

Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Direktor:

Professor Dr. Markus Luster

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Score-basierte Verbesserung der Indikationsstellung der operativen  
Behandlung von Schilddrüsenläsionen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin aus  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von:

Max Lennart Hartenstein

Geburtstag: 02.08.1988

Geburtsort: Kirchheim unter Teck

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

Marburg am: 05.05.2020

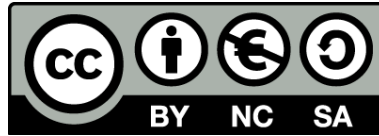
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. M. Luster

1. Korreferentin: Frau Prof. Dr. K. Holzer

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1	<b>Thematik</b> .....	<b>8</b>
1.2	<b>Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Diagnostik:</b> .....	<b>12</b>
2.1	<b>Anamnese und körperliche Untersuchung</b> .....	<b>12</b>
2.2	<b>Schilddrüsen-Sonografie</b> .....	<b>12</b>
2.3	<b>Schilddrüsenfunktionsparameter</b> .....	<b>15</b>
2.4	<b>Schilddrüsen-Szintigrafie</b> .....	<b>16</b>
2.5	<b>Szintigrafie mit Tc-99m-Sestamibi</b> .....	<b>17</b>
2.6	<b>Feinnadelpunktion</b> .....	<b>18</b>
2.7	<b>Elastografie</b> .....	<b>19</b>
2.8	<b>Molekulargenetische Untersuchungsmöglichkeiten</b> .....	<b>20</b>
2.9	<b>Calcitonin-Bestimmung</b> .....	<b>21</b>
2.10	<b>McGill Thyroid Nodule Score</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
3.1	<b>Erfassung der Patientendaten</b> .....	<b>24</b>
3.1.1	Einschlusskriterien .....	25
3.1.2	Ausschlusskriterien .....	25
3.1.3	Präoperative Sonografie der Schilddrüse .....	25
3.1.4	Aufnahme des klinisch anamnestischen Beschwerdebildes .....	26
3.1.5	Präoperative Feinnadelpunktion der Schilddrüse .....	26
3.1.6	Darstellung der einzelnen Parameter .....	27
3.1.6.1	Sonografie: .....	27
3.1.6.2	Klinische Beschwerden: .....	27
3.1.6.3	Zytologie: .....	28
3.1.7	Postoperatives Beschwerdebild .....	28

<b>3.2</b>	<b>Analyse der Daten</b> .....	<b>28</b>
3.2.1	Häufigkeitsverteilung .....	28
3.2.2	ROC-Analyse .....	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Altersverteilung</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>ROC-Analyse</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3</b>	<b>Cut-Off Wert</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4</b>	<b>Scoreverteilung</b> .....	<b>32</b>
<b>4.5</b>	<b>Häufigkeit der Einzelparameter</b> .....	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>50</b>
9.1	Poster.....	50
9.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....	51
9.3	Danksagung.....	52

## **Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1	74-jährige Patientin mit Struma per magna .....	11
Abbildung 2	Sonografie einer echoarmen Läsion im Isthmusbereich .....	14
Abbildung 3	Szintigrafie einer echokomplexen Läsion des Schilddrüsenlappens	17
Abbildung 4	Altersverteilung der Probanden.....	30
Abbildung 5	ROC-Analyse.....	31
Abbildung 6	Gesamtscoreverteilung .....	33
Abbildung 7	Verteilung Einzelparameter Zytologie.....	34
Abbildung 8	Verteilung Einzelparameter Klinik.....	34
Abbildung 9	Verteilung Einzelparameter Sonografie .....	35
Abbildung 10	Anteil der Einzelparameter am gesamten Score pro Patient .....	35
Abbildung 11	Poster .....	52

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1	McGill Thyroid Nodule Score.....	23
Tabelle 2	Parameter Volumen Sonografie .....	27
Tabelle 3	Parameter Klinik .....	27
Tabelle 4	Parameter Zytologie .....	28
Tabelle 5	OP-Empfehlung abhängig vom Scorewert .....	32
Tabelle 6	Prozentanteile der einzelnen Scorewerte .....	33

## **Abkürzungsverzeichnis:**

MTNS- Mc Gill Thyroid Nodule Score

FNP – Feinnadelpunktion

TI-RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System

BI-RADS – Breast Imaging and Data System

TSH – Thyreoidea stimulierendes Hormon

MTC – medular thyroid cancer

PPV – positive prädicative value

AUC – area under the curve

# 1 Einleitung

## 1.1 Thematik

Läsionen der Schilddrüse sind in Deutschland häufig. Die Inzidenz steigt stetig an, denn durch fortschreitende technische Entwicklung moderner Untersuchungsgeräte werden immer kleinere morphologische Veränderungen entdeckt. In den meisten Fällen werden asymptomatische Knoten in der Schilddrüse als Zufallsbefund diagnostiziert. Die große Relevanz der Sonografie als Screening-Methode von Schilddrüsenerkrankungen spiegelt sich unter anderem in der bundesweit durchgeführten epidemiologischen „Papillon-Studie“ wieder, die an 96.278 Berufstätigen durchgeführt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass bei jedem dritten erwachsenen Bundesbürger Veränderungen in der Schilddrüse vorliegen, die zuvor meist nicht bekannt waren.<sup>1</sup>

Darüber hinaus bietet die Sonografie als erste und nicht invasive diagnostische Maßnahme eine Vorselektion für die weitere Diagnostik zum Beispiel mittels Feinnadelpunktion (FNP). Die Feinnadelpunktion ist das sensitivste Diagnoseverfahren für knotige Läsionen in der Schilddrüse >1cm. Um eine Feinnadelpunktion optimal ausführen und analysieren zu können ist ein hohes Maß an Erfahrung von Untersuchern und Zytopathologen erforderlich.<sup>2 3</sup>

Das klinische Beschwerdebild von Schilddrüsenläsionen, insbesondere von Strumen ist vielseitig und oft erst in einem späten Krankheitsstadium vorzufinden. Meist treten die Beschwerden durch mechanische Kompression der umliegenden Strukturen im Halsbereich auf. Die Beschwerden reichen von Druckgefühlen in Ruhe und beim Schlucken, über mechanische Schluckbeschwerden bei Einengung

---

<sup>1</sup>Vgl.Reiners C. Thyroid gland ultrasound screening (Papillon Initiative). Report of 15 incidentally detected thyroid cancers. Internist 2003; 44 (4): 412-419

<sup>2</sup> Vgl. Paschke R., Dtsch Med Wochenschr. 2009 Dec;134(49):2498-503. doi: 10.1055/s-0029-1243052. Epub 2009 Nov 25.Diagnostic work-up of euthyroid nodules: which nodules should undergo fine-needle aspiration biopsy? Relevance of ultrasound]

<sup>3</sup>Vgl. Muruganandham K et al.: „Routine ultrasound-guided aspiration cytology for evaluation of palpable thyroid nodules in an endemic area: is it justified?“, J Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Apr;38(2):222-6.

des Ösophagus, bis hin zu inspiratorischem Stridor durch die Kompression der Trachea. Weitere Symptome können eine Beeinträchtigung der Stimme durch Schädigung des Nervus recurrens sein. Das Vorliegen eines Horner-Syndroms (Miosis, Ptosis, Enophthalmus) und eine obere Einflusstauung erhärten den Verdacht auf eine maligne Erkrankung.<sup>4</sup>

In Zeiten verbesserter Diagnoseverfahren ist der Begriff des „Inzidentaloms“, der bereits bei Nebennierentumoren verwendet wird, auch auf Schilddrüsenläsionen zu übertragen. Inzidentalome sind Tumorkläsionen, die als Zufallsbefund im Rahmen einer nicht auf das betreffende Organ bezogenen bildgebenden Untersuchung nachgewiesen werden.<sup>5</sup>

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms steigt weltweit seit 30 Jahren stetig an. In Deutschland wird es jährlich bei ca. 7000 Patienten diagnostiziert, wobei Frauen mit 9,3 Fällen pro 100.000 mehr als doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (3,8/100.000).<sup>6</sup> Mit 5%-35% werden kleine Schilddrüsenkarzinome im Rahmen von Resektionen und Autopsieuntersuchungen der Schilddrüse häufig gefunden. Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome treten jedoch nur in geringer Zahl familiär auf (2-6%). Ein bekannter ätiologischer Faktor ist ionisierende Strahlung, diverse Hormone wie Clomifen und Progesteron werden ebenfalls verdächtigt.<sup>7</sup>

Die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms wird deutschlandweit in den meisten Fällen postoperativ durch den histopathologischen Befund bzw. intraoperativ durch den „Schnellschnitt“ gestellt. Eher seltener gelingt eine vorherige zytologische Befundsicherung.<sup>8</sup>

---

<sup>4</sup> Vgl. Gerd Herold (2012): Herold – Innere Medizin, 2012, S. 732

<sup>5</sup> Vgl. Reiners C. (2003): „Thyroid gland ultrasound screening (Papillon Initiative). Report of 15 incidentally detected thyroid cancers.“ In: Internist, 44, S. 412-419

<sup>6</sup> Robert-Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Schilddrüsenkrebs. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_node.html;jsessionid=CA8D159B291A3B5B22203A068213975F.2\\_cid363](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html;jsessionid=CA8D159B291A3B5B22203A068213975F.2_cid363) (Zugriff: 9.März 2016)

<sup>7</sup> Vgl. Dralle H. (2007): „Inzidentalome der Schilddrüse. Überdiagnostik- und Therapie gesunder Schilddrüsenkranker?“ In: Chirurg 2007, 78,S. 677-686

<sup>8</sup> Vgl. Bomelli Sr et al. : „Evaluation of a thyroid nodule“, Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):229-38

Das TNM-System dient der Klassifikation des Tumors mit dem Ziel der optimalen Therapieplanung.

## 1.2 Fragestellung

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich ca. 80.000 Schilddrüsenoperationen vorgenommen.<sup>9</sup> Diese hohe Zahl an Operationen ist mitunter der schwierigen Diagnosestellung geschuldet. Gründe für eine Operation sind eine benigne Struma, ein Morbus Basedow oder der Verdacht auf, beziehungsweise das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms.<sup>10</sup>

Rezidivstrumen und Nebenschilddrüsenenerkrankungen machen weitere 10.000 Operationen aus. Die Datenlage ist uneinig darüber, ob zu viele Schilddrüsenpatienten ohne klare Indikation operiert werden.<sup>11</sup>

Die hohe Strumaprävalenz in Deutschland auf Grund des Jodmangels und die damit verbundenen hohen Zahlen an Schilddrüsenläsionen werden oft als Grund für die hohen Operationszahlen genannt. Laut einer im Jahr 2015 veröffentlichten Studie von Lorenz und Reiners sind die Schilddrüsenenerkrankungen in den Jahren 2009 bis 2012 leicht rückläufig, was vermutlich mit der verbesserten Jodversorgung in Verbindung gebracht wird.<sup>12</sup>

Oftmals werden Patienten operiert, weil ein Knoten in der Schilddrüse festgestellt wird, bei dem Malignität mit den üblichen Diagnoseverfahren nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Dabei sind lediglich 4 von 10.000 Schilddrüsenknoten wirklich Karzinome.<sup>13</sup>

---

<sup>9</sup> Vgl. F. A. Verburg (2015): „Is thyroid surgery performed too often in Germany?“ In: Journal:Nuklearmedizin., 3/15, S. 101-105

<sup>10</sup> Vgl. H. Dralle; Schilddrüse (2009): „Qualitätsstandards in der Schilddrüsenmedizin“, In: Henning-Symposium, Lehmanns-media 2009, S.45

<sup>11</sup> Vgl. Bartsch et al., (2018); „Operationsindikation bei der benignen Struma des Erwachsenen“, In: Deutsches Ärzteblatt 2018, 115(1-2), S. 1-7

<sup>12</sup> Vgl. Lorenz R, Buck A, Reiners C. (2015): „In-patient nuclear medicine therapy in Germany from 2010 to 2012. Analysis of structured quality reports“, In: Nuklearmedizin 2015, 54(2):61-8. doi: 10.3413/Nukmed-0725-15-02. (Zugriff: Epub 27.02.2015)

<sup>13</sup> Vgl. M. Dietlein, H. Schicha (2003): „Schilddrüse 2003 Henning-Symposium; Zufallsbefund Schilddrüsenknoten“, S.405

Ziel dieser Arbeit ist es, die präoperative Diagnostik der Schilddrüse anhand eines klinischen Scores, der an einem Kollektiv von 216 Patienten der Nuklearmedizinischen Klinik in Marburg erstellt wurde, zu verbessern. Es wurden retrospektiv, über den Zeitraum von zwei Jahren, präoperative Sonografiebefunde, sowie diagnostische Feinnadelpunktionen, histopathologische Befunde und klinische Beschwerdebilder der Patienten erhoben.

In Zusammenschau aller Befunde soll ein Score entwickelt werden, der sich aus dem klinischen Beschwerdebild des Patienten, dem präoperativen Sonografiebefund und dem histopathologischen Befund zusammensetzt. Dieser Score soll dem Untersucher bei der Entscheidung helfen, eine Operationsempfehlung auszusprechen. Somit soll in Zukunft eine höhere Reproduzierbarkeit für die Entscheidung zur Schilddrüsenoperation gestellt werden können.



**Abbildung 1** *74-jährige Patientin mit Struma per magna mit bereits durch Inspektion erkennbaren knotigen Veränderungen der Schilddrüse (mit freundlichem Dank an D. Librizzi, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Marburg)*

## **2 Diagnostik:**

### **2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Aktuell werden zur Diagnostik von Schilddrüsenläsionen Anamnese, körperliche Untersuchung und verschiedene bildgebende Verfahren herangezogen.

Die Anamnese sollte unter anderem lokale Beschwerden, klinische Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Beeinträchtigung des Sehens, familiäre Struma- und gegebenenfalls Karzinomhäufigkeit, Medikamenteneinnahme, Vor- und Begleiterkrankungen, Jodexposition, sowie Rauchergewohnheiten erfassen.

Inspektion und Palpation sind wichtige Bestandteile der körperlichen Untersuchung. Die Schilddrüse sollte bezüglich Form, Größe und dem Vorliegen von palpablen Läsionen beurteilt werden. Erfassung und Beurteilung von Schluckverschieblichkeit, Messung des Halsumfangs, Augensymptome, Heiserkeit, Stridor und obere Einflusstauung sind weitere Kriterien.<sup>14</sup>

Die Angaben des Patienten bezüglich der Anamnese sowie die körperlichen Untersuchungsbefunde können wichtige Hinweise zur Funktionslage (Hyper- bzw. Hypothyreose) und zum Wachstumsverhalten der Struma geben. Abhängig von Schilddrüsenhormonparametern und unter Berücksichtigung von Nebenerkrankungen und Alter des Patienten lässt sich der klinische Schweregrad der Funktionsstörung beschreiben.

### **2.2 Schilddrüsen-Sonografie**

Die Sonografie ist von zentraler Bedeutung in der Diagnostik von Schilddrüsenläsionen. Sie ist ein einfach durchzuführendes, weit verbreitetes und kosteneffizientes Verfahren. Die Schilddrüse lässt sich so in allen drei Raumebenen erfassen, was

---

<sup>14</sup> Vgl. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 Update, executive summary of recommendations. *Endocrine Practice* 2016; 22: 622–34

die Bestimmung des Volumens ermöglicht. Das Gesamtorgan kann somit bezüglich der Größe beider Lappen, der Echogenität, der Perfusion und auf das Vorhandensein von fokalen Läsionen untersucht werden.

Wichtige Parameter zur Beurteilung fokaler Läsionen sind:

- Größe,
- Randbegrenzung (scharf/unscharf),
- Vorliegen eines echoarmen Randsaums (Halo-Zeichen),
- Verkalkungen (Mikro-/Makrokalk),
- Echogenität (echonormal, echoreich, echoarm, echokomplex, echofrei),
- Größe und Struktur zervikaler Lymphknoten sowie,
- Merkmale der zentralen und peripheren Durchblutung der Läsion.<sup>15</sup>

Die Farbduplexsonografie ist eine weitere Verfeinerung der Sonografie, mit deren Hilfe der Grad der Durchblutung der Knoten dargestellt werden kann. Eine vermehrte Perfusion der Randgebiete des Knotens spricht eher für ein benignes Adenom, wohingegen eine intranodulär verstärkte Perfusion für ein Schilddrüsenkarzinom sprechen kann.

Im Rahmen der Sonografie sollten die zervikalen Lymphknoten immer mit beurteilt werden. Malignitätsverdächtig sind Lymphknoten, die ihre ovale Form verloren haben und stark binnenvaskularisiert sind. Die Lage der Halslymphknoten ist von besonderer Bedeutung. Lymphknoten im Bereich der Kompartimente III und IV sind eher malignomverdächtig als Lymphknoten in den Kompartimenten I und II.<sup>16</sup>

Im Vergleich zu den BI-RADS-Kriterien (Breast Imaging Reporting and Data System) bei der Diagnostik der Mammakarzinome, sind für die Schilddrüsenläsionen die TI-RADS-Kriterien (Thyroid Imaging Reporting and Data System) entwickelt worden.

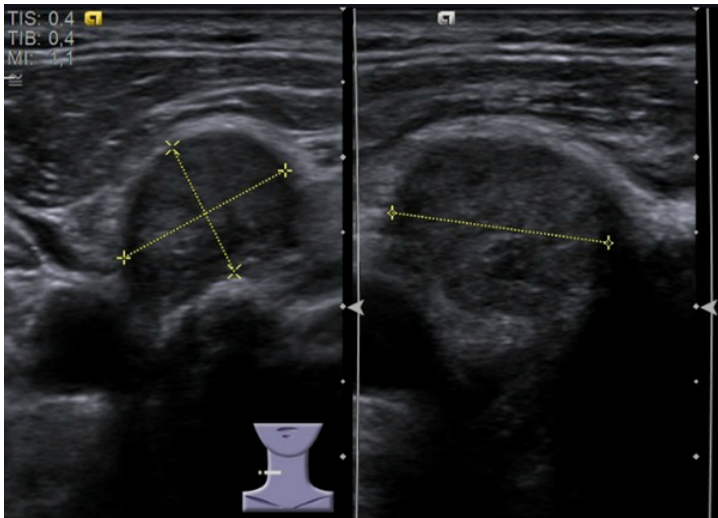
In der täglichen Praxis haben sich diese Kriterien bisher nicht flächendeckend durchgesetzt, da die Dokumentation recht aufwendig ist. Es werden fünf Katego-

---

<sup>15</sup> Vgl. Delorme S., Debus J., Jenderka K-V.. (2012): „Duale Reihe Sonografie. 3. Auflage“, S. 176-180

<sup>16</sup> Vgl. Delorme S., Debus J., Jenderka K-V.. (2012): „Duale Reihe Sonografie. 3. Auflage“, S. 180-183

rien unterschieden: TIRADS 1 (Normale Schilddrüse) bis TIRADS 5 (dringender Verdacht auf Malignität).<sup>17 18</sup>



**Abbildung 2** Sonografie einer echoarmen Läsion im Isthmusbereich rechts paramedian (Papilläres Schilddrüsenkarzinom pT3 pR2 pV1 bei einem 82-jährigen Patienten)

---

<sup>17</sup> Vgl. Horvath E., Maijlis S., Rossi R. et al (2009): „An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management“. In: ClinEndocrinolMetab, 90, S. 1748-1751

<sup>18</sup> Vgl. Kwak JY et al.: Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology 2011: 260 S.890-9

<b>Kategorie</b>	<b>Ultraschall-Merkmale</b>	<b>Malignitätsrisiko</b>
1	negativ, kein Knoten	<0,1 %
2	benigner Knoten	<0,1 %
3	wahrscheinlich benigne, ohne suspekte US-Merkmale	1,7%
4a	geringer Verdacht auf Malignität mit 1 verdächtigen US Merkmal	3,3%
4b	intermediärer Verdacht auf Malignität mit 2 verdächtigen US-Merkmalen	9,2%
4c	mittelgradiger Verdacht mit 3 oder 4 verdächtigen US-Merkmalen	44,2-72,4%
5	hoher Verdacht auf Malignität mit 5 verdächtigen US-Merkmalen	87,5%

**Tabelle 1: Sonographische Kriterien nach der TI-RADS Klassifikation zur Bestimmung des Malignitätsrisikos von Schilddrüsenknoten<sup>19</sup>**

### **2.3 Schilddrüsenfunktionsparameter**

Die Bestimmung des basalen TSH Wertes (Thyreoidea stimulierendes Hormon) durch Blutabnahme hilft eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung (Hypothyreose/Hyperthyreose) zu diagnostizieren. Selbst wenn die peripheren Hormone (fT3/fT4) noch im Referenzbereich liegen, ist der TSH-Wert durch seine hohe Sensitivität in der Lage, eine Funktionsstörung aufzuzeigen. Bei einer latenten Hyperthyreose liegen die peripheren Hormone zunächst noch im Normbereich. Lediglich ein TSH Wert außerhalb des Referenzbereichs lässt eine Funktionsstörung vermuten.

---

<sup>19</sup> Vgl. Kwak JY et al.: Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology 2011: 260 S.890-9

Somit reicht ein normaler basaler TSH Wert aus, um eine Funktionsstörung der Schilddrüse auszuschließen.<sup>20</sup> Bei auffälligem TSH-Wert sollten auch die peripheren Hormone (fT3/fT4) bestimmt werden, um die latente von der manifesten Hypo-/Hyperthyreose zu unterscheiden.<sup>21</sup>

## 2.4 Schilddrüsen-Szintigrafie

Die Szintigrafie der Schilddrüse ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, welche ein Bild über die Funktionstopographie des Organs liefert. Die planare Szintigrafie der Schilddrüse wird durch die Applikation von Technetium-99m (als Pertechnetat TcO<sub>4</sub>) durchgeführt.<sup>22</sup>

Die gesamte Darstellung des Jodmetabolismus gelingt jedoch nur mit Jodisotopen wie I-123 in der Basisdiagnostik oder auch I-131 zur Darstellung von malignen Erkrankungen. Die szintigrafische Untersuchung hat das Ziel die Stoffwechselaktivität einer Schilddrüsenläsion in Bezug zum umliegenden Schilddrüsengewebe abzuklären. Hierbei lassen sich Läsionen formal in hyperfunktionell, isofunktionell und hypofunktionell unterteilen. Im klinischen Alltag sind oft die Begrifflichkeiten „heißer“, „warmer“ und „kalter Knoten“ zu finden. Aufgrund physikalisch-technischer Limitationen der Szintigrafie ist diese erst ab einer Läsionsgröße von 1 cm sinnvoll durchführbar.<sup>23</sup>

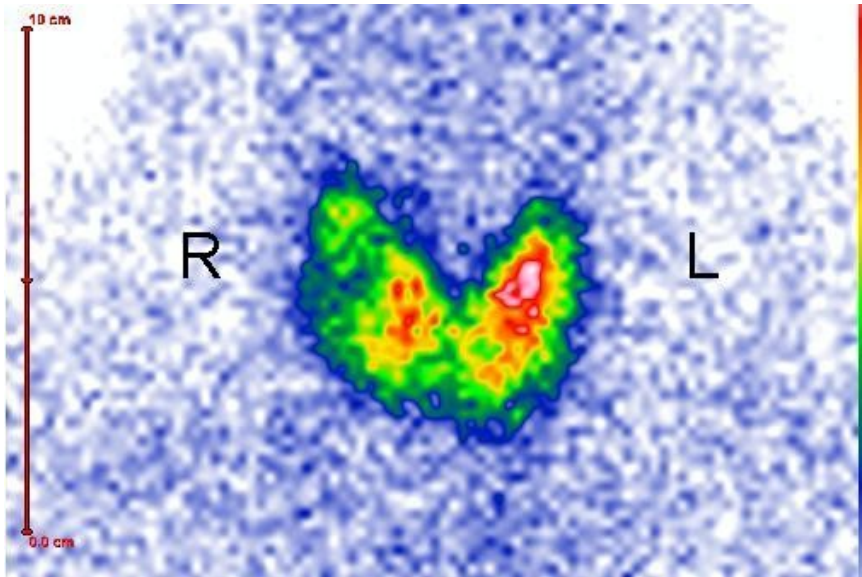
---

<sup>20</sup> Vgl. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 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: A4, Recommendation 2

<sup>21</sup> Vgl. Arasthe et al. (2012): „Duale Reihe Innere Medizin. 3. Auflage“, S.747-748

<sup>22</sup> Vgl. Reiser M., Kuhn F.P., Debus J. (2011): „Duale Reihe Radiologie, 3.Auflage“, S. 674

<sup>23</sup> Vgl. Reiser M., Kuhn F.P., Debus J. (2011): „Duale Reihe Radiologie, 3.Auflage“, S. 673-674



**Abbildung 3** Szintigrafie einer echokomplexen Läsion des Schilddrüsenlappens (rechts) mit Minderanreicherung in der Szintigrafie, damit „kalter Knoten“ (mit freundlichem Dank an die Nuklearmedizinische Klinik des UKGM Marburg)

In Abbildung 3 ist ein hypofunktionelles („kaltes“) Areal gezeigt. Eine hypofunktionelle Läsion ist mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 5% ein Schilddrüsenkarzinom, abhängig vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten (Alter, Geschlecht, Jodversorgung, evtl. Vorliegen einer Struma, Solitäreität des Knotens).<sup>24</sup>

## 2.5 Szintigrafie mit Tc-99m-Sestamibi

Hypofunktionelle Schilddrüsenläsionen sollten durch initiale Feinnadelpunktion weiter abgeklärt werden. Bei der Tc-99m-Sestamibi-Szintigrafie akkumuliert der monovalente kationische Komplex Tc-99m-Sestamibi an den Mitochondrien und stellt so deren Dichte im fraglichen Areal dar. Malignome der Schilddrüse rekrutieren vermehrt Mitochondrien, die somit durch dieses diagnostische Verfahren dargestellt werden können. In einigen Studien wurde die Sestamibi-Szintigrafie bei der Differentialdiagnostik von hypofunktionellen Läsionen untersucht. Aufgrund verschiedener Einschlusskriterien und ebenfalls differenter Methodik bleiben die

---

<sup>24</sup> Vgl. Meller J, Becker W: The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29, Suppl. 2: 425-38

Resultate schwer vergleichbar und die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung lässt sich nicht abschließend bewerten.<sup>25</sup>

Somit sollte dieses Verfahren aufgrund der geringen Evidenz lediglich in Fällen von nicht durchführbarer oder nicht konklusiver Feinnadelpunktion erwogen werden.<sup>26</sup>

## 2.6 Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion wird im Einzelfall als diagnostisches Verfahren und zur therapeutischen Entlastung von zystischen Raumforderungen genutzt. In Regionen mit geringer Jodversorgung ist eine gehäufte Zahl an multinodösen Strumen anzutreffen. Hier empfiehlt es sich eine szintigrafische Vorselektion von minderspeichernden Knoten (größer als 1 cm) als Basis der Entscheidung über die Punktionsnotwendigkeit vorzunehmen.

Punktiert werden sollten:<sup>27</sup>

- Solide, („kalte“), echoarme Knoten,
- Knoten jeder Größe mit sonografischen Malignitätskriterien,
- Knoten jeder Größe mit extrakapsulärem Wachstum oder metastasenverdächtige Lymphknoten,
- Knoten bei Patienten mit einer Bestrahlung der Halsregion in der Vorschicht,
- Knoten bei Vorliegen von erhöhten Calcitoninwerten nach Ausschluss beeinflussender Faktoren wie Rauchen, Protonenpumpeninhibitoren, Niereninsuffizienz, chronischer Alkoholkonsum,
- echokomplexe Knoten

---

<sup>25</sup> Vgl. Theissen, P., Schmidt M., Ivanova T. (2009): „MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules-can I predict the dignity oft he lesion?“ In: Nuklearmedizin 2009, 48, S. 144-152

<sup>26</sup> Vgl. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al.: Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. Endocrine 2013; 44: 70-8

<sup>27</sup> Vgl. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. (2009): „Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer“ In: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 19, S. 1167-1214

- Knoten bei Patienten mit familiärer Belastung (papilläres oder medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder mit Multipler Endokriner Neoplasie Typ 2.

Bei gemischt soliden/flüssigkeitsgefüllten Läsionen sollte sowohl der solide als auch der flüssige Anteil punktiert werden. Besteht kein Verdacht auf Malignität auf Grund von Sonografiekriterien oder fokalen Autonomien, ist keine Punktion vorzunehmen. Punktionen von sonografisch eindeutigen Zysten zum alleinigen diagnostischen Erkenntnisgewinn sollten nicht vorgenommen werden. Sinnvoll sind jedoch Punktionen zur therapeutischen Entlastung einer Zyste. Hyperfunktionelle Areale sollten wegen des Risikos „falsch-positiver“ Befunde ebenfalls nur in Ausnahmefällen punktiert werden.<sup>28</sup>

## 2.7 Elastografie

Die Elastografie ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren, welches als Ultraschall-Elastografie oder MR-Elastografie eingesetzt wird um Tumoren in der Schilddrüse darzustellen. Ziel der Elastografie ist es die Gewebedehnungen sichtbar zu machen. Die Eigenelastizität des Schilddrüsengewebes ändert sich durch Alterungsprozesse, Entzündung oder aber auch durch maligne Transformation. Durch die Elastografie kann die Festigkeit von Schilddrüsenläsionen bestimmt werden. Karzinome weisen oftmals einen höheren Härtegrad als gutartige Läsionen auf.<sup>29</sup>

Die Elastografie wird als zusätzliches diagnostisches Mittel zur Untersuchung von Schilddrüsenläsionen verwendet. Die Kenntnis des Szintigrafiebefundes sollte bei der Interpretation einer Elastografie Voraussetzung sein. Es konnte aber bis zum jetzigen Zeitpunkt kein signifikanter Nutzen gegenüber den bisherigen diagnosti-

---

<sup>28</sup> Vgl. Feldkamp J, Führer D, Luster M, et al.: Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 353–9

<sup>29</sup> Vgl. Carneiro-Pla D (2013): "Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer" In: CurrOpinOncol, 25, S. 1-5

schen Standardverfahren Sonografie, Szintigrafie und Feinnadelaspiration dargestellt werden.<sup>30</sup>

## 2.8 Molekulargenetische Untersuchungsmöglichkeiten

Bei der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen sind nach neuesten Untersuchungen mehrere Mutationen von Bedeutung: papilläre Karzinome weisen BRAF-Mutationen auf, speziell die BRAFV600E-Mutation die bei ca. 45% aller papillären Schilddrüsenkarzinome vorkommt. Diese Mutation bewirkt eine Aktivierung der Serin/Threonin-Kinase und geht meist mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zum Wildtyp einher. In einer Metaanalyse mit mehr als 5000 Feinnadelpunktaten wurde gezeigt, dass eine in einer FNP verifizierte BRAFV600E-Mutation mit einem 99,3%igen Risiko für ein papilläres Schilddrüsenkarzinom einhergeht.<sup>31</sup>

In einigen Kliniken wird diese BRAF-Mutationsanalyse regelmäßig angewendet. Es stehen weitere Marker zur Diskussion: RAS-Mutationen kommen als zweithäufigste molekularbiologische Veränderung bei follikulären Karzinomen vor. Aber auch in benignen follikulären Adenomen werden RAS-Mutationen gefunden, so dass eine konsekutive Entwicklung von benignen Adenomen zu Karzinomen als Folge von RAS-Mutationen diskutiert wurde. Dieser Verdacht ließ sich jedoch nicht bestätigen. Das bedeutet, dass neben den RAS-Mutationen weitere Mutationen für die Entstehung von Malignomen vorliegen müssen. Dies können Tumorsuppressor-Gen-Mutationen oder Rearrangements an den Veränderungen in der Zellsignalkaskade sein. Hierzu zählen Translokationen (RET-PTC), PTEN, Beta-catenin (CTNNB1), Paired Box 8 (PAX8)-Peroxisomen Proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPARG), Isozitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1), Anaplastische Lymphom Kinase (ALK) oder TP53. Die Materialgewinnung zur Bestimmung der Parameter erfolgt durch Feinnadelpunktion. Bei zytologischem Vorliegen von „follikulären Neoplasien“, bei denen anhand des zytologischen Bildes nicht sicher zwischen malignen und benignen Läsionen unterschieden werden kann, führen diese Marker zu

---

<sup>30</sup> Vgl. Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF, et al.: Evaluation of strain elastography for differentiation of thyroid nodules: results of a prospective DEGUM multicenter study. *Ultraschall Med* 2016; 37: 262-70

<sup>31</sup> Vgl. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. (2011): "Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer." In: *Nat Rev Endocrinol*, 7(10), S. 569-580

einer verbesserten Differentialdiagnose mit einem hohen negativen prädiktiven Wert von ca. 90-95%.<sup>32 33</sup>

## 2.9 Calcitonin-Bestimmung

Ein erhöhter Calcitoninwert ist ein wichtiger Parameter für die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) oder das Vorliegen einer C-Zell-Hyperplasie. In einer deutschen Studie, welche 2012 veröffentlicht wurde, wurden 11.270 Patienten mit einer Schilddrüsenläsion untersucht. Es zeigte sich jeweils basal und nach Pentagastrinstimulation bei 32 Patienten eine Hypercalcitoninämie, von denen 20 operiert wurden. Bei zehn von 20 Patienten wurde ein MTC diagnostiziert. Der positiv prädiktive Wert (PPV) für ein MTC betrug somit 31%, in der Gruppe der operierten Patienten sogar 50%. In einer Untergruppe von 26 Patienten mit basalem Calcitoninwert von 13 bis 50pg/ml wurden 14 Patienten operiert, in vier Fällen fand sich ein MTC.<sup>34</sup>

Das Calcitonin-Screening weist somit unter Berücksichtigung aller klinischen Daten einen akzeptablen PPV für das MTC bei Patienten mit Schilddrüsenläsionen auf. Die Durchführung eines solchen Screenings sollte jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten sein.<sup>35</sup>

---

<sup>32</sup> Vgl. Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W. et al. (2012): "Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology." In: *New England Journal Med*, 367(8), S. 705-715

<sup>33</sup> Vgl. Harrell RM, Bimston DN. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. *Endocrine Practice* 2014; 20: 364-369

<sup>34</sup> Vgl. Schneider C. et al. (2012): "Calcitonin screening in patients with thyroid nodules. Diagnostic value" In: *Nuklearmedizin*, 51(6), S.228-300.

<sup>35</sup> Vgl. Mian C, Perrino M, Colombo C, et al.: Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1656-64

## 2.10 McGill Thyroid Nodule Score

Eines der wenigen bisher angewendeten Score-Systeme für die Bestimmung der Malignität von Schilddrüsenknoten ist der „McGill Thyroid Nodule Score“. Er setzt sich aus 22 Unterpunkten zusammen, welche unterschiedlich stark gewichtet werden. Es werden sowohl klinische Zeichen, Laborwerte, Ultraschall und Positronen-Emissions-Computertomographie, als auch zytologische Merkmale erfasst und nach einem Punktesystem von 1-19 bewertet.

Die erreichte Punktzahl wird bezüglich des Risikos für Malignität wie folgt interpretiert:

- 1-3 Punkte korrelieren mit einem Malignitätsrisiko von 27%.
- Bei einem Wert von 4-7 Punkten weisen 32% der Patienten ein Malignom auf,
- bei 8 Punkten 39% der Probanden und
- bei 9-11 Punkten zeigen 63% der Patienten ein Malignom.
- 12-13 Punkte korrelieren mit einem Risiko von 88% und
- 14-19 Punkte mit einem Risiko von bis zu 93%.
- Bei einem Punktwert über 19 hatte jeder Untersuchte (100%) ein im Verlauf histologisch nachgewiesenes Schilddrüsenkarzinom.<sup>36</sup>

Dieser Score ist in der Klinik wenig praktikabel, da er zahlreiche Voruntersuchungen voraussetzt, die nicht bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf ein Malignom der Schilddrüse durchgeführt werden können. Daher liegt das Ziel der Arbeit auf der Entwicklung eines vereinfachten Scores zu dessen Erstellung und Bewertung gezieltere Voruntersuchungen durchgeführt werden müssen.

---

<sup>36</sup> Vgl. Varshney et al. (2015): "The McGill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules?", In: J Otolaryngol Head Neck Surg, 44(1), S. 2.

## McGill Thyroid Nodule Score

<b>Clinical Parameters &amp; Labs</b>		<b>Points</b>	
1. Gender	male	1	_____
2. Age	> 45 yr	1	_____
3. Palpable nodule	present	1	_____
4. TSH levels	TSH > 1.4 mIU/L	1	_____
5. Consistency	stone/bone hard	2	_____
6. Ionizing radiation exposure	present	3	_____
7. Family history of thyroid cancer	present	3	_____
8. Ethnicity (Filipino, Hawaii, Iceland)	present	3	_____
<b>Ultrasound &amp; PET Scan</b>			
1. Echogenicity	hypoechoic	1	_____
2. Increased vascularity	present	1	_____
3. Shape	taller than wide	1	_____
4. Calcifications	coarse calcifications	1	_____
	microcalcifications	2	_____
5. Enlarging	More than 10%	1	_____
	More than 30%	2	_____
6. Lymphadenopathy	present	2	_____
7. Size	2–2.9 cm	2	_____
	3–3.9 cm	3	_____
	4 cm or greater	4	_____
8. PET scan focally positive	present	4	_____
<b>Cytology</b>			
1. Hürthle cell lesion	present	2	_____
2. Favour neoplasm	present	3	_____
3. Atypia (not reactive)	mild	3	_____
	moderate	4	_____
	severe/significant	5	_____
4. Suspicious for malignancy	present	7	_____
5. HBME-1	positive	7	_____
6. <i>BRAF</i> mutation (molecular analysis)	present	7	_____

<i>Score Interpretation (risk of malignancy)</i>		
0 – 0%	8 – 39%	14–18 – 93%
1–3 = 27%	9–11 = 63%	> 19 = 100%
4–7 = 32%	12–13 = 88%	

**Tabelle1**      **McGill Thyroid Nodule Score**<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Vgl. Varshney et al. (2015): "The McGill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules?", In: J Otolaryngol Head Neck Surg, 44(1), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323228/figure/Fig1/> (Zugriff: 2.2.2019)

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Erfassung der Patientendaten**

Die Patientendaten zur Erstellung dieser Arbeit wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 2013 bis 2014 ermittelt und ausgewertet. Hierzu wurden nach Definition von Ein- und Ausschlusskriterien 216 Patientenakten der interdisziplinären Schilddrüsenprechstunde der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Chirurgie des UKGM, Standort Marburg vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2014 verwendet.

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, welche sich in den Jahren 2013 und 2014 in der interdisziplinären Schilddrüsenprechstunde der Klinik für Nuklearmedizin vorgestellt haben. Folgende Einschlusskriterien wurden gewählt: Voraussetzung war, dass die Patienten ihre komplette Behandlung, von der Diagnostikstellung der Schilddrüsenläsion über die Therapie bis hin zur Nachsorge, in der UKGM Standort Marburg in Anspruch nahmen. Dies bedeutet im Speziellen, dass sowohl die präoperative Sonografie, als auch die Operation und pathologische Untersuchung im Universitätsklinikum Marburg stattgefunden haben musste und die Indikation zur Operation im Rahmen der gemeinsamen, interdisziplinären Schilddrüsenprechstunde der Klinik für Allgemeinchirurgie und der Klinik für Nuklearmedizin gestellt wurde. In die Auswertung wurde die Verdachtsdiagnose, der Operationsbericht, der Pathologiebericht, präoperative Sonografiebefunde, der chirurgische und nuklearmedizinische Entlassbrief, sowie wenn vorhanden, die Zytologie der Feinnadelpunktion mit eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde dann zur Erstellung eines klinischen Scores zur Diagnoseverbesserung herangezogen. Alle Patienten wurden auf das Vorhandensein bestimmter Parameter untersucht. Letztendlich wurden die Patienten für den Score ausgewählt, bei denen Daten über präoperative Feinnadelpunktion, präoperative Sonografie und über das klinische Beschwerdebild bei Anamneseerhebung und nach durchgeführter Schilddrüsenoperation vorlagen. Bei insgesamt 12 Patienten aus dem Jahr 2013 und bei 24 Patienten aus dem Jahr 2014 wurden alle Einschlusskriterien erfüllt. Somit wurden, in Zusammenschau beider Erhebungsjahre, insgesamt 36 Patienten für den Score ausgewählt.

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

- Patientenakten der interdisziplinären Schilddrüsenprechstunde der Klinik für Nuklearmedizin Marburg aus dem Jahr 2013/2014
- Präoperative Sonografie in der Klinik für Nuklearmedizin in Marburg
- Präoperative Feinnadelpunktion in der Klinik für Nuklearmedizin in Marburg
- Durchführung der Schilddrüsenoperation in der Klinik für Chirurgie in Marburg
- Aufnahmegespräch und Beratung zur Operation und Nachsorge mit Erhebung der Beschwerdesymptomatik in der Klinik für Chirurgie in Marburg

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- Keine Komplettversorgung (Anamnese, Interdisziplinäre Sprechstunde, Sonografie, FNP, Operation, Nachsorge) im UKGM, Standort Marburg.
- Fehlende Daten zu einer der Voruntersuchungen
- Patienten, die zur Erfragung der postoperativen Beschwerden nicht zu erreichen waren

Bei allen 36 Patienten, denen im weiteren Behandlungsverlauf eine Operation der Schilddrüse empfohlen wurde, führten wir präoperativ folgende Untersuchungen in der Universitätsklinik Marburg durch.

### **3.1.3 Präoperative Sonografie der Schilddrüse**

Die sonografische Beurteilung der Schilddrüse erfolgte durch Ärzte der Klinik für Nuklearmedizin Marburg unter Verwendung eines Ultraschallgerätes mit 18MHZ Linear Schallkopf. Die Volumenbestimmung erfolgte seitengetreunt nach der von Brunn et al. (Brunn 1981) veröffentlichten Methode: Lappenvolumen [ml] = 0,5 \* Länge[cm] \*Breite[cm] \*Tiefe[cm]. Entsprechend der geltenden oberen Referenz-

grenze wurde bei den weiblichen Probanden ein Schilddrüsenvolumen (Summe beider Lappenvolumina) von bis zu 18 ml und bei den männlichen Probanden von bis zu 25 ml als normwertig angesehen.<sup>38</sup>

#### **3.1.4 Aufnahme des klinisch anamnestischen Beschwerdebildes**

Für den Parameter „klinische Beschwerden“ wurden die Patienten präoperativ zu ihren Symptomen befragt. Hierfür wurden retrospektiv alle Anamnesebögen zur Aufnahmezeit ausgewertet. Die Daten wurden dann einer Tabelle mit fünf Schweregraden des klinischen Beschwerdebildes zugeordnet (s.u. morphologische/kosmetische Veränderungen ohne Beschwerden, Globusgefühl, Schluckstörung, Luftnot/Heiserkeit, Stridor).

#### **3.1.5 Präoperative Feinnadelpunktion der Schilddrüse**

Der dritte Parameter, der als Einschlusskriterium für die Erstellung des Scores herangezogen wurde, war die präoperative zytologische Feinnadelpunktion (FNP). Für die FNP wurden die Patienten nach der Vorgabe der ATA 2015 Leitlinien (2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) ausgewählt (siehe Kapitel Feinnadelpunktion). Die FNP wurde durch erfahrene Ärzte der Nuklearmedizinischen Klinik des UKGM durchgeführt. Die Auswertung durch das Pathologische Institut in Marburg ergab fünf Schweregrade von „1= zytologisch nicht aussagekräftig“ bis „10= zytologisch nachgewiesenes Karzinom“.

---

<sup>38</sup> Vgl. Gerd Herold (2012): Herold – Innere Medizin, 2012, S. 730

### 3.1.6 Darstellung der einzelnen Parameter

Die einzelnen Parameter wurden wie folgt nach einem aufsteigenden Punktesystem nach der Schwere ihrer Ausprägung mit 1 bis 5 bewertet: Ein zytologisch nachgewiesenes Karzinom wurde außerhalb des Scores mit 10 Punkten bewertet, da hier eine operative Versorgung definitiv zu empfehlen ist.

#### 3.1.6.1 Sonografie:

Scorewert	Volumen Sonografie:
1	normal (Frauen <18ml, Männer <25ml)
2	bis 40ml
3	41-60ml
4	61-80ml
5	>80ml

**Tabelle 2** Parameter Volumen Sonografie

#### 3.1.6.2 Klinische Beschwerden:

Scorewert	Klinische Beschwerden
1	Morphologische/kosmetische Veränderung ohne Beschwerden
2	Globusgefühl
3	Schluckstörung
4	Luftnot/Heiserkeit
5	Stridor

**Tabelle 3** Parameter Klinik

### 3.1.6.3 Zytologie:

Scorewert	Zytologie
1	Zytologisch nicht aussagekräftig
2	Gutartig-regressive Veränderung
3	Indifferent
4	Neoplasie
10	Nachgewiesenes Karzinom

**Tabelle 4** Parameter Zytologie

Alle Einzelwerte der drei Parameter wurden dann addiert. Somit ergab sich eine Spannbreite des Scores von 3 bis 20 Punkten.

### 3.1.7 Postoperatives Beschwerdebild

Um den erhobenen Score auf seine Trennschärfe mittels ROC-Analyse untersuchen zu können, wurden die 36 Patienten postoperativ nach ihren Beschwerden befragt. Hierbei wurden die Patienten gebeten, klar unter den dichotomen Merkmalen (Beschwerden weiter vorhanden/ keine Beschwerden mehr vorhanden) zu unterscheiden. Diese postoperative Datenerhebung wurde mittels Befragung bei Nachsorgeterminen oder durch telefonische Nachfrage durchgeführt.

## 3.2 Analyse der Daten

### 3.2.1 Häufigkeitsverteilung

Es wurden zunächst Häufigkeitsverteilungen für die einzelnen Parameter des Scores und für das Alter der Patienten mit Hilfe des Tabellensystems aus dem Software-Programm Excel (Microsoft Office Excel 2017) erstellt. Es ergaben sich drei Tabellen, eine für jeden Parameter. Danach wurden die Einzelwerte zur Erstellung des Scores addiert und die Endwerte ebenfalls in einem Schaubild dargestellt (siehe Kapitel 4).

### 3.2.2 ROC-Analyse

Die erhobenen Scorewerte und das postoperative Beschwerdebild wurden mit Hilfe einer Receiver Operating Characteristic Analyse (ROC) charakterisiert. Die ROC-Kurve wird zur Bewertung diagnostischer Tests verwendet. Es wird zwischen zwei Zuständen, in diesem Fall zwischen zwei Krankheitszuständen, unterschieden. Die Voraussetzung für die Durchführung dieses Tests ist die Festlegung einer Diagnose (Ja/Nein). Es werden somit zwei Kategorien definiert: Krankheit vorhanden/Krankheit nicht vorhanden. Das bedeutet, dass auch das Testresultat eine Ja/Nein- Aussage ist:

krank(=positiv)/nicht krank(=negativ).

Bei Tests mit quantitativen Ergebnissen erfolgt die Unterscheidung „positiv“/„negativ“ mit einem Trennwert (Cut-Off-Wert). Darüber hinaus sind Sensitivität und Spezifität wichtige weitere Begriffe der ROC-Analyse. Sensitivität bedeutet in diesem Zusammenhang der relative Anteil der richtig positiv erfassten Patienten gegenüber der Spezifität, dem Anteil der Probanden mit richtig negativem Testausfall. Die ROC-Analyse beschreibt somit die Wertepaare von Sensitivität und Spezifität für alle Cut-Off-Werte.

Wenn sich die ROC-Kurve signifikant von der Diagonalen unterscheidet und der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen groß ist, spricht das für eine hohe Trennschärfe des diagnostischen Tests.

Die Güte des Tests wird durch die AUC (=Area under the curve) festgelegt. Sie beschreibt die Fläche unterhalb der Kurve; sie kann zwischen 0,5 und 1 liegen.<sup>39 40</sup>

Hierfür wurden die 36 Patienten, deren Daten für den Score erhoben wurden, postoperativ im Verlauf ihrer Nachsorgetermine oder telefonisch befragt, ob ihre Beschwerden nach der Operation verschwunden sind oder nicht. Es ergaben sich die in Kapitel vier beschriebenen Ergebnisse (siehe 4.2 ROC-Analyse).

---

39 Vgl. Hanley J.A., McNeil B.J. (1982): "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve." In: Radiology, 143(1), S.29-36.

40 Vgl. Søreide K, Kørner H, Søreide J.A. (2011): "Diagnostic accuracy and receiver-operating characteristics curve analysis in surgical research and decision making." In: Ann Surg, 253(1), S. 27-34

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 216 Patientenakten der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Marburg ausgewertet.

Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 36 Patienten für den Score ausgewählt. Bei allen 36 Patienten lagen Daten zur präoperativen Sonografie, zu Zytologie mittels FNP und zum klinischen Beschwerdebild vor und nach der Schilddrüsenoperation vor. Die Ergebnisse der Arbeit wurden mit einer Posterpräsentation im April 2017 auf dem Dreiländer Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin in Dresden vorgestellt. (Siehe 9.2)

### 4.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung aller 36 Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt. Der Altersmittelwert aller, für den Score in Frage kommenden Patienten, betrug 50,7 Jahre.

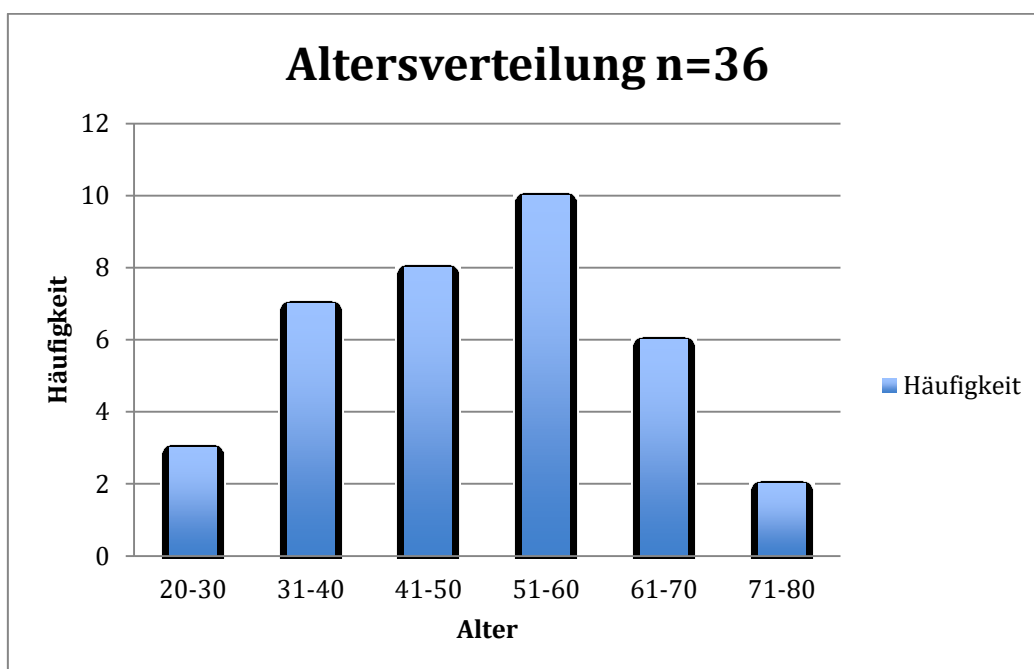


Abbildung 4 Altersverteilung der Probanden

## 4.2 ROC-Analyse

Mit der durchgeführten ROC-Analyse wurde das Scoreverfahren auf Differenzierungsfähigkeit, Trennschärfe und diagnostische Güte untersucht. Der Test wies eine sehr gute Trennschärfe auf, da sich die Kurve signifikant von der Zufallsdiagonalen unterschied.

Die Güte des Tests wird über die AUC – Area Under the Curve definiert. Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Je näher der Wert an der 1 liegt, desto besser ist die Güte des Testverfahrens. Hier zeigte sich mit 0.9032 eine sehr gute Differenzierung:

86%, 31 Patienten –ja (keine Beschwerden)

14%, 5 Patienten – nein (weiterhin leichte Beschwerden)

Das bedeutet, dass bei den 36 operierten Patienten 86% subjektiv von der Operation profitiert haben und lediglich 14% weiter unter Beschwerden leiden.

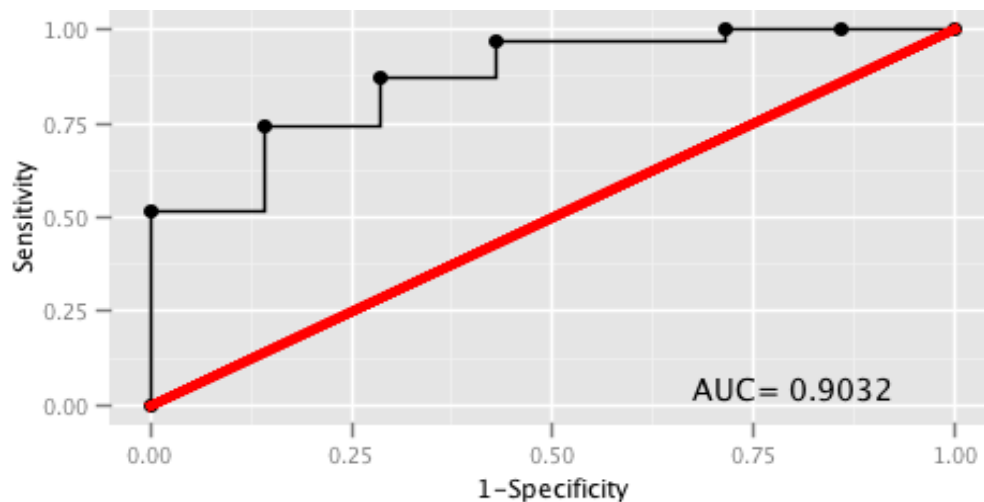


Abbildung 5 ROC-Analyse

### 4.3 Cut-Off Wert

Der durchschnittliche Scorewert der 36 Patienten lag bei 5,8 Punkten. Postoperativ waren 31 Patienten, mit einem durchschnittlichen Scorewert von 5,7 Punkten beschwerdefrei.

Nach Durchsicht und Bewertung aller Patienten liegen folgende OP-Empfehlungen vor:

Scorewert	Empfehlung
> 7	klare OP-Empfehlung
5 - 7	„relative“ OP-Empfehlung
< 5	keine OP-Empfehlung

**Tabelle 5** OP-Empfehlung abhängig vom Scorewert

#### Cut-off Wert=7

Für alle operierten Patienten mit einem Scorewert von mindestens 7 Punkten stellte sich in der ROC-Analyse ein zufriedenstellendes Ergebnis heraus. Das zytologisch nachgewiesene Karzinom in der FNP wurde mit dem Punktwert 10 beschrieben (Siehe Tabelle 4). Das bedeutet, dass auch bei nicht vorhandener Klinik und sonografisch nicht vergrößerter Schilddrüse eine zytologisch nachgewiesene Malignität in jedem Fall mit einer Operationsempfehlung einher geht, da in diesem Fall der Cut-off Wert von 7 überschritten ist.

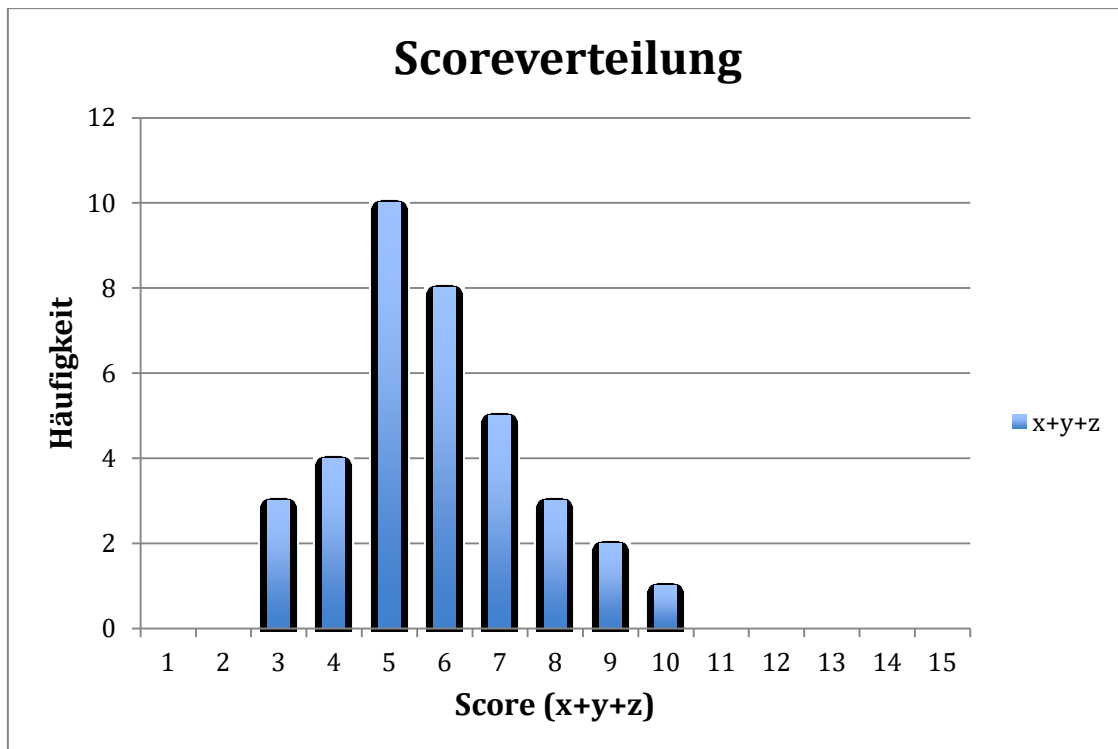
### 4.4 Scoreverteilung

Die Summe aller einzelnen Scoreparameter ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Es ergaben sich Werte von 3 bis 10 Punkten. Bei einem Patienten wurde der Score 10 ermittelt. Zwei Patienten erhielten 9 Punkte. Der Score von 8 Punkten wurde dreimal vergeben. 7 Punkte erhielten 5 Patienten, 6 Punkte kamen bei 8 Patienten vor. Der Scorewert 5 wurde mit 10-mal am häufigsten vergeben, wohingegen 4 und 3 Scorepunkte nur 4- beziehungsweise 3-mal vergeben wurden.

Der durchschnittliche Scorewert aller 36 Patienten beträgt 5,8 Punkte.

Prozent %	Score
8,5%	3
11%	4
28%	5
22%	6
14%	7
8,5%	8
5,5%	9
2,5%	10

**Tabelle 6**      *Prozentanteile der einzelnen Scorewerte*



**Abbildung 6**      *Gesamtscoreverteilung*

#### 4.5 Häufigkeit der Einzelparameter

Um einen differenzierteren Blick auf die Scorewerte zu erlangen, wurden Balkendiagramme für die Verteilung der Einzelparameter erstellt:

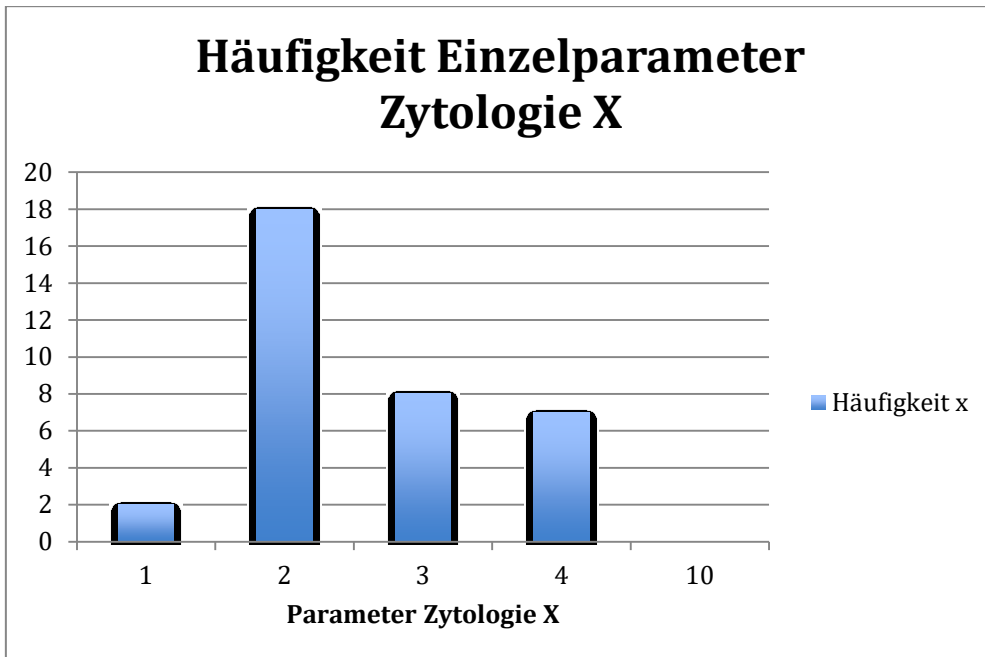


Abbildung 7 Verteilung Einzelparameter Zytologie

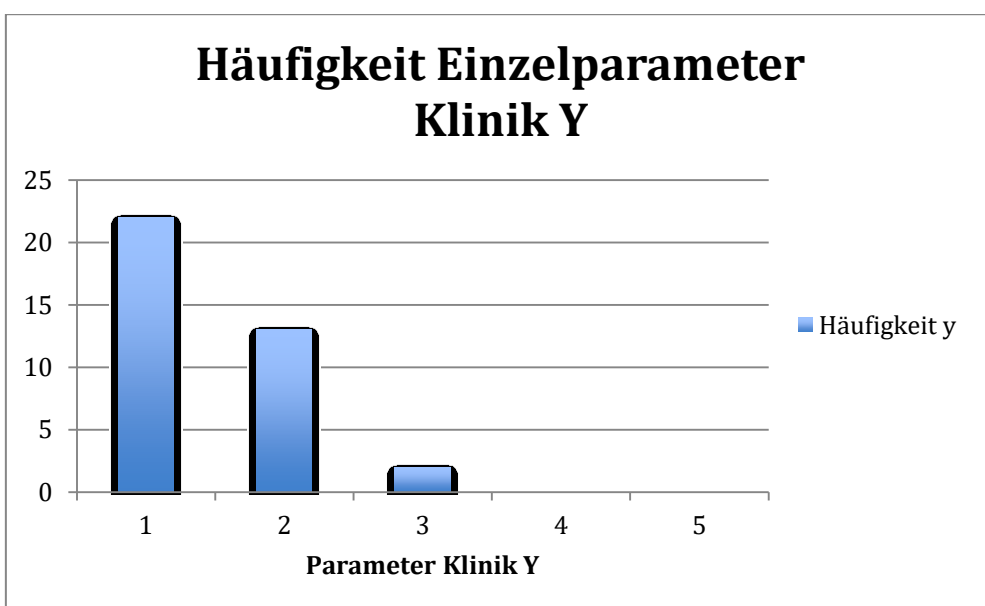


Abbildung 8 Verteilung Einzelparameter Klinik

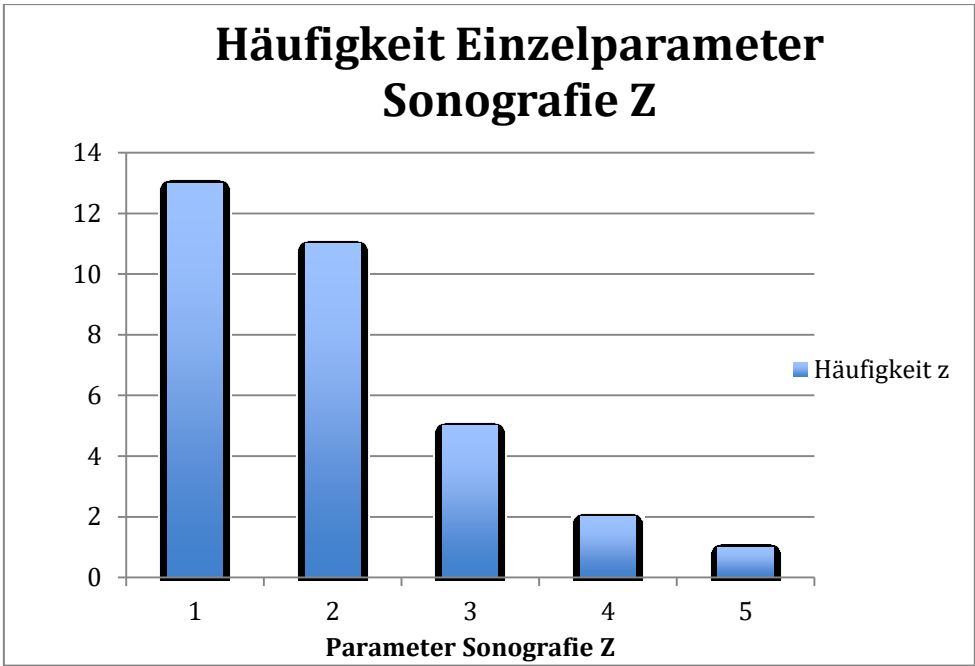


Abbildung 9 Verteilung Einzelparameter Sonografie

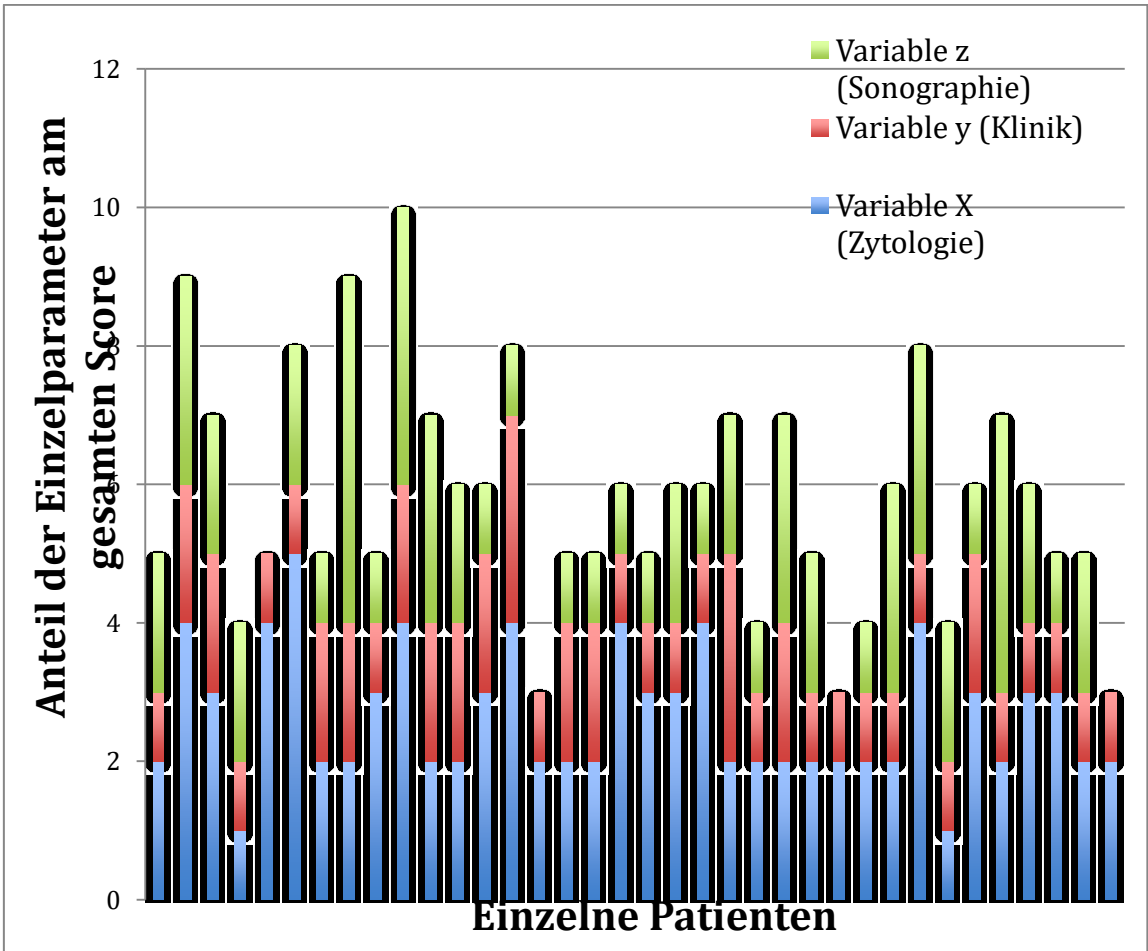


Abbildung 10 Anteil der Einzelparameter am gesamten Score pro Patient

## 5 Diskussion

Die therapeutische Empfehlung bei detektierten Schilddrüsenläsionen gestaltet sich für den Untersucher oftmals schwierig. Umso wichtiger ist es, eine übersichtliche Empfehlung für den klinischen Alltag geben zu können. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich von Diagnoseverfahren zur Beurteilung von Schilddrüsenläsionen. Hierfür wurde ein selbst entwickelter präoperativer Score zur Diagnoseverbesserung angewandt. Das retrospektiv zu betrachtende Patientenkollektiv von 216 Patienten wurde aus den Jahren 2013 und 2014 ausgewählt, um möglichst aktuelle Daten zu erlangen und um die Patienten im Verlauf ihrer postoperativen Nachsorge befragen zu können. Das endgültige Patientenkollektiv von lediglich 36 Patienten zeigt, wie schwierig es war, die kompletten Ein- und Ausschlusskriterien anzuwenden. Eine prospektive Evaluierung des Scores sollte daher in Zukunft etabliert werden.

Die meisten Patienten erhielten einen Scorewert von 5 (28%) oder 6 (22%) Punkten. Ein Blick auf den Anteil der Einzelparameter am gesamten Score (Abbildung 10) zeigt, dass die Variablen Z (Sonografie) und X (Zytologie) die Einzelparameter waren, welche den Wert des Scores hauptsächlich beeinflussten und dass die Variable Y (Klinik) lediglich einen kleinen Teil des Scores ausmachte. Dies erklärt sich dadurch, dass nach wie vor die meisten Läsionen der Schilddrüse durch Sonografie und Zytologie erkannt und abgeklärt werden. Die klinischen Beschwerden treten meist erst bei einer gewissen Größenprogredienz der Läsion auf.

Auf Grund der insgesamt relativ geringen Scorewerte (Spannbreite von 3-10 Punkten) könnte man in weiteren Ermittlungen eine unterschiedliche Gewichtung der Einzelparameter vornehmen. Da die Zytologie als wichtigster Parameter einen höheren Stellenwert einnehmen könnte, wäre es in weiteren Untersuchungen sinnvoll, den Parameter „Zytologie“ mit zum Beispiel 1,5-facher Gewichtung zu werten. Dadurch würde sich die Verteilung in Richtung höherer Scorewerte (10-15 Punkte) verschieben. In dieser Arbeit haben wir jedoch bewusst auf die unterschiedlich starke Gewichtung der Einzelparameter verzichtet, um allen 3 Parametern den gleichen Stellenwert zukommen zu lassen. In diesem Score wurde das zytologisch nachgewiesene Karzinom mit einem hohen Punktwert versehen, da dies eine kla-

re Operationsindikation unabhängig von Klinik und sonografischem Befund darstellen sollte. Durch den Punktwert 10 für ein zytologisch nachgewiesenes Karzinom in der FNP ist somit in jedem Fall eine Operationsindikation gegeben (Cut-Off =7 Punkte).

Ein anderer Score, der McGill Thyroid Nodule Score, benötigt für seine Anwendung wesentlich mehr Voruntersuchungen und Diagnoseschritte um ein Ergebnis zu erzielen.<sup>41</sup> Viele dieser Untersuchungen werden im normalen klinischen Alltag nicht angewendet und somit bietet der McGill Score zwar eine gute Alternative zur Entscheidungsfindung ob ein Knoten Malignitätskriterien aufweist, jedoch müssen dafür alle 22 diagnostischen Unterpunkte erfüllt sein. Dieses Verfahren ist aufwendig und nicht bei jedem Patientenkollektiv mit einfachen Läsionen der Schilddrüse in der alltäglichen Praxis anzuwenden.

Darüber hinaus ist das Ziel des McGill Thyroid Nodule Score eine möglichst genaue Vorhersage über die Malignität eines Knotens in der Schilddrüse zu geben. Hierfür wurde ein wesentlich größeres Patientenkollektiv erhoben als bei unserem Score. Zusätzlich wurden Genmutationen sowie ethnische Herkunft der Patienten in die Datenerfassung mit einbezogen.<sup>42</sup>

Unser Scoresystem erfasst die klinischen Beschwerden des Patienten genauer als der Mc Gill Thyroid Nodule Score (MTNS) und soll somit eine bessere patientenbezogene Empfehlung geben. Darüber hinaus ist die Erhebung der einzelnen Parameter deutlich praxisnaher und im klinischen Alltag wesentlich einfacher durchzuführen. Die klinische Anwendung ist durch unseren Score deutlich praktikabler und kosteneffizienter, denn unser Verfahren bietet deutlich weniger und leichter durchzuführende Untersuchungen zur Berechnung an. Es werden lediglich drei Voruntersuchungen benötigt, die einerseits kostengünstiger sind (Anamnese, Sonografie) und andererseits auch die zelluläre Struktur der Läsion genauer abbilden (Feinnadelpunktion). Wir unterscheiden zwischen 5 verschiedenen zytopathologischen Kriterien, welche in der Gesamtberechnung einen deutlich hö-

---

<sup>41</sup> Vgl. Varshney et al. (2015): "The McGill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules?", In: J Otolaryngol Head Neck Surg, 44(1), S. 2.

<sup>42</sup> Vgl. Noah B. Sands et al. (2011) „McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): "Rating the Risk," a Novel Predictive Scheme for Cancer Risk Determination". In: J Otolaryngol Head Neck Surg, Vol 40, S.11

heren Anteil am Endergebnis und somit auch einen höheren Anteil an der Operationsempfehlung haben als beim Mc Gill Thyroid Nodule Score.

Khalife et Al. zeigten zudem im Jahre 2016 in ihrer Arbeit, dass die vorhergesagte Malignität durch den Mc Gill Thyroid Nodule Score bei Schilddrüsenknoten, welche mittels Feinnadelaspiration als zytologisch gutartig klassifiziert wurden, deutlich höher war (33%) als in der postoperativ gestellten Histologie (15,8%).<sup>43</sup> Dies zeigt, dass der MTNS durch Erhebung von 22 Unterpunkten eine deutlich höhere Chance aufweist, falsch positive Operationsempfehlungen aufgrund von Malignität auszusprechen.

Wir beschränken uns bei unserer Empfehlung auf lediglich drei Scorewerte, welche gleich gewichtet sind und somit weniger Chancen bieten, eine falsch positive Empfehlung zu geben.

Die oben beschriebenen TIRADS-Kriterien (Thyroid Imaging Reporting and Data System) sind ein weiteres standardisiertes Verfahren zur Diagnosefindung. Diese Kriterien liefern eine Hilfestellung, ob sich ein Patient auf Grund seiner sonografisch abgrenzbaren Schilddrüsenläsion einer Feinnadelpunktion unterziehen sollte. Der Ultraschall ist nach wie vor die entscheidende Untersuchung zur Schilddrüsenmorphologie. Somit wird anhand von Ultraschallergebnissen entschieden, ob eine weitere Abklärung durch Feinnadelpunktion sinnvoll ist.

Dies spart Kosten und bietet eine gute Möglichkeit, um eine weitere diagnostische Vorselektion zu treffen. Die TIRADS-Kriterien beziehen sich jedoch nur auf einen Parameter, die Sonografie. Somit bieten sie keine allgemeine Empfehlung zur weiteren Therapie, denn sie dienen einzig und allein zur Vorselektion bezüglich einer FNP.<sup>44</sup> Darüber hinaus sind die TIRADS-Kriterien aufgrund ihrer Komplexität für den Untersucher im klinischen Alltag eher schwer zu etablieren.<sup>45</sup>

---

<sup>43</sup> Vgl. Khalife S. et al. „The McGill Thyroid Nodule Score's (MTNS+) role in the investigation of thyroid nodules with benign ultrasound guided fine needle aspiration biopsies: a retrospective review.“ *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 May 4;45(1):29

<sup>44</sup> Vgl. Horvath E, Maijlis S, Rossi R et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J ClinEndocrinolMetab* 2009; 90: 1748-1751

<sup>45</sup> Vgl. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al.: Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 892–9

Daher wird die sonografische Klassifizierung von Schilddrüsenläsionen und die damit verbundene weitere Abklärung hauptsächlich durch die ATA Guidelines gestellt.<sup>46</sup>

Eine weitere Hilfestellung für den Umgang mit Schilddrüsenerkrankungen bietet der „ThyPro – Thyroid-specific patient reported outcome measure“. Dieses Instrument, entworfen von T. Watt et. al., ist ein Fragebogen für Patienten mit gutartigen Schilddrüsenläsionen. Er beinhaltet 84 verschiedene Unterpunkte, welche der Patient in Bezug auf sich und seine Erkrankung beantworten oder bewerten muss. Unter anderem werden typische Hyperthyreose- und Hypothyreosesymptome abgefragt, darüber hinaus psychologische Merkmale wie Depressivität, Angst, Müdigkeit und Merkfähigkeit. Aber auch die Frage nach der Lebensqualität wird in diesem Fragebogen gestellt. Fragen nach der Beeinträchtigung des Sexuallebens, die kosmetischen Aspekte der Erkrankung und die Frage nach der täglichen Belastung durch die Erkrankung sind aufgeführt.

Ziel dieser Studie war es, die Beeinträchtigungen für den Patienten durch die Erkrankung und Behandlung der Schilddrüse aufzuzeigen und somit eine eventuelle Verbesserung der Lebensqualität während der Behandlung der Erkrankung zu dokumentieren.<sup>47</sup>

Dieses Model kann langfristig zur Verbesserung der individuellen Lebensqualität führen, es bietet jedoch keine Verbesserung der präklinischen Diagnostik an. Somit können zwar Auswirkungen der Therapie auf den Patienten erfasst und gegebenenfalls minimiert werden, jedoch ist eine Verbesserung der Indikationsstellung von Schilddrüsenoperationen bei Schilddrüsenläsionen nicht gegeben. In Bezug auf die präklinische Indikationsstellung zeigt unser Score eine deutlich bessere Funktionalität.

In Zusammenschau und Bewertung aller gängigen Diagnoseverfahren zur Klassifizierung und Einschätzung von Schilddrüsenläsionen bleibt festzuhalten, dass eine

---

<sup>46</sup> Vgl. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 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: 1-133

<sup>47</sup> Vgl. Watt T. et al. (2009): “Establishing construct validity for the thyroid-specific patient reported outcome measure (ThyPRO)an initial examination”, In: *Qual Life Res*, 18(4), S. 483-496

fundierte Operationsempfehlung insbesondere bei unklarer Zytologie eher schwierig zu stellen ist und letztlich erst der postoperative Befund die Indikationsstellung endgültig relativieren kann. Die Empfehlung zur Operation begründet sich daher primär in der Erfordernis einer postoperativen Histologie zur endgültigen Beurteilung. Hier sollte interdisziplinär jeder einzelne Fall zwischen Endokrinologen, Nuklearmedizinern und Chirurgen besprochen werden. Unser Score kann durch seine Praxisnähe ein Leitwert sein, um die Indikationsstellung zur Operation von Schilddrüsenläsionen zu verbessern.

## 6 Zusammenfassung

In der Bundesrepublik Deutschland wird eine hohe Zahl an Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Jährlich werden ca. 80.000 Patienten behandelt. Dies ist mitunter der schwierigen Diagnosestellung, bzw. der weiteren Indikationsstellung geschuldet. Der Grund für eine Operation ist in den meisten Fällen eine benigne Struma. Die vermehrte Strumaprävalenz in Deutschland auf Grund des Jodmangels und die damit verbundene Prävalenz von Autonomien und suspekten Knoten werden häufig als Grund für die hohen Operationszahlen genannt.

Oftmals werden Patienten operiert, weil ein „Knoten“ in der Schilddrüse festgestellt wird, bei dem die Malignität mit den vorrangigen Diagnoseverfahren nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Dabei sind lediglich etwa 4 von 10.000 Schilddrüsenknoten wirklich Karzinome.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Indikationsstellung zur Operation von Schilddrüsenläsionen anhand eines unabhängigen, selbst entwickelten klinischen Scores zu verbessern. Der Score setzt sich aus dem Ergebnis der Feinnadelpunktion, der sonografischen Untersuchung und dem klinischen Beschwerdebild zusammen.

Die Patientendaten zur Erstellung dieser Arbeit wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 2013 bis 2014 ermittelt und ausgewertet.

Voraussetzung war, dass die Patienten ihre komplette Behandlung von der Diagnosestellung der Schilddrüsenläsion über die Therapie bis hin zur Nachsorge im UKGM in Marburg in Anspruch nahmen. Der Score setzt sich aus dem Ergebnis der Feinnadelpunktion (Variable X), der Beschwerdesymptomatik des Patienten (Variable Y) und der präoperativen sonografischen Schilddrüsengröße (Variable Z) zusammen. Jede Variable wird in ihrer Ausprägung von 1-5 (zytologisch nachgewiesenes Karzinom 10 Punkte) bewertet, so dass sich nach Addition der Einzelparameter ( $x+y+z$ ), Werte von 3-20 darstellen.

Es wurden 216 Patientenakten auf die oben genannten Parameter hin untersucht. Nach Ansetzung aller relevanten Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus dem oben genannten Zeitraum von zwei Jahren ein Kollektiv von 36 Patienten (medianes Alter: 50,7 Jahre) ermittelt, bei denen alle Score relevanten Parameter gemeinsam erhoben wurden.

Die Parameter Feinnadelpunktion, Beschwerdesymptomatik und sonografische Größe der Schilddrüse ergeben einen Score, der zur Verbesserung der Diagnosestellung und Operationsempfehlung hilfreich sein kann. Bisher liegt keine einheitliche Vorgehensweise vor, um mit Läsionen der Schilddrüse umzugehen. Unser Score kann hier ein Leitwert sein, um die präoperative Diagnosestellung zu verbessern und so dem/der behandelnden Arzt/Ärztin mehr Sicherheit in der Entscheidungsfindung zu bieten. Darüber hinaus ist dieses Verfahren aus wirtschaftlicher Sicht nicht mit größeren Kosten verbunden und kann leicht angewandt werden. Um die hier dargelegten Ergebnisse zu bestätigen, sollte ein größeres Patientenkollektiv, welches sich eventuell aus bundesweit erhobenen Patientendaten zusammensetzt, untersucht werden.

## 7 Summary

In Germany, a significant amount of thyroid surgeries is performed. About 80.000 patients per year undergo surgery due to complex diagnosis or indication. In most cases the reason for treatment is a goiter.

The increased prevalence of benign goiters in Germany due to iodine deficiency results in a considerable prevalence of thyroid autonomies and more or less suspicious nodules.

Patients often undergo surgery because a nodule has been found and malignancy cannot be ruled out entirely, even though prevalence of malignancy is rather low.

The aim of this thesis is to improve the indication for surgery of thyroid lesions, based on an independently, developed clinical score which is based on results of fine needle aspiration and sonographic examination, as well as the clinical examination on impairments. The patients' information and clinical data have been assessed for the years 2013 and 2014.

The requirement for patients was to undergo their entire treatment, including diagnosis, surgery and follow-up at the University Hospital of Marburg.

The score is based on the results of the fine needle aspiration (value X), clinical complaints of the patient (Y) and sonographic size of the thyroid prior to surgery (Z). Based on the findings each parameter was scored from 1 to 5 (histopathological proved cancer was scored with 10 points), resulting in a cumulative score from 3 to 20. The higher the score, the harder the recommendation for surgery.

More than 200 health records of patients have been evaluated according to the above-mentioned parameters. After application of all criteria, a collective outcome of 36 candidates for surgery (median age 50,7 years) remained.

The average score of all patients was 5,8 points.

All Patients with a cumulative score of 7 or higher, which underwent surgery, had a good long-term result after surgery. That is why we recommend an indication for surgery for patients with such cumulative scores.

The parameters of fine needle aspiration, clinical complaints of the patient and sonographic dimension of the thyroid can be used to generate a score that can assist in the improvement of diagnosis and recommendation of pros and cons of surgery.

Our score can be a guide value to improve diagnosis and treatment and thus help the attending physician to achieve more certainty in the decision-making process. Furthermore, this method does not incur additional medical costs and can be applied easily.

In order to confirm the results of this study our scoring system should be assessed prospectively in a larger cohort.

## 8 Literaturverzeichnis

Alexander EK, K. G. (2012). Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *New England Journal Med* , S. 705-715.

Arasteh. (2012). *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme.

AWMF Leitlinie 088-002: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (federführend). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. . AWMF online. (Version vom 09. November 2012).

Belfiore A, L. R. (1987; 60: 3096–102). The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. . *Cancer* .

Berkhoff, M. U. (83 (24) 1986). Die Feinnadelpunktion der Schilddrüse: Wann ist eine Operation indiziert? *Deutsches Ärzteblatt* .

Brito, J. P. (2013 Aug 27;347). Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*.

C, S. (2012). Calcitonin screening in patients with thyroid nodules. Diagnostic value. *Nuklearmedizin* (51), S. 228-300.

C., R. (2003). Thyroid gland ultrasound screening (Papillon Initiative). Report of 15 incidentally detected thyroid cancers. *Internist* , 412-419.

Cooper D.S. Doherty G.M., H. B. (19 2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* , S. 1167-1214.

D., C.-P. (2013). Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer. *Curr. Opin. Oncol.* , S. 1-5.

Dietlein M, E. W. (4 2014). Procedure guideline for thyroid scintigraphy . *Nuklearmedizin* .

Feldkamp J, F. D. (2016; 113: 353–8). Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. . *Dtsch Arztebl Int* .

Feldkamp J, F. D. (2016). Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules.; . *Dtsch Arztebl Int* , S. 113: 353–9.

Friedrich-Rust M, V. C. (kein Datum). Evaluation of strain elastography for differentiation of thyroid nodules: results of a prospective DEGUM multicenter study. . *Ultraschall Med* 2016; , S. 37: 262–70.

Gharib H, P. E. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Update, executive summary of recommendations. Endocrine practice* , S. 22: 622–34.

Giard RW, H. J. (2000; 90(6): 330–4). Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. . *Cancer* .

Goretzki PE, S. K. (2016; 39: 218–24). Chirurgische Therapie des verdächtigen Schilddrüsenknotens. *Nuklearmediziner* 2016; 39: 218–26 CrossRef. *Nuklearmediziner* .

H, G. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* .

H.Dralle. (2007). Inzidentalome der Schilddrüse. Überdiagnostik- und Therapie gesunder Schilddrüsenkranke? *Chirurg* , 677-686.

H.Völzke. (August (8) 2003). The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* .

Hamming JF, G. B. (1990; 150: 113–6). The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. . *Arch Intern Med* .

Hanley JA, M. B. (1982). The McGill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules? *Radiology* , 29-36.

Harrell RM, B. D. (2014). Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. *Endocrine Practice* (20), S. 364-369.

Haugen BR, A. E. (kein Datum). American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133 .

Haugen BR, A. E. (kein Datum). 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: 1–133 A4, *Recommendation 2* .

Herold, G. (2012). Herold - Innere Medizin. S. 730.

Horvath E, M. S. (2009). An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *Endocrinologist* , S. 1748-1751.

JY, K. (kein Datum). Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in es-tablishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011 , S. 260 S.890-9.

K., M. (2009 April). „Routine ultrasound-guided aspiration cytology for evaluation of palpable thyroid nodules in an endemic area: is it justified?“. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* , S. 38(2):222-6.

Knudsen N, B. I. (2000; 143: 485–91). Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. . *Eur J Endocrinol* .

Luster M, Weber T, Verburg FA. Differentiated thyroid cancer-personalized therapies to prevent overtreatment. . (2014 Sep;10(9):563-74). *Nat Rev Endocrinol*.

M. Dietlein, H. S. (2003). *Zufallsbefund Schilddrüsenknoten; Henning-Symposium*. de Gruyter.

MC, F. (12 2005). Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* , S. 794-800.

Meller J, B. W. (2002 29, Suppl. 2: 425–38). The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of highresolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* .

Meller J, B. W. (kein Datum). The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 , S. 29, Suppl. 2: 425–38.

Mian C, P. M. (2014; 99: ). Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab* , S. 1656–64.

Nikiforov YE, N. M. (2011). Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* , S. 569-580.

P.Theissen. (2009;48(4):144-52.). MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules-can it predict the dignity of the lesion?. *Nuklearmedizin* .

Paschke, R. (2010; 13: 41–4). Ein Meer von Schilddrüsenknoten – Wann muss punktiert werden. *MMW* .

Ravetto C, C. L. ( 2000; 90: 357–63). Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* .

Reiser, K. D. (3. Auflage). *Duale Reihe Radiologie*. Thieme.

Romy, W. (110 (49) 827-33 2013). The management of thyroid nodules—a retrospective analysis of health insurance data. *Deutsches Ärzteblatt Int*.

Ruhlmann M, S. V. (2014 Oct 6;53(5):173). Diagnostik hyperfunktioneller Schilddrüsenknoten. Bedeutung der US-Elastographie . *Nuklearmedizin* .

S., K. (2016). The McGill Thyroid Nodule Score's (MTNS+) role in the investigation of thyroid nodules with benign ultrasound guided fine needle aspiration biopsies: a retrospective review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* , S. May 4;45(1):29.

Sands, N. B. (2011). McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): “Rating the Risk,” a Novel Predictive Scheme for Cancer Risk Determination“. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* , S. Vol 40, S.11.

Schicha H, H. M. (48 2009). Should all patients with thyroid nodules  $\geq 1$  cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin* , S. 79-83.

Soreide K, K. H. (Januar 2011). Diagnostic accuracy and receiver-operating characteristics curve analysis in surgical research and decision making. *Ann Surg.* , 27-34.

Sr, B. (2010 April). „Evaluation of a thyroid nodule“. *Otolaryngol Clin North Am.* , S. 43(2):229-.

Stang MT, A. M. (2012; 147: 621–6). Positional dyspnea and tracheal compression as indications for goiter resection. . *Arch Surg* .

Stefan Delorme, J. D. (2012). *Duale Reihe Sonographie*. Thieme.

Theissen P, S. M. (2009). MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules-can I predict the dignity oft he lesion? . *Nuklearmedizin* , S. 144-152.

Treglia G, S. R. (kein Datum). Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predic-ting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. . *Endocrine 2013;* , S. 44: 70–8.

Varshney. (kein Datum). The Mcgill thyroid nodule score – does it help with indeterminate thyroid nodules?

Verburg, F. (März 2015). Is thyroid surgery performed too often in Germany. *Nuklearmedizin* , 101-105.

Wienhold R, S. M. (2013; 110: 827–32). The management of thyroid nodules. A retrospective analysis of health insurance data. . *Dtsch Arztebl Int* .

Wiest, P. (8 1998). Thyroid palpation versus high resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *Journal Ultrasound Med* , S. 487-496.


Wiest, P. (1998 Aug;17(8)). Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med*.


# 9 Anhang

## 9.1 Poster

Fachbereich  
Medizin

Vertigol  
Erlangerer, Paderborner  
Kliniken  
www.vertigol.de





### Score-basierte Verbesserung der Indikationsstellung von operativer Behandlung von Schilddrüsenläsionen

M. Hartenstein, A. Pfestroff, F.A. Verburg, M. Luster  
Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nuklearmedizin, Marburg

**Ziel**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Diagnosestellung von Schilddrüsenläsionen anhand eines unabhängigen, selbst entwickelten, klinischen Scores zu validieren. Der Score setzt sich aus dem klinischen Beschwerdebild, der sonografischen Untersuchung und dem Ergebnis der Feinnadelpunktion zusammen.

**Methodik**

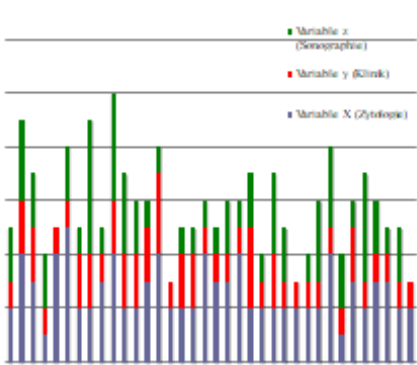
Die Patientendaten wurden retrospektiv über den Zeitraum 2013 und 2014 ermittelt und ausgewertet. Voraussetzung war, dass die Patienten ihre komplette Behandlung von der Diagnosestellung der Schilddrüsenerkrankung

über die Therapie bis hin zur Nachsorge in domo in Anspruch nahmen. Der multiparametrische Score wurde retrospektiv ermittelt und kann theoretisch den Wert 3 bis 15 betragen. Als Outcome-Parameter wurde die subjektive Beschwerde-Besserung (Selbstauskunft > 6 Monate post OP erfragt) bzw. das Vorliegen einer malignen Histologie als positives Outcome gewertet

Scorewert	Sonografie
1	normal (T-niveau < 10ml, M-niveau < 20ml)
2	30-40ml
3	41-60ml
4	61-80ml
5	>80ml

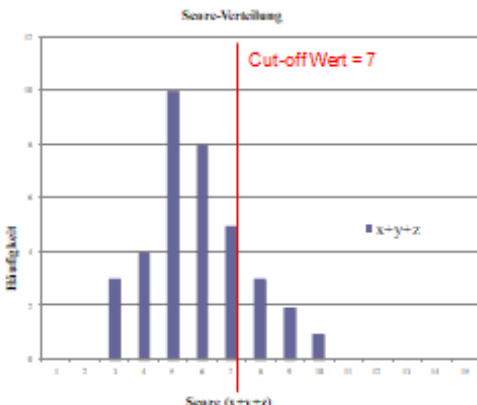
Scorewert	Klinische Beschwerden
1	Morphologische Veränderung ohne Beschwerden
2	Gichtausfälle
3	Schluckstörung
4	Luftnot/Halsverkehl
5	Stimme

Scorewert	Zytologie
1	Zytologisch nicht aussagekräftig
2	Gutartig-negative Veränderung
3	indifferent
4	Neoplastische zytologische
5	Nachgewiesenes zytologisches Karzinom



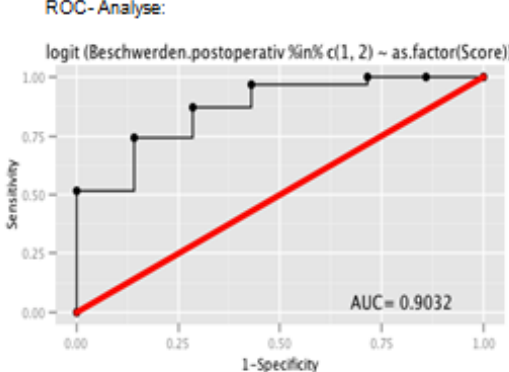
**Ergebnisse**

Es ergab sich ein Kollektiv von 180 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 48,775 (+11,2) Jahren. Nach Anwendung aller relevanten Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus dem oben genannten Zeitraum von zwei Jahren ein Kollektiv von 36 Patienten ermittelt, bei denen alle Score-relevanten Parameter gemeinsam erhoben wurden. 10% Score 3; 12,5% Score 4; 25% Score 5; 25% Score 6; 12,5% Score 7; 7,5% Score 8; 5% Score 9; 2,5% Score 10. Die aktuelle ROC-Analyse zeigt eine AUC von 0,903 und spricht so für eine sehr gute Differenzierung. Das bedeutet konkret, dass beim Cut-Off-Score von 7 oder höher von 36 operierten Patienten 86% von der Operation profitiert haben (positives Outcome) und lediglich 14% nicht.



ROC-Analyse:

logit (Beschwerden.postoperativ %in% c(1, 2) ~ as.factor(Score))



AUC = 0.9032

**Schlussfolgerungen**

Die Parameter Beschwerdesymptomatik, sonografische Größe der Schilddrüse und Feinnadelpunktion ergeben einen Score, der zur Verbesserung der Diagnosestellung und Operationsempfehlung hilfreich sein kann.

Abbildung 11: Poster

## 9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Universitätsprofessoren und Dozenten in Marburg:

Prof. Dr. Bartsch	Prof. Dr. Maier	Prof. Dr. Teymoortash
Prof. Dr. Bauer	Prof. Dr. Moll	Prof. Dr. Vogelmeier
Prof. Dr. Baum	Prof. Dr. Moosdorf	Prof. Dr. Vorwerk
Prof. Dr. Becker	Prof. Dr. Dr. Mueller	Prof. Dr. Wagner
Prof. Dr. Bien	Prof. Dr. Mutters	Prof. Dr. Weihe
Prof. Dr. Cetin	Prof. Dr. Neubauer	PD Dr. Westermann
Prof. Dr. Czubayko	Prof. Dr. Neumüller	Prof. Dr. Wulf
Prof. Dr. Dr. Daut	Prof. Dr. Nimsky	Prof. Dr. Zemlin
Prof. Dr. Dr. Dettmeyer	Dr. Oberthür	
Prof. Dr. Dodel	Prof. Dr. Oliver	
Dr. Eickmann	Prof. Dr. Pagenstecher	
Dr. Feuser	PD Dr. Peterlein	
PD Dr. Fritz	Prof. Dr. Plant	
Dr. Grundmann	PD Dr. Reese	
Prof. Dr. Hoyer	Prof. Dr. Renz	
Prof. Dr. Kann	Prof. Dr. Richter	
Prof. Dr. Kircher	Prof. Dr. Ruchholz	
PD Dr. Kill	Prof. Dr. Sahmland	
Dr. Kolb-Niemann	Prof. Dr. Schäfer	
Prof. Dr. König	Prof. Dr. Schieffer	
Prof. Dr. Lill	Prof. Dr. Schneider	
Prof. Dr. Lohoff	Prof. Dr. Schratt	
Prof. Dr. Luster	Prof. Dr. Sekundo	
Prof. Dr. Mahnken	Dr. Sevinc	

### **9.3 Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Markus Luster für die angenehme Betreuung und Ermöglichung des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihren Rat, ihren Beistand und ihre Geduld. Vielen Dank an meine Ehefrau Isabel Hartenstein, meine Eltern Britta und Dr. med. Christoph Hartenstein, sowie meinen Schwiegervater Dr. Joachim Hartmann für die Unterstützung zur Anfertigung dieser Arbeit.