

Schilddrüsenknoten: zytologische Klassifizierung (Bethesda) im Dienste der Kliniker

S. Yerly, Ch. Pralong, Ch. Petite¹, Ch. Duc, Zentrainstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten / ¹FMH Endokrinologie, Martigny

Schilddrüsenknoten kommen in der allgemeinen Bevölkerung sehr häufig vor. Schätzungen zufolge liegt bei 4-7 % der Erwachsenen ein tastbarer Schilddrüsenknoten vor. Mittels Echographie ist bei bis zu 10 % der Männer und 60 % der Frauen ein Schilddrüsenknoten feststellbar. Die Prävalenz der Schilddrüsenknoten ist bei Frauen also deutlich höher, und multiple Knoten treten häufiger auf als Solitärknoten. Diese Knoten sind in ihrer grossen Mehrzahl gutartig. Lediglich 5-10 % dieser Knoten sind bösartig.

Die Feinnadel-Zytopunktion (FNP) spielt eine wesentliche Rolle bei der Evaluierung der Patienten mit einem oder mehreren Schilddrüsenknoten. Es handelt sich um ein einfaches, schnelles, wenig invasives und zuverlässiges Verfahren, das mit einer sehr geringen Morbidität verbunden ist. Mit diesem Verfahren konnten die chirurgischen Eingriffe zur Exzision gutartiger Schilddrüsenknoten durch eine bessere Auswahl der Patienten, die potenzielle Kandidaten einer Operation sind, signifikant reduziert werden. Vor der routinemässigen Anwendung der FNP erwiesen sich tatsächlich nur 14 % der resezierten Schilddrüsenknoten in der Histologie als bösartig. Mit einer vorherigen zytologischen Untersuchung beträgt dieser Anteil dagegen bis zu 50 %.

Trotz dieser deutlichen Verbesserung ist weiterhin die Hälfte der resezierten Schilddrüsenknoten gutartig. Dies liegt im Wesentlichen darin begründet, dass sich follikuläre Läsionen, die häufigsten Knoten, nur durch histologische Untersuchung (im Tumorresketat) endgültig klassifizieren lassen. Denn die Malignität follikulärer Neoplasien basiert auf histologischen Kriterien (vaskuläre und/oder kapsuläre Invasion). Mit der zytologischen Untersuchung (FNP) lässt sich ein follikuläres Adenom (nicht invasiv) also nicht von einem follikulären Karzinom (invasiv) unterscheiden. Bei der Diagnose anderer Schilddrüsentumoren spielt die Zytologie jedoch eine wesentliche Rolle (z. B. papilläres Karzinom, medulläres Karzinom, anaplastisches Karzinom, Lymphom und Metastasen). In unserem Labor wenden wir die Technik der Dünnschicht-Flüssig-Zytologie an. Diese Technik bietet einerseits eine ausgezeichnete nukleäre Morphologie (nukleäre Atypien sind das Hauptkriterium für die Erkennung papillärer Karzinome; dieses ist mit 75 % der bösartigen Schilddrüsentumoren das häufigste Karzinom der Schilddrüse). Andererseits können wir mit den zytologischen Materialresten in den Behältern ergänzende immunzytochemische Untersuchungen (z. B. Suche nach der Expression von Calcitonin bei medullären Karzinome der Schilddrüse) oder molekularbiologische Untersuchungen (z. B. Suche nach einer Monoklonalität durch PCR bei Lymphomen) durchführen.

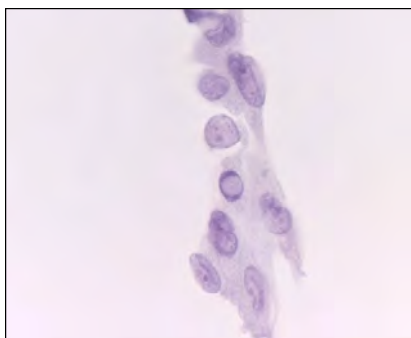


Bild 1: Zytologie eines papillären Karzinoms, das Kerne mit einem feinen Chromatin, Kerneinkerbungen und eine intranukleäre Pseudoinklusion aufweist

Die zytologische Klassifikation nach Bethesda (2010) für Schilddrüsenknoten ist eine internationale Klassifikation, durch die die Diagnosekriterien und die Behandlung der Schilddrüsenknoten standardisiert werden konnten. Sie erkennt sechs zytologische Kategorien an und schlägt für jede Kategorie Empfehlungen vor: klinische Kontrolle, Wiederholung der Punktion, Lobektomie oder Thyreoidektomie.

Für die Erstellung einer Diagnose ist es von wesentlicher Bedeutung, dass die entnommenen zytologischen Proben repräsentativ sind. Als valide gilt ein zytologisches Material, das mindestens sechs Gruppen von zehn gut sichtbaren follikulären Zellen enthält. Es gibt allerdings einige seltene Ausnahmen von dieser Regel: z. B. die Punktion einer Zyste, die nur Makrophagen oder Siderophagen enthält; sie gilt als repräsentativ für den zystischen Teil der Läsion, soweit keine feste Komponente und keine verdächtige radiologische Charakteristik vorhanden ist (**Kategorie I**).

Zytologische Kategorien (Bethesda)	Behandlung	Malignitätsrisiko
I. Nicht diagnostisch oder unbefriedigend oder kompatibel mit dem Inhalt einer Zyste	FNP wiederholen Kontrolle	? ?
II. Benigne; kompatibel mit einem follikulären Knoten	Kontrolle	0-3 %
III. Atypien unklarer Signifikanz (AUS)	FNP wiederho-	5-15 %
IV. Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf eine follikuläre Neoplasie; angeben, ob vom Typ mit Hürthle-Zellen (Onkozyten)	Lobektomie	15-30 %
V. Verdacht auf Malignität; Verdacht eines papillären, medullären Karzinoms usw.	Lobektomie oder Thyreoidektomie	65-75 %
VI. Maligne; papilläres, medulläres, wenig differenziertes Karzinom	Thyreoidektomie	97-99 %

Der Vorteil der FNP der Schilddrüse ergibt sich vor allem dadurch, dass eine Gewebeprobe zuverlässig als „benigne“ (**Kategorie II**) interpretiert und so eine Schilddrüsenoperation vermieden werden kann. Auf diese Kategorie entfallen 60-70 % der FNP der Schilddrüse.

Die **Kategorie III** (*Atypien unklarer Signifikanz, AUS*) stellt eine Minderheit der FNP der Schilddrüse dar und entspricht zytologischen Atypien, bei denen keine präzise Diagnose gestellt werden kann. Es wird empfohlen, nach Abstimmung mit den ultrasonographischen und klinischen Daten die FNP zu wiederholen. In den meisten Fällen lassen sich diese Knoten nach einer neuen FNP einer präziseren Kategorie zuordnen.

Zweck der **Kategorie IV** (*follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf eine follikuläre Neoplasie*) ist es, diesen Patienten zu einer Operation (Lobektomie) zu raten. Die endgültige Diagnose kann erst im Tumorresketat gestellt werden.

Die **Kategorie V** (Verdacht auf Malignität) entspricht den Fällen, in denen die Malignität nicht förmlich bestätigt werden kann, da nicht alle diagnostischen Kriterien zusammentreffen. In dieser Kategorie ist die Operation unverzichtbar.

Die **Kategorie IV** (maligne) ist den Fällen vorbehalten, in denen die Malignität anhand der Zytologie bestätigt werden kann. Der maligne Tumortyp muss daher im Protokoll ausdrücklich genannt werden (papilläres, medulläres, anaplastisches Karzinom, Lymphom, Metastase usw.).

Schlussfolgerung

Die internationale zytologische Klassifikation nach Bethesda spielt also eine entscheidende Rolle bei der Behandlung von Schilddrüsenknoten. Sie ermöglicht eine gemeinsame Sprache und eine einfache Verständigung zwischen Zytologen und Klinikern. Je nach Ergebnis empfiehlt sie entweder eine Überwachung, eine Wiederholung der FNP oder eine Hemithyreoidektomie oder eine totale Thyreoidektomie. Es handelt sich zum einen um echtes Diagnosewerkzeug für benigne und maligne Läsionen und zum anderen um ein Screening-Werkzeug mit Auswahl der Knoten, bei denen eine Operation angezeigt ist. Die Flüssig-Zytologie bietet uns die Möglichkeit, dieses Verfahren durch immunzytochemische oder molekularbiologische Untersuchungen zu ergänzen. Bei Knoten mit AUS (*Atypien unklarer Signifikanz*) wird durch neueste Studien im Übrigen ein potenzieller Beitrag einer Sequenzierung (NGS) von Genen wie BRAF oder RAS zur Evaluierung des Malignitätsrisikos dieser Knoten nachgewiesen.

Wir erinnern jedoch daran, dass die zytologische Untersuchung der Schilddrüse nur durch enge Zusammenarbeit mit den Klinikern und Abstimmung der klinisch-radiologischen Daten einen guten Nutzeffekt erreicht.

Literatur

[1] The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2010). S.Z. Ali and E.S. Cibas. Springer, Baltimore, USA.

Kontaktpersonen

Dr. Christophe Duc
Christian Pralong

christophe.duc@hopitalvs.ch
christian.pralong@hopitalvs.ch