC	pT1a, lokal R0	1,28	0,175	echoarm T>B	pos.	✓	kontralateral
24	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, NX, lokal R0	1,94	0,9	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
25	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0	2,14	0,15	echoarm T>B	pos.	✓	ipsilateral
26	PTC (follikuläre Variante)	pT1b, NX, V0, L0, lokal R0	0,64	1,5	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
27	PTC	pT1b (m), N1a (1/10), V0, L0, lokal knapp R0	2,94	1,1	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
28	PTC	pT1a, NX, V0, L0, lokal R0	1,56	0,8	echoarm BV	pos.	✓	kontralateral
29	oxyphile Schilddrüsenkarzinom	pT2, NX, L0, V1, lokal R0	3,81	3,5	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
30	FTC	pT1b, NX, V0, L0, lokal R0	0,94	1,8	echoarm MK UB	pos.	✓	ipsilateral
31	PTC	pT1a, lokal R0			echoarm T>B	pos.		ipsilateral

			1,02	0,3	solide		✓	
32	oxyphile Schilddrüsenkarzinom	pT1a, NX, L0, V1, RX	2,49	1,0	echoarm T>B UB	pos.	✓	ipsilateral
33	PTC	pT1b, N0 (0/8), V0, L0, lokal R0	2,19	1,5	echoarm BV MK T>B UB	neg.	×	ipsilateral
34	PTC	pT1a, lokal R0	1,09	0,3	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
35	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, pNX, lokal R0	0,96	1,0	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
36	PTC	pT1a, N0 (0/7), lokal R0	0,90	0,6	echokomplex	neg.	×	ipsilateral
37	MTC	pT2, N0 (0/29), L0, V0, lokal R0	1,57	3,8	echoarm BV T>B	neg.	×	ipsilateral
38	PTC	pT1a, R0	2,10	0,15	echokomplex	pos.	✓	kontralateral
39	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, N0(0/1), R0	1,20	1,0	echoarm T>B	pos.	✓	ipsilateral
40	PTC	pT1b, NX, lokal R0	1,44	1,2	echoarm MK UB	pos.	✓	ipsilateral
41	PTC	pT1b, NX, lokal R0	3,17	1,2	echoarm MK UB	pos.	✓	ipsilateral
42	PTC	pT1b, N0(0/10), L0, V0, lokal R0, Pn0	3,00	1,5	echoarm BV T>B	neg.	×	ipsilateral
43	PTC	pT1b, N0(0/15), L0, V0, lokal R0, Pn0	1,62	2,0	echoarm BV MK UB	pos.	✓	ipsilateral
44	PTC	pT1b, N0(0/3), L0, V0, lokal R0, Pn0	1,27	1,1	echoarm T>B	pos.	✓	ipsilateral
45	PTC	pT1b, N0(0/1), L0, V0, lokal R0, Pn0	0,85	1,1	echokomplex T>B	pos.	✓	ipsilateral

46	PTC	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0, Pn0	1,46	0,9	echoarm	pos.	✓	ipsilateral
47	PTC (follikuläre Variante)	pT1a, NX, L0, V0, lokal R0, Pn0	2,23	0,3	echokomplex T>B	pos.	✓	ipsilateral

4.9 Selektive Betrachtung der Mismatch-Ergebnisse

Abschließend wurden selektiv nur die MIBI-positiven Ergebnisse (312 Patienten) analysiert. Man wollte hiermit herauszufinden, inwiefern Mismatch-Ergebnisse weiter eingegrenzt werden können und ob die letztliche Dignität der auffälligen Schilddrüsenknoten durch eine präoperative Selektion bestimmt werden kann.

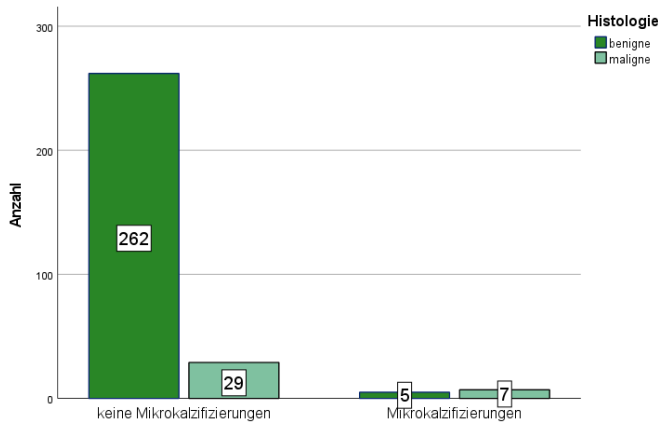
Unter Betrachtung lediglich der Knoten mit einer Mehranreicherung des Tracer Tc-99m-MIBI, konnte gezeigt werden, dass signifikant häufiger ein Schilddrüsenkarzinom bei dem Vorhandensein des diagnostischen Merkmals „Mikrokalzifizierung“ im sonographischen Befund (Fisher-Test; $p < 0,001$) und einer höheren Anzahl an sonographischen Malignitätskriterien (Fisher-Test; $p < 0,001$) diagnostiziert wird. Kein Patient mit einer malignen Histologie, weist in der Sonographie keine Malignitätsmerkmale auf. 42 Patienten (15,73%) mit einem gutartigen Schilddrüsenbefund weisen hingegen keine malignen Merkmale in der Ultraschalluntersuchung auf. Das sonographische Merkmal Mikrokalzifizierung ist nur bei einem geringen Anteil der Patienten diagnostiziert worden (3,96%). Treten keine Mikrokalzifizierungen im Schilddrüsenknoten auf, sind 11,1% der sonographisch untersuchten Knoten trotzdem bösartig. Werden hingegen Mikrokalzifizierungen diagnostiziert, so ist der histologische Befund in dem untersuchten Patientenkollektiv zu 58,33% maligne.

Bezüglich anderer Befundungsmerkmalen konnte kein bedeutsamer Zusammenhang zu einem histologisch bestätigten Schilddrüsenkarzinom aufgezeigt werden (siehe Tab. 15).

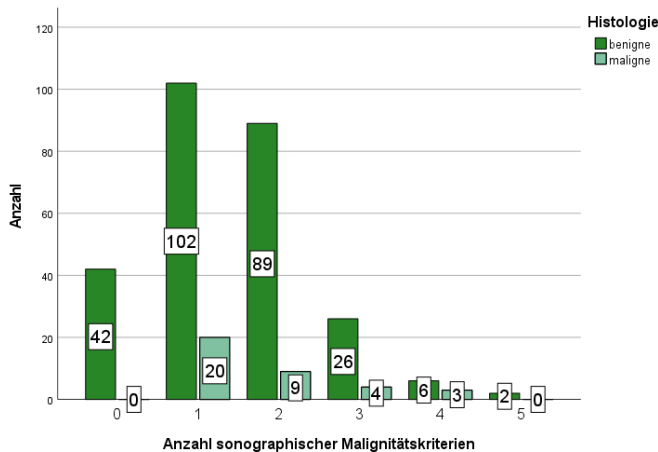
Folgend wurde der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert, die Sensitivität und die Spezifität für Schilddrüsenknoten mit Mikrokalzifizierungen und mit mehr als einem sonographischen Malignitätskriterium bestimmt.

Abb. 20 (oben): Diagnostische Wertigkeit des sonographischen Merkmals „Mikrokalzifizierung“ zur histologischen Beurteilung; Betrachtung MIBI-positive Knoten

Abb. 21 (unten): Diagnostische Wertigkeit des diagnostischen Markers „Anzahl der sonographischen Malignitätskriterien“ zur histologischen Beurteilung; Betrachtung MIBI-positive Knoten



Diagnostische Wertigkeit:
Mikrokalzifizierung
 SE= 19,4%
 SP= 98,1%
 PPV= 58,3%
 NPV= 90,0%



Sonographische Malignitätskriterien: Echoarmut, Mikroverkalkung, Randunschärfe, solider Knotenaufbau, zentrale Hypervaskularisation, Tiefe>Breite und kein vorhandener Halo

Diagnostische Wertigkeit:
Anzahl sonographischer Malignitätsmerkmale
 SE= 100%
 SP= 15,7%
 PPV= 13,8%
 NPV= 100%

Durch die weitere Eingrenzung der MIBI-positiven Knoten auf mindestens ein oder mehr sonographische Malignitätsmerkmale ergibt sich eine sehr hohe Sensitivität und negativen prädiktiven Wert von 100%.

Mikrokalzifizierungen stellen sich in dem Sinne als schwierigen prädiktiven Faktor für eine maligne Histologie dar, da die Sensitivität mit 19,4% sehr gering ist. Nur sehr wenige Patienten, insgesamt 12 Personen, 5 mit einem benignen und 7 mit einem malignen Befund, weisen dieses Merkmal auf. Allerdings lässt sich bei dem Vorhandensein einer Kalzifizierung von MIBI positiven Knoten mit höher Wahrscheinlichkeit sagen, dass es sich um eine maligne Histologie handelt.

Tab. 17: Bewertung der diagnostischen Kriterien hinsichtlich der Dignität der Knoten unter Einbezug lediglich MIBI-positiver Schilddrüsenknoten (TSH in TSH in $\mu\text{U/ml}$; Knotengröße in cm)

Dignität	maligne			benigne			p-Wert
	Mittelwert	\pm	Median	Mittelwert	\pm	Median	
Alter n=312	53,37	15,97	50,76	56,98	12,82	56,55	0,125
TSH n=307	1,80	0,85	1,60	1,91	1,49	1,60	0,683
Knotengröße n=213	1,91	0,84	1,75	2,14	0,95	1,90	0,297
Schilddrüsenvolumen n=310	19,93	10,32	18,80	23,42	16,42	19,00	0,215
Häufigkeiten der sonographischen Kriterien	maligne			benigne			p-Wert
	Absolut	Relativ in %		Absolut	Relativ in %		
Echoarmut n= 223	31	13,9		192	86,1		0,07
Zentrale Hypervaskularisation n= 42	1	2,38		41	97,61		0,04
Mikrokalzifizierung n= 12	7	58,33		5	41,67		<0,001
Unscharfe Randbegrenzung n= 20	5	25		15	75		0,073
T>B n= 116	11	9,48		105	90,52		1
Solider Knotenaufbau n= 18	2	11,11		16	88,89		1
Kein Halo n= 7	2	18,18		5	71,43		0,197
Struma n=154	19	12,34		135	87,66		0,726
	Mittelwert	\pm	Median	Mittelwert	\pm	Median	p-Wert
Anzahl der sonographischen Kriterien n=303	1,72	0,97	1	1,47	0,99	1	0,009

4.10 Gegenüberstellung der Wertigkeit der verschiedenen Schilddrüsenuntersuchungen

Abschließend sollen die verschiedenen Untersuchungsverfahren bezüglich der Eignung zur Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten verglichen und bewertet werden.

Zunächst werden die verschiedenen sonographischen Untersuchungen und die MIBI-Szintigraphie betrachtet: Die MIBI-Szintigraphie ist ein sehr sensitives Verfahren zur Dignitätsbeurteilung szintigraphisch kalter Knoten (90%). Bei der sonographischen Untersuchung zeigt kein Malignitätsmerkmal eine bessere Sensitivität. Zudem weist die MIBI-Szintigraphie einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert auf (95%). Die Spezifität liegt bei den sonographischen Gütekriterien Mikrokalzifizierung und unscharfe Randbegrenzung bei über 94%. Die Eigenschaft Echoarmut in der Sonographie und auch das MIBI-szintigraphisch positive Ergebnis, schneidet bezüglich der Spezifität deutlich schlechter ab (33,5%). Mit 99,71% kann der Kategorie dem gleichzeitigen Vorhandensein von allen drei ausgewählten Ultraschallmerkmalen die höchste Spezifität zugeordnet werden. Der PPV liegt ebenfalls am höchsten mit 83,33%. Allerdings liegt die Sensitivität für das gleichzeitige Auftreten von allen drei US-Merkmalen nur bei 13,89%.

Es wurden ebenfalls getestet, wie sich hypofunktionellen, MIBI-positiven Schilddrüsenknoten in Kombination mit verschiedenen präoperativen Untersuchungsergebnissen weiter einteilen lassen, um die letztliche Dignität der auffälligen Schilddrüsenbefunde zu bestimmen. Hierbei konnte vor allem durch die Präselektion von MIBI-positiven Knoten, die zusätzlich mindestens ein definiertes sonographisches Malignitätsmerkmal aufweisen, eine optimale Sensitivität und ein sehr hoher negativer prädiktiver Wert von jeweils 100% erreicht werden. Die Spezifität im Erkennen von bösartigen Schilddrüsenveränderungen liegt bei dieser kombinierten Schilddrüsendiagnostik allerdings nur bei 15,7%. Präselektiert man Mismatch-Ergebnisse mit dem Vorhandensein von sonographisch erkannten Mikrokalzifizierungen, so kann zwar eine hohe Spezifität (98,1%) erreicht werden, aber die Sensitivität zur Erkennung aller Karzinome ist sehr gering (19,4%). Bedacht werden sollte, dass bei beiden Selektionsweisen der MIBI-positiven Knoten, die MIBI-negativen Knoten ebenfalls nicht weiter untersucht werden und folglich Schilddrüsenkarzinome mit Match-Ergebnisse ebenfalls nicht diagnostiziert werden.

Tab. 18: Gegenüberstellung der diagnostischen Wertigkeit (PPV, NPV, SE, SP) von verschiedenen Schilddrüsenuntersuchungen (* Echoarmut, Mikrokalzifizierung, unscharfe Randbegrenzung)

	<u>Sonographie</u>				<u>MIBI- Szintigraphie</u>	<u>MIBI-positiv & Mikrokalzifizierung</u>	<u>MIBI-positiv & Anzahl sonographischer Malignitätskriterien</u>
	Echoarmut	Mikrokalzifizierung	Unscharfe Randbegrenzung	Vorhandensein dieser 3 Merkmale*			
PPV	13,2%	57,1%	24,0%	83,33%	11,5%	58,3%	13,8%
NPV	95,0%	91,3%	90,4%	91,7%	95,0%	90,0%	100%
SE	85,0%	20,0%	15,0%	13,89%	90,0%	19,4%	100%
SP	33,5%	98,2%	94,4%	99,71%	21,6%	98,1%	15,7%

5. Diskussion

Ein häufiges Problem bei der präoperativen Diagnostik von Schilddrüsenknoten, stellt die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten dar. Lediglich ein sehr geringer Anteil der Veränderungen in der Schilddrüse sind bösartig. Allerdings nimmt die Inzidenz weltweit über die letzten 30 bis 40 Jahre zu. Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms hängt vor allem vom histologischen Typ, dem Tumorstadium und dem Alter des Patienten ab (3). Daher spielt die Diagnostik und somit das frühzeitige Erkennen von malignen Schilddrüsenveränderungen eine bedeutende Rolle, um die weiteren therapeutischen Schritte einleiten zu können.

In dem folgenden Diskussionsteil soll vor allem der Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie zur Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten genau betrachtet werden. Die in der Literatur beschriebenen hohen NPV und PPV der MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen und sonographisch auffälligen Schilddrüsenveränderungen, werden mit den Werten des großen, systematisch untersuchten Patientenkollektivs verglichen und bewertet, um festzustellen, ob sich anhand des Ergebnisses ein operatives Vorgehen rechtfertigen lässt. Zudem soll diskutiert werden, inwiefern eine weitere Präselektion der MIBI-positiven Knoten stattfinden kann, um diagnostische Wertigkeit zu steigern.

Die zusätzlichen diagnostischen Verfahren (Sonographie, Laborwerte, Anamnese) werden besprochen und erläutert, ob und inwiefern sie einen Beitrag als prädiktiven Faktor leisten können.

5.1 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung des eingeschlossenen Patientenkollektiv erkennt man, dass der Großteil der Patienten weiblich ist (78,6%). Diese geschlechterspezifischen Häufungen bezüglich Schilddrüsenveränderungen werden auch in der Literatur bestätigt (13, 105, 106). Vermutet wird, dass diese Beziehung durch eine enge Verknüpfung von zwei Hormonsystemen zustande kommt: den weiblichen Sexual- und den Schilddrüsenhormonen. Dies spiegelt sich in dem Zusammenhang zwischen Lebensphase – Pubertät, Schwangerschaft, Wechseljahre – und dem Beginn der Schilddrüsenerkrankungen, sowie den Symptomen bei Hormon-Dysbalancen beider Systeme wider. Die Hormone Estradiol und Progesteron können unterschiedlichen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion nehmen: Estradiol bremst die Funktion und erhöht somit den L-Thyroxinbedarf, wohingegen Progesteron die Schilddrüsenfunktion erhöht und somit auch den Spiegel an freiem Thyroxin (107).

Die allgemeine Karzinomprävalenz in dieser Studie beträgt 12%. Der Wert ähnelt sehr stark der Studie von Theissen et al. (Prävalenz=11%) und von Schenke et al. (Prävalenz=14,5%) (13, 17). Im Gegensatz dazu zeigte eine mexikanische Forschungsarbeit aus dem Jahr 2004 eine Prävalenz von 37,7% für Schilddrüsenmalignome auf (108). Der hohe Wert könnte auf örtliche Differenzen zurückzuführen sein, da die anderen Studien deutsche Prävalenzwerte widerspiegeln. Zudem wurden Patienten in der Studie von Hurtado-Lopez et al. aus einer speziellen Schilddrüsenklinik akquiriert und stellen unter Umständen nicht die Patienten einer durchschnittlichen nuklearmedizinischen Einrichtung dar.

Es ließ sich bezüglich des Alters, sowie des Geschlechts kein statistisch relevanter Zusammenhang zu einem erhöhten Malignitätsrisiko feststellen. Das mittlere Alter der Patienten mit einer malignen Histologie lag bei 53,49 Jahren und bei der Patientenkohorte mit einer benignen Pathologie bei 55,49 Jahren. Die Dignitätsverteilung der Schilddrüsenveränderungen bezüglich weiblicher und männlicher Patienten ergab folgende Ergebnisse: Der prozentuale Anteil der Malignome lag bei den Frauen bei 13,6% und bei den Männern etwas niedriger bei 6%. Trotz einer doppelt so hohen Malignomprävalenz im weiblichen Patientenkollektiv, konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem geschlechtsspezifischen Malignitätsrisiko festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der altersspezifischen Verteilung von Malignitäten zeigen verschiedene Studien auch gegensätzliche Ergebnisse auf. Die Arbeit von Do et al. (109) und von Mendelson et al. (110) bestätigten hierbei ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit vom Alter. In anderen Studien wurde wiederum gezeigt, dass eher jüngere Patienten (111, 112) an malignen Schilddrüsenveränderungen erkranken oder dass ein prädiktiver Faktor ein besonders junges (<20 Jahre) oder hohes Alter (>60 Jahre) ist (113). In einer Forschungsarbeit wurde auch beschrieben, dass Hürthel-Zell-Karzinome tendenziell eher in der älteren Patientengruppe auftreten (114). Von Bedeutung ist allerdings, dass das Alter ein wichtiger Indikator für die Prognose ist: Altersbedingt kommt es zu einem Anstieg des TSH-Wertes und einer Abnahme der Thyreozytenproliferationsrate. Zudem sind häufiger Schilddrüsenkarzinome im Alter über 45 Jahren radiojodresistent, was problematisch für eine der Standardbehandlungsmethoden mit einer I-131-Ablation ist. Der genaue Zusammenhang zwischen der Aktivität des TSH-Rezeptors und des Natriumjod-Symporters ist bisher nicht eindeutig geklärt (115).

In Bezug auf die Malignomprävalenz bei Frauen oder Männer haben sich ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse gezeigt. Einige Forschungsarbeiten kamen zu demselben Resultat wie diese Studie, dass es keinen Zusammenhang zum Geschlecht gibt (110, 112). Aber ebenso werden Ergebnisse vertreten, die zeigen, dass häufiger Männer von Karzinomen betroffen sind (113, 116).

5.2 Anamnese

Bei der Analyse der Daten dieses Patientenkollektivs konnte nicht bestätigt werden, dass das Vorkommen von lokalen Schilddrüsensymptomen, wie ein zervikales Druckgefühl, Atem- oder Schluckbeschwerden, sowie eine familiäre Prädisposition vermehrt mit Schilddrüsenkarzinomen assoziiert ist.

Dieses asymptomatische Verhalten von malignen Schilddrüsenkarzinomen wurde auch in einer Veröffentlichung der American Association of Clinical Endocrinologists beschrieben (6). Dennoch konnte in der Studie von Raza et al. bestätigt werden, dass regionale Lymphadenopathien und Stimmbandlähmungen vermehrt bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen gefunden werden (112) und in den „Guidelines for the management of thyroid cancer“ wird darauf hingewiesen, dass besonders folgende Merkmale mit einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit einhergehen: eine familiäre Vorgeschichte mit Schilddrüsenkrebs, eine Bestrahlung in der Halsregion, eine Lähmung der Stimmbänder sowie regionale Lymphadenopathien (4).

Letztlich können wir festhalten, dass lokale Symptome im Bereich der Schilddrüse zum Erkennen von Schilddrüsenerkrankungen beitragen, eine weitergehende Diagnostik einleiten und folglich auch einen Beitrag zum Auffinden von Karzinomen leisten können. Dennoch können genauso auch benigne Veränderungen damit assoziiert sein.

5.3 Laborwerte

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem TSH-Wert und der Wahrscheinlichkeit von Malignität festgestellt werden. Durchschnittlich lag der Wert bei der Patientengruppe mit einer malignen Dignität etwas niedriger (1,79 μ U/ml) im Vergleich zur der mit benignen Schilddrüsenhistologien (1,85 μ U/ml). Betrachte man alle 46 Patienten mit einer malignen Histologie, so zeigten 100% eine euthyreote Stoffwechsellage. Auch die Patienten mit einem benignen Befund hatten hauptsächlich eine euthyreote Stoffwechsellage.

Vergleicht man die Resultate dieser Arbeit mit anderen Studien, wird deutlich, dass viele eine Abhängigkeit zwischen erhöhten TSH-Werten und malignen Schilddrüsentumoren, hauptsächlich bei dem PTC, beschreiben (117-120). Kim et al. (121) und Castro et al. (122) erklärten hingegen keinen Zusammenhang gefunden zu haben. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse können unter anderem die Auswahl des Patientenkollektivs sein: Unser Patientenkollektiv mit 392 eingeschlossenen Patienten fällt beispielsweise von der Anzahl der Personen deutlich kleiner aus als die Kohorte in der Studie von Fiore et al. mit 10.178 Patienten (117).

Bereits in einer Studie von 1960 konnte bei einem experimentellen Tierversuch festgestellt werden, dass Hamster - unter einer jodarmen Diät - vermehrt TSH exprimieren. Dementsprechend kommt es zu einer Schilddrüsenhyperplasie und es können sich folglich gut differenziertere Schilddrüsenkarzinome bilden (123). Ebenfalls zeigt eine wissenschaftliche Arbeit von Franco et al. in einem Mausversuch erhöhte TSH-Werte bei BRAF-induzierten PTC auf. Aufgrund von unregulierten Genen, die für die Synthese von Schilddrüsenhormonen zuständig sind, kommt es zum Anstieg des TSH (124).

5.4 Schilddrüsenultraschall

Im folgenden Abschnitt sollen die unterschiedlichen Befundungsparameter der sonographischen Schilddrüsenuntersuchung diskutiert und deren diagnostische Wertigkeit analysiert werden.

5.4.1 Struma

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Diagnose einer Struma und einem malignen Schilddrüsenknoten besteht: 57,2% der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom und 51,2% der Patienten mit einer benignen Histologie wiesen eine vergrößerte Schilddrüse auf. Dieses Ergebnis zeigte auch eine andere Studie (125) und belegt somit, dass das Karzinomrisiko der Schilddrüse unabhängig von einer einfachen Struma diffusa ist. Im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hatten 202 Patienten eine Struma und bei 13,4% wurde histologisch ein Malignom diagnostiziert.

Der Zusammenhang zwischen Malignität und Struma wurde auch bei einer speziellen Form der Hyperplasie diskutiert: Es wird angenommen, dass bei einer vergrößerten Schilddrüse aufgrund einer immunologisch bedingten Hyperthyreose bei einem Morbus Basedow, einer so genannten Basedow-Struma, die histologische Unterscheidung zu einem papillären Karzinom eine Herausforderung darstellt (126). Zusätzlich vermutet man eine erhöhte Inzidenz an (papillären) Schilddrüsenkarzinomen und eine höhere Aggressivität bei einer Erkrankung mit Morbus Basedow (127, 128). Dabei werden bei den Patienten hauptsächlich großzellige Varianten aufgefunden (126). Eine große Anzahl an weiteren Forschungsarbeiten konnten diese Annahme allerdings widerlegen und stützen die These, dass die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow keine Effekte auf die Entwicklung von sekundären Schilddrüsenkarzinomen hat (129-131). In der Studie von Wahl et al. wird dies mit einer normalen Inzidenz (1-3%) an malignen Schilddrüsenveränderungen bei Patienten mit Strumen begründet und erklärt (129).

5.4.2 Knotenanzahl und Knotengröße

Bei dieser retrospektiven Studie wurde die Anzahl an hypofunktionellen Schilddrüsenknoten in Bezug auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko analysiert: 91,1% der eingeschlossenen Patienten hatte einen sonographisch detektierten und hypofunktionellen Knoten. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der malignen und benignen Patientenkohorte. Viele weitere Arbeiten kamen ebenfalls zu diesem Resultat und bestätigen, dass das Malignitätsrisiko keine signifikante Abhängigkeit von der Anzahl der Schilddrüsenknoten aufweist (120, 132-134). Darüber hinaus gibt es jedoch auch Studien, die für eine erhöhte Malignitätsrate bei multiplen Schilddrüsenknoten sprechen (122) oder wiederum welche, die diese Annahme widerlegen und das Gegenteil behaupten. Beispielsweise berichtete die Arbeit von Boelaert et al. über ein erhöhtes Aufkommen von Schilddrüsenkarzinomen bei solitären Knoten (118). Die Metaanalyse von Brito et al. verweist darauf, dass dies höchstwahrscheinlich hauptsächlich in Jodmangelgebieten der Fall ist, wo es zum vermehrten Vorkommen von multinodösen Strumae kommt (135).

Es wird ausdrücklich in Studien hingewiesen, dass es notwendig ist, alle auffälligen Schilddrüsenknoten einer weitergehenden Untersuchung zuzuführen, unabhängig davon wie viele knotige Veränderungen in einer Schilddrüse diagnostiziert werden. Somit soll verhindert werden, dass Schilddrüsenkarzinome unentdeckt bleiben: Laut der Arbeitsgruppe von Frates würden bei einer weiterführenden Untersuchung - im Sinne einer FNP – nur des dominanten Knotens ein Drittel der Karzinome übersehen werden (46).

Zudem muss bedacht werden, dass Schilddrüsenkarzinome nicht automatisch im größten Knoten auftreten (46). Dieses Resultat hat sich auch in dieser Studie herauskristallisiert: Die meisten detektierten Schilddrüsenknoten wurden unabhängig von der Dignität in der Sonographie der Größen-Kategorie 1,5cm bis 2cm zugeordnet. Anhand der sonographischen Knotengröße konnte man folglich keine Rückschlüsse auf die histologische Diagnose der Knoten ziehen. Viele Studien kommen zu demselben Ergebnis: Frates et al., Medelson et al. und Chung et al. berichten ebenfalls über kein erhöhtes Malignitätsrisiko bei kleineren oder größeren Schilddrüsenknoten (46, 110, 136). Eine andere Arbeit, welche 1003 Schilddrüsenknoten untersucht hat, zeigte eine erhöhte Malignitätsrate für Knoten mit einer Größe von unter 2 cm auf (137). Gegensätzlich dazu, sprechen Forschungsgruppen von einer erhöhten Karzinomwahrscheinlichkeit bei einer Größe von über 2 cm (138, 139). Eine dieser Studien besagt, dass der Schwellenwert für eine maligne Histologie bei einem Knotendurchmesser von 2 cm liegt, darüber hinaus würden noch größere Knoten allerdings kein höheres Malignitätsrisiko haben (139). Es stellt sich aber heraus, dass größere Knoten mit einem bösartigen Befund häufiger follikuläre oder Hürthel-Zell-Karzinome sind und die Anzahl der Diagnosen mit papillären Karzinomen bei Zunahme der Knotengröße abnimmt

(136, 139). Eine plausible Erklärung hierfür ist, dass PTCs bereits im frühen Stadium sonographische Malignitätsmerkmale aufzeigen. Follikuläre und Hürthel-Zell-Karzinome entwickeln histologische Merkmale – Lymphknoten- und Kapselinvasion – erst bei zunehmenden Knotenwachstum und sind zuvor auch nicht von gutartigen Knoten im Ultraschall zu unterscheiden (136, 139). Diese Problematik stellt ebenfalls eine Herausforderung für die Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten dar. Die Unterscheidung zwischen einem FTC, einem PTC als follikuläre Variante und einem follikulären Adenom ist hierbei nicht möglich und eine korrekte Dignitätseinschätzung ist erst anhand eines histologisch aufbereiteten Operationspräparats möglich (11).

Der Zusammenhang zwischen der Knotengröße und einer malignen Histologie wird kontrovers diskutiert. Trotz alledem empfiehlt die ATA eine folgende diagnostische Untersuchung – im Sinne einer Feinnadelpunktion – erst aber ab einer Knotengröße von $\geq 1\text{cm}$ (5). Da dieses Knotenmerkmal allerdings als schlechter Prädiktor für Malignität eingeschätzt wird, empfehlen die Kim-Kriterien und die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) eine FNP unabhängig von der Knotengröße (140).

5.4.3 Sonographische Malignitätsmerkmale

Bezogen auf die Anzahl der zuvor definierten sonographischen Malignitätsmerkmale fanden wir heraus, dass es in unserem Patientenkollektiv einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an Merkmalen und einer malignen Histologie gibt. Dabei konnte ein auffälliger sonographischer Befund mit einem oder mehreren diagnostizierten Ultraschallkriterien eine Sensitivität von 97,5% und Spezifität von 18,8% erzielen. Es wird ebenfalls in der Literatur von einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit bei einer höheren Anzahl an malignen sonographischen Merkmalen (≥ 2 Kriterien) berichtet (6). In einer Studie von 2008 erreichte das Vorhandensein von mindestens einem US-Kriterium eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 74,0% (141). Die geringe Spezifität dieser Arbeit ist auf die hohe Anzahl an sonographisch auffälligen Befunden, trotz einer benignen Histologie, zurückzuführen. Dies verdeutlicht die Problematik der Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten vor allem in Bezug auf Behandler abhängige Interpretationen von Ultraschallbildern.

In der vorliegenden durchgeführten Studie erwiesen sich die einzelnen Parameter Echoarmut, das Vorhandensein von Mikrokalzifizierungen und eine unscharfe Randbegrenzung als Anzeichen für eine maligne Histologie. Die höchste Sensitivität erreichte hierbei das Merkmal Echoarmut mit 85%. Die Spezifität für dieses sonographische Merkmal lag bei 33,5%. Eine Mikrokalzifizierung im Schilddrüsenknoten hatte von den drei US-Kriterien die höchste

Spezifität mit 98,2% und die Sensitivität lag bei 20%. Bei dem Merkmal unscharfe Randbegrenzung wurde eine Spezifität und Sensitivität von 94,4% und 15% festgestellt. Schränkt man die detektierten Schilddrüsenknoten auf das gleichzeitige Vorkommen von allen drei genannten Merkmalen ein, so erhält man eine ausgezeichnete Spezifität (99,71%). Allerdings liegt die Sensitivität hierbei nur noch bei 13,89%.

Eine Stellungnahme der Gesellschaft amerikanischer Radiologen mit Ultraschallspezialisierung stellte die sehr variablen SE, SP, PPV und NPV der verschiedenen Ultraschallkriterien dar: Das Merkmal Mikrokalzifizierung wies in dieser Stellungnahme ebenfalls die höchste Spezifität (86-95%) auf (142). Zudem sind solide Knoten der sensitivste Parameter für ein Schilddrüsenkarzinom (69-75%) (142). Ein solider Knoten zeigt in unserer Analyse nur eine SE von 5%, wobei die SP allerdings bei 94,7% liegt. Die Studie von Raza et al. zeigte vor allem die hohe Malignitätswahrscheinlichkeit bei kalzifizierten Schilddrüsenknoten auf und sieht dies als Indikation für eine chirurgische Untersuchung. Im Vergleich zu zystisch veränderten Knoten hebt sich die Karzinomhäufigkeit bei soliden Knoten in dieser Forschungsarbeit nicht deutlich ab und spricht somit nicht für ein Kriterium, das isoliert für eine operative Exploration angewendet werden sollte. Dennoch waren 70% der soliden Knoten, die zusätzlich Kalzifizierungen zeigten, bösartig (112).

Kim et al. fanden heraus, dass die sonographischen Malignitätskriterien je nach Knotengröße unterschiedliche Genauigkeiten aufweisen: Kleinere Läsionen zeigten dabei eine geringere Übereinstimmung zwischen den US-Merkmalen und der Histologie. Alle Parameter, mit Ausnahme der Echoarmut, wiesen bei großen Läsionen eine höhere Genauigkeit auf. Beispielsweise war die diagnostische Wertigkeit von dem „Vorhandensein von Mikrokalzifizierungen“ bei kleinen Knoten geringer als bei großen (143). Die geringe Knotengröße (32% der bösartigen Knoten hatten eine sonographische Knotengröße von 1 - 1,5cm und die durchschnittliche Karzinomgröße lag bei 1,1cm) in unserem Patientenkollektiv könnte unter anderem auch ein Grund dafür sein, weshalb die Sensitivität für diesen Parameter so gering ausfällt.

Grundsätzlich ergeben sonographische Schilddrüsenuntersuchungen aufgrund der untersucherabhängigen Befundbeurteilung uneinheitliche Ergebnisse.

Daher ist es nicht sinnvoll, die Eingrenzung der Knoten, die einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden sollen, ausschließlich vom Auftreten einzelner oder kombinierter US-Kriterien abhängig zu machen. Dies würde zwar zur Erhöhung der Spezifität der Ultraschalluntersuchung führen, allerdings könnten dabei viele Karzinome übersehen werden.

5.5 Tc-99m-Perthchnetat-Szintigraphie

Die Tc-99m-Perthchnetat-Szintigraphie stellt einen wichtigen Bezugsbefund dar, um zu differenzieren, ob es sich bei einem diagnostizierten und verdächtigen Schilddrüsenknoten nach der Durchführung einer MIBI-Szintigraphie um einen Match- oder Mismatch-Befund handelt. Daher wurden in dieser wissenschaftlichen Arbeit auch ausschließlich Patienten mit hypofunktionelle Schilddrüsenknoten aufgenommen.

Zur Vervollständigung soll folgend trotzdem der wissenschaftliche Standpunkt der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigraphie zur Dignitätsklärung diskutiert werden.

Die Mehrzahl an Studien unterstreicht die Aussage, dass ganz überwiegend hypofunktionelle Knoten ein erhöhtes Malignitätsrisiko aufweisen. Fast kein hyper- oder isofunktioneller Knoten stellt sich als maligne dar (27, 144). Die Arbeitsgruppe von Lumachi konnte feststellen, dass bei 58 von 61 (2010) bzw. 92 von 96 (2004) Patienten mit Karzinomen die Schilddrüsenknoten hypofunktionell waren. Der Anteil an falsch negativen Befunden fiel sehr gering aus und ist in beiden Studien unter 5%. Die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert erreichten Werte von 95%, 21%, 19,9%, 95,4% (2010) und 95,8%, 21,2%, 22,5%, 95,5% (2004) (145, 146).

Eine türkische Studie von Baser et al. stellte in ihrem Patientenkollektiv allerdings auch eine erhöhte Anzahl an Malignomen bei „warmen“ und „heißen“ Schilddrüsenknoten fest neben dem Vorkommen bei hypofunktionellen Knoten. Sie untersuchten 509 Knoten und unterteilten diese nach dem Tc-99m-Perthchnetat-Ergebnis in 3 Gruppen: „kalt“ (24%), „warm“ (4,5%) und „heiß“ (71,5%). Bei allen 3 Gruppen konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zu einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den anderen Gruppen gefunden werden ($p=0,459$), alle zeigten sehr ähnliche Karzinomprävalenzen auf („kalt“ 6,6%, „warm“ 4,5%, „heiß“ 3,8%) (147).

Es sollte berücksichtigt werden, dass der Befund eines Schilddrüsenkarzinoms bei einem hyperfunktionellen Knoten möglicherweise auf ein unzureichendes Auflösungsvermögen der Tc-99-Perthchnetat-Szintigraphie zurückzuführen ist: Das bedeutet, dass sich das Karzinom topographisch in unmittelbarer Nachbarschaft von einem hyperfunktionellen Schilddrüsenknoten befand und nicht szintigraphisch vom umliegenden Schilddrüsengewebe unterschieden werden konnte (148).

Aufgrund der hohen Prävalenz an hyperfunktionellen Knoten in Deutschland, durch die grenzwertige Jodversorgung, ist die Anzahl an Schilddrüsenkarzinomen bei Tc-99m-Perthchnetat-speichernden Knoten hier vermutlich geringer. Die Forschungsarbeit von Seifert et al. aus dem Jahr 2017 bestätigt auch diesen Zusammenhang zwischen hypofunktionellen Schilddrüsenknoten und erhöhter Malignomprävalenz im deutschsprachigen Raum (144).

Des Weiteren untersuchte eine Studie von Kresnik et al. den Nutzen der Untersuchungsmethode in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Hierbei zeigten die Ergebnisse lediglich für Schilddrüsenknoten mit einer Größe $\geq 1,5\text{cm}$ einen diagnostischen Wert in Bezug auf die endokrine Aktivität. Mikrokarzinome stellen sich oftmals als indifferent dar (149).

Die ATA-Leitlinie empfiehlt daher auch nicht standardmäßige eine Durchführung der Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie und deutet somit darauf hin, dass eine geringe Tracer-Aufnahme keine alleinige Indikation für eine Operation darstellt (5).

5.6 Tc-99m-MIBI-Szintigraphie

Die präoperative Diagnostik und Beurteilung der Dignität von suspekt erscheinenden Schilddrüsenknoten beeinflussen maßgeblich das weitere therapeutische Vorgehen. Im folgenden Abschnitt soll daher die Hauptfragestellungen dieser Studie erläutert werden: Inwiefern eignet sich ein Mismatch-Ergebnis bei der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie als Rechtfertigung für eine operative Exploration und lassen sich die in der Literatur beschriebenen Untersuchungsergebnisse auf dieses große und systematisch untersuchte Patientenkollektiv übertragen?

Vorab werden die verschiedenen Forschungsergebnisse für die Schilddrüsendiagnostik mittels MIBI-Szintigraphie dargestellt:

Die ersten Untersuchungsergebnisse zur Anwendung von Tc-99m-MIBI bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten stammen aus dem Jahr 1993. Die ungarische Arbeitsgruppe von Földes und die polnische Forschungsgruppe von Szybiński veröffentlichten beide ihre Ergebnisse im selben Jahr und kamen zu unterschiedlichen Resultaten in Bezug auf das Speicherverhalten bei hypofunktionellen Knoten (75, 150). Szybiński konnte anhand der Untersuchung eines kleinen Patientenkollektivs mit 16 Patienten schlussfolgern, dass es sowohl bei Schilddrüsenadenomen als auch bei Schilddrüsenkarzinomen zu einer vermehrten MIBI-Akkumulation kommt. Die diagnostische Genauigkeit für eine bösartige Histologie lag bei 85% (150). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte die ungarische Studie keinen Zusammenhang zwischen einer vermehrten MIBI-Speicherung und der Histologie feststellen. Von 34 operierten Schilddrüsenknoten wiesen lediglich 4 hypofunktionelle Knoten ein MIBI-positives Ergebnis auf, kein Knoten davon hatte eine maligne Pathologie (3 Kolloidknoten, 1 follikuläres Adenom) (75). Zu beachten ist, dass bei Földes et al. eine späte Anreicherung nicht berücksichtigt wurde, da lediglich eine Zeitspanne von 4 Minuten zwischen Injektion des Tracers und der Aufnahme lag.

Allgemein sollte beachtet werden, dass die repräsentative Aussagekraft bei sehr kleinen Patientenkollektiven allerdings auch geringer ist.

Eine weitere Studie wurde 1997 veröffentlicht und deutete darauf hin, dass ein positives MIBI-Ergebnis die Unterscheidung zwischen neoplastischen Schilddrüsenveränderungen und nicht-Neoplasien ermöglicht. Allerdings verweist die Akkumulation des Tracers in dieser Analyse nicht gehäuft auf maligne Schilddrüsenknoten. Kresnik et al. wendete ein Aufnahmeprotokoll mit zwei Phasen an (30 und 120 Minuten p.i.). Es wurde auch bestätigt, dass eine Mehrspeicherung mit der Größe assoziiert ist: Zwei papilläre Mikrokarzinome (≤ 1 cm) konnten in der MIBI-Szintigraphie nicht entdeckt werden, Neoplasien mit einer Tumorgöße über 1 cm konnten dargestellt werden (151).

Mezosi et al. erklärte in seiner Studie ebenfalls die Möglichkeit mit der Hilfe einer Tc-99m-MIBI-Szintigraphie zwischen degenerativen und neoplastischen Schilddrüsenknoten zu differenzieren. Es wurde für die Analyse das Anreicherungsverhalten von Tc-99m-MIBI im Knoten in 3 Kategorien eingeteilt: 0 = kalt; 1 = verringert; 2 = gleiches Anreicherungsverhalten im Vergleich zum umliegenden Gewebe; 3 = heiß. Kein degenerativer Knoten wurde dem dritten Score zugeordnet. Bei 59 Knoten von 52 Patienten konnte durch die histopathologische Aufbereitung die präoperative Dignitätseinschätzung beurteilt werden. Die Spezifität und der positive prädiktive Wert für benigne und maligne Schilddrüsenknoten lagen jeweils bei 100%, während sie für nur differenzierte Schilddrüsenkarzinome bei 72% und 43% lagen. Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert für die Detektion von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen lagen bei 83% und 94%. Die letztliche Empfehlung der Arbeitsgruppe ist, die Feinnadelpunktion und die MIBI-Szintigraphie nicht getrennt, sondern in Kombination zu betrachten. Kommt es zu einer vermehrten Speicherung des Tracers in einem hypofunktionellen Schilddrüsenknoten, so erhöht sich die Malignitätswahrscheinlichkeit um das 7,8-fache (152).

Eine im Jahr 1995 erschienene Arbeit berichtet allerdings über andere Resultate: Durch die histologische Untersuchung von kalten Schilddrüsenknoten hat sich ergeben, dass 20 von 58 operierten Patienten warme Schilddrüsenknoten im MIBI-Scan aufzeigten. Davon wurden 55% einer malignen Histologie zugeordnet. Weder heiße/ hyperintense noch kalte/ hypointense Knoten zeigten in diesem Kollektiv einen Zusammenhang zur Malignität. Die Schlussfolgerung der Forschungsgruppe ergab folglich, dass bei Patienten mit warmen Schilddrüsenknoten ein weiterführendes operatives Vorhergehen sinnvoll ist (153). Keine der später veröffentlichten Studien bestätigte, dass heiße Knoten ein vermindertes Risiko für Malignität besitzen. Demnach ist diese Erkenntnis nicht weiter bestätigt und kann eventuell ein Hinweis sein, dass die Befundinterpretation bei dieser Untersuchungsmethode ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt.

Die Studie von Hurtado-López et al. konnte verglichen zu anderen Arbeiten ein sehr großes Patientenkollektiv untersuchen (130 Patienten wurden eingeschlossen). Das primäre Ziel

deren Analyse war herauszufinden, inwiefern sich die diagnostische Genauigkeit einer Feinnadelaspirationszytologie, einer Schnellschnittbiopsie und einer Tc-99m-MIBI-Szintigraphie unterscheidet. Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert für die MIBI-Szintigraphie lagen in dieser Studie bei jeweils 100%, die Spezifität und der positive prädiktive Wert erreichte 61% und 62%. Allgemein war die Karzinomprävalenz in dieser Patientenkohorte mit 38% sehr hoch, was vermutlich auf die Einrichtung - als Überweisungszentrum für andere Kliniken - zurückzuführen ist. Die FNP war bei 40% der Patienten nicht diagnostisch verwendbar, allerdings zeigten 38% dieser Gruppe keine Anreicherung von Tc-99m-MIBI, sodass aufgrund des hohen NPV ein Karzinom ausgeschlossen werden könne. Zudem empfiehlt die Forschungsgruppe folgendes Vorgehen und begründet dies anhand ihrer Ergebnisse: Sie erachtet alle drei Untersuchungsmethoden als unabhängig und ergänzend. Wenn eine FNP nicht diagnostisch ist, sollte in jedem Fall eine MIBI-Szintigraphie durchgeführt werden. Aufgrund des hohen NPV und der Sensitivität von jeweils 100% bei einem MIBI-Scan, sowie dem Erreichen gleicher Werte bei dem PPV und der Spezifität bei einer Schnellschnittuntersuchung, kann eine Operation bei negativen MIBI-Szintigraphien abgeraten werden. Mehranreicherungen von Tc-99m-MIBI in Schilddrüsenknoten sollten zunächst mittels einer Schnellschnittuntersuchung diagnostiziert werden und anhand dessen entschieden werden, ob eine vollständige Thyreoidektomie notwendig ist (108).

Besonders der hohe negative prädiktive Wert der Untersuchung mit dem Radiotracer Tc-99m-MIBI, der auch in der oben erwähnten mexikanischen Studie von Hurtado-López et al. bestätigt wird, unterstreicht den großen Nutzen dieser Untersuchungsmethode. Auch weitere Arbeiten bestätigen den hohen NPV: Die Arbeitsgruppe von Schenke konnte durch die Anwendung einer SPECT-Aufnahme ebenfalls einen NPV von 100% erreichen. Hierzu wurden sowohl iso- als auch hyperintense MIBI-Anreicherungen als malignitätsverdächtig gewertet (17). Einen negativen prädiktiven Wert von 100% zeigte ebenfalls das untersuchte Patientenkollektiv von Giovanella et al. Die Studie umfasst 79 Patienten, bei denen sich die FNP als nicht diagnostisch erwies und folglich eine MIBI-Szintigraphie durchgeführt worden ist. Die Anzahl an nicht notwendigen Operationen konnte durch ein MIBI-negatives Ergebnis bei den hypofunktionellen Schilddrüsenknoten und nicht diagnostischen Feinnadelpunktionen von 71 auf 8 Personen gesenkt werden. Ein MIBI-positives Ergebnis ist nicht automatisch mit Schilddrüsenkarzinomen assoziiert, das heißt auch 8 von 71 Patienten mit einer gutartigen Läsion wiesen eine Mehranreicherung auf. Dennoch empfiehlt die Arbeitsgruppe bei einem MIBI-szintigraphisch positiven Befund immer eine histologische Kontrolle (154). Mit einem Wert von 18% war der positive prädiktive Wert in der Studie von Schenke et al. eher niedrig (17). Die Forschungsgruppe Giovanella et al. erreichte einen positiven prädiktiven Wert von 27% (154). Allgemein liegt eine sehr große Spanne für die positiven prädiktiven Werte in den Arbeiten vor und reichen von 17% (14) bis 74% (152). Begründet werden kann dies unter

anderem durch die sehr unterschiedlichen Malignomprävalenzen in den einzelnen Studien. Zudem liegen auch in der jeweiligen Befundinterpretation Unterschiede vor: Die Einordnung von isointensen Schilddrüsenknoten als Match- oder Mismatch-Befund, die sich letztlich auch auf die diagnostischen Gütekriterien auswirken kann.

Zudem zeigen nicht alle Studien eine 100-prozentige Diagnosegenauigkeit für das Erkennen von Schilddrüsenkarzinomen durch die Befundung der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie. Zum Beispiel untersuchten Leidig-Buckner et al. in einer retrospektiven Analyse die diagnostische Wertigkeit der FNP und der MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. Die Auswertung der MIBI-Szintigraphie erfolgte in den Kategorien „positiv“, „schwach positiv“ und „negativ“. Insgesamt wurde bei 17 Patienten ein Karzinom histologisch nachgewiesen. Davon zeigten 4 Patienten keine diagnostische FNP, 5 waren suspekt und 8 hatten keine Anzeichen auf eine Malignität. Somit waren Sensitivität und positiver prädiktiver Wert mit 38,5% relativ niedrig. Zwei Karzinome konnten anhand der MIBI-szintigraphischen Untersuchung nicht entdeckt werden. Der NPV, der PPV, die SE und die SP lagen bei 95,1%, 17,4 %, 88,2% und 35,5% (14). 2009 veröffentlichten Theissen et al. ebenfalls eine Forschungsarbeit, in der 73 Patienten eine histopathologische Diagnose erhielten. Es wurde hier ebenfalls der diagnostische Unterschied zwischen der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie (in planarer und SPECT-Aufnahme), der Feinnadelpunktion und der histologischen Untersuchung verglichen. Vor allem sollte die MIBI-Szintigraphie in Hinblick auf die lange bestehende Iodmangelversorgung und die hohe Inzidenz an Schilddrüsenknoten in Deutschland betrachtet werden. Mit 97% lag der NPV etwas höher als bei der FNP (94%). Der PPV, die SE und die SP betragen 19%, 88% und 54% (13). Die Forschungsgruppe von Greilsheimer veröffentlichte 2015 an einem großen Patientenkollektiv (137 Patienten) folgende Werte für den NPV, den PPV, die SE und die SP: 85%, 50%, 61% und 78%. Alle eingeschlossenen Patienten wurden aufgrund eines Hyperparathyreoidismus (HPT) operiert und erhielten vorab sowohl eine sonographische Schilddrüsenuntersuchung als auch eine MIBI-Szintigraphie. Wurden diese Befunde als suspekt gewertet, erhielt der Patient zusätzlich zur Parathyreoidektomie eine Thyreoidektomie oder eine Lobektomie. Die hohe Karzinomprävalenz von 26,6% wurde damit erklärt, dass pHPT das Risiko für die Entwicklung von Schilddrüsenerkrankungen erhöhen kann. 14 Karzinome zeigten keine vermehrte Tc-99m-MIBI-Aufnahme. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Mikrokarzinome. Es wurde zudem festgestellt, dass maligne MIBI-negative Knoten signifikant kleiner waren als maligne MIBI-positive Knoten ($p = 0,03$) (155).

Wie oben bereits beschrieben kommen die Studien zu teilweise unterschiedlichen Resultaten, was unter anderem auf verschiedene Aufnahmeprotokolle und Befundinterpretationen zurückzuführen ist. Man unterscheidet nach der intravenösen Injektion von Tc-99m-MIBI zwischen einem ein- (1-2 h p.i.) und zweiphasigen Protokoll mit einer frühen (30 min p.i.) und

einer späten Aufnahme (1-2 h p.i). Sharma et al. untersuchten 77 Patienten bei denen ein Zweiphasenprotokoll (30 und 120 min p.i.) durchgeführt worden ist. Dabei bestimmten sie einen Anreicherungsquotienten (120/30-Minuten-Verhältnis) und konnten feststellen, dass dieser bei malignen Schilddrüsenbefunden ($1,57 \pm 0,32$) signifikant höher ist als bei benignen Läsionen ($0,32 \pm 0,19$). Die Forschungsgruppe konnte somit folgende Gütekriterien für die Anwendung der MIBI-Szintigraphie im Zweiphasenprotokoll erreichen: Die Sensitivität, die Spezifität und der positive prädiktive Wert lagen bei 84%, 95% und 93% (156). Allerdings ist der Vorteil von einem zweiphasigen Protokoll nicht deutlich belegt und vor allem eine persistierende MIBI-Anreicherung in der späten Aufnahme stellt das wichtigere Befundungskriterium dar. Daher erzielte die Studie von Földes et al. 1993 keine heute noch geltenden Ergebnisse, da eine späte Aufnahme nicht erfolgte (75).

Zudem sollte beachtet werden, ob die Befundinterpretation anhand einer planaren oder SPECT- Aufnahme erfolgte. Zwei Studien beschreiben dabei den deutlichen diagnostischen Zugewinn durch die Befundung einer SPECT-Aufnahme (13, 17). Die Studie von Schenke et al. zeigte, dass dadurch eine Verbesserung der SE und des NPV von 92% auf 100% möglich ist (17). Ebenfalls spielt technische Limitation wie die Kameraauflösung eine entscheidende Rolle: Durch diese Einschränkung ist häufig das Erkennen von Mikrokarzinomen nicht möglich und folglich erhöht sich die Anzahl an falsch negativen Befunden. Diese Erkenntnis belegen auch Studien, in denen der NPV keine 100% erreichte (13, 75, 151, 152).

Neben den Aufnahmeparametern und technischen Einschränkungen der Untersuchung mit Tc-99m-MIBI, muss auch die unterschiedliche Definition zur Einteilung von MIBI-positiven und MIBI-negativen Schilddrüsenknoten berücksichtigt werden. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer vermehrten, verminderten und isointensen Anreicherung des Tracers im Vergleich zum umliegenden paranodulären Schilddrüsengewebe und kann somit verglichen zum Uptake in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie ein Match oder Mismatch beschreiben. Die zuletzt genannte Gruppe der isointensen Befunde nimmt eine Zwischenstellung ein und wird in verschiedenen Studien unterschiedlich zugeordnet, je nachdem wie das Speicherverhalten definiert wird. In der Studie von Hurtado-López et al. wurden isointense Befunde in die Gruppe der MIBI-positiven Knoten eingeteilt. Folglich wurde ein NPV von 100% erreicht und 32 von 80 Patienten mit einer benignen Histologie hatten ein MIBI-positiven Befund. Diese Einteilung wurde aufgrund der hohen Karzinomprävalenz (38%) in der mexikanischen Studie gewählt (108). Zwei weitere Arbeiten unterteilen das Speicherverhalten daher in verschiedenen Untergruppen. Mezosi et al. unterteilte dabei das Tc-99m-MIBI-Uptake in 4 Untergruppen (Score 0 - Score 3; siehe oben): Durch Wertung lediglich der „kalten“ Schilddrüsenknoten als MIBI-negativ, können höhere Werte für die SE und den NPV erreicht werden. Lediglich keine Speicherung (Score 0) schließt ein Schilddrüsenkarzinom aus (152).

Eine Studie aus 2014 überprüfte die diagnostische Wertigkeit der MIBI-Szintigraphie anhand der gleichen Einteilung der Befunde (Score 0 – Score 3). Zusätzlich wurden die Scores in sieben verschiedene Kombinationen eingeteilt, welche die Gruppe „Malignität“ repräsentieren sollte. Die Ergebnisse zeigten, dass Schilddrüsenknoten, die in der späten Aufnahme ein gleiches oder erhöhtes Uptake von Tc-99m-MIBI zeigen, das größte Malignitätsrisiko besitzen. Durch diese Einteilung konnte eine Sensitivität und ein NPV von 100% erreicht werden (157). Schenke et al. wertete ebenfalls isointense Befunde als malignitätsverdächtig, wodurch keine Karzinome in der SPECT-Aufnahme übersehen wurden. 4 von 12 Karzinomen hatten eine äquivalente MIBI-Speicherung wie das paranoduläre Gewebe (17).

Abschließend zu der Betrachtung der bisher veröffentlichten Ergebnisse zum Nutzen der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie betrachten wir noch eine Metaanalyse von Treglia et al. 2013. Es wurden 21 (mit 2060 Patienten) bis zu diesem Zeitpunkt publizierte Studien eingeschlossen. Aufgenommen wurden nur Patienten mit einem histologischen Befund. Eine gepoolte Sensitivität und gepoolte Spezifität von 85% und 46% konnte erreicht werden. Wobei die Spanne für die SE bei 20-100% und die SP bei 19-95% lag. Unter Betrachtung von lediglich Schilddrüsenknoten, die sich in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie oder I-123-Szintigraphie hypofunktionell darstellen, kann die gepoolte SP signifikant auf 63% gesteigert werden. Einen Zusammenhang zwischen dem MIBI-Uptake und den malignen histologischen Subtypen wurde nicht festgestellt. Die Autoren kamen zu diesem Fazit: Trotz teilweiser sehr stark divergierender diagnostischer Genauigkeit der MIBI-Szintigraphie, stellt es ein sensitives Verfahren zur Dignitätseinschätzung von Schilddrüsenknoten dar vor allem bei sonographisch suspekten Schilddrüsenknoten. Zudem kann die Spezifität durch die Einschränkung auf hypofunktionelle Schilddrüsenknoten weiter gesteigert werden (158).

In der Analyse der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls nur in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie hypofunktionelle Schilddrüsenknoten eingeschlossen. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer SPECT-Aufnahme. Ein Mismatch-Ergebnis von einem Knoten konnte nicht signifikant häufiger einer malignen Histologie zugeordnet werden. Die genauen histologischen Befunde werden im nächsten Abschnitt (5.7) weiter erörtert. Dennoch wies das Patientenkollektiv in unserer Analyse eine Sensitivität, eine Spezifität einen positiven und einen negativen prädiktiven Wert von 90%, 21,6%, 11,5% und 95% auf. Ein entscheidender Faktor, der auch Einfluss auf die eben genannten Gütemerkmale hat, ist die niedrige Karzinomprävalenz von 10,2%. Verglichen dazu hatte beispielsweise die Studie von Hurtado-López et al. eine sehr viel höhere Prävalenz (38%) (108). Zusätzlich wurden in dieser Studie Patienten eingeschlossen, die ein durchschnittliches Patientenkontext einer radiologischen Praxis präsentieren, ohne Überweisungszentrum - wie eine spezialisierte Klinik - zu sein. Somit kann unter anderem der niedrigere PPV erklärt werden. Obwohl auch Schenke et al.

einen eher niedrigen PPV beschreiben (17). Eine weitere früh entstandene Studie wies auf einen sehr niedrigen PPV von <10% hin und darauf, dass es vor allem bei follikulären Adenomen ebenfalls zu einer vermehrten Tracer-Retention kommt (159). Hinzu kommt, dass unser Kollektiv nicht alle Patienten mit MIBI-negativen Ergebnis widerspiegelt. Lediglich 80 Patienten mit MIBI-negativen Schilddrüsenknoten konnten in diese Arbeit aufgenommen werden. Die meisten Patienten mit MIBI-negativen Knoten wurden einer Follow-Up-Untersuchung zugeführt, weshalb diese nicht in dieser Studie aufgeführt sind und somit der negative prädiktive Wert eventuell verändert sein kann.

Mit der Hilfe von der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie konnte dennoch bei 20% der Patienten (76 benigne und MIBI-negative Schilddrüsenknoten) ein Karzinom aufgrund der MIBI-Anreicherung ausgeschlossen werden. Folglich ist die Anwendung einer Tc-99m-MIBI-Szintigraphie unserer Meinung nach bei suspekten, hypofunktionellen Schilddrüsenknoten gerechtfertigt, da ein operatives Vorgehen vermieden werden kann. Da es allerdings keinen absoluten Ausschluss eines Malignoms bedeutet, sollte weiterhin eine Follow-Up-Untersuchung erfolgen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit überwiegend mit den bereits publizierten Studien übereinstimmen. In dieser Arbeit zeigen sich ebenfalls ein hoher NPV und hohe SE, wodurch ein Schilddrüsenkarzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Wie auch in den anderen Forschungsarbeiten, war uns die eindeutige Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen anhand eines positiven MIBI-Befundes nicht möglich. Die Literatur verweist auf einen diagnostischen Zugewinn durch die Nutzung einer SPECT-Aufnahme, welche ebenfalls zur Auswertung in dieser Studie verwendet wurde. Eine im Jahr 2019 veröffentlichte Arbeit verweist darauf, dass die Befundinterpretationen der MIBI-Szintigraphien bei SPECT-Aufnahmen besser übereinstimmen als bei planaren Aufnahmen und weniger behandlerabhängige Schwankungen auftreten (82). Die technische Durchführung der MIBI-Szintigraphie variiert in den verschiedenen oben erwähnten Studien: Sowohl die Menge des injizierten Tc-99m-MIBI, die Aufnahmezeitpunkte und -protokolle, sowie die Interpretation des Speicherverhaltens ist uneinheitlich. Folglich ist ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Arbeiten schwierig und die Entscheidung für eine allgemeingeltende Durchführung und Auswertung erschwert.

5.7 Histologien der MIBI-positiven und MIBI-negativen Ergebnisse

Folgend wird darauf eingegangen, welche histologischen Diagnosen Mismatch-Befunde verbergen. Da alle eingeschlossenen Patienten eine Schilddrüsenoperation vollzogen haben, konnte somit auch bei allen Patienten die MIBI-szintigraphische Untersuchung mit der

histopathologischen Diagnose verglichen werden. Insgesamt zeigten 312 Patienten mit hypofunktionellen Schilddrüsenknoten ein MIBI-positiven Befund. Bei 11,5% davon wurde eine maligne Läsion diagnostiziert, bei den restlichen Patienten ergab die Histologie eine benigne Schilddrüsenerkrankung. Der größte Anteil der Patienten mit diagnostizierten Schilddrüsenkarzinomen und einer Tracer-Retention wies ein PTC auf (86,1%). Follikuläre und oxyphile Karzinome wurden in über 5% beschrieben und medulläre Karzinome wurden lediglich einmal bei einem MIBI-positiven Befund diagnostiziert. Die häufigste benigne Diagnose für Mismatch-Befunde lautete Struma colloidosa nodosa (59,1%). Allerdings wurden auch neoplastische Schilddrüsenveränderungen entdeckt: Der zweithäufigste Befund war ein follikuläres Adenom (21,9%), oxyphile Adenome wurden bei 5,2% diagnostiziert. Dabei waren 59 von insgesamt 69 follikulären Adenomen MIBI-positiv (85,5%).

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Kresnik et al. und zeigten auf, dass es bei 67% der follikulären Adenome zu einer Mehranreicherung des Tc-99m-MIBI kommt (151). Auch bei einer weiteren Arbeit wurde vermehrt bei follikulären Adenomen eine MIBI-Retention beobachtet (159). Grundsätzlich ist Tc-99m-MIBI ein lipophiles Molekül, welches abhängig vom Blutfluss und Stoffwechsel in die Zelle aufgenommen wird. Eine Studie von Sarikaya et al. untersuchte den Mechanismus zur MIBI-Akkumulation in den Mitochondrien. Dabei wurden die histologischen Präparate unter einem Elektronenmikroskop beurteilt und in Zellgruppen unterteilt: Follikuläre Zellen können in Gruppe A (normaler Mitochondriengehalt) und B (erhöhter Mitochondriengehalt = oxyphile Zellen) geteilt werden, zusätzlich gibt es parafollikuläre Zellen (Gruppe C). Es wurde eine Retention bei benignen und malignen Läsionen aufgefunden unabhängig von dem Gehalt an Mitochondrien. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Anreicherung unter anderem auf Desmoplasien und aktive Transportmechanismen zurückzuführen ist (79).

Die Arbeitsgruppe Mezosi beschrieb, dass eine Unterscheidung zwischen mehrspeichernden Neoplasien und nicht-retentiven Schilddrüsenerkrankungen durch die Anwendung von einer Tc-99m-MIBI-Szintigraphie möglich ist. Es zeigte sich für neoplastische Veränderungen eine optimale SP (100%) und PPV (100%), während die Resultate für differenzierte Schilddrüsenkarzinome schlechter waren (SP=72%, PPV=43%) (152). In der Analyse dieser Arbeit kann ebenfalls durch den Einbezug von gutartigen neoplastischen Läsionen (follikulären und oxyphilen Adenomen) ein höherer PPV 35,6% und eine höhere Spezifität 24,7% erzielt werden. Da allerdings nicht alle benignen Neoplasien diagnostiziert wurden, erreichten Gütekriterien SE, SP und NPV geringere Werte (SE = 88,5%; NPV = 82,5%).

Zwei afrikanische Studien untersuchten die diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-Perchnetat- und Tc-99m-MIBI-Szintigraphie an einem Patientenkollektiv eines Entwicklungslandes mit einer erhöhten Prävalenz für follikuläre Karzinome. Sie erhielten SE,

SP, PPV und NPV von 91%, 77%, 66%, 96% (160) und 100%, 70%, 65%, 100% (15). Daraus kann man schließen, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie bei negativen Befunden mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit follikuläre Karzinome ausschließt. Anhand unseres Patientenkollektivs und der geringen Prävalenz für FTC ist diese Aussage schwer zu tätigen. Für papilläre Karzinome lässt sich dies allerdings bestätigen. Bezogen auf die Aussagekraft für verschiedene maligne Histologien, folgerte die Metaanalyse von Treglia et al. keinen Zusammenhang zwischen MIBI-positiven Befunden und einem bestimmten Subtyp von Schilddrüsenkarzinom (158).

Beachtet werden sollte, dass bei unserem Kollektiv mit der Durchführung der MIBI-Szintigraphie als SPECT-Aufnahme 13 papilläre Mikrokarzinome als Mismatch-Befunde diagnostiziert wurden. Lediglich 7 Mikrokarzinome wurden nicht entdeckt und waren histologische Zufallsbefunde. Auch die durchschnittliche Karzinomgröße lag 1,1cm ($\pm 0,83$ cm). Verglichen zu anderen Forschungsgruppen (81, 151), konnte man in dieser vorliegenden Studie durch die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie auch vermehrt kleine bzw. Mikro-Schilddrüsenkarzinome nachweisen. Allgemein war der histologisch gemessene Durchmesser der malignen Veränderungen in diesem Kollektiv eher gering.

5.8 Präselektion der MIBI-positiven Knoten

Um herauszufinden, ob eine Selektion von MIBI-positiven Knoten, die eine histologische Abklärung benötigen, möglich ist, muss man beachten welche weiteren diagnostischen Merkmale mit einem erhöhten Malignitätsrisiko einhergehen.

Unser Patientenkollektiv wies keinen Zusammenhang zwischen malignen MIBI-positiven Knoten und dem TSH-Wert auf. Das widerspricht den Studien von Fiore et al. (84) und Boelert et al. (118), bei denen Patienten mit hohen TSH-Werten ein höheres Malignitätsrisiko haben. Durch die ehemalige Iodmangelversorgung und noch immer anhaltende grenzwertige Iodversorgung in Deutschland lässt sich dies nicht unbedingt auf unsere Arbeit übertragen. Für Deutschland wird daher auch unabhängig vom TSH-Wert die Durchführung der Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie empfohlen (54).

Durch die Analyse der verschiedenen sonographischen Malignitätskriterien, fällt auf, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen MIBI-retentiven malignen Schilddrüsenknoten und dem sonographischen Malignitätsmerkmal Mikrokalzifizierung und der Anzahl der sonographischen Malignitätsmerkmale gibt. Das US-Kriterium Mikrokalzifizierungen wird auch in verschiedenen Studien als Merkmal mit der höchsten Spezifität beschrieben (142). Zur Präselektion von MIBI-positiven Knoten für eine Operation eignet sich dieses sonographische Merkmal in unserem Kollektiv nicht: Nur 19,4% der Schilddrüsenkarzinome wiesen diese Merkmale (MIBI-positiv und sonographisch vorhandene Mikrokalzifizierungen) auf. Es zeigt

sich trotzdem eine sehr hohe Spezifität von 98,1% für das Vorhandensein von sonographischen Mikrokalzifizierung bei MIBI-positiven Knoten. Die Erkenntnis ist folglich dennoch, dass MIBI-positive Knoten mit Mikrokalzifizierungen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine maligne Dignität aufweisen.

Die Beziehung zur Anzahl der sonographischen Malignitätszeichen besteht grundsätzlich für weiterführende Untersuchungen der suspekten Knoten: Die ATA und die britische Leitlinie empfehlen nur eine weitere diagnostische Untersuchung im Sinne einer Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie oder FNP bei sonographisch suspekten Schilddrüsenläsionen (4, 5). Ähnliche Schlussfolgerungen erzielen wir durch die Betrachtung unserer Ergebnisse: Eine weitere Abklärung von Schilddrüsenknoten, die kein sonographisch suspektes Merkmal aufweisen, ist nicht notwendig. Kein Patient mit einer malignen Histologie wies keine US-Kriterien auf. Durch den Ausschluss dieser Patientengruppe, hätte man in diesem Kollektiv bei 42 Patienten (13,5%) vor der Operation eine maligne Histologie bereits ausschließen können.

Folglich lässt sich festhalten, dass sich durch die Einschränkung der MIBI-positiven Knoten auf mindestens ein sonographisches Malignitätskriterium die Anzahl an diagnostischen Schilddrüsenoperation senken lässt. Das heißt Patienten, die frei von sonographischen Malignitätszeichen sind, sollten lediglich einer Follow-Up-Kontrolle zugeführt werden. Weist ein Knoten zusätzlich das Merkmal Mikrokalzifizierung auf, lässt sich die Vorhersagbarkeit eines malignen Befundes weiter steigern. Keine weiteren diagnostischen Befunde (Knotengröße, Laborwerte, Anamnese) ermöglichen als prädiktive Faktoren die Dignität weiter einzugrenzen.

5.9 Zufallsbefunde, falsch negative und falsch positive Befunde

Der folgenden Diskussionsteil stellt eine Erörterung der Gründe für das Auftreten der zufällig diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome, der falsch positiven und falsch negativen Befunde dar.

Als Zufallsbefunde wurden alle Befunde eingestuft, bei denen Patienten eine Mehrspeicherung des Tracers Tc-99m-MIBI aufwiesen, aber eine maligne Histologie auf der kontralateralen Schilddrüsenhälfte gefunden wurde. Die durchschnittliche Größe dieser 7 malignen Läsionen lag bei 0,36cm und es handelte sich bei allen um papilläre Mikrokarzinome. Daher ist das Übersehen solcher Läsionen vermutlich auf die kleine Größe und das nicht ausreichende Auflösungsverhalten der Gammakameras zurückzuführen. Eine Einschränkung auf eine bestimmte Knotengröße wird ebenfalls in der DGN-Handlungsempfehlung für die Tc-99m-Pertechnetat-Szintigraphie genannt (Knoten ≥ 1 cm) (8). Diese Empfehlung wird unter anderem aufgrund des schlechten Auflösungsvermögen der Kameras ausgesprochen (56). Viele Studien, die die diagnostische Wertigkeit der MIBI-Szintigraphie überprüfen, schließen daher

nur Patienten mit einer bestimmten Knotengröße ein. Giovanelle et al. hatten grundsätzlich alle Knoten <1 cm aus der Arbeit ausgeschlossen (154) und zwei weitere Studien limitierten das Patientenkollektiv auf das Vorkommen einer Knotengröße $\geq 1,5$ cm (161, 162). In einer Studie aus dem Jahr 2021 stellte man fest, dass durch den Ausschluss von Patienten mit Mikrokarzinomen, der NPV von 90% auf 100% gesteigert werden kann (81). Somit liegt der Zusammenhang nahe, dass Karzinome erst ab einer bestimmten Größe sicher diagnostiziert werden können. Allerdings sollte bedacht werden, dass in unserer Studie 13 von 20 papilläre Mikrokarzinome eine Tracerspeicherung aufzeigten. Die Studie von Theissen et al. zeigte, dass die Knotengröße keinen Zusammenhang zu einem MIBI-positiven Ergebnis hat (13). Schlussfolgern können wir, dass vor allem das Erkennen von Mikrokarzinome in der MIBI-Szintigraphie erschwert ist und vermutlich durch die Auswertung einer SPECT-Aufnahme die Anzahl an nicht diagnostizierten Mikrokarzinomen reduzieren kann.

Bei allen Patienten mit zufällig entdeckten Mikrokarzinomen, handelt es sich gleichzeitig auch um falsch positive Befunde der Knoten mit einer Tracer-Retention. Die grundsätzliche Problematik an falsch positiven Befunden liegt darin, dass nicht notwendige Schilddrüsenoperationen empfohlen werden. Damit einher gehen immer operative Risiken, die sich der Patient unterzieht, wie eine Beschädigung des N. laryngeus superior und den Verlust der Nebenschilddrüsen mit der Folge eines gestörten Calciumhaushaltes. Falsch positive Befunde haben einen direkten Einfluss auf die Spezifität und den positiven prädiktiven Wert. Gründe für die hohe Anzahl an falsch positiven Befunden liegt vermutlich an dem Anreicherungsverhalten der Radiotracer. In Studien wird auch die Anreicherung in neoplastischen Läsionen, d.h. nicht nur in malignen Knoten, beschrieben (151, 152). Eine Studie beschreibt ebenfalls, dass die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie besser als die TIRADS-Klassifikation bei der US-Untersuchung geeignet ist, um die follikuläre Variante von PTC und follikuläre Karzinome zu erkennen. Dennoch sei eine Unterscheidung zu follikulären Adenomen nicht möglich. Es wurden insgesamt 242 Schilddrüsenknoten untersucht: 100% der PTC und FVPTC waren MIBI-positiv, 83% der FTC und 78% der follikulären Adenome zeigten einen MIBI-Uptake (163).

Falsch negative Befunde mindern ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der Untersuchungsmethode. Durch das fehlerhafte Diagnostizieren von malignen Schilddrüsenknoten als gutartig und harmlos, kann die Lebenszeit der Patienten verkürzt werden. Eine Behandlung von einem diagnostizierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist normalerweise sehr gut möglich und es kommt zu keiner stark verkürzten Lebenserwartung (164). Die Studie von Wale et al. hat eine durchschnittliche Überlebensdauer von 35,4 Jahren bei diagnostizierten Schilddrüsenkarzinomen und auch bei anderweitigen Läsionen der Schilddrüse angesetzt. Bei unerkannten malignen Schilddrüsenläsionen wurde eine reduziert

Lebenserwartung von 20,7 Jahren angenommen (165). Durch die Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert spiegelt sich die Anzahl der falsch negativen Befunde in den Gütekriterien wider. Die Problematik des nicht Erkennen von vereinzelt Schilddrüsenkarzinomen in der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie könnte sowohl die visuelle und individuelle Auswertung, also auch die unterschiedliche Tracer-Retention von verschiedenen malignen Karzinomarten sein. 3 papilläre und 1 medulläres Karzinom wurde falsch negativ diagnostiziert. Grundsätzlich wurde der größte Teil der PTC (91%) in der MIBI-Szintigraphie erkannt. In unserem Patientenkollektiv wurde allerdings nur bei zwei Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert, wobei eins keine MIBI-Speicherung aufwies. Somit ist fraglich, ob MTC ein ähnliches Retentionverhalten wie PTC haben. Anhand dieses Kollektivs lässt sich durch die geringe Prävalenz an MTC keine sichere Aussage treffen. Die Metaanalyse von Treglia et al., sowie Hurtado-López et al. verdeutlichen dabei keinen Zusammenhang zwischen MIBI-positiven Befunden und den Subtypen der malignen Läsionen (papillären, medulläre und follikulären Schilddrüsenkarzinomen) gefunden zu haben (16, 158). Saggiatoro et al. zeigt lediglich für Hürthel-Zell-Läsionen auf, dass es durch deren Ausschluss zu einem Anstieg der Tc-99m-MIBI-Sensitivität und -Spezifität kommen kann (166).

5.10 Limitationen der Studie

Zum einen stellt eine Limitation der Arbeit dar, dass wenige Patienten mit einem Match-Ergebnis eine folgende Schilddrüsenoperation erhalten haben. Sie erhalten typischerweise eine Follow-Up-Untersuchung, da die Malignitätswahrscheinlichkeit bei keinem Uptake von Tc-99m-MIBI deutlich niedriger ist und eine histologische Abklärung somit nicht vertretbar wäre.

Hinzu kommt, dass die Karzinomprävalenz in unserer Studie gering ist. Grund dafür könnte unter anderem das Patientenkollektiv sein, welches eine normale nuklearmedizinische Praxis repräsentiert. Die Resultate von Hurtado-López et al. basieren auf einem zuvor selektierten Patientenkollektiv, da es sich um ein fachspezifisches Zentrum handelt (108).

Eine weitere Einschränkung stellt das retrospektive Design dar: Die Befunde der Bildgebungen wurden von dem behandelnden Arzt zuvor aufgenommen, sodass keine Neubewertung stattfinden und kein Einfluss auf weitere diagnostische Verfahren (FNP) genommen werden konnte. Ebenfalls konnte keine Aussage bezüglich des Unterschieds bei der Befundung der MIBI-Szintigraphie zwischen planarer und SPECT-Aufnahme erfolgen. Alle Befunde wurden anhand einer SPECT-Aufnahme ausgewertet. In anderen Arbeiten hat sich jedoch gezeigt, dass diese diagnostische Methode genauer ist (14, 82).

Außerdem wurde bei der Auswertung des Tracers Tc-99m-MIBI lediglich zwischen „Match“ und „Mismatch“ unterschieden. Knoten, bei denen es zu einem isointensen Speicherverhalten

im Vergleich zum paranodulären Gewebe kam, wurden der Gruppe „Match“ zugeordnet. Knoten mit einer schwachen Mehranreicherung wurden zur „Mismatch-Gruppe“ gezählt und den Patienten wurde eine operative Exploration empfohlen. Es besteht auch in der Literatur keine einheitliche Meinung bezüglich der Zuordnung isointenser Befunde (14, 17, 108).

Als letzte Limitation ist zu nennen, dass die häufigste maligne Histologie papilläre Karzinome darstellten. Follikuläre, oxyphile und medulläre Karzinome wurden insgesamt nur bei 6 Patienten diagnostiziert, wodurch keine sichere Aussage bezüglich des Speicherverhaltens zwischen den verschiedenen malignen Subtypen getroffen werden konnte.

5.11 Stärken der Studie

Grundsätzlich ist eine große Stärke dieser retrospektiven Analyse, dass bei allen eingeschlossenen Patienten eine histopathologische Untersuchung des suspekten Schilddrüsenknoten stattgefunden hat. Somit konnte bei allen MIBI-Szintigraphien die diagnostische Wertigkeit zur Dignitätsbeurteilung bewertet werden.

Hinzu kommt, dass ausschließlich Schilddrüsenknoten in die Studie aufgenommen wurden, die sich in der Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie hypofunktionell darstellten. Die Metaanalyse von Treglia et al. postuliert, dass durch die Beschränkung der Knoten auf Mismatch-Ergebnisse eine Verbesserung der Dignitätseinschätzung erreicht wird und weniger falsch positive Befunde erzielt werden (158).

Wie bereits erwähnt, wurden die Befunde der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie anhand einer SPECT-Aufnahme ausgewertet. Dies führt zu einer Verbesserung der Genauigkeit der MIBI-Szintigraphie, wobei die Rolle des Behandlers und dessen Erfahrung bei der Bewertung der Ergebnisse weniger ins Gewicht fällt (82).

Ein weiterer Vorteil der Arbeit ergibt sich auch durch die Analyse der verschiedenen diagnostischen Schilddrüsenuntersuchungen. Es ermöglicht eine differenzierte Gegenüberstellung der unterschiedlichen anerkannten Untersuchungsmethoden in Bezug auf den Nutzen zur Dignitätseinschätzung und ob bzw. inwiefern eine kombinierte Betrachtung der Befunde einen besseren Erfolg liefert.

Mit die bedeutendste Stärke der Studie stellt das verhältnismäßig große Patientenkollektiv dar. Dabei repräsentiert die große Patientenzahl die durchschnittlichen Patienten einer deutschen nuklearmedizinischen Praxis.

5.12 Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich festhalten, dass die in der Literatur beschriebenen hohen negativen prädiktiven Werte auch auf diese große systematische untersuchte Patientenkollektiv übertragen lassen. Weitere Follow-Up-Kontrollen bei Match-Ergebnissen bleiben allerdings unerlässlich und Feinnadelpunktion bei Mismatch-Ergebnissen sind trotzdem empfehlenswert und können nicht allein durch die MIBI-Szintigraphie ersetzt werden. Das spiegelt sich auch in dem geringen PPV wider (11,5%), wobei dieser auch teilweise auf die allgemein geringe Karzinomprävalenz des Kollektivs zurückzuführen ist.

Liegt bei MIBI-positiven Konten zusätzlich eine Mikrokalzifizierung vor oder eine erhöhte Anzahl sonographischen Malignitätsmerkmale verstärkt sich zusätzlich die Operationsindikation.

Grundsätzlich stellt sich die Untersuchung mit dem Radiotracer Tc-99m-MIBI als ein kostengünstiges Verfahren zur Dignitätseinschätzung dar, welches aufgrund des hohen NPV eine selektive Auswahl von Patienten (Mismatch-Ergebnis) für operative Explorationen ermöglicht. Aufgrund der geringen Spezifität der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie sollten Schilddrüsenknoten trotzdem eher vorab eine Feinnadelpunktion erhalten. Durch die MIBI-Szintigraphie als Zweit-Untersuchung von nicht diagnostisch verwertbaren FNP oder bei nicht punktierbaren Knoten, lässt sich die Anzahl an Schilddrüsenoperationen deutlich senken.

Die MIBI-Szintigraphien sollte, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bei Schilddrüsenknoten mit den folgenden Merkmalen Anwendung finden:

1. Patienten mit Schilddrüsenknoten, unabhängig von Alter und TSH-Wert
2. Sonographisch suspekter Schilddrüsenknoten, die mindestens ein sonographisches Malignitätsmerkmal aufweisen
3. Hypofunktionelle Schilddrüsenknoten in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie
4. Schilddrüsenknoten mit nicht diagnostisch verwendbaren FNP/ nicht punktierbare Schilddrüsenknoten oder Patienten, die eine FNP verweigern

6. Zusammenfassung

Die Abklärung von suspekten Schilddrüsenknoten ist ein entscheidender Befundungsschritt, um die Dignität des Knotens zu identifizieren. Klassischerweise wird dabei in Deutschland neben der sonographischen Bildgebung, bei jedem Schilddrüsenknoten $\geq 1\text{cm}$ eine Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie durchgeführt. Zusätzlich bietet die Feinnadelpunktion eine weitere Möglichkeit zur Dignitätseinschätzung. Zielführend ist diese geregelte Untersuchungsmethodik nicht bei jedem Patienten mit knotigen Läsionen, da einige FNP auch falsch negative Ergebnisse aufweisen und nicht diagnostisch verwertbar sind. Zudem eignet sich nicht jeder Schilddrüsenbefund für eine Punktionsuntersuchung. Die Möglichkeit der Dignitätsabklärung mit dem Radiotracer Tc-99m-MIBI bietet daher in Kombination mit einer FNP oder auch durch alleinige Anwendung eine weitere Diagnostikoption. Ziel hinter allen Untersuchungsmethoden ist eine Einschätzung zu erlangen, ob die Befunde in der Schilddrüse benigne oder maligne sind und somit die Anzahl an notwendigen operativen Eingriffen auf ein Minimum zu senken.

Daher war das Ziel dieser retrospektiven Studie die diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen, ohne dass zuvor eine FNP genommen wurde: Mit einer Sensitivität von 90%, einer Spezifität von 21,6%, einem positiven prädiktiven Wert von 11,5% und einem negativen prädiktiven Wert von 95% konnte bei den 392 eingeschlossenen Patienten ein Schilddrüsenkarzinom (papilläres, follikuläres und medulläres Schilddrüsenkarzinom) nachgewiesen werden. Die Malignomprävalenz betrug in unserem Kollektiv 10,2%.

Wie in der Literatur beschrieben, zeigen auch unsere Ergebnisse einen hohen negativen prädiktiven Wert und unterstützen bei MIBI-negativen Befunden ein nicht chirurgisches Vorgehen. Es sollten weitere Follow-Up-Untersuchungen im Sinne von sonographischen und klinischen Kontrollen erfolgen. Knoten mit einem MIBI-positiven Ergebnis und sonographischen Malignitätsmerkmalen haben ein erhöhtes Malignitätsrisiko, weshalb eine Exploration durch eine Operation gerechtfertigt wird.

Anhand unseres Patientenkollektivs konnte gezeigt werden, dass sowohl papilläre als auch follikuläre Schilddrüsenkarzinome mit einer hohen Sensitivität in der MIBI-Szintigraphie erkannt werden. Aufgrund der geringen Prävalenz für medulläre Karzinome lässt unserer Studie keine Rückschlüsse bezogen auf diesen malignen Subtyp zu.

Beachtet werden sollte auch, dass ein großer Teil an papillären Mikrokarzinomen sich nicht in der MIBI-Szintigraphie darstellen lassen: 35% der diagnostizierten Mikrokarzinome zeigten keine Tc-99m-MIBI-Retention, obwohl eine SPECT-Bildgebung angewendet wurde. Vermuten lässt sich, dass man durch Auswertung von SPECT-Aufnahmen die Anzahl an nicht diagnostizierten Mikrokarzinomen deutlich verringern kann. Die Herausforderung der

Diagnostik von Schilddüsenbefunden mit kleinem Knotendurchmesser gilt nicht nur für die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie, sondern kann gleichermaßen auf Ultraschalluntersuchungen, Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphien und Feinnadelpunktionen übertragen werden.

Die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigraphie wird bisher noch als Off-Label-Use angewendet, da die geringe und in den Studien sehr unterschiedlich beschriebene Spezifität des Verfahrens ein großer limitierender Faktor für Berücksichtigung in Leitlinien darstellt. Dennoch stellt die MIBI-Szintigraphie ein nicht-invasives Verfahren dar, welches vor allem mit hohem NPV für eine Ausschlussdiagnostik geeignet ist. Empfehlenswert wäre weitere prospektive Studien an ebenfalls großen Patientenkollektiven durchzuführen, um die diagnostische Wertigkeit weiter zu festigen.

7. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2005;15(7):708-17.
3. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2005;11(1):11-9.
4. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81:1-122.
5. 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.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010;33(5):287-91.
7. 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.
8. Dietlein M, Eschner WLM, Verburg F, Luster M. Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). DGN-Handlungsempfehlung; 2014.
9. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol*. 1987;31(5):587-90.
10. Al Maqbali T, Tedla M, Weickert MO, Mehanna H. Malignancy risk analysis in patients with inadequate fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid. *PLoS One*. 2012;7(11):e49078.
11. Schmid KW, Reiners C. Wann ist die Feinnadelbiopsie der Schilddrüse am effektivsten? *Der Pathologe*. 2011;32(2):169-73.
12. Zhu Y, Song Y, Xu G, Fan Z, Ren W. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review. *Diagnostic Pathology*. 2020;15(1):1.
13. Theissen P, Schmidt M, Ivanova T, Dietlein M, Schicha H. MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules--can it predict the dignity of the lesion? *Nuklearmedizin*. 2009;48(4):144-52.
14. Leidig-Bruckner G, Cichorowski G, Sattler P, Bruckner T, Sattler B. Evaluation of thyroid nodules--combined use of (99m)Tc-methylisobutyl nitrile scintigraphy and aspiration cytology to assess risk of malignancy and stratify patients for surgical or nonsurgical therapy--a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):749-58.
15. Farate A, Gutta AA, De Graaf K, Mdaka T. Evaluation of hypofunctioning thyroid nodules with technetium-99m MIBI and ultrasonography. *SA Journal of Radiology*. 2017;21(1).
16. Hurtado-López L-M, Martínez-Duncker C. Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100% of patients with hypofunctioning thyroid nodules. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(10):1701-3.
17. Schenke S, Zimny M, Rink T, Stahl U, Fritzel M, Klett R. [99mTc-MIBI scintigraphy of hypofunctional thyroid nodules. Comparison of planar and SPECT imaging]. *Nuklearmedizin*. 2014;53(3):105-10.
18. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas-Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme eRef; 2018.
19. Springer M. ANATOMIE DER SCHILDDRÜSE. Heilberufe. 2015;67(12):14-.

20. Prommegger R, Konschake M. Chirurgische Anatomie der Schilddrüse. Viszeral-und Allgemeinchirurgie: Springer; 2022. p. 1-7.
21. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. Annual Review of Medicine. 2014;65(1):125-37.
22. Blank W, Braun B. Sonografie der Schilddrüse. Teil 1-Untersuchungstechnik, Normalbefund, Struma diffusa und Struma nodosa. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2007;28(06):554-75.
23. diffusa parenchymatosa des Kindesalters S, diffusa parenchymatosa der Adulten S. G. Kropfbildung. Nase und Nasennebenhöhlen Kehlkopf und Luftröhre; Die Schilddrüse; Mediastinum. 2013;4:364.
24. Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109(5):250-60.
25. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22(6):901-11.
26. Salabe G. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? Biomedicine & pharmacotherapy. 2001;55(1):39-53.
27. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004;351(17):1764-71.
28. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. Am Fam Physician. 2003;67(3):559-66.
29. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 who classification of thyroid neoplasms. Endocrine pathology. 2022;33(1):27-63.
30. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Med Indones. 2016;48(3):247-57.
31. Feldkamp J. Epidemiologie und Pathophysiologie der Schilddrüse. Viszeral-und Allgemeinchirurgie: Springer; 2021. p. 1-8.
32. Schmid KW, Sheu SY, Görge R, Ensinger C, Tötsch M. Tumoren der Schilddrüse. Der Pathologe. 2003;24(5):357-72.
33. (DGAV) DGfA-uV, Fachgesellschaften: B, Endokrinologie DGf, Nuklearmedizin DGf, (DGHO) DGfHuO, e.V. DGfKu-dD, et al. Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen 2012. Available from: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2025, 7:55 Uhr).
34. Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung CK. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. Pathology International. 2018;68(12):641-64.
35. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocrine Pathology. 2022;33(1):27-63.
36. Dralle H, Machens A, Lorenz K. Hereditäre Schilddrüsenkarzinome. Der Chirurg. 2008;79(11):1017-28.
37. Schmid K, Ting S, Sheu S-Y. Familiäre Karzinome der Schilddrüse. Der Pathologe. 2010;31(6):485-8.
38. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. Langenbeck's Archives of Surgery. 2011;396(5):639-49.
39. Freudenberg L. Erste Schritte in der Schilddrüsendiagnostik–Anamnese und Untersuchung. Der Nuklearmediziner. 2008;31(03):216-8.
40. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the Solitary Thyroid Nodule. The Oncologist. 2008;13(2):105-12.
41. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. Der Onkologe. 2010;16(7):657-65.
42. Schmidt D. Sonografie von Schilddrüsenknoten. Der Nuklearmediziner. 2016;39(03):166-71.
43. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2010;22(1):11-6.

44. Karger S, Tötsch M, Krause K, Führer D. Der Schilddrüsenknoten – Differentialdiagnostik und Therapiekonzepte. *Medizinische Klinik*. 2008;103(8):575-90.
45. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.
46. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(9):3411-7.
47. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-63.
48. Iared W, Shigueoka DC, Cristófoli JC, Andriolo R, Atallah AN, Ajzen SA, et al. Use of color Doppler ultrasonography for the prediction of malignancy in follicular thyroid neoplasms: systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):419-25.
49. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology*. 2010;255(1):260-9.
50. Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol*. 2011;3:17.
51. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803.
52. Mahlstedt J. Szintigrafie des funktionsfähigen Schilddrüsenknotens. *Der Nuklearmediziner*. 2008;31(03):237-40.
53. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2514-25.
54. Führer D, Schmid KW. Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom? *Der Internist*. 2010;51(5):611-9.
55. Görges R, Kreißl M, Grunert M, Hach A, Haghghi S, Kandror T, et al. Szintigraphisches Verteilungsmuster von Schilddrüsenknoten sowie Malignitätsraten hyper- und hypofunktioneller Knoten in Deutschland. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2022;61(02):V51.
56. Görges R, Bockisch A, Seifert P. Die „Standard“-Schilddrüsenzintigrafie – ist sie noch zeitgemäß? *Der Nuklearmediziner*. 2020;43(03):201-12.
57. Schenke S, Seifert P, Zimny M, Winkens T, Binse I, Görges R. Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions. *J Nucl Med*. 2019;60(3):342-7.
58. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016;2(1):17.
59. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(20):353-9.
60. Cordes M, Schmidkonz C, Horstrup K, Weppler M, Kuwert T. Fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2018;57(06):211-5.
61. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clinical endocrinology*. 2009;71(2):157-65.
62. Cappelli C, Pirola I, Agosti B, Tironi A, Gandossi E, Incardona P, et al. Complications after fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(3):266-9.
63. Chae IH, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, Kwak JY. Ultrasound-guided fine needle aspiration versus core needle biopsy: comparison of post-biopsy hematoma rates and risk factors. *Endocrine*. 2017;57(1):108-14.
64. Ting S, Bockisch A, Führer D, Tötsch M, Schmid K. Feinnadelbiopsie (FNB) der Schilddrüse. *Der Nuklearmediziner*. 2012;35(01):22-9.

65. Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, et al. [Should all patients with thyroid nodules > or = 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy?]. *Nuklearmedizin*. 2009;48(3):79-83.
66. Singh RS, Wang HH. Eliminating the "Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance" Category From the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011;136(6):896-902.
67. Machała E, Sopiński J, Iavorska I, Kołomecki K. Zbieżność wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy z wynikami badania histopatologicznego. *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 2018;90(6).
68. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Annals of surgery*. 2007;246(5):714-20.
69. Rabal Fueyo A, Vilanova Serra M, Lerma Puertas E, Montserrat Esplugas E, Pérez García JI, Mato Matute E, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and fine-needle aspiration in the study of thyroid nodule and multinodular goitre. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2018;1(3):e00024.
70. Musholt T, Führer D, Schmid K, Musholt P. Molekulare Marker in der Feinnadelbiopsie der Schilddrüse—ein Update. *Der Nuklearmediziner*. 2016;39(03):199-207.
71. Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH, Robertson JM, French WJ. Simultaneous technetium-99m MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *Journal of nuclear medicine*. 1989;30(1):38-44.
72. Guideline on core SmPC and Package Leaflet for technetium (99mTc) sestamibi 2013:[25 p.]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-package-leaflet-technetium-99mtc-sestamibi_en.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2025, 7:55 Uhr).
73. Sandrock D. Leitlinie für die Nebenschilddrüsenszintigraphie Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.: Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin; [Available from: https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/neben_schild.php?navId=53 (letzter Zugriff: 11.04.2024, 16:34 Uhr).
74. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(3):352-6.
75. Földes I, Lévy A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(4):330-3.
76. Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):1-8.
77. Schmidt M, Schenke S. Update 2019 zur MIBI-Szintigrafie bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. *Der Nuklearmediziner*. 2019;42(03):174-82.
78. Rager O, Radojewski P, Dumont RA, Treglia G, Giovanella L, Walter MA. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 2):S118-s25.
79. SARIKAYA A, HUSEYINOVA G, IRFANOGLU ME, ERKMEN N, ÇERMIK TF, BERKARDA S. The relationship between 99Tcm-sestamibi uptake and ultrastructural cell types of thyroid tumours. *Nuclear Medicine Communications*. 2001;22(1):39-44.
80. M. Dietlein JD, F. Grünwald, K. Joseph, B. Leisner, E. Moser, Chr. Reiners, J. Rendl, H. Schicha, P. Schneider, O. Schober. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. 2003 [Available from: http://nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=53 (letzter Zugriff: 11.04.2024, 16:34 Uhr).
81. Armefti S, Mettler J, Schmidt M, Faust M, Engels M, Schultheis AM, et al. Could Negative Tc-99m-Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) Scintigraphy Obviate the Need for Surgery for Bethesda III and IV Thyroid Nodules? *Surgeries*. 2021;2(3):260-7.

82. Schenke S, Klett R, Acker P, Rink T, Kreissl MC, Zimny M. Interobserver Agreement of Planar and SPECT Tc99m-MIBI Scintigraphy for the Assessment of Hypofunctioning Thyroid Nodules. *Nuklearmedizin*. 2019;58(03):258-64.
83. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2002;41(4):357-62.
84. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1134-45.
85. Hubold C, Lehnert H. Klassifikation und klinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms – Benigner Knoten oder therapierelevantes Karzinom? *Der Klinikarzt*. 2012;41(10):458-63.
86. Holzer K, Bartsch DK. Struma nodosa. *Der Chirurg*. 2020;91(9):712-9.
87. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. 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(1):163-8.
88. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20(10):1145-50.
89. Bojunga J. Daten zur Sonographie und Elastographie. *Schilddrüse 2017: Thyreologie– interdisziplinär!* 2018:37.
90. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography*. 2014;33(2):75-82.
91. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22(9):918-25.
92. Beech P, Lavender I, Jong I, Soo G, Ramdave S, Chong A, et al. Ultrasound stratification of the FDG-avid thyroid nodule. *Clinical Radiology*. 2016;71(2):164-9.
93. Rosario PW, Rocha TG, Calsolari MR. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective study. *Nuclear Medicine Communications*. 2019;40(2):185-7.
94. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(6):1001-5.
95. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2):S150-S60.
96. M.Luster MDWEGMLFAV. Radiotherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Version 4)2015:[23 p.]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-002|_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 03.01.2025, 7:55 Uhr).
97. Pfestroff A, Luster M. Wie werden Schilddrüsenknoten diagnostiziert? *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(08):565-72.
98. Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World journal of surgery*. 2011;35(2):318-23.
99. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012.
100. Witte J, Dieken J, Papathanassiou D, Röher H-D. Bedeutung der Lymphknoten- und Fernmetastasen für das Ausmaß der chirurgischen Therapie von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen. *Viszeralchirurgie*. 2002;37(06):404-9.
101. Lorenz K. Schilddrüsenkarzinom. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*. 2014;8(04):251-64.

102. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyreote Struma mit und ohne Knoten—Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;109(29-30):506-16.
103. Abrams J, Abrams N. Diagnostik und konservative Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *HNO Nachrichten*. 2016;46(2):22-6.
104. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as biomarker for the medullary thyroid carcinoma. *Medullary Thyroid Carcinoma: Biology—Management—Treatment*. 2015:117-37.
105. Voigt K, Gerlach K, Riemenschneider H, Voigt R, Bergmann A. Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2011;87(5):208-15.
106. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-93.
107. Krug M. Steroidhormone und Schilddrüse. *Erfahrungsheilkunde*. 2020;69(06):315-9.
108. Hurtado-López LM, Arellano-Montaña S, Torres-Acosta EM, Zaldivar-Ramirez FR, Duarte-Torres RM, Alonso-de-Ruiz P, et al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31:1273-9.
109. Do BA, Payne RJ, Bastianelli M, Mlynarek AM, Tamilia M, Hier M, et al. Is age associated with risk of malignancy in thyroid cancer? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2014;151(5):746-50.
110. Mendelson AA, Tamilia M, Rivera J, Hier MP, Sherman M, Garfield N, et al. Predictors of malignancy in preoperative nondiagnostic biopsies of the thyroid. *Journal of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2009;38(3).
111. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(12):4434-40.
112. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2008;139(1):21-6.
113. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 1999;9(11):1105-9.
114. Strazisar B, Petric R, Sesek M, Zgajnar J, Hocevar M, Besic N. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(7):582-6.
115. Haymart MR. Understanding the Relationship Between Age and Thyroid Cancer. *The Oncologist*. 2009;14(3):216-21.
116. Alfonso E, Sanabria Á, Castillo M. Surgeons overestimate the risk of malignancy in thyroid nodules, evaluation of subjective estimates using a bayesian analysis. *Biomedica*. 2011;31(4):600-8.
117. Fiore E, Rago T, Provenzale M, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1251-60.
118. Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4295-301.
119. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2008;134:953-60.
120. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Evranos B, Alkan A, Sungu N, et al. Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system. *Endocrine*. 2016;53:520-9.

121. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head & neck*. 2011;33(5):691-5.
122. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, et al. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid*. 2011;21(11):1191-8.
123. FORTNER JG, George PA, STERNBERG SS. Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster. *Endocrinology*. 1960;66(3):364-76.
124. Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, Liao X-H, Lundsmith E, Kimura S, et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(4):1615-20.
125. Gavrailov M, Petkov R, Mikhaïlov I, Kùtev N, Todorov G. Struma nodosa and cancer of the thyroid. *Khirurgiia*. 1995;48(2):5-7.
126. Sheu S-Y, Gørges R, Schmid K. Hyperplasien der Schilddrüse. *Der Pathologe*. 2003;24:348-56.
127. Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik S, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer*. 1970;26(6):1261-70.
128. BELFIORE A, GAROFALO MR, GIUFFRIDA D, RUNELLO F, Filetti S, FIUMARA A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(4):830-5.
129. Wahl RA, Goretzki P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Röher HD. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World Journal of Surgery*. 1982;6(4):385-9.
130. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clinical endocrinology*. 2004;60(6):719-25.
131. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Archives of internal medicine*. 1999;159(15):1705-8.
132. Bouhabel S, Payne RJ, Mlynarek A, Hier M, Caglar D, Tamilya M. Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant? *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2012;41(2).
133. Yong JS-e, Loh KS, Petersson BF, Thong M. Multinodular goiter: A study of malignancy risk in nondominant nodules. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2017;96(8):336-40.
134. Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kissin E, et al. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocrine practice*. 2000;6(1):5-7.
135. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449-55.
136. Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Sung T-Y, Song DE, Kim TY, et al. The relationship of thyroid nodule size on malignancy risk according to histological type of thyroid cancer. *Acta Radiologica*. 2020;61(5):620-8.
137. Cavallo A, Johnson DN, White MG, Siddiqui S, Antic T, Mathew M, et al. Thyroid nodule size at ultrasound as a predictor of malignancy and final pathologic size. *Thyroid*. 2017;27(5):641-50.
138. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for "suspicious" category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(5):787-90.
139. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):564-70.
140. Ahn SS, Kim E-K, Kang DR, Lim S-K, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(1):31-7.
141. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.
142. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237(3):794-800.

143. Kim GR, Kim MH, Moon HJ, Chung WY, Kwak JY, Kim EK. Sonographic characteristics suggesting papillary thyroid carcinoma according to nodule size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):906-13.
144. Seifert P, Freesmeyer M. Preoperative diagnostics in differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2017;56(06):201-10.
145. Lumachi F, Fabbro M, Tregnaghi A, Antunovic L, Bui F, Cecchin D, et al. Fine-needle aspiration cytology and ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy together in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Anticancer research*. 2010;30(7):3083-6.
146. Lumachi F, Varotto L, Borsato S, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer. *Anticancer research*. 2004;24(4):2531-4.
147. Baser H, Topaloglu O, Bilginer MC, Ulusoy S, Kilcarslan A, Ozdemir E, et al. Are cytologic and histopathologic features of hot thyroid nodules different from cold thyroid nodules? *Diagnostic cytopathology*. 2019;47(9):898-903.
148. Schröder S, Marthaler B. Autonomie und Malignität bei Schilddrüsentumoren Eine kritische Literaturanalyse zur Existenz hyperfunktionierender follikulärer und papillärer Schilddrüsenkarzinome* Eine kritische Literaturanalyse zur Existenz hyperfunktionierender follikulärer und papillärer Schilddrüsenkarzinome. *Der Pathologe*. 1996;17:349-57.
149. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Unterweger O, Gomez I, Lind P. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma. *Acta Medica Austriaca*. 2000;27(1):32-5.
150. Szybiński Z, Huszno B, Gołkowski F, Atneisha A. Technetium ^{99m}-methoxyisobutylisonitrile in early diagnosis of thyroid cancer. *Endokrynologia Polska*. 1993;44(4):427-33.
151. Kresnik E, Gallowitsch H-J, Mikosch P, Gomez I, Lind P. Technetium-^{99m}-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Journal of nuclear medicine*. 1997;38(1):62-5.
152. Mezosi E, Bajnok L, Gyory F, Varga J, Sztojka I, Szabo J, et al. The role of technetium-^{99m} methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules. *European journal of nuclear medicine*. 1999;26:798-803.
153. Sundram F, Mack P. Evaluation of thyroid nodules for malignancy using ^{99m}Tc-sestamibi. *Nuclear medicine communications*. 1995;16(8):687-93.
154. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, Ceriani L, Spriano G. ^{99m}Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Head & neck*. 2010;32(5):607-11.
155. Greilsamer T, Blanchard C, Christou N, Drui D, Ansquer C, Le Bras M, et al. Management of thyroid nodules incidentally discovered on MIBI scanning for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400:313-8.
156. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30-and 120-minute tc-^{99m} MIBI scans. *Clinical nuclear medicine*. 2004;29(9):534-7.
157. Riaz A, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Eghbali SS, Farzaneh M, Javadi H, et al. Technetium-^{99m} methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the assessment of cold thyroid nodules: is it time to change the approach to the management of cold thyroid nodules? *Nuclear medicine communications*. 2014;35(1):51-7.
158. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, Salvatori M, et al. Diagnostic performance of ^{99m} Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44:70-8.
159. Alonso O, Mut F, Lago G, Aznarez A, Nunez M, Canepa J, et al. ^{99m}Tc-MIBI scanning of the thyroid gland in patients with markedly decreased pertechnetate uptake. *Nuclear medicine communications*. 1998;19(3):257-62.
160. Sathekge MM, Mageza RB, Muthuphei MN, Modiba MCM, Clauss RC. Evaluation of thyroid nodules with technetium-^{99m} MIBI and technetium-^{99m} pertechnetate. *Head & neck*. 2001;23(4):305-10.
161. Demirel K, Kapucu Ö, Yücel C, Özdemir H, Ayvaz G, Taneri F. A comparison of radionuclide thyroid angiography, ^{99m} Tc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the

differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30:642-50.

162. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignata SA, Giovinazzo S, et al. ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. *Thyroid*. 2016;26(8):1101-9.

163. Schenke SA, Klett R, Wagner P-R, Mott S, Zimny M, Feek U, et al. Characteristics of different histological subtypes of thyroid nodules classified with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile imaging and Thyroid Imaging Reporting And Data System. *Nuclear Medicine Communications*. 2021;42(1):73-80.

164. Links T, Van Tol K, Jager P, Plukker JTM, Piers D, Boezen H, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(2):273-80.

165. Wale A, Miles KA, Young B, Zammit C, Williams A, Quin J, et al. Combined ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially cost-effective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41:105-15.

166. Saggiorato E, Angusti T, Rosas R, Martinese M, Finessi M, Arecco F, et al. ^{99m}Tc-MIBI Imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(11):1785-93.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Personen aussprechen, ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre:

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Geduld, die investierte Zeit sowie seine freundliche Unterstützung und die zahlreichen konstruktiven Gespräche haben maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation beigetragen. Zudem danke ich ihm herzlich für die intensive Förderung und die Möglichkeit, dieses Promotionsthema auf dem Kongress der DGN in Leipzig vorzustellen.

Ebenso danke ich meinem Zweitbetreuer, der mir bei mathematischen und statistischen Fragestellungen stets mit Geduld und fundiertem Wissen zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gebührt den zwei Ärzten, die die Zusammenstellung des umfangreichen Patientenkollektivs ermöglicht haben. Dank der Bereitstellung der histopathologischen Operationsbefunde der Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden sowie weiterer Daten (Schilddrüsenultraschall, Tc-99m-Perthelnetat-Szintigraphie, Tc-99m-MIBI-Szintigraphie, Laborwerte) aus der radiologischen Praxis radiomed konnte diese Arbeit realisiert werden.

Ein herzliches Dankeschön möchte an die Sekretärin richten, die mich bei organisatorischen Fragen stets tatkräftig unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern und meiner Schwester. Sie haben mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht und mich während der gesamten Zeit dieser Dissertation emotional unterstützt. Ihre Zuversicht und Ermutigung haben mir stets Kraft gegeben.

9. Tabellarischer Lebenslauf

