

Aus dem Institut für Cytopathologie
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Böcking

**Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie
der Schilddrüse für die Diagnose von Schilddrüsentumoren**

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Saskia Albrecht

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Böcking

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Scherbaum

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung.....	1
2 Tumoren der Schilddrüse	2
2.1 Tumorartige Läsionen	2
2.1.1 Euthyreote Struma.....	2
2.1.2 Hypothyreote Struma	3
2.1.3 Hyperthyreote Struma	3
2.2 Neoplastische Läsionen.....	3
2.2.1 Benigne epitheliale Tumoren	4
2.2.2 Maligne epitheliale Tumoren	5
2.2.3 Andere.....	9
3 Diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung von Schilddrüsentumoren.....	10
3.1 Anamnese.....	10
3.2 Körperliche Untersuchung	10
3.3 Sonographie	11
3.4 Szintigraphie	11
3.5 Laboruntersuchungen.....	12
3.6 Feinnadelaspirationsbiopsie.....	13
3.6.1 DNA-Bildzytometrie.....	14
3.6.2 Andere.....	15
4 Therapie.....	16
5 Material und Methode.....	18
5.1 Probengut	18
5.2 Punktion	18
5.2.1 Punktionstechnik	19
5.2.2 Ausstrichtechnik.....	20
5.3 May-Grünwald-Giemsa-Färbung.....	20
5.4 Diagnostische Kategorien	21
5.5 Zytologische Kriterien	23
5.6. DNA-Bildzytometrie.....	28
5.6.1 Feulgen-Färbung	29
5.6.2 Messung	29
6 Ergebnisse.....	31
6.1 Auswertung	32
6.1.1 „Tumorzell-positive“ Fälle.....	32
6.1.2 „Dringend verdächtige“ Fälle.....	34
6.1.3 „Zweifelhafte“ Fälle.....	36
6.1.4 „Tumorzell-negative“ Fälle.....	37
6.1.5 „Unzureichendes Material“	39

6.2 Statistik.....	40
6.2.1 Sensitivität.....	40
6.2.2 Spezifität	41
6.2.3 Gesamttreffer­sicherheit	42
6.2.4 Positiver Vorhersagewert	43
6.2.5 Negativer Vorhersagewert.....	44
7 Diskussion	45
8 Zusammenfassung	53
9 Danksagung	55
10 Literaturverzeichnis	56
11 Anhang.....	62

1 Einleitung

Diese Dissertation befasst sich mit der Diagnostik von Knoten der Schilddrüse. Dabei stehen mit der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Sonographie und der Szintigraphie seit langem Instrumente zur Verfügung, diese Knoten aufzudecken und in ihrer Lage, Form, Größe, Begrenzung, Wachstumstendenz und hormoneller Aktivität zu beurteilen. Allein die präoperative Klärung ihrer Dignität ist anhand der o. g. Untersuchungen nicht möglich. Diese Arbeit soll nun zeigen, in wie weit die Feinnadelaspirationsbiopsie der Schilddrüse zur Lösung dieses Problems beitragen kann.

Seit Jahren befassen sich Studien mit dem Thema der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der Schilddrüse und dabei speziell mit deren Treffsicherheit, insbesondere Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse lieferten eine erstaunliche Spannweite und stellten so die Zuverlässigkeit dieser Untersuchungsmethode in der präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten in Frage (CUSICK et al., 1990). So wurden beispielsweise Sensitivitäten zwischen 55 % (KLEMI et al., 1991) und 98 % (GOELLNER et al., 1987), Spezifitäten zwischen 65 % (SOLYMOSI et al., 2001) und 100 % (KLEMI et al., 1991 und ALTAVILLA et al., 1990) sowie Gesamttreffsicherheiten von 66 % (SOLYMOSI et al., 2001) bis hin zu 95,09 % (ALTAVILLA et al., 1990) erreicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Gesamttreffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie für die Diagnose von Schilddrüsentumoren, insbesondere deren Sensitivität und Spezifität anhand eines 2282 Punktionen umfassenden Probenmaterials zu untersuchen.

Ferner sollte die Frage geklärt werden, welche adjuvanten Methoden die Treffsicherheit in welchem Ausmaß zu steigern vermögen. Ich ziele hiermit speziell auf die Bedeutung der DNA-Bildzytometrie und die Beachtung bestimmter zytologischer Merkmale ab (YANG et al., 2003), die ich im weiteren Verlauf noch näher erläutern werde.

Die Treffsicherheit für entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse im selben Untersuchungsgut war Gegenstand einer Doktorarbeit von Frau S. Klinger.

2 Tumoren der Schilddrüse

2.1 Tumorartige Läsionen

Als Struma bezeichnet man alle sicht-, tast- (siehe Tab. 2.1) und/oder sonographisch-volumetrisch feststellbaren Vergrößerungen der Schilddrüse (RIEDE et al., 1999, HÖRMANN, 1998). Dabei liegt sonographisch eine Struma vor, wenn bei Frauen ein Wert von 18 ml, bei Männern ein Wert von 25 ml überschritten wird. Für Kinder gelten altersentsprechende Referenzwerte (HÖRMANN, 1998). Eine Struma nodosa mit knotiger Vergrößerung (uninodosa oder multinodosa, je nach Anzahl der Knoten) ist abzugrenzen von einer Struma diffusa, welche mit einer, das gesamte Organ betreffenden Vergrößerung einhergeht.

Epidemiologische Angaben zur Strumaprävalenz in Deutschland liegen zwischen 30 und 50 % bei Erwachsenen (MENG, 2001; REINERS, WEINHEIMER, 1997) und etwa 20 % im Kindesalter (HÖRMANN, 1997).

Tab. 2.1: WHO-Klassifikation der Struma (SPELSBERG, et al., 2000)

Grad	Merkmale
0a	keine Struma
0b	tastbare, aber nicht sichtbare Struma
I	tastbare und bei zurückgebeugtem Kopf eben sichtbare Struma
II	deutlich sichtbare Struma
III	große sichtbare Struma mit mechanischen Auswirkungen auf Speiseröhre, Luftröhre, Gefäße des Halses

2.1.1 Euthyreote Struma

Alle diffusen oder knotigen Strumen, deren Genese nicht entzündlicher oder maligne-neoplastischer Art sind, und deren Schilddrüsenhormonproduktion ausreichend ist, werden als euthyreot (blande) bezeichnet. Ihr Anteil an allen Schilddrüsenläsionen liegt bei über 90 % (RIEDE et al., 1999). Der Begriff *endemische* Struma kennzeichnet Gebiete mit einer Strumaprävalenz von mehr als 10 %, bei einem Vorkommen von weniger als 10 % spricht man von *sporadischer* Struma. Ursachen sind exogener Jodmangel (endemische Struma) erhöhter Jodbedarf, bestimmte strumigene Medikamente bzw. Nahrungsmittel u. a.. Die Folge ist eine kompensatorische Hyperplasie der Follikelzellen (DROESE, 1995).

2.1.2 Hypothyreote Struma

Verschiedene kongenitale Enzymdefekte sind verantwortlich für das Krankheitsbild der hypothyreoten Struma, bei der es aufgrund eines Mangels an peripheren Schilddrüsenhormonen zu einer Überstimulation der Schilddrüse durch massive TSH-Ausschüttung kommt. Eine zunächst diffuse, später knotige Struma macht sich bereits im Kindes- oder Jugendalter bemerkbar (DROESE, 1995).

2.1.3 Hyperthyreote Struma

Bei den hyperthyreoten Strumen unterscheidet man die diffuse, auch bekannt als Morbus Basedow, von der knotigen Form, der sogenannten „multinodulären toxischen Struma“. Bei der ersteren handelt es sich um eine Immunthyreopathie mit fehlerhafter TSH-Rezeptorfunktion sowie Bildung autoreaktiver Antikörper, welche je nach Immunglobulintyp zu einer Dauerstimulation der Schilddrüse mit exzessiver Hormonproduktion oder zu massivem Thyreozytenwachstum führen (RIEDE et al., 1999).

Die zweitgenannte Form der hyperthyreoten Struma entwickelt sich gelegentlich nach Jahren in einer vorbestehenden euthyreoten Knotenstruma. Inseln autonom überfunktionierender Zellverbände können so zu einer Hormonüberschwemmung des Organismus führen. In Abgrenzung zum Morbus Basedow finden sich weder Exophthalmus noch prätibiales Myxödem.

2.2 Neoplastische Läsionen

Einteilung

In Anlehnung an die WHO-Klassifikation von 1986 lassen sich sieben verschiedene Tumorentitäten der Schilddrüse unterscheiden (vgl. Tab. 2.1), von denen die epithelialen Formen zahlenmäßig weit überwiegen. Insgesamt sind die malignen Tumoren der Schilddrüse ein relativ seltenes Ereignis mit einem Anteil von 5 % (CRAMER, 2000) bis maximal 30 % (BAKHOS et al., 2000) aller Schilddrüsenknoten, wobei dieser Anteil in Strumaendemiegebieten wie Deutschland wahrscheinlich noch geringer ausfällt. Eine Schätzung des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahre 1998 gibt eine jährliche Inzidenz von 1199 (Männer) bzw. 1974 Schilddrüsenkarzinomen (Frauen) in Deutschland an. In der Literatur finden sich vergleichbare Werte aus anderen Ländern, wie z.B. Italien (ALTAVILLA et al., 1990).

Umso bedeutsamer sind Untersuchungsmethoden, die präoperativ zwischen benignen und malignen Tumoren der Schilddrüse unterscheiden lassen, um eine Vielzahl unnötiger Operationen zu vermeiden.

Tab. 2.2: Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach WHO 1986 (SPELSBERG, et al., 2000)

<p>I. <u>Epitheliale Tumoren</u></p> <p>A) gutartig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Follikuläres Adenom 2. Andere <p>B) bösartig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Follikuläres Karzinom Minimal invasiv (gekapselt) Grob invasiv Oxyphil (Onkozytäres Karzinom) Hellzellig (Klarzelltyp) 2. Papilläres Karzinom Papilläres Mikrokarzinom (1cm oder kleiner im Durchmesser) Gekapselt Follikuläre Variante Diffus sklerosierende Variante Oxyphil 3. Medulläres Karzinom (C-Zell-Karzinom) Hereditäre Form 4. Undifferenziertes (Anaplastisches) Karzinom 5. Andere z.B.: Muzinöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Mukoepidermoides Karzinom <p>II. <u>Nicht-epitheliale Tumoren</u> z.B.: Malignes Hämangioendotheliom</p> <p>III. <u>Maligne Lymphome</u> Meistens Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zellen-Typ, oft auf dem Boden chronischer Thyreoiditiden</p> <p>IV. <u>Verschiedene Tumoren</u></p> <p>V. <u>Sekundäre Tumoren</u> Metastasen extrathyreoidaler Primärtumoren</p> <p>VI. <u>Unklassifizierbare Tumoren</u></p> <p>VII. <u>Tumorähnliche Läsionen</u> Amyloidstruma</p>

2.2.1 Benigne epitheliale Tumoren

Folgende Formen werden in dieser Gruppe unterschieden:

- Follikuläres Adenom
- Andere

Follikuläres Adenom

Der von einer Kapsel umgebene Tumor nimmt seinen Ursprung von den Follikelepithelzellen der Schilddrüse. Aufgrund unterschiedlicher Gewebemuster, die bestimmten Differenzierungsstufen der pränatalen Schilddrüse zugeordnet werden können, existieren vier histologische Subtypen (DROESE, 1995):

- Normofollikuläres Adenom
- Makrofollikuläres Adenom
- Mikrofollikuläres Adenom
- Trabekuläres und solides Adenom

Andere

Hierunter fallen verschiedene, seltenere Adenomformen der Schilddrüse, deren häufigster Vertreter das

- Oxyphile follikuläre Adenom (syn. onkozytäres Adenom, Hürthle-Zelladenom)

ist. Dieses stellt nach WHO-Klassifikation keine eigene Tumorkategorie dar, sondern nur eine zelluläre Variante des follikulären Adenoms (HEDINGER et al., 1988).

Weitere seltene Adenome sollten der Vollständigkeit halber aufgezählt werden (DROESE, 1995):

- Hellzelliges Adenom
- Siegelringzelladenom
- Schleimbildendes Adenom
- Lipidreiches Adenom
- Atypisches Adenom
- Adenolipom
- Hyalinisiertes trabekuläres Adenom

2.2.2 Maligne epitheliale Tumoren

Die folgenden malignen Neoplasien leiten sich entweder von den Follikelepithelzellen oder den C-Zellen der Schilddrüse ab (RIEDE et al., 1999):

- Follikuläres Karzinom

- Papilläres Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

Die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Karzinomtypen schwankt zwischen Strumaendemiegebieten und den anderen Regionen z. T. erheblich (RIEDE et al., 1999). So finden sich in erstgenannten Gegenden höhere Anteile follikulärer Karzinome, wohingegen sonst das papilläre Karzinom mit 54-68 % die vorherrschende Form ist (NAIR et al., 2001).

Als einzig gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms gilt die Belastung mit radioaktiver Strahlung, z. B. die externe Bestrahlung der Halsregion v. a. im Kindesalter. Auch ein Anstieg der Schilddrüsenkrebserkrankungen in der Region um Tschernobyl nach dem Reaktorunglück belegt diesen Zusammenhang (LENGFELDER et al., 2000).

Follikuläres Karzinom

Tumor mit follikulärer Gewebsdifferenzierung ohne Merkmale eines papillären Karzinoms. Nach dem Grad ihrer Invasivität unterscheidet man:

- Minimal invasives follikuläres Karzinom
- Grob invasives follikuläres Karzinom

Der Unterschied zwischen beiden Formen liegt darin, dass ersteres komplett gekapselt ist, während die grob invasive Variante eine unvollständige oder keine Kapsel aufweist. Beide Fälle jedoch sind definiert über die Kapselinvasion und/oder den Befall intra- oder extratumoraler Gefäße (DROESE, 1995). Auf die Schwierigkeiten der Abgrenzung zwischen Adenom und Karzinom gehe ich im weiteren Verlauf näher ein.

Seltene Formen des follikulären Karzinoms, die kurz angesprochen werden sollten, sind:

- Oxyphiles follikuläres Karzinom (syn. Malignes Onkozytom, Hürthle-Zellkarzinom)
- Hellzelliges follikuläres Karzinom

Papilläres Karzinom

Der Nachweis jeglicher papillärer Drüsenstrukturen leitet zur Diagnose papilläres Karzinom, es sei denn, anaplastische Anteile lassen nur die, eines undifferenzierten Karzinoms zu. Auch ein Nebeneinander von follikulärem Muster und sog. Milchglaskernen führt zu der Entität

papilläres Karzinom (RIEDE et al., 1999). Je nach Kapselbegrenzung, Größe und Morphologie lassen sich verschiedene Subtypen unterscheiden (siehe auch Tab. 2.2):

- „Klassisches“ papilläres Karzinom
- Papilläres Mikrokarzinom
- Gekapseltes papilläres Karzinom
- Follikuläre Variante des papillären Karzinoms (FVPC)
- Diffus sklerosierende Variante des papilläre Karzinoms
- Oxyphile Variante des papillären Karzinoms

Sehr seltene Formen stellen nach DROESE (1995) dar:

- „Tall cell“ Variante
- Zylinderzellige Variante
- Papilläres Karzinom mit Siegelringzellen
- Papilläres Karzinom mit wenig differenzierten, undifferenzierten oder epidermoiden Komponenten

Das papilläre Karzinom metastasiert in erster Linie lymphogen, wobei bedeutsam ist, dass auch das *Mikrokarzinom*, obwohl kleiner als 1cm im Durchmesser, bereits häufig mit zervikalen Lymphknotenmetastasen einhergeht (BÖCKER et al., 1988, DROESE, 1995).

Im Gegensatz zur *gekapselten Variante* mit relativ guter Prognose weisen die „*tall cell*“, *Zylinderzell* und *diffus sklerosierenden Formen* ein wesentlich aggressiveres Verhalten auf (NAIR et al., 2001). Mit einem Anteil von etwa einem Drittel aller papillären Karzinome (FULCINITI et al., 2001) ist die *follikuläre Variante (FVPC)* ein recht häufiger Subtyp und seiner Verwechslungsmöglichkeit mit follikulären Neoplasien wurde in verschiedenen Artikeln der Vergangenheit Rechnung getragen (YANG et al., 2003, LOGANI et al., 2000, NAIR et al., 2001, FULCINITI et al., 2001). Die *FVPC* ist durch überwiegend (70-80 % des Zellbildes, laut FULCINITI et al., 2001) bis ausschließlich follikuläres Wachstumsmuster gekennzeichnet und lässt sich nur anhand charakteristischer Kernveränderungen den papillären Karzinomen zuordnen. Dabei ist es unvollständig gekapselt oder grob invasiv (DROESE, 1995).

Die übrigen aufgeführten Varianten kommen sehr selten vor, sollten aber nicht unerwähnt bleiben, da sie z. T. zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen können, so

beispielsweise *oxyphile Variante*, *oxyphile follikuläre Neoplasie* oder *Zylinderepithelvariante*, *medulläres Karzinom* (DROESE, 1995).

Medulläres Karzinom

Von den C-Zellen der Schilddrüse ausgehender Tumor, der meistens sporadisch auftritt (in 70 %), in einem Teil der Fälle jedoch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ II (autosomal dominanter Erbgang) vorkommt und dann häufig bilateral entwickelt ist. Die medullären Karzinome machen etwa 5 % aller malignen Tumoren der Schilddrüse aus und besitzen in dem Hormon Calcitonin einen sensitiven und spezifischen Marker sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Nachsorge. Eine genetische Untersuchung auf Mutationen im RET-Protonkogen erlaubt eine Differenzierung zwischen hereditärer und sporadischer Form (HÖRMANN, 1998), so dass über ein Screening Familienangehöriger von an medullärem Schilddrüsenkarzinom Erkrankter, eine Heilung durch präventive Thyreoidektomie im Kindesalter möglich ist.

Die meisten Karzinome sind nicht gekapselt, metastasieren sowohl lympho-, als auch hämatogen und bilden in 80 % der Fälle Amyloid (DROESE, 1995).

Die seltenen Varianten sind wiederum in die differentialdiagnostischen Erwägungen mit einzubeziehen (DROESE, 1995):

- Tubuläre follikuläre Variante
- Papilläre Variante
- Kleinzellige Variante
- Riesenzellige Variante
- Hellzellige Variante
- Melanotische (pigmentierte) Variante
- Onkozytäre Variante
- Squamöse Variante
- Amphikrine Variante
- Paragangliom-ähnliche Variante
- Gemischtes medulläres und follikuläres Karzinom (intermediäres Karzinom)
- Gemischtes medulläres und papilläres Karzinom
- Anaplastische Variante

Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom

Ca. 15 % aller Schilddrüsenkarzinome, mit hochmalignem Wachstumsmuster, aus teilweise oder komplett undifferenzierten Zellen zusammengesetzt. Der epitheliale Ursprung ist gelegentlich nur durch immunhistochemische oder elektronenoptische Verfahren nachzuweisen. Eine Einteilung nach vorherrschenden Zellen unterscheidet drei Subtypen aus spindeligen, polygonalen oder Riesenzellen (DROESE, 1995). Das undifferenzierte Karzinom geht z. T. aus papillären, follikulären oder wenig differenzierten Karzinomen hervor. Es metastasiert frühzeitig hämatogen und lymphogen. Bei sehr schlechter Prognose liegt die mittlere Überlebenszeit bei 5-7 Monaten (RIEDE et al., 1999).

2.2.3 Andere

Die in der Tab. 2.2 unter II-VII aufgeführten Tumoren sind sehr selten. In unserem Untersuchungsgut von 2282 Schilddrüsenpunktionen befand sich ein einziger Fall aus dieser Kategorie, nämlich der eines Paraganglioms, auf den ich im Ergebnisteil noch gesondert eingehen werde.

3 Diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung von Schilddrüsentumoren

Die Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsmethoden variiert je nach Autor, wobei an erster Stelle grundsätzlich Anamnese und körperliche Untersuchung stehen. Die hier aufgeführte Abfolge entspricht der Vorgehensweise der Endokrinologen Prof. Dr. med. L. Tharandt und Dr. med. K. Cissewski, aus deren Praxis das Patientengut dieser Arbeit stammt.

3.1 Anamnese

Die Anamnese liefert wichtige Hinweise zu Zeitpunkt und Verlauf des Knotenwachstums, Vorbehandlung, Risikofaktoren (Bestrahlungen im Halsbereich, familiäre Belastung beim medullären Karzinom), aktuellem Beschwerdebild, Vorerkrankungen (Tumoren u. a.), ist jedoch nicht in der Lage die Dignität des Tumors zu klären. Verdächtig auf einen malignen Befund sind beispielsweise schnelles Wachstum oder Verdrängungssymptomatik wie z. B. Schluckbeschwerden und Heiserkeit. Auch das Auftreten von Tumoren im Kindesalter oder bei Erwachsenen jenseits des 60. Lebensjahres und hier speziell bei männlichen Patienten, kann bereits in der Anamnese den Verdacht auf ein Karzinom lenken (SCHLUMBERGER 1998).

3.2 Körperliche Untersuchung

Zur körperlichen Untersuchung gehören neben dem Tastbefund der Schilddrüse und der Lymphknoten auch die Einschätzung klinischer Zeichen einer Hypo-, Eu- oder Hyperthyreose, wie z. B. Hauttemperatur, Pulsfrequenz, Blutdruck, Gewicht, Reflexverhalten u. a. (HÖRMANN, 1998).

Malignitätsverdächtige Palpationsbefunde sind: derber Knoten, unregelmäßige Form und Oberfläche sowie Fixierung zu benachbarten Strukturen (OKAMOTO et al., 1994). Darüber hinaus können vergrößerte Lymphknoten ein wichtiger Hinweis sein (SCHLUMBERGER, 1998).

Trotzdem ist eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Schilddrüsentumoren allein durch die körperliche Untersuchung nicht möglich und tiefliegende oder zu kleine Knoten entgehen leicht der Palpation. Selbst erfahrene Untersucher decken Knoten erst ab einer Größe von 1 bis 1,5 cm auf (RAVETTO et al., 2000).

In ihrer Studie von 1994 lieferten OKAMOTO et al. einen direkten Vergleich zwischen körperlicher Untersuchung, Ultraschall und Feinnadelaspirationsbiopsie in der Erkennung von malignen Schilddrüsentumoren. Mit einer Spezifität von je 98 % waren Palpation und FNA

der Sonographie mit nur 90 % überlegen, während die Sensitivität der körperlichen Untersuchung für maligne Tumoren mit 63 % deutlich unter der der Sonographie (78 %) und der FNAB (80 %) lag.

3.3 Sonographie

Mit Hilfe der Sonographie ist es möglich, Knoten von wenigen Millimetern im Durchmesser zu entdecken, die Größe des Schilddrüsenknotens zu ermitteln, ggf. weitere aufzufinden und in der Lokalisation v. a. tieferliegender Tumoren die Feinnadelaspirationsbiopsie zu unterstützen (SCHLUMBERGER, 1998). Ferner kann mit diesem Verfahren die Struktur der Raumforderung beurteilt werden (homogen-inhomogen, echoreich-echoarm, solide-zystisch). Lokale Infiltration von Nachbargewebe und Lymphknotenvergrößerungen lenken dabei den Verdacht auf ein Karzinom. OKAMOTO et al., (1994) betonten diese Merkmale neben unregelmäßiger Form, Echoarmut, unscharfer Randbegrenzung und Kalzifikationen als häufige Erscheinungsformen in der Sonographie papillärer Schilddrüsenkarzinome.

Dennoch sind der Sonographie, v. a. in Frühstadien einer Tumorerkrankung, Grenzen in der Dignitätseinschätzung gesetzt, so dass keine verlässliche histologische Diagnose möglich ist (RAVETTO et al., 2000).

Ihr Wert in der Verlaufsbeobachtung, sowie in der Nachsorge von Schilddrüsenkarzinompatienten bleibt jedoch unbestritten (HÖRMANN, 1998, SCHLUMBERGER, 1998).

3.4 Szintigraphie

Die Szintigraphie ermöglicht über die Radionuklid Aufnahme (z. B. ^{99m}Tc -Pertechnetat) des Schilddrüsenorgans eine Beurteilung der regionalen thyreoidalen Stoffwechselaktivität. So lassen sich Lage, Form und Größe, sowie das Vorhandensein von ektopen Schilddrüsenanteilen abschätzen. Umschriebene Radionuklidanreicherungen oder -ausparungen lassen eine Unterteilung in heiße, warme und kalte Knoten zu.

Während heiße Knoten intensiv Radionuklid speichern bei geringer oder Nichtanreicherung des Restgewebes, warme Knoten etwas stärker als das umliegende Gewebe zur Darstellung kommen, nehmen kalte Knoten wenig bis kein Technetium auf.

In Studien von ASHCRAFT & VAN HERLE von 1981 waren 16 % der operierten kalten Knoten maligne, 9 % der warmen und nur 4 % der heißen Knoten.

Dies zeigt einerseits, dass die kalten Knoten ein höheres Malignitätsrisiko in sich bergen, andererseits dies aber bei heißen Knoten auch nicht ausgeschlossen ist (SHEPPARD und FRANKLYN, 1992).

Allerdings stellt sich auch die Frage, ob ein Anteil von 4 % der heißen Knoten einen repräsentativen Wert darstellt, da dieser natürlich nur aus den operierten Fällen ermittelt wurde und die Indikation zur Operation ja vielleicht schon aufgrund anderer malignitätsverdächtiger Symptome gestellt wurde.

Es gilt daneben auch immer zu bedenken, dass die Szintigraphie ein zweidimensionales Bild liefert, so dass z. B. kleinere kalte Knoten in tiefer liegenden Regionen von darüber liegendem Gewebe, egal ob intensiv oder normal speichernd, verdeckt werden können.

RAVETTO et al. (2000) punktierten in ihrer Studie nur warme und kalte Knoten, während heiße Knoten sorgfältig beobachtet wurden, da sie nur in Ausnahmefällen maligne seien. Die Szintigraphie war hier eine Routineuntersuchung vor der FNAB, um die heißen Knoten zu selektionieren, die in der dortigen Region (Italien) einen Anteil von ca. 12,2 % ausmachen. Diese Vorgehensweise wurde auch in dieser Arbeit gewählt.

Andere Autoren sehen dagegen die Szintigraphie nur als supplementäre Maßnahme nach einer FNAB an, z. B. in der näheren Beurteilung einer punktionszytologischen follikulären Neoplasie. Hier entscheidet die Szintigraphie letztlich über das weitere therapeutische Vorgehen. Warme und kalte Knoten werden einer operativen, heiße Knoten einer operativen oder Radiojodbehandlung zugeführt (CARUSO, MAZZAFERRI, 1991, MAZZAFERRI, 1993).

Die Szintigraphie kann also durchaus hilfreich sein in der Auswahl des Patientenguts für eine Feinnadelaspirationsbiopsie oder aber die Entscheidung über das weitere Vorgehen in der Therapie.

3.5 Laboruntersuchungen

In der in-vitro-Schilddrüsendiagnostik sind folgende Parameter von Bedeutung:

- TSH als Screeningtest zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung, in der Nachsorge nach kompletter Thyreoidektomie
- fT3, fT4: die freien Hormonkonzentrationen sind unbeeinflusst von Änderungen der Proteinbindungsverhältnisse und geeignet zum Nachweis einer Hyperthyreose
- Jod im Urin zur Klärung, ob eine Hyperthyreose durch Jodkontamination ausgelöst wurde
- Schilddrüsenautoantikörper (Thyreoglobulin-Ak, Ak gegen thyreoidale Peroxidase, TSH-Rezeptorautoantikörper) bei V. a. M. Basedow, Hashimoto Thyreoiditis

- Serumthyreoglobulin nach thyreoablativer Therapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, wobei ein Wiederanstieg für ein Rezidiv sprechen würde
- Serumcalcitonin, dessen Erhöhung für das Vorliegen eines medullären Karzinoms sprechen würde.

Bis auf den letztgenannten Wert ist jedoch keiner der aufgeführten Parameter in der Lage, die Dignität eines Schilddrüsentumors zu klären.

3.6 Feinnadelaspirationsbiopsie

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB), eine minimal-invasive Methode, hat als Hauptindikation die Unterscheidung neoplastischer von nicht neoplastischen Knoten der Schilddrüse. Ein weiteres Gebiet ist die Abklärung einer Thyreoiditis bei nodösen oder diffusen Strumen (DROESE, 1995).

Bereits sehr früh, schon 1963, war diese Methode Routineuntersuchung in der Universitätsklinik von Lund, Schweden (AKERMAN et al., 1985). Eine Vielzahl von Studien hat seitdem den Wert der FNAB in der präoperativen Diagnostik angepriesen.

Die Vorteile liegen auf der Hand. Niedrige Komplikationsrate (MERCHANT et al., 1995) sowie geringe Belastung des Patienten, genaue Diagnose innerhalb kürzester Zeit (OERTEL et al., 2002), Vermeidung unnötiger diagnostisch-prophylaktischer Operationen bei gleichzeitiger Erhöhung des Karzinomanteils im operierten Patientengut (CUSICK et al., 1990, OERTEL et al., 2002, SPIEGEL et al., 1986) und natürlich genauso die Verringerung unterlassener Operationen (DROESE, 1995) v. a. durch die Diagnose früher Karzinomstadien (CARPI et al., 1996).

Der FNAB sind allerdings auch Grenzen gesetzt. Ein Hauptproblem birgt dabei die Diagnose der follikulären Neoplasie. So ist es bisher nicht möglich, anhand der FNAB zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Karzinom zu unterscheiden. Das für ein Karzinom entscheidende Kriterium der Gefäß- und/oder Kapselinvasion kann allein durch die Zytologie nicht erbracht werden (KLEMI et al., 1991, THE PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARDS OF PRACTICE, 1996). Aus diesem Grund stellt die Diagnose eines follikulären Adenoms eine absolute Operationsindikation dar.

Ebenso bereitet es z. T. Schwierigkeiten zwischen einer follikulären Neoplasie und einem hyperplastischen Knoten in einer multinodösen Struma zu differenzieren (MERCHANT et al., 1995).

Eine weitere entscheidende Einflussgröße liegt in der Erfahrung des Personals, sowohl auf Seiten des punktierenden Arztes, als auch des Zytopathologen. Dies spiegelt sich im Anteil des unzureichenden Untersuchungsmaterials, der Fehlpunktionen (geographic oder sampling error) und Fehlinterpretationen (screening error) wieder.

Aus diesen Gründen ist es auch nicht verwunderlich, dass die verschiedenen Studien zu entsprechend unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Sensitivität, Spezifität, Gesamttreffsicherheit, falsch-negativ und falsch-positiv Rate gelangten.

Nachfolgend sind zwei Möglichkeiten zur Erhöhung der Treffsicherheit in der Punktionszytologie der Schilddrüsentumoren aufgeführt.

3.6.1 DNA-Bildzytometrie

Diese Methode basiert auf der Tatsache, dass neoplastisch transformierte Zellen einen anderen DNA-Gehalt aufweisen, als normale bzw. reaktiv-hyperplastische Zellen (BÖCKING, 1995). Man spricht dabei von DNA-Aneuploidie. Im Gegensatz zu nicht neoplastisch veränderten Thyreozyten mit einer DNA-Stammlinie (Maximum innerhalb eines DNA-Histogramms) bei $2c$, treten bei aneuploiden Zellpopulationen atypische DNA-Stammlinien $<1,80c>2,20c$, $<3,6c>4,4c$, $<7,2c>8,8c$ oder einzelne Zellen mit abnorm hohem DNA-Gehalt $>9c$ auf (BÖCKING et al., 1995; GIROUD et al., 1997; HAROSKE et al., 2001).

Nach spezifischer Anfärbung der Zellkern-DNA wird über Mikroskop-photometrische Messung der DNA-Gehalt der Zellen bestimmt.

Zwei Möglichkeiten stehen dabei zur Verfügung, die statische und die sog. Durchflusszytometrie. Die jeweiligen Vor- und Nachteile wurden von BÖCKING (1996) beschrieben.

In der Arbeit von NADJARI et al. (1999) wurde gezeigt, dass diese Methode in der Lage ist, neoplastische Veränderungen von nicht-neoplastischen Veränderungen der Schilddrüse zu unterscheiden mit einem positiven Prädiktionwert der DNA-Aneuploidie von 100 %, bei einem negativen Prädiktionwert von nur 78,8 %. Mit einem DNA-Aneuploidie-Anteil von 55 % bei den Adenomen und 59,5 % bei den Karzinomen blieb das Problem der Differenzierung follikulärer Adenome und Karzinome weiterhin bestehen.

Der Wert der DNA-Bildzytometrie liegt also in der Abklärung zweifelhafter Fälle zur Entscheidung der weiteren Therapie.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, welcher Anteil der punktionszytologisch falsch-negativen Fälle durch die DNA-Zytometrie hätte aufgedeckt werden können. Diese

wurden daher nachträglich auf die diagnostische Möglichkeit einer statischen DNA-Zytometrie geprüft und ggf. wurde diese Methode dann durchgeführt.

Das Verfahren der DNA-Bildzytometrie wird im Kapitel „Material und Methoden“ noch genauer beschrieben.

3.6.2 Andere

Zu den weiteren Versuchen, die Gesamttrefferquote der Punktionszytologie der Schilddrüsentumoren zu erhöhen, gehörte auch die Morphometrie, bei der über die Vermessung bestimmter zellulärer Bestandteile (Kernfläche, -volumen, -umfang, Zellfläche, -volumen, -umfang, Kern-Zytoplasmarelation) Rückschlüsse auf die Dignität des Tumors möglich sein sollten (BOON et al., 1982).

In einer späteren Arbeit von LA ROSA et al. (1990) konnte der Wert dieser Methode nicht bestätigt werden.

Eine weitere, sich als unbrauchbar in der Dignitätsklärung herausstellende, Methode war die Bestimmung verschiedener Antikörper gegen Vimentin, Laktoferrin, verschiedene Zytokeratine u. a. (OSTROWSKI et al., 1995).

4 Therapie

Nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft von 2002 liegt die **Primärtherapie** maligner Schilddrüsentumoren in der (totalen) Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion. Eine Identifizierung der Nn. recurrentes inferiores sowie der Erhalt mindestens eines Nebenschilddrüsenepithelkörperchens werden dabei angestrebt, um die Hauptrisiken dieses Eingriffs zu vermeiden. Je nach Radikalität der Operation, Erfahrung des Chirurgen und eventuellen Voroperationen kann die Rate beidseitiger Recurrensparesen und eines permanenten Hypoparathyroidismus auf unter 2-3 % gesenkt werden (MENG, 2002).

Indikationen zur Thyreoidektomie sind somit:

- das papilläre Karzinom von mehr als 1 cm im Durchmesser
- das multifokale papilläre Karzinom jeder Größe
- das follikuläre Karzinom
- das medulläre Karzinom
- das undifferenzierte Karzinom bei nicht organüberschreitendem Wachstum.

Bei einem papillären Mikrokarzinom und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen reicht eine Lobektomie oder Hemithyreoidektomie aus.

Der Thyreoidektomie aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms schließt sich eine zentrale Lymphknotendisektion an, zu der die Entfernung perithyreoidaler, präalaryngealer und prätrachealer isthmusnaher Lymphknoten gehört. Eine Ausweitung auf laterale und mediastinale Kompartimente kann bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenbefall (auffällige Palpation, Sonographie) notwendig werden.

Beim medullären Karzinom gehört die beidseitige laterale Lymphknotendisektion obligat zum Therapiekonzept, es sei denn, die Erkrankung wurde lediglich durch Genanalyse und nicht aufgrund klinischer Zeichen diagnostiziert, und ist dann nach Alter, Mutationsform und pentagastrinstimulierten Calcitoninspiegel zu behandeln.

Radiojodtherapie

Nach Thyreoidektomie dient die Radiojodtherapie der Ablation noch vorhandenen Schilddrüsenrestgewebes sowie der Entfernung evtl. Lymphknoten- und Fernmetastasen.

Voraussetzung ist, dass es sich bei dem Tumor um ein differenziertes papilläres oder follikuläres Karzinom handelt.

Bis etwa 3-4 Wochen nach der Thyreoidektomie sollten Hormonsubstitution sowie Applikation jeglicher jodhaltiger Medikamente unterbleiben, so dass ein basaler TSH-Spiegel von über 30 mU/l erreicht wird. Eine I-131-Uptake-Messung zeigt das speichernde Schilddrüsenrestgewebe und eventuelle Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Bei einem Uptake von über 20 % sollte eine Reoperation erwogen werden.

Die Aktivitätsbemessung der Radiojodtherapie richtet sich nach dem zu bestrahlenden Gewebe:

- zur Ablation von Schilddrüsenrestgewebe beträgt die Standardaktivität 1-3 GBq ¹³¹I, bzw. bei individueller Aktivitätsabschätzung eine Herddosis von über 300 Gy
- zur Radiojodtherapie von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen wird eine Standardaktivität von 5-8 GBq ¹³¹I angesetzt (Herddosis bei individueller Aktivitätsabschätzung über 500 Gy).

Perkutane Strahlentherapie

Indikationen:

- nach Thyreoidektomie eines undifferenzierten, jedoch auf die Schilddrüse begrenzten Karzinoms
- nach R1 /R2 Resektion eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, welches einer Reoperation oder Radiojodtherapie nicht zugänglich ist.

Multimodale Therapie

Eine Kombination aus Radiochemotherapie und Operation ist bei Patienten mit organüberschreitendem Wachstum eines undifferenzierten Karzinoms anzuwenden.

Sämtliche Angaben zum Kapitel „Therapie“ stammen aus: DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V. 2004: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004 - Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; Kapitel B3: Maligne Schilddrüsentumoren; München, Bern, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag.

(Internet: <http://www.krebsgesellschaft.de/UploadTemp/DLc7nyKx.pdf>)

5 Material und Methode

5.1 Probengut

Die Auswertung der FNAB umfasste sämtliche Schilddrüsenpunktionszytologien der Jahre 1997-2000 des Archivs des cytopathologischen Institutes der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor Univ.- Prof. Dr. med. A. Böcking). Alle eingesandten Proben entstammten der endokrinologischen Praxis Prof. Dr. med. L. Tharandt und Dr. med. K. Cissewski.

Die punktionszytologische Auswertung erfolgte durch drei Zytopathologen des oben genannten Institutes (Univ.- Prof. Dr. med. A. Böcking, Dr. med. N. Pomjanski, PD Dr. med. H. Motherby) sowie drei Pathologen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Dr. med. Donner, Dr. med. Sarbia, Dr. med. Henßke), die im Rahmen ihrer Facharztausbildung jeweils ein Jahr im cytopathologischen Institut arbeiteten. Ihre Fälle wurden mit Herrn Prof. Dr. med. A. Böcking besprochen, so dass alle Präparate letztlich durch drei erfahrene Zytopathologen begutachtet wurden.

Die Gesamtzahl der Punktionen belief sich auf 2282 bei einer Anzahl von 2131 Patienten. Grund hierfür waren wiederholte Punktionen (14 Patienten wurden wegen unzureichenden Materials zweifach punktiert, davon wiederum eine Patientin noch ein drittes Mal zur Verlaufskontrolle, bei 95 Patienten wurde an zwei, bei einer Patientin an drei verschiedenen Stellen Proben entnommen, in 36 Fällen wurde eine, in zwei Fällen zwei Verlaufspunktionen durchgeführt. Aus den Follow-up's von neun Patienten war der Grund der wiederholten Punktion nicht zu eruieren).

Die Anzahl der eingesandten Punktionen verteilte sich etwa gleich auf beide Endokrinologen. Herr Prof. Dr. med. L. Tharandt führte 1152 (50,5 %), Herr Dr. med. K. Cissewski 1130 (49,5 %) FNAB's durch.

430 Proben (18,8 %) stammten von männlichen, 1852 (81,2 %) von weiblichen Patienten. 248 Patienten (22 mit zwei Punktionen) wurden im weiteren Verlauf operiert, wobei nur in 238 Fällen eine histologische Diagnose vorlag.

5.2 Punktion

Die Feinnadelaspirationsbiopsien wurden am sitzenden Patienten in leicht hyperextendierter Kopfhaltung durchgeführt. Eine Lokalanästhesie erübrigt sich, da der Einstich der Punktionsnadel mit einer Venenpunktion vergleichbar und wenig belastend für den Patienten

ist. Zur Anwendung kamen Nadeln der Größe Nr. 18, sowie 10 ml Einmalspritzen mit dicht schließendem Kolben und exzentrischem Kanülenansatz. In Ausnahmefällen bei Zystenpunktionen wurden gelegentlich auch Nadeln der Größe Nr. 12 verwendet. Ein in der Literatur häufig erwähnter Spritzenhalter (CUSICK et al., 1990, GOELLNER et al., 1987, HAWKINS et al., 1987) zur sicheren Führung und Bedienung der Aspirationspritze wurde nicht eingesetzt.

5.2.1 Punktionstechnik

Die Nadel wird fest auf die Spritze aufgesetzt, der Kolben befindet sich auf dem Spritzenboden. Nach Desinfektion der Hautoberfläche wird der Knoten mit Daumen und Zeigefinger der freien Hand fixiert. Bei sämtlichen nicht palpablen oder schwierig manuell fixierbaren Knoten wurde die Ultraschall-gesteuerte Punktion gewählt (BALOCH et al., 2000).

Auf dem kürzesten Zugangsweg wird dann die Nadel zügig in den Knoten gestochen, was sich durch eine Widerstandsänderung bemerkbar macht. Nun wird durch Zug am Spritzenstempel ein Unterdruck erzeugt und mittels wiederholten Needlings, ein Vor- und Zurückschieben der Nadel innerhalb der Raumforderung, werden Zellen losgelöst. Dabei wird der Einstichwinkel mindestens dreimal geändert, um repräsentatives Material zu gewinnen.

Die Aspiration kann unmöglich werden, wenn sich durch den Einstich ein Hornpfropfen in der Nadel befindet, wie einer der Punkteure aus eigener Erfahrung berichtete (Tharandt mdl., 2003), so dass eine Wiederholung notwendig wird.

Nachdem der Unterdruck in der Spritze durch Zurückschnellenlassen des Kolbens aufgegeben worden ist, wird die Nadel aus dem Knoten herausgezogen (vgl. Abb. 5.1).

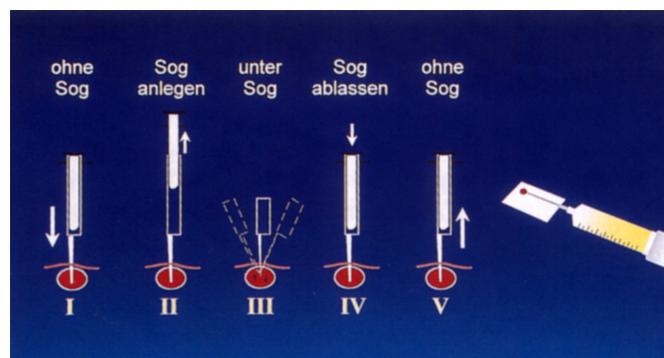


Abb. 5.1: Schematische Darstellung der FNAB-Technik (SPELSBERG, et al.,2000)

5.2.2 Ausstrichtechnik

Das Zellmaterial befindet sich nun in der Nadel, die von der Spritze abgenommen wird. Durch Zug am Spritzenkolben wird die Spritze mit Luft gefüllt und danach der Nadel wieder fest aufgesetzt. Ein kräftiges Vordrücken des Spritzenstempels bläst nun das Zellmaterial auf die Mitte eines Objektträgers. Durch Auflegen eines zweiten Objektträgers wird der Zelltropfen ausgestrichen, wobei leichtes Tupfen vorhandene Zellbröckel ausbreiten soll. Routinemäßig wurden, wenn möglich, vier solcher Präparate angefertigt, bei Zystenpunktionen acht.

Falls sich der punktierte Knoten als Zyste herausstellte, wurde etwa die Hälfte des Inhalts abpunktiert, da bei kompletter Entfernung die Gefahr der Nachblutung zu groß ist. Eine Zytocentrifuge kam bei der Anfertigung des Zystenausstrichmaterials nicht zur Anwendung, wie in einigen Arbeiten beschrieben (ALTAVILLA et al., 1990, HAWKINS et al., 1987, RAVETTO et al., 2000).

Die beiden Endokrinologen gaben an, sich hinsichtlich der Punktions- und Ausstrichtechnik nicht zu unterscheiden, so dass ein direkter Vergleich möglich ist.

5.3 May-Grünwald-Giemsa-Färbung

Alle untersuchten Präparate wurden im cytopathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nach dem May-Grünwald-Giemsa-Schema (Pappenheim-Färbung) gefärbt.

Dies setzt eine vorherige Lufttrocknung voraus (ca. eine Stunde an geschützter Stelle bei Zimmertemperatur), welche bereits in der Praxis Prof. Dr. med. L. Tharandt/ Dr. med. K. Cissewski direkt nach der Probengewinnung erfolgte. Die Präparate sind in diesem Zustand versandfähig und unbegrenzt haltbar.

Sie werden zunächst 5 Minuten in einer Eosin-Methylenblau-Lösung (May-Grünwald-Lösung der Fa. Merck) gefärbt. Darauf folgen zwei Spülvorgänge in gepuffertem Aqua dest. (1 Puffertablette (1,45 g) der Fa. Merck enthält 525,3 mg Na_2HPO_4 und 857,4 mg KH_2PO_4 , Lösung: 1 Tablette auf 1l Aqua dest.).

Einer weiteren Färbung in einer Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung (Giemsa-Lösung der Fa. Merck) für 15 Minuten folgen wiederum zwei Spülungen wie oben beschrieben, um die May-Grünwald-Giemsa-Färbung zu komplettieren.

Andere Möglichkeiten sind die Färbungen nach Papanicolaou oder die Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Hierzu müssen die Präparate sofort in Alkohol oder mit einem alkoholischen Sprayfixativ fixiert werden.

DROESE (1995) stellte die Vor- und Nachteile der May-Grünwald-Giemsa Färbung heraus:

Vorteile

- Fehlermöglichkeiten der Alkoholfixation entfallen
- daher leichter Standardbedingungen zu erzielen
- kontrastreicher, somit übersichtlicher bei blutreichen Präparaten und kleinerer Vergrößerung
- lymphatische Zellen leichter identifizierbar
- metachromatische Anfärbung zytoplasmatischer Granula in Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms oder anderer neuroendokriner Tumoren

Nachteile

- fehlende Darstellung der Milchglaskerne in papillären Schilddrüsenkarzinomen
- schwierige Erkennung der charakteristischen Kernfurchen dieser Tumorart
- geringe Transparenz erschwert die Beurteilung nekrotischen Zellmaterials
- Vergleich mit histologischen Präparaten schwieriger, da die Zellen nach der Lufttrocknung größer und von anderer Chromatinstruktur sind

5.4 Diagnostische Kategorien

In der Auswertung der Punktionszytologien im cytopathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat sich die Einteilung in fünf diagnostische Kategorien durchgesetzt (BÖCKING, A., 1995):

- Tumorzell-positiv
- dringender Verdacht
- zweifelhaft
- Tumorzell-negativ
- unzureichendes Material

Zur ersten Gruppe gehören sämtliche Karzinome sowie die follikulären Neoplasien. Grund dafür ist, dass follikuläre Adenome nicht von follikulären Karzinomen anhand des zytologischen Bildes unterschieden werden können. Eine Kapsel- oder Gefäßinvasion ist

meist nicht zu erkennen (BAKHOS et al., 2000). Das heißt, dass in allen „Tumorzell-positiven“ Fällen eine Operation notwendig wird.

Die Kategorie „dringender Verdacht“ unterscheidet sich von der der sicher „Tumorzell-positiven“ dadurch, dass noch die Möglichkeit besteht, dass es sich lediglich um eine hyperplastische Veränderung handelt.

Die „dringend verdächtigen“ und „zweifelhaften“ Feinnadelaspirationsbiopsien benötigen weitere diagnostische Maßnahmen wie z. B. DNA-Zytometrien, um zwischen Hyperplasie und Neoplasie zu unterscheiden. Alle zunächst zytologisch „zweifelhaften“ Fälle, deren nachträgliche zytometrische Messung eine aneuploide DNA-Verteilung ergab, wurden als dringend verdächtig angesehen.

Unter den „Tumorzell-negativen“ fanden sich alle benignen Veränderungen, wie Kolloidstrumen, hyperplastische Knoten und Entzündungen.

„Unzureichendes Material“ lag immer dann vor, wenn sich im Präparat nur einzelne Zellen ohne typische Strukturen von Schilddrüsengewebe befanden. Sobald mikrofollikuläre Strukturen oder Basalmembranen mit Thyreozyten und Kolloid vorhanden waren, galt das Material als ausreichend, aber spärlich. Zum Teil folgte dann jedoch der Zusatz: eingeschränkte diagnostische Sicherheit.

Mit diesen Kriterien lagen wir weit hinter den Anforderungen anderer Autoren an ausreichendes Material zur Interpretation. GOELLNER et al., (1987) forderten beispielsweise 5-6 Gruppen gut erhaltener follikulärer Zellen, von denen jede mindestens 10 Zellen enthalten sollte, KINI (1980) hielt 8-10 Gewebsfragmente gut erhaltener Follikelepithelien auf wenigstens zwei Ausstrichen für ausreichendes Material.

Die 2282 Punktionen verteilen sich wie folgt auf die genannten diagnostischen Kategorien (Tab. 5.1):

Tab. 5.1: Anteile der einzelnen Kategorien an allen FNAB`s von 1997-2000

Diagnostische Kategorien	Anzahl
Tumorzell-positiv	32
dringender Verdacht	12
Zweifelhaft	28
Tumorzell-negativ	2043
unzureichendes Material	167
Insgesamt	2282

Da in 147 Fällen die Unterlagen in der Praxis nicht auffindbar und somit keine Follow-up's möglich waren, sind in der folgenden Tabelle (Tab. 5.2) die Zahlen der in die Berechnungen mit einbeziehbaren Fälle angegeben:

Tab. 5.2: Anteile der einzelnen Kategorien an allen FNAB's von 1997-2000 abzüglich der nicht auffindbaren Patientenakten

Diagnostische Kategorien	Anzahl
Tumorzell-positiv	30
dringender Verdacht	10
Zweifelhaft	27
Tumorzell-negativ	1913
unzureichendes Material	155
Insgesamt	2135

5.5 Zytologische Kriterien

Die folgenden Merkmale, die bei der Beurteilung der Präparate durch die interpretierenden Zytopathologen berücksichtigt wurden, ermöglichen die Zuordnung der zytologischen Zellbilder zu den einzelnen Schilddrüsenerkrankungen:

Kolloidstruma

- reichlich Kolloid
- follikuläre Lagerung der Schilddrüsenepithelien
- regressive Veränderungen
- Fragmente von Basalmembranen

Follikuläre Neoplasie

(vgl. auch Abb. A13-A17)

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die normo- und makrofollikulären Adenome mit diffus verteiltem Kolloid und in Verbänden angeordneten Follikelzellen nicht von diffusen oder nodösen Strumen (Hyperplasien) unterschieden werden können (DROESE, 1995). Die nachstehenden Merkmale beziehen sich daher auf mikrofollikuläre Adenome und follikuläre Karzinome (v. a. die minimal invasiven Formen).

- Reichtum an Thyreozyten (vgl. Abb. 5.2 und Abb. 5.3)
- wenig bis kein Kolloid
- Zellunregelmäßigkeiten (Zellpolymorphien, Kernpolymorphien)
- mikrofollikuläre Strukturen (vgl. Abb. 7.1; dieses Merkmal wurde erst bei der zweiten Durchsicht der falsch negativen Fälle berücksichtigt); so sehen andere Autoren mikrofollikuläre Strukturen als zytologisches Kriterium des Kolloidknotens (BAKHOS et al., 2000).

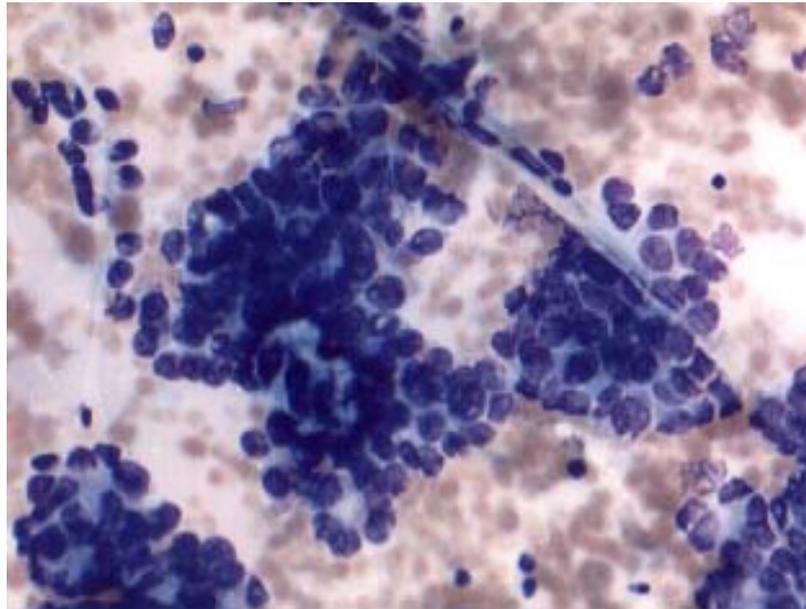


Abb. 5.2: Follikuläre Neoplasie der Schilddrüse (200fache Vergrößerung)

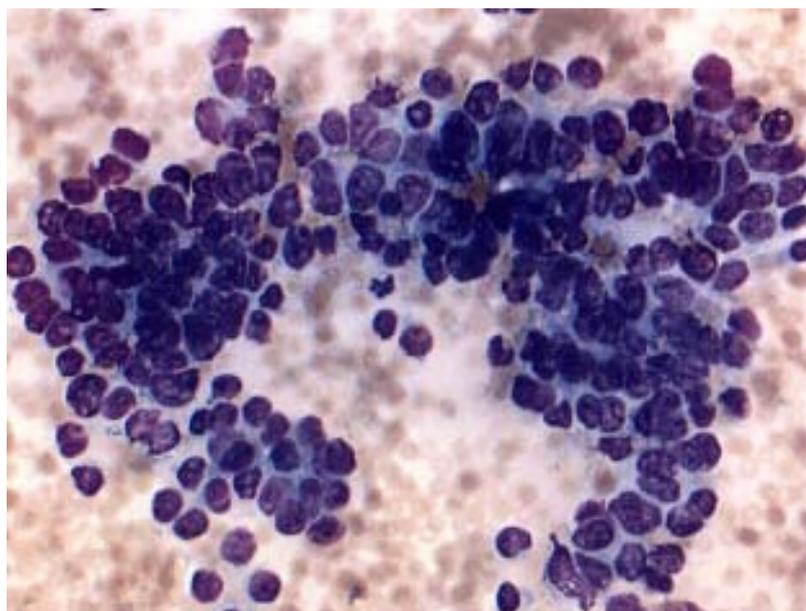


Abb. 5.3: Follikuläre Neoplasie der Schilddrüse (200fache Vergrößerung)

- die oxyphile Variante (vgl. Abb. 5.4) der folliculären Neoplasie ist gekennzeichnet durch stärkere Dissoziation der oxyphilen Tumorzellen, die ein feinkörniges Zytoplasma aufweisen, häufigere Anordnung in lockeren Zellhaufen als in folliculären Verbänden sowie ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie mit z. T. prominenten Nukleoli.

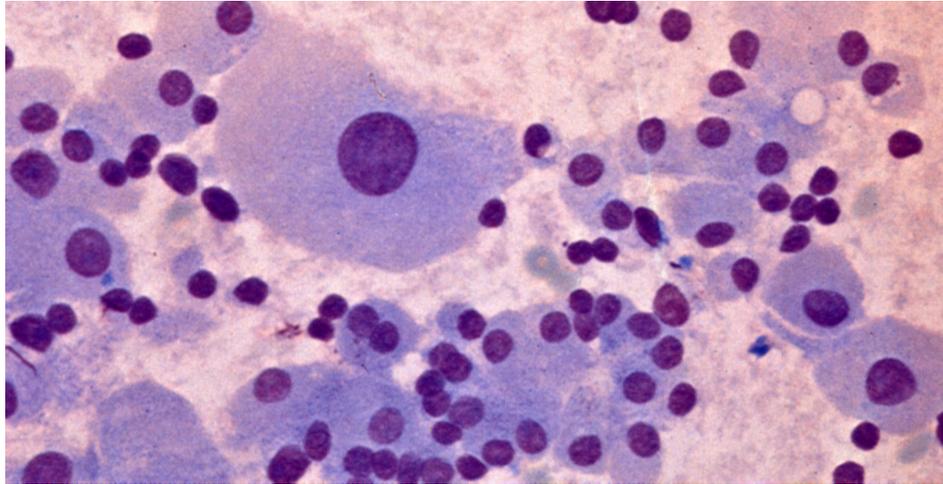


Abb. 5.4: Oxyphile folliculäre Neoplasie (630fache Vergrößerung)

Papilläres Karzinom

(vgl. auch Abb. A9-A12)

- papillenförmige Zellanordnung (vgl. Abb. 5.5)
- pallisadenförmige Lagerung der Thyreozyten
- intranukleäre Zytoplasmainschlüsse (vgl. Abb. 5.6)
- Kernfurchen
- sog. Kaugummikolloid (sehr viskös, strang- oder kugelförmig; vgl. Abb. 5.6)
- Psammomkörper zystischer Hintergrund mit mehrkernigen Riesenzellen
- hyaline Kugeln, abzugrenzen von Psammomkörpern, können ein Hinweis auf die folliculäre Variante eines papillären Karzinoms (FVPC) sein, die durch die Merkmale einer folliculären Neoplasie neben den oben genannten Kriterien gekennzeichnet ist

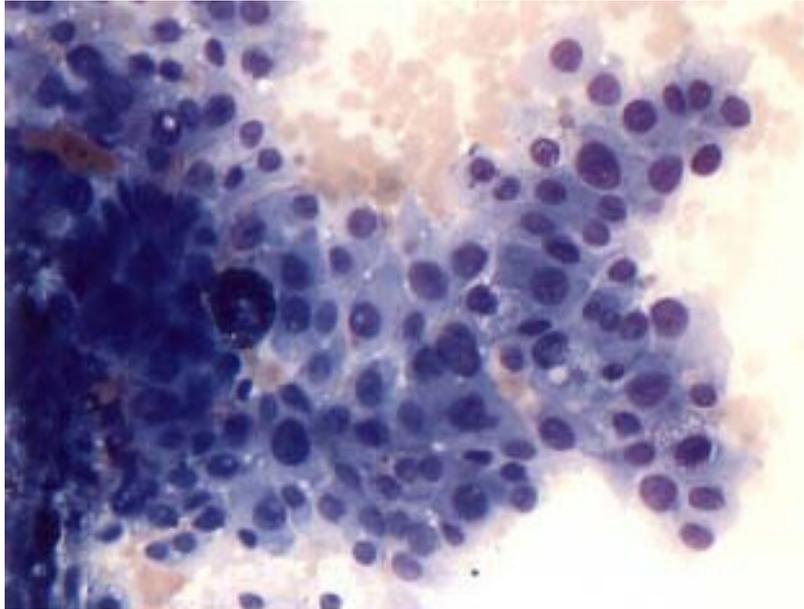


Abb. 5.5: Papilläres Karzinom (200fache Vergrößerung)

Bei Vorliegen von mindestens drei dieser zytologischen Kriterien besteht der Verdacht auf ein papilläres Karzinom, wobei den ersten drei die größte Gewichtung zukommt.

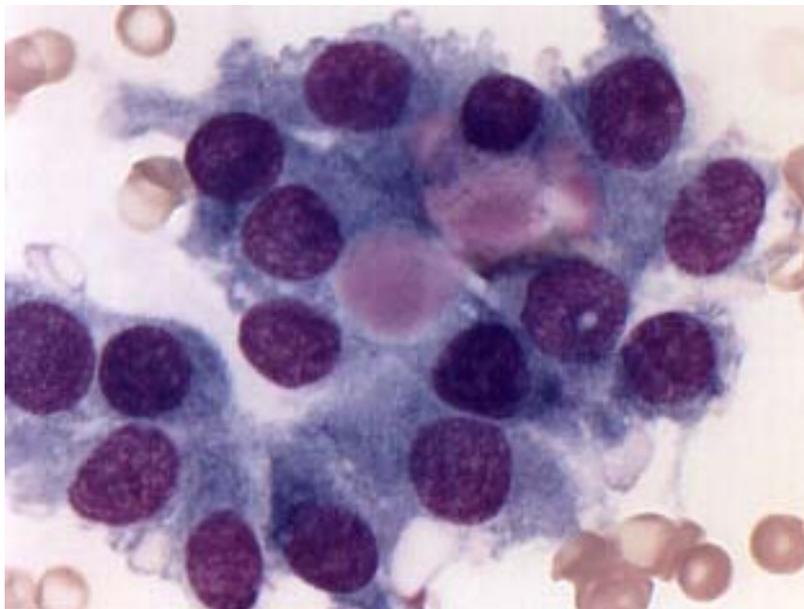


Abb. 5.6: Papilläres Karzinom (630fache Vergrößerung)

Medulläres Karzinom

(vgl. auch Abb. A18-A21)

- trianguläre Zellen (C-Zellen)

- schlecht erhaltenes Zytoplasma, „nackte“ Kerne (vgl. Abb. 5.7)
- Zytoplasma enthält rötliche Granula (vgl. Abb. 5.8)

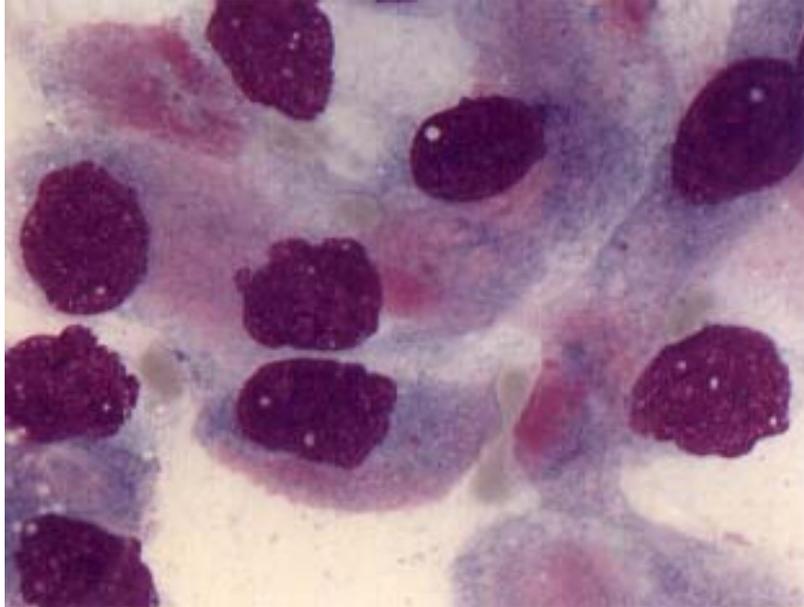


Abb. 5.7: Medulläres Karzinom (630fache Vergrößerung)

- wolkiges Amyloid zwischen den Kernen (vgl. Abb. 5.7)
- Zellreichtum
- Zellen in Haufen gelagert (sog. Cluster)
- weder papilläre, noch folliculäre Anordnung

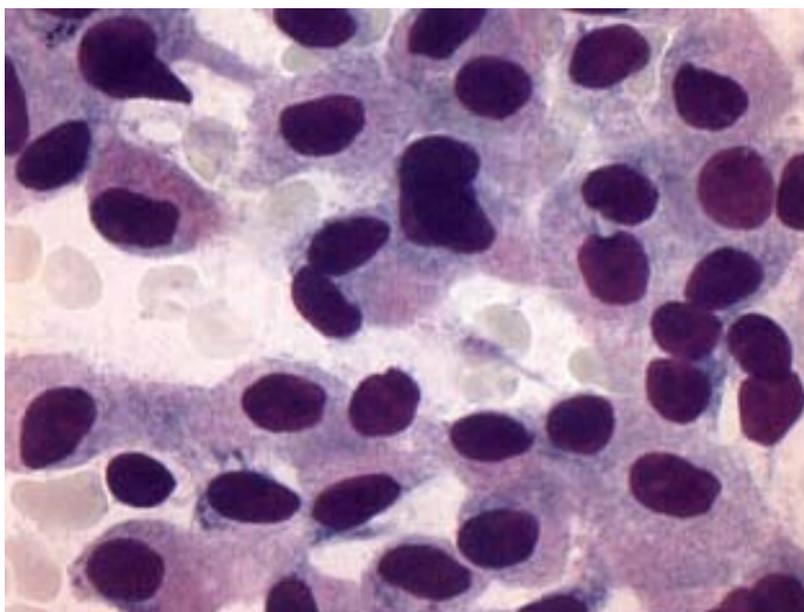


Abb. 5.8: Medulläres Karzinom (630fache Vergrößerung)

Hier sind wiederum die ersten vier Kriterien von größter Bedeutung für die Diagnose eines medullären Karzinoms.

Undifferenziertes Karzinom

- i. d. R. sehr zellreich
- häufig gemischte Zellpopulation (polygonale, runde, ovale, spindelige Zellen)
- Riesenzellen

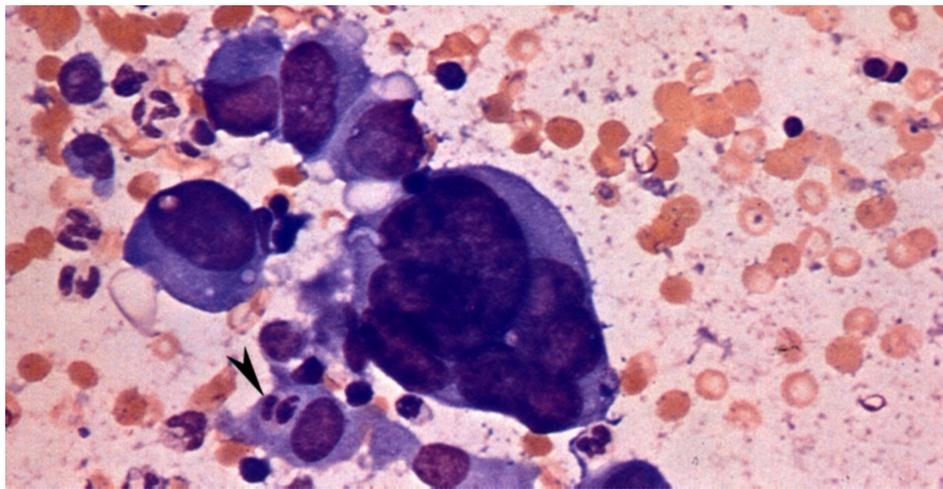


Abb. 5.9: Undifferenziertes Karzinom (630fache Vergrößerung)

- oft nekrotisches Material im Hintergrund
- hyperchromatische Kerne mit sichtbaren Nukleoli, ausgeprägte Polymorphie, Mitose (vgl. Abb. 5.9)

5.6. DNA-Bildzytometrie

Bei der DNA-Bildzytometrie handelt es sich um eine diagnostische Methode anhand spezifischer DNA-Anfärbung (in diesem Fall von Ausstrichpräparaten von Feinnadelaspirationsbiopsien der Schilddrüse) und Mikroskop-photometrischer Messung den DNA-Gehalt einzelner Zellkerne zu ermitteln. Wie bereits unter 3.6.1 beschrieben ist so eine Unterscheidung zwischen neoplastisch veränderten und nicht neoplastischen Thyreozyten möglich. Es soll nun kurz die Methode der DNA-Zytometrie erläutert werden, wobei man zwischen der statischen und der DNA-Flusszytometrie unterscheidet. Im ersten Fall werden die integrierten optischen Dichten der auf Glasträger fixierten Zellen gemessen, während im

zweiten Fall die gefärbten Zellen unter hohem Druck durch eine Kapillare an einem UV-Licht- oder Laserstrahl vorbeigeführt werden und dabei das emittierte Fluoreszenzlicht durch Photodioden gemessen wird (HIDDEMANN et al., 1984).

Im Rahmen meiner Doktorarbeit wurden nur statische DNA-Zytometrien angefertigt. Die Vorteile liegen in einer schnellen Identifizierung und Messung seltener Ereignisse (z. B. Zellen mit Stammlinien >9c), der selektiven Messung morphologisch klassifizierter Zellen in gemischten Populationen, der Möglichkeit der Qualitätskontrolle und Nachmessung, der Information über zusätzliche Zellkernparameter, der Durchführbarkeit auch an wenigen Zellen und an nach Feulgen umgefärbten Routinepräparaten (BÖCKING, A., 1996).

5.6.1 Feulgen-Färbung

Hierbei handelt es sich um eine spezifische Färbung der Zellkern-DNA. Die ursprünglich nach Pappenheim gefärbten Zytologien müssen zunächst in Xylol entdeckelt (mind. 72 Std.) und vom restlichen Eindeckelmedium in einem 1stündigen Methanolbad gereinigt werden.

Das Prinzip dieser Färbung beruht darauf, dass durch saure Hydrolyse mit HCl an den Desoxyriboseanteilen der DNA freie Aldehydgruppen erzeugt und im folgenden Schritt durch Schiff'sches Reagenz farblich markiert werden. Hierbei sind die Reaktionsbedingungen (Säurekonzentration, Hydrolysezeit und Temperatur) genau abzustimmen (KRUG, 1980; BÖCKING et al., 1995).

5.6.2 Messung

Die Messung des DNA-Gehaltes der Thyreozyten erfolgte unter zu Hilfenahme eines Cytometers CM1 (Fa. Hund, Wetzlar), eines IBM-kompatiblen Personalcomputers mit VGA-Monitor, Maus und Laserdrucker, sowie speziell für diese Untersuchung entwickelte Software (Pathologisches Institut der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen).

Nach orientierender Betrachtung des jeweiligen Präparates werden zunächst zellreiche Areale mit Filzschreiber markiert und dann unter 40-facher Objekt- und 1,6-facher Nachvergrößerung auf einen Monitor projiziert. Nun können durch den Untersucher einzelne Zellen durch Mausklick markiert und ihre optische Dichte bestimmt werden. So erhält man den 2c- Referenzwert, welcher sich aus der Messung der mittleren IOD (integrierten optischen Dichte) von 30 Lymphozyten ergibt. Danach folgt die Messung der pathologisch veränderten Thyreozyten sowie Auswertung unter zu Hilfenahme spezieller Software des Cytometers.

Eine DNA-Stammlinie wurde definiert als Maximum innerhalb eines Histogramms, wobei eine abnorme Stammlinie dann vorlag, wenn im Vergleich zur Referenzzellpopulation die

Stammlinie der Analysezellpopulation <1,80c >2,20c oder <3,6c >4,4c oder <7,2c >8,8c lag
(BÖCKING et al., 1995; GIROUD et al., 1997; HAROSKE et al., 2001).

6 Ergebnisse

In den Jahren 1997-2000 wurden insgesamt 2282 Feinnadelaspirationsbiopsate der Schilddrüse aus einer endokrinologischen Praxis in Düsseldorf (s. o.) dem cytopathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur zytologischen Interpretation zugesandt. Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Vergleichen mit klinischen und, wenn möglich, histologischen Follow-up-Daten die Gesamtreffsicherheit, Sensitivität und Spezifität der FNAB der Schilddrüsentumoren zu ermitteln.

Die Aufarbeitung der Krankengeschichten erfolgte in Zusammenarbeit mit einer zweiten Doktorandin, Frau S. Klinger, die am selben Untersuchungsgut die Treffsicherheit der FNAB bei entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse ermittelte. Ein mit dem Datenbank-Programm Microsoft Access entwickeltes Eingabeformular ermöglichte es uns, alle bedeutsamen Daten des klinischen und histologischen Follow-up's zu erfassen.

Da es uns in 147 Fällen nicht gelang, die Follow-up-Unterlagen in der Praxis zu finden, gehe ich in meinen Berechnungen von einer Gesamtzahl von 2135 Punktionen aus.

30 Fälle (1,4 %) davon wurden zytologisch als „Tumorzell-positiv“ gewertet, 10 mal (0,5 %) lautete die Diagnose „dringender Verdacht“, 27 Punktionen (1,3 %) ergaben eine „zweifelhafte“ Diagnose, 1913 Fälle (89,6 %) waren „Tumorzell-negativ“ und 155 Punktionen (7,3 %) lieferten nur „unzureichendes Material“.

248 Patienten wurden im weiteren Verlauf operiert, wobei in dieser Gruppe 22 Patienten waren, die zuvor aus unterschiedlichen Gründen zweimal punktiert worden waren. Daraus ergibt sich, dass 270 Punktionszytologien die jeweiligen Histologien gegenüberstanden.

Leider fehlten in 32 Fällen die dazugehörigen histologischen Diagnosen in den Follow-up-Unterlagen.

Der direkte Vergleich zwischen Punktionszytologie und Histologie ist somit nur in 238 Fällen möglich. 23 davon waren punktionszytologisch „Tumorzell-positiv“, 7mal lautete die zytologische Diagnose „dringender Verdacht“, 9 Fälle wurden als „zweifelhaft“ gewertet.

189 „Tumorzell-negative“ Punktionen konnten mit dem jeweiligen histologischen Befund verglichen werden und in 10 histologisch aufgearbeiteten Fällen war das Material der Punktionszytologie nicht aussagefähig, also „unzureichend“.

6.1 Auswertung

6.1.1 „Tumorzell-positiv“ Fälle

Die nachstehende Tabelle (Tab. 6.1) zeigt die Verteilung der histologischen Diagnosen bei „Tumorzell-positiv“ lautender FNAB.

Tab. 6.1: Histologische Diagnosen der 23 „Tumorzell-positiven“ Fälle

Histologie der „Tumorzell-positiven“ Fälle	Anzahl
Kolloidstruma	3
Kolloidknoten in lymphozytärer Thyreoiditis	1
Follikuläres Adenom → davon oxyphile Variante	8 3
Follikuläres Karzinom	1
Papilläres Karzinom → davon follikuläre Variante → davon oxyphile Variante	7 1 1
Medulläres Karzinom	1
Anaplastisches Karzinom	1
Paragangliom	1
Insgesamt	23

Im Einzelnen folgt nun die Gegenüberstellung von zytologischer und histologischer Diagnose:

In allen drei Fällen der histologisch gesicherten Kolloidstrumen ergab die FNAB ein papilläres Karzinom, wobei in einem Fall zytologisch die follikuläre Variante in Erwägung gezogen wurde. Die angefertigten DNA-Zytometrien waren bei zwei dieser Patienten jeweils aneuploid, was die zytologische Vermutung einer Neoplasie noch untermauerte. In zwei Fällen erbrachte eine nochmalige Durchsicht der Präparate keine Änderung der ursprünglichen zytologischen Diagnose. Die mikroskopischen Bilder wurden fotografiert, so dass die wegweisenden Kriterien in den Abb. A1-A8 zu sehen sind. Diese Ergebnisse finden in der Auswertung (vgl. Tab. 6.2 und Tab. A13) Berücksichtigung und sind konsequent mit * gekennzeichnet (siehe auch Tabellenüberschrift zu den Tabellen 6.2 und A13).

Erstaunlicherweise wurde in einem dieser beiden Fälle lediglich eine Isthmusresektion der Schilddrüse durchgeführt, obwohl die zytologische Diagnose sicher „Tumorzell-positiv“ lautete.

Im dritten Fall war eine zweite Durchsicht nicht mehr möglich, da die Präparate im Rahmen einer anderen Doktorarbeit bereits nach Feulgen umgefärbt worden waren. Auch hier ist es durchaus denkbar, dass die punktionszytologische Diagnose nicht hätte revidiert und somit das Ergebnis der FNAB nicht als falsch positiv hätte gewertet werden müssen.

Im Falle der lymphozytären Thyreoiditis fand sich in der Histologie ein Kolloidknoten mit partieller onkozytärer Transformation. Das Urteil der FNAB lautete onkozytäre Neoplasie, wobei keine sichere Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom möglich war. Hier wurde die hypoplastische onkozytäre Zellpopulation zytologisch im Sinne einer Neoplasie überbewertet. Eine zweite Durchsicht war auch in diesem Fall aus den oben genannten Gründen nicht mehr möglich.

Es ergeben sich also 4 bzw. 2 falsch-positive Fälle, denen eine Operation hätte erspart werden können: 4 falsch-positive Fälle, wenn man ohne 2. Durchsicht dem Ergebnis der Histologie glauben würde, eigentlich aber nur 2, wenn man nach nochmaliger Präparateansicht die zytologischen Kriterien einer Neoplasie (papilläre Zellanordnung, Kernpolymorphie, dachziegelartige Überlappung der Zellkerne) bestätigt findet. In meinen Berechnungen, d.h. auch in allen Tabellen im Anhang, habe ich 4 falsch-positive Fälle zugrunde gelegt. Unter * finden sich analog alle Berechnungen nach Reduzierung der falsch-positiven um 2 Fälle.

3 der 5 histologisch gesicherten follikulären Adenome trugen die zytologische Diagnose der follikulären Neoplasie, wobei nicht sicher zwischen einem Adenom und Karzinom unterschieden werden konnte, in einem Fall konnte sich der Zytologe nicht festlegen, ob ein papilläres Karzinom oder eine follikuläre Neoplasie, in einem anderen Fall, ob ein papilläres Karzinom oder ein Onkozytom vorlag. Alle wurden als richtig-positive Fälle mit in die Wertung einbezogen.

Den 3 histologisch gesicherten onkozytären Adenomen standen folgende Zytologien gegenüber: eine exakte Übereinstimmung mit der Histologie, sowie zweimal die Vermutung eines, am ehesten, papillären Karzinoms, wobei einmal ein C-Zell-Karzinom nicht ausgeschlossen wurde.

Der histologischen Diagnose des follikulären Karzinoms ging eine Punktionszytologie mit dem Ergebnis eines wenig differenzierten, am ehesten gemischt medullären und follikulären Karzinoms, voraus.

Die 7 papillären Karzinome wurden alle zytologisch korrekt diagnostiziert. Auch die onkozytäre Variante wurde bereits in der FNAB vermutet.

Übereinstimmend in Zytologie und Histologie waren auch die Diagnosen eines medullären und eines anaplastischen Karzinoms (im letzteren Fall sogar trotz spärlichen Materials).

Eher außergewöhnlich ist das Vorkommen eines intrathyreoidalen Paraganglioms, hinter dem punktionszytologisch eine follikuläre Neoplasie vermutet wurde.

Sämtliche Fälle, die zytologisch als Neoplasie erkannt wurden, gingen in die Wertung als richtig-positive Fälle ein.

Tab. 6.2: Auswertung der FNAB-Kategorie „Tumorzell-positiv“

Punktionszytologie bzgl. Neoplasie	Anzahl nach 1. Durchsicht	*Anzahl nach 2. Durchsicht
richtig-positiv	19	21
falsch-positiv	4	2

Die Klassifikation der Tumoren war in 13 Fällen zytologisch übereinstimmend mit der Histologie, zweimal konnte sich der Zytopathologe nicht auf eine Diagnose festlegen, wobei jedoch das letztlich histologische Ergebnis in den Vermutungen enthalten war. In 4 Fällen lag ein Klassifikationsfehler seitens der Zytologie vor. Keine dieser Abweichungen hätte Veränderungen der therapeutischen Vorgehensweise nach sich gezogen, so dass für den Patienten keine Nachteile durch die Diagnose der Punktionszytologie entstanden sind.

6.1.2 „Dringend verdächtige“ Fälle

Nachfolgend sind die histologischen Diagnosen dieser zytologischen Kategorie tabellarisch zusammengefasst (vgl. Tab. 6.3).

Tab. 6.3: Histologische Diagnose der 7 „dringend verdächtigen“ Fälle

Histologie der „dringend verdächtigen“ Fälle	Anzahl
Struma diffusa colloides	1
Follikuläres Adenom	2
Papilläres Karzinom	3
Oxyphiles (Hürthle-Zell-) Karzinom	1
Insgesamt	7

Bei der histologisch gesicherten Struma diffusa colloidales bestand der Verdacht auf ein schleimproduzierendes follikuläres Adenom. Die DNA-Zytometrie ergab eine euploide DNA-Verteilung.

Bei der Einbeziehung der „dringend Verdächtigen“ in die Berechnung der Tumorzell positiven Fälle, läge hier somit eine falsch-positive Punktionszytologie vor.

Ein follikuläres Adenom stimmte hinsichtlich Histologie und Zytologie (follikuläre Neoplasie) überein.

Bei dem zweiten follikulären Adenom bestand der zytologische Verdacht eines undifferenzierten Karzinoms (d.h. Neoplasie richtig erkannt, jedoch Typisierungsfehler).

Die Verdachtdiagnosen der drei papillären Karzinome lauteten: oxyphile Neoplasie, Tumor unklarer Dignität (euploide DNA-Verteilung) sowie korrekterweise ein papilläres Karzinom (d.h. Neoplasie jeweils richtig diagnostiziert).

Auch das Hürthle-Zell-Karzinom wurde richtigerweise als onkozytäre Neoplasie diagnostiziert, ohne sich auf die Dignität festzulegen.

Da in meiner Arbeit die Berechnungen von Gesamttreffsicherheit, Sensitivität und Spezifität zwei verschiedene mögliche Bewertungen der „dringend Verdächtigen“ berücksichtigen, beziehen sich die Angaben in Tab. 6.4 auf den Fall, dass diese Kategorie als negativ bzgl. einer Neoplasie angesehen wird.

Tab. 6.4: Auswertung der FNAB-Kategorie „dringender Verdacht“ als negativ bzgl. einer Neoplasie

Punktionszytologie bzgl. Neoplasie	Anzahl
richtig-negativ	1
falsch-negativ	6

Unter der Annahme, dass die „dringend Verdächtigen“ als positive Fälle zu werten sind und einer Operation zugeführt werden sollten, folgt nun die andere mögliche Auswertung (Tab. 6.5):

Tab. 6.5: Auswertung der FNAB-Kategorie „dringender Verdacht“ als positiv bzgl. einer Neoplasie

Punktionszytologie bzgl. Neoplasie	Anzahl
richtig-positiv	6
falsch-positiv	1

In drei Fällen waren die punktionszytologischen Tumor-Klassifikationen korrekt, dreimal lag ein Klassifikationsfehler vor. In einem Fall eines papillären Karzinoms war lediglich die Rede von einem Tumor unklarer Dignität. Diese Fehlklassifikationen hatten auf das weitere therapeutische Vorgehen jedoch keinen Einfluss.

6.1.3 „Zweifelhafte“ Fälle

Die histologischen Diagnosen dieser Kategorie sind in Tabelle 6.6 aufgelistet. In beiden Fällen der Struma colloidosa war zytologisch nicht sicher zwischen einer Hyperplasie und einem Adenom zu differenzieren, bzw. war eine follikuläre Neoplasie unklarer Dignität nicht auszuschließen.

Die Kombination aus follikulärer Thyreoiditis und Struma colloidosa diffusa partim nodosa wurde in der FNAB als lymphozytenreiche Thyreoiditis mit ausgeprägter onkozytärer follikulärer Hyperplasie diagnostiziert, eine aneuploide DNA-Verteilung weckte den Verdacht auf ein onkozytäres Adenom, welches sich nicht bestätigte.

Tab. 6.6: Histologische Diagnosen der 9 „zweifelhaften“ Fälle

Histologie der „zweifelhaften“ Fälle	Anzahl
Struma colloidosa nodosa	2
Struma colloidosa diffusa partim nodosa mit follikulärer Thyreoiditis	1
Follikuläres Adenom	4
Atypisches onkozytäres Adenom	1
Papilläres Karzinom	1
Insgesamt	9

In den Fällen der follikulären Adenome konnte jeweils zytologisch nicht sicher zwischen nodulärer Hyperplasie und follikulärem Adenom/Neoplasie differenziert werden.

Hinter dem atypischen onkozytären Adenom wurde in der Punktionszytologie eine noduläre Hyperplasie oder ein onkozytäres follikuläres Adenom vermutet. Eine euploide DNA-Verteilung lenkte den Verdacht dabei eher auf eine noduläre onkozytäre Hyperplasie.

Das histologisch gesicherte papilläre Karzinom war zytologisch eine follikuläre Neoplasie, nicht festgelegt, ob Adenom oder Karzinom. Die DNA-Zytometrie war in diesem Fall euploid.

Wie in der vorherigen Kategorie beschrieben, existieren auch hier wieder zwei Möglichkeiten der Auswertung:

1. Die „zweifelhaften“ Fälle gelten als negativ und würden dementsprechende Therapie erfahren (Tab. 6.7).

Tab. 6.7: Auswertung der FNAB-Kategorie „zweifelhaft“ als negativ bzgl. einer Neoplasie

Punktionszytologie bzgl. Neoplasie	Anzahl
richtig-negativ	3
falsch-negativ	6

2. Die „zweifelhaften“ Fälle gehen als operationsbedürftige Fälle in die Wertung der positiven mit ein (Tab. 6.8).

Tab. 6.8: Auswertung der FNAB-Kategorie „zweifelhaft“ als positiv bzgl. einer Neoplasie

Punktionszytologie bzgl. Neoplasie	Anzahl
richtig-positiv	6
falsch-positiv	3

Nur in einem Fall, nämlich dem des papillären Karzinoms, lag seitens der Punktionszytologie ein Klassifikationsfehler vor. Dieser hatte jedoch für den betreffenden Patienten keine nachteiligen therapeutischen Konsequenzen, da eine Operation auch aufgrund der zytologischen Diagnose anzuraten war.

6.1.4 „Tumorzell-negative“ Fälle

Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, alle 189 histologischen Diagnosen den jeweiligen punktionszytologischen Ergebnissen gegenüber zu stellen. Ich beschränke mich daher auf die genauere Betrachtung der zytologisch falsch-negativen Fälle. 120 histologische Diagnosen (63,5 %) waren mit der Kategorie „Tumorzell-negativ“ vereinbar. Hierunter fielen sämtliche Kolloidstrumen (Struma colloides nodosa/diffusa/adenomatosa/cystica), Zysten, eine mediane Halszyste (zytologisch als eine mit Plattenepithel ausgekleidete Zyste erkannt), Thyreoiditiden und verschiedene Kombinationen dieser benignen Veränderungen. Die verbleibenden 69 Punktionszytologien erhielten folgende histologische Diagnosen (vgl. Tab. 6.9):

Tab. 6.9: Histologische Diagnosen der falsch-negativen FNAB`s

Histologie der falsch-negativen Punktionszytologien	Anzahl
Follikuläres Adenom	64
→ davon onkozytäre Variante	3
Papilläres Karzinom	2
Follikuläres Karzinom	3
Insgesamt	69

Alle zytologisch falsch-negativen Fälle wurden im Rahmen dieser Arbeit ein zweites Mal begutachtet (entweder durch Herrn Prof. Dr. med. A. Böcking oder durch Frau Dr. med. N. Pomjanski), um Interpretationsfehler oder Fehlpunktionen aufzudecken. Wenn möglich, d. h. wenn der Ausstrich ausreichend viele messbare Zellen enthielt, wurde eine nachträgliche DNA-Bildzytometrie durchgeführt. Bei aneuploider DNA-Verteilung gingen wir von einem sog. „screening error“, also Interpretationsfehler durch den Zytopathologen aus.

Ein weiteres Kriterium bei der zweiten Durchsicht war das Vorhandensein mikrofollikulärer Strukturen als Hinweis auf ein follikuläres Adenom, welches bei der ersten Interpretation der Präparate nicht berücksichtigt wurde. Grund des Nichtbeachtens war, eine Überbewertung der Proben zu vermeiden, da mikrofollikuläre Strukturen u.a. als zytologisches Kriterium von Kolloidknoten genannt werden (BAKHOS et al., 2000). Ein 2003 erschienener Artikel von YANG et al. (2003) veranlasste uns jedoch zu überprüfen, ob sich durch dieses Merkmal die Rate der falsch-negativen Zytologien senken lässt und in welchem Ausmaß dadurch die Sensitivität steigt.

32 nachträgliche DNA-Zytometrien erbrachten 22 euploide und 10 aneuploide DNA-Verteilungen, wobei in einem Fall die Formulierung „dringender Verdacht auf Aneuploidie“ gewählt wurde. Unter den als aneuploid gemessenen Proben waren 1 papilläres Karzinom, 2 oxyphilzellige follikuläre Adenome, 1 follikuläres Karzinom, sowie 6 follikuläre Adenome. 20 follikuläre Adenome und 2 follikuläre Karzinome wiesen eine euploide DNA-Verteilung auf.

30-mal brachte das Kriterium der mikrofollikulären Strukturen nachträglich eine Verbesserung in der zytologischen Auffindung follikulärer Adenome. Allein hierdurch konnte der Anteil der nicht erkannten Adenome um 46,9 %, unter Hinzunahme der DNA-Zytometrie um insgesamt 57,8 % gesenkt werden. Bei den Karzinomen war dies in immerhin 40 % der Fälle möglich.

Tabelle 6.10 zeigt nun die schrittweise Verbesserung der Punktionszytologie aufgrund der oben beschriebenen Maßnahmen:

Tab. 6.10: Reduzierung des falsch-negativen Anteils der „Tumorzell-negativen“ Punktionszytologien

Punktionszytologie der „Tumorzell-negativen“ Fälle	Anzahl nach 1. Durchsicht	Anzahl nach 2. Durchsicht auf mikrofollikuläre Strukturen	Anzahl nach nachträglicher DNA-Zytometrie	Anzahl nach 2. Durchsicht + nachträglicher DNA-Zytometrie
richtig-negativ	120	120	120	120
falsch-negativ	69	39	59	30
→ davon Adenome	64	34	56	27
→ davon Karzinome	5	5	3	3
insgesamt*	189	159	179	150

*Die sich ergebenden Differenzen in der Gesamtzahl der „Tumorzell-negativen“ Fälle werden in der statistischen Auswertung folgerichtig der Kategorie „richtig-positiv“ zugeordnet.

Durch die zweite Begutachtung der Präparate wurde aus zytopathologischer Sicht außerdem deutlich, dass in 13 von 69 Fällen das Material so spärlich war, dass eine Einordnung in die Kategorie „Tumorzell-negativ“ nicht hätte vorgenommen werden dürfen und stattdessen die Punktion hätte wiederholt werden müssen. Eine „gut gemeinte“ Schonung der Kliniker führte so zu 18,8 % der falsch-negativen Diagnosen.

Von den drei verbleibenden Karzinomen konnte das papilläre Karzinom auch in der zweiten Durchsicht nicht ausfindig gemacht werden, da das Präparat nur nekrotische, teils kalzifizierte Zellen enthielt, und somit einem „geographic error“, also einer Fehlpunktion zuzuschreiben ist. Die beiden follikulären Karzinome waren einer zweiten Interpretation nicht zugänglich, da die Präparate im Rahmen einer anderen Doktorarbeit nach Feulgen umgefärbt wurden. Eine euploide DNA-Verteilung lässt jedoch auf einen „geographic error“ schließen.

6.1.5 „Unzureichendes Material“

Die 10 Histologien, denen eine Punktion mit „unzureichendem Material“ vorausging, werden aus den statistischen Berechnungen herausgenommen. Der Vollständigkeit halber sind in Tab. 6.11 die histologischen Diagnosen aufgeführt:

Tab. 6.11: Histologische Diagnosen der 10 „unzureichenden“ Fälle

Histologie der „unzureichenden“ Fälle	Anzahl
Struma colloidosa nodosa	5
follikuläres Adenom	5

Hiermit lässt sich zumindest demonstrieren, dass eine Wiederholungspunktion sinnvoll ist. Die Hälfte der histologisch aufgearbeiteten punktierten Knoten entpuppte sich nämlich als eine, wenn auch benigne, Neoplasie.

6.2 Statistik

6.2.1 Sensitivität

Die Sensitivität als Quotient aus zytologisch positiven Fällen und der Gesamtzahl aller Tumor-Fälle (richtig-positive + falsch-negative) soll nun unter unterschiedlicher Berücksichtigung der einzelnen Kategorien berechnet werden. Die „Tumorzell-negativen“ Fälle ohne Histologie (1724), aber mit unauffälligem klinischen Follow-up, wurden dabei zu den richtig-negativen Fällen addiert.

1. Nur die „Tumorzell-positiven“ werden als zytologisch positiv gewertet. „Dringend verdächtige“ und „zweifelhafte“ Fälle gehen in die Wertung der Negativen mit ein (vgl. Tab. A1).
2. Zusätzlich gehen die „dringend Verdächtigen“ mit in die Berechnung der zytologisch positiven Fälle ein (vgl. Tab. A2).
3. Auch die „zweifelhaften“ Fälle werden auch als zytologisch positiv bzgl. einer Neoplasie angesehen (vgl. Tab. A3).

Die bisherigen Berechnungen (vgl. Anhang) beziehen sich auf die Ergebnisse der ersten Probendurchsicht. Unter Berücksichtigung des Kriteriums der mikrofollikulären Strukturen bei der wiederholten Ansicht der Präparate ergibt sich eine deutliche Steigerung der Sensitivität, wobei die Unterpunkte 1., 2. und 3. wiederum die Bewertung der Kategorien „Tumorzell-positiv“, „dringend verdächtig“ und „zweifelhaft“ in gleicher Weise, wie oben beschrieben, unterscheiden (vgl. Tab. A4-A6). Die Werte sind in Tab. 6.12 dargestellt.

Unter alleiniger Berücksichtigung der nachträglich angefertigten DNA-Zytometrien ergeben sich wiederum andere Werte für die Sensitivität der FNAB (vgl. Tab. A7-A9), die auch in der Tab. 6.12 aufgeführt sind.

Die rechte Spalte der Tab. 6.12 zeigt schließlich die Werte der Sensitivität, wenn die Verbesserungen durch 2. Durchsicht und DNA-Zytometrie kombiniert werden (vgl. Tab. A10-A12).

Die mit * gekennzeichneten Werte ergeben sich, wenn man davon ausgeht, dass nur zwei falsch-positive Punktionszytologien vorlagen (vgl. Abb. A1-A8).

Tab. 6.12: Sensitivität in Abhängigkeit von der Wertung der einzelnen Kategorien, der nachträglichen DNA-Zytometrie sowie der Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen bei der 2. Durchsicht der Präparate, die mit * versehenen Zahlen beziehen sich auf die Wertung nur 2 falsch-positiver Punktionszytologien

Wertung	Sensitivität (%)			
	nach 1. Durchsicht	nach 2. Durchsicht	nach nachträglicher DNA-Zytometrie	nach 2. Durchsicht + DNA-Zytometrie
Als positiv bzgl. einer Neoplasie gewertete Punktionszytologien				
1. „Tumorzell-positiv“	19 *20,6	49 *50	29 *30,4	58 *58,8
2. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“	25 *26,6	55 *55,9	35 *36,3	64 *64,7
3. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“ + „zweifelhaft“	31 *32,4	61 *61,8	41 *42,2	70 70,6

6.2.2 Spezifität

Die Spezifität errechnet sich als Quotient aus zytologisch richtig-negativen Fällen und der Gesamtheit aller negativen Fälle, also der Summe der richtig-negativen und der falsch-positiven Punktionszytologien.

Es lassen sich drei mögliche Berechnungen anstellen, je nach Bewertung der „dringend verdächtigen“ und „zweifelhaften“ Fälle (zur Veranschaulichung dienen wiederum die Tabellen A1-A3).

1. $1848 / (4 + 1848) = 99,8 \%$
2. $1847 / (5 + 1847) = 99,7 \%$
3. $1844 / (8 + 1844) = 99,6 \%$

Der Wert „richtig-negativ“ beinhaltet in diesem Fall auch die nur durch klinisches Follow-up als Tumorzell-negativ bestätigten Proben. Subtrahiert man diese 1724 Fälle, so ergibt sich eine Spezifität für die durch histologisches Follow-up bestätigten Fälle von:

1. $124 / (4 + 124) = 96,9 \%$
2. $123 / (5 + 123) = 96,1 \%$
3. $120 / (8 + 120) = 93,8 \%$

Selbst bei ausschließlicher Berücksichtigung der histologisch gesicherten Fälle wird eine Spezifität von bis zu 96,9 % erreicht (vgl. Tab. A13).

Wie bereits oben erwähnt bestätigten sich zwei falsch-positive Punktionszytologien nach nochmaliger kritischer Durchsicht nicht als falsch-positiv, d.h. es zeigten sich eindeutige Tumormerkmale (vgl. Abb. A1-A8), so dass die Spezifität erneut für alle Fälle einschließlich klinischem Follow-up sowie nur für die Fälle mit histologischem Follow-up berechnen lässt:

Für alle Fälle ergibt sich dann:

$$*1. 1848 / (2 + 1848) = 99,9 \%$$

$$*2. 1847 / (3 + 1847) = 99,8 \%$$

$$*3. 1844 / (6 + 1844) = 99,7 \%$$

(vgl. dazu auch Tab. A13, mit * markierte Zeilen)

Für die Fälle mit histologischem Follow-up:

$$*1. 124 / (2 + 124) = 98,4 \%$$

$$*2. 123 / (3 + 123) = 97,6 \%$$

$$*3. 120 / (6 + 120) = 95,2 \%$$

(vgl. Tab. A13, mit * markierte Zeilen, Werte in Klammern)

6.2.3 Gesamttreffsicherheit

Die Gesamttreffsicherheit beschreibt das Verhältnis aus zytologisch richtig-positiv und richtig- negativ erkannten Fällen zur Gesamtzahl aller untersuchten Fälle (richtig-positiv + falsch- positiv + richtig-negativ + falsch-negativ).

Der Wert des Nenners beträgt somit in jedem Fall 1952. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 1724 „Tumorzell-negativen“ ohne Histologie, 189 „Tumorzell-negativen“ mit Histologie, 23 „Tumorzell-positiven“ mit histologischer Diagnose, 7 „dringend verdächtigen“ und 9 „zweifelhaften“ Fällen jeweils mit histologischer Diagnose.

Der Zähler lässt sich für die 12 verschiedenen Möglichkeiten (siehe Anhang **Gesamttreffsicherheit**) berechnen. Die Gesamttreffsicherheit ist am geringsten, nämlich 95,6 %, wenn nur die „Tumorzell-positiven“ Fälle nach einmaliger Durchsicht als positiv und somit histologisch abklärungsbedürftig angesehen werden.

Die höchste Gesamttreffsicherheit (98,1 %) wird dadurch erreicht, dass eine zusätzliche DNA-Zytometrie und die Beachtung von mikrofollikulären Strukturen in der

mikroskopischen Beurteilung zu einer Verbesserung in der Aufdeckung neoplastischer Knoten beiträgt. Darüber hinaus sollte auch den „dringend verdächtigen“ und „zweifelhaften“ Fällen zu einer operativen Klärung des fraglichen Knotens geraten werden.

Wenn nun die, nur durch klinisches Follow-up bestätigten, „Tumorzell-negativen“ Fälle aus der Berechnung herausgenommen, und lediglich die histologisch abgeklärten Proben auf ihre Gesamttrefferbarkeit hin überprüft werden, ergeben sich veränderte Werte (vgl. Anhang **Gesamttrefferbarkeit**), die in Klammern in der Tab. 6.13 angegeben sind.

Die mit * versehenen Zeilen kennzeichnen wiederum die Berechnung mit nur zwei falsch-positiven Punktionszytologien (in Klammern jeweils die histologisch gesicherten Fälle).

Tab. 6.13: Gesamttrefferbarkeit in Abhängigkeit von der Wertung der einzelnen Kategorien, der nachträglichen DNA-Zytometrie sowie der Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen bei der 2. Durchsicht der Präparate

Wertung	Trefferbarkeit (%)			
	nach 1. Durchsicht	nach 2. Durchsicht	nach nachträglicher DNA-Zytometrie	nach 2. Durchsicht + DNA-Zytometrie
Als positiv bzgl. einer Neoplasie gewertete Punktionszytologien				
1. „Tumorzell-positiv“	95,6 (62,7) *95,7 (63,6)	97,2 (75,9) *97,3 (76,8)	96,2 (67,1) *96,3 (68,0)	97,7 (79,8) *97,7 (80,7)
2. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“	95,9 (64,9) *96,0 (65,8)	97,4 (78,1) *97,5 (78,9)	96,4 (69,3) *96,5 (70,2)	97,9 (82,0) 98,0 (82,9)
3. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“ + „zweifelhaft“	96,1 (66,2) *96,2 (67,1)	97,6 (79,4) *97,7 (80,3)	96,6 (70,6) *96,7 (71,5)	98,1 (83,3) *98,2 (84,2)

6.2.4 Positiver Vorhersagewert

Dieser Wert gibt an, welcher Anteil der zytologischen Neoplasien letztlich sich tatsächlich als eine Neoplasie herausstellt. Er errechnet sich aus dem Verhältnis:

- richtig-positiv / richtig-positiv + falsch-positiv.

Auch hier findet unter * wieder die Berechnung nur zweier falsch-positiver Punktionszytologien Berücksichtigung (vgl. Tab. 6.14 und Tab. A13).

Tab. 6.14: Positiver Vorhersagewert in Abhängigkeit von der Wertung der einzelnen Kategorien, der nachträglichen DNA-Zytometrie sowie der Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen bei der 2. Durchsicht der Präparate

Wertung	Positiver Vorhersagewert (%)			
	nach 1. Durchsicht	nach 2. Durchsicht	nach nachträglicher DNA-Zytometrie	nach 2. Durchsicht + DNA-Zytometrie
Als positiv bzgl. einer Neoplasie gewertete Punktionszytologien				
1. „Tumorzell-positiv“	82,6 *91,3	92,5 *96,2	87,9 *93,9	93,5 *96,8
2. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“	83,3 *90	91,7 *95	87,5 *92,5	92,8 *95,7
3. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“ + „zweifelhaft“	79,5 *84,6	88,4 *91,3	83,7 *87,8	89,7 *92,3

6.2.5 Negativer Vorhersagewert

Der negative Vorhersagewert beschreibt den Anteil punktionszytologisch nichtneoplastischer Veränderungen, der tatsächlich keine Neoplasie aufweist. Tab. 6.15 zeigt die Ergebnisse der Berechnungen, wobei in Klammern die Werte der histologisch gesicherten Fälle angegeben sind (vgl. auch Anhang **Negativer Vorhersagewert**).

Tab. 6.15: Negativer Vorhersagewert in Abhängigkeit von der Wertung der einzelnen Kategorien, der nachträglichen DNA-Zytometrie sowie der Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen bei der 2. Durchsicht der Präparate. Die Werte in Klammern beziehen sich auf die histologisch gesicherten Fälle.

Wertung	Negativer Vorhersagewert (%)			
	nach 1. Durchsicht	nach 2. Durchsicht	nach nachträglicher DNA-Zytometrie	nach 2. Durchsicht + DNA-Zytometrie
Als positiv bzgl. einer Neoplasie gewertete Punktionszytologien				
1. „Tumorzell-positiv“	95,8 (60,5)	97,3 (70,9)	96,3 (63,6)	97,8 (74,7)
2. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“	96,1 (62,1)	97,6 (73,2)	96,6 (65,4)	98,1 (77,4)
3. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“ + „zweifelhaft“	96,3 (63,5)	97,9 (75,5)	96,9 (67,0)	98,4 (80,0)

7 Diskussion

Mit der Frage der Treffsicherheit und der Anwendbarkeit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der Schilddrüse zur Abklärung von Knoten unklarer Dignität beschäftigte sich bereits eine Vielzahl von Studien mit unterschiedlichsten Ergebnissen. BISI et al. (1992) listeten in einer Tabelle die Ergebnisse von 27 verschiedenen Arbeiten bzgl. dieser Problematik auf.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines 2282 Punctionen umfassenden Untersuchungsgutes, die Gesamttreffsicherheit, Sensitivität und Spezifität dieser Methode zu ermitteln, und herauszufinden, welche Faktoren entscheidenden Einfluss auf diese Größen, sowohl im negativen, wie auch im positiven Sinne haben.

Von den insgesamt 2282 Punctionen aus den Jahren 1997-2000, die im zytopathologischen Institut der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf bearbeitet wurden, kamen letztlich 2135 in dieser Arbeit zur Auswertung, da 147 Follow-up-Unterlagen nicht auffindbar waren.

Bei 248 der insgesamt 2131 Patienten wurde eine Operation der Schilddrüse durchgeführt. Von diesen waren zuvor 22 zweifach punktiert worden, d. h. in 270 Fällen wäre ein Vergleich zwischen histologischer und zytologischer Diagnose möglich gewesen. Leider fehlten 32 histologische Diagnosen in den jeweiligen Follow-up-Unterlagen, so dass letztlich in insgesamt 238 Fällen eine Auswertung bzgl. Übereinstimmung von Histologie und Zytologie möglich war.

Die Gesamttreffsicherheit, d. h. die Wahrscheinlichkeit mit der Methode der Feinnadelaspirationsbiopsie die richtige Diagnose zu stellen, reicht in dieser Studie von 62,7% bis 98,1 % (vgl. Tab. 6.13). Diese doch recht große Spannweite ist zunächst einmal dadurch erklärbar, dass ich den Wert auf der einen Seite nur für die Fälle mit gesicherter Histologie berechnet habe, wobei sich eine Gesamttreffsicherheit zwischen 62,7 % und 83,3 % ergibt, ich auf der anderen Seite die „Tumorzell-negativen“ Fälle mit klinisch unauffälligem Follow-up zu den richtig Negativen addiert habe und somit auf eine Treffsicherheit von 95,6 % bis 98,1 % komme. Letzteres Ergebnis ist vergleichsweise hoch. So erreichten CUSICK et al. (1990) 69 %, BURCH et al. (1996) 75,2 %, ALTAVILLA et al. (1990) 95,09 %. Dabei bleibt die Bewertung der „Tumorzell-negativen“ Fälle mit klinisch unauffälligem Follow-up nicht ganz unproblematisch: Die 189 histologisch aufgearbeiteten Fälle dieser Kategorie zeigten in 36,5 % doch eine Neoplasie (92,8 % davon Adenome), so dass davon auszugehen ist, dass sich auch unter den nicht operierten „Tumorzell-negativen“ noch einige Adenome befanden.

Die Variationen in den Gesamttreffsicherheiten mit und ohne Einbeziehung der Fälle mit klinischem Follow-up zeigen jedoch folgendes:

Durch eine zweite Durchsicht der Präparate mit Augenmerk auf mikrofollikuläre Strukturen als Merkmal follikulärer Neoplasie (YANG et al., 2003) lässt sich der Wert der Gesamttreffsicherheit von 62,7 % bzw. 95,6 % auf 75,9 % bzw. 97,2 % steigern.

Eine DNA-Zytometrie bringt allein eine Verbesserung auf 67,1 % bzw. 96,2 %, beides zusammen (DNA-Zytometrie und 2. Durchsicht) vermögen die Gesamttreffsicherheit der FNAB auf 79,8 % bzw. 97,7 % zu steigern.

Alle diese Werte ergeben sich, wenn man nur bei der Kategorie der „Tumorzell-positiven“ vom Vorliegen einer Neoplasie ausgeht, d.h. nur in diesem Fall zu einer Operation rät. Werden auch a) die „dringend Verdächtigen“ und schließlich b) die „zweifelhaften“ Punktionszytologien als positiv bzgl. einer neoplastischen Veränderung der Schilddrüse angesehen, so liegt die Gesamttreffsicherheit bei

a) 64,9 % bzw. 95,9 %

b) 66,2 % bzw. 96,1 %

nach erstmaliger Durchsicht der Präparate,

a) 78,1 % bzw. 97,4 %

b) 79,4 % bzw. 97,6 %

nach zweiter Durchsicht (mikrofollikuläre Strukturen),

a) 69,3 % bzw. 96,4 %

b) 70,6 % bzw. 96,6 %

durch DNA-Zytometrie, sowie

a) 82,0 % bzw. 97,9 %

b) 83,3 % bzw. 98,1 %

durch die Kombination beider Verfahren.

Diese Werte zeigen, wie wichtig auch die Einbeziehung der „dringend Verdächtigen“ und der „zweifelhaften“ Punktionen in die der histologisch abklärungsbedürftigen Fälle ist. Der größte Sprung in der Steigerung der Gesamttreffsicherheit mit 13,2 Prozentpunkten in der Gruppe der ausschließlich histologisch gesicherten Fälle gelang jedoch durch Anwendung der

mikrofollikulären Strukturen (vgl. Abb. 7.1) als Kriterium der follikulären Neoplasie (YANG et al., 2003), welches in Zukunft direkt bei der ersten Durchsicht der Präparate Berücksichtigung finden wird.

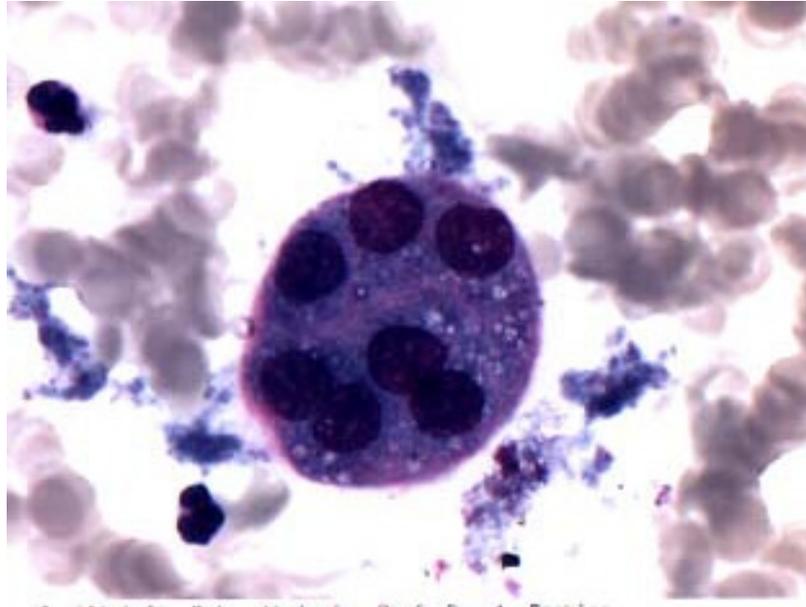


Abb. 7.1: Follikuläre Neoplasie mit Mikrofollikel (630fache Vergrößerung)

Unberücksichtigt blieben bisher noch die vier falsch-positiven Punktionszytologien, von denen zwei nach wiederholter zytologischer Durchsicht durch Herrn Prof. Dr. med. A. Böcking nach wie vor als „Tumorzell-positiv“ diagnostiziert wurden. Die Zellbilder sind im Anhang zu sehen (s. Abb. A1-A8). Sie zeigen ein, für das papilläre Karzinom, typisches papilläres Wachstumsmuster, z. T. pallisadenartige Zellanordnung sowie eine Polymorphie der Zellkerne.

Die Tatsache, dass in einem dieser beiden Fälle sogar trotz des zytologisch Tumorzell-positiven Ergebnisses lediglich eine Isthmusresektion der Schilddrüse durchgeführt wurde, erhärtet den Verdacht, dass der Tumor bei der histologischen Aufarbeitung schlicht übersehen wurde. Nebenbei zeigt sich hier die Tatsache, dass die Akzeptanz der Diagnosen der FNAB im Kreise der chirurgisch tätigen Ärzte z. T. zu wünschen übrig lässt.

Ein Artikel von M. BERKHOFF und E. UNGEHEUER, erschienen im Deutschen Ärzteblatt 1986, gibt dabei die Haltung vieler Chirurgen wieder, die ich während meines Praktischen Jahres aus eigenem Interesse zur FNAB befragt habe, nämlich dass „die Indikation zur Operation nicht von der Punktionszytologie abhängig gemacht wird“.

Unter der Annahme, dass also nur zwei zytologisch falsch positive Fälle diagnostiziert wurden, ergibt sich eine Treffsicherheit von 84,2 % bzw. 98,2 % unter Ausschöpfung aller oben genannten Möglichkeiten.

Die Sensitivität der Feinnadelpunktion, also die Wahrscheinlichkeit mit dieser Methode eine neoplastische Veränderung der Schilddrüse aufzudecken, lag in dieser Arbeit zwischen 19 % und 70,6 %. Verursacher des ursprünglich relativ schlechten Ergebnisses waren die follikulären Adenome mit einem Anteil von 87,7 % der 81 ursprünglich falsch-negativen Fälle, die trotz ihres benignen Charakters nicht übersehen werden dürfen, da eine zytologische Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom nicht möglich ist. Unter Berücksichtigung der Kriterien, die auch bei der Berechnung der Gesamttreffsicherheit Anwendung fanden, ließ sich die Sensitivität schließlich auf passable 70,6 % steigern. Allein mit zytologischen Kriterien, d. h. Bewertung mikrofollikulärer Strukturen als Hinweis auf eine follikuläre Neoplasie und Empfehlung zur operativen Abklärung selbst „zweifelhafter“ Fälle, wird eine Sensitivität von 61 % erreicht. Ein weiterer Zuwachs von fast 10 % ist schließlich der DNA-Zytometrie zuzuschreiben. Von den übrig bleibenden 30 nicht erkannten Neoplasien handelte es sich in 3 Fällen um ein Karzinom (10 %).

GOELLNER et al. (1987) sahen es als problematisch an, die „dringend Verdächtigen“ als positiv bzgl. einer Neoplasie zu werten, da zu viele unnötige Operationen folgen würden, ähnliches bemerkten KLEMI et al. (1991) für die „zweifelhaften“ Punktionszytologien. In einer Arbeit von HAWKINS ET AL. (1987) wird hingegen sehr deutlich, dass die Sensitivität durch Hinzunahme der „dringend Verdächtigen“ zu den histologisch abklärungswürdigen Feinnadelaspirationsbiopsien eine enorme Steigerung erfährt, nämlich von 65,7 % auf 86,3 %. Betrachtet man die Anzahl der falsch positiven Diagnosen in unserem Fall, so steigt ihre Zahl von 4 (bzw. 2) auf maximal 8 (bzw. 6) bei Hinzunahmen der „dringend verdächtigen“ und „zweifelhaften“ Punktionszytologien zu den Positiven bzgl. einer Neoplasie. Diese Tatsache wird durch die Spezifität und den positiven Vorhersagewert der Methode deutlich:

Auf hohem Niveau sinkt die Spezifität von 99,8 % auf 99,6 % bzw. von 96,9 % auf 93,8 % für den Fall, dass die „Tumorzell-negativen“ FNAB's mit ausschließlich klinischem Follow-up aus der Berechnung herausgenommen werden.

Der positive Vorhersagewert, d. h. dass eine zytologisch diagnostizierte Neoplasie auch tatsächlich eine ist, büßt durch Hinzunahme der „dringend verdächtigen“ und „zweifelhaften“ Zytologien 3,1 % bis 4,2 % ein (vgl. dazu Berechnungen im Anhang).

Der negative Vorhersagewert, d. h. dass einem negativen zytologischen Ergebnis auch tatsächlich kein Tumor zugrunde liegt, nimmt Werte zwischen 95,8 % und 98,4 % bzw.

60,5 % und 80 % an (letztere, wenn nur die histologisch gesicherten Fälle betrachtet werden, vgl. auch Berechnungen im Ergebnisteil).

Bleibt nun noch das Problem des „unzureichenden“ Probenmaterials:

155 der 2135 Punktionen, also ein Anteil von 7,3 %, waren gekennzeichnet durch „unzureichendes Material“. Mit diesem Prozentsatz liegen unsere Punkteure durchaus im oberen Mittelfeld, was der Vergleich mit anderen Studien zeigt: So kamen RAVETTO et al. (2000) auf nur 1,6 % „unzureichendes Material“, während BURCH et al. (1996) mit 31 % ein weitaus schlechteres Ergebnis erzielten. Die PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARDS OF PRACTICE (1996) hält einen Anteil von unter 15 % an unzureichendem Material für durchaus akzeptabel, so dass unser Ergebnis sicher zufrieden stellend ist.

Dennoch fielen bei der zweiten Durchsicht der falsch-negativen Punktionszytologien ein nicht geringer Anteil von 18,8 % auf, der wegen spärlichen Materials nicht zu einer Diagnose „Tumorzell-negativ“ hätte führen dürfen, sondern nochmals hätte punktiert werden müssen. Durch Vermeidung dieser „Schonung“ der Kliniker sowie der Empfehlung evtl. bei den folgenden Schilddrüsenpunktionen einen Spritzenhalter zur Erleichterung der einhändigen Punktion zu verwenden, wäre es sicher möglich, die jetzt schon recht hohe Trefferquote in Zukunft noch zu steigern.

Verglichen mit den in der Literatur beschriebenen Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit der FNAB der Schilddrüse zeigt sich, dass unsere Ergebnisse etwa im oberen Mittelfeld angesiedelt sind (vgl. Tab. 7.1).

Aus allen Ergebnissen, sowohl denen dieser Dissertation, als auch den Voranstehenden der Weltliteratur, lassen sich einige Empfehlungen ableiten, durch deren Berücksichtigung die Methode der Feinnadelaspiration an Bedeutung und Akzeptanz in der präoperativen Diagnostik von Schilddrüsentumoren gewinnen kann:

1. Allein aus zytopathologischer Kraft heraus wird durch Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen, als Hinweis auf eine follikuläre Neoplasie, ein entscheidender Anteil an operationswürdigen follikulären Läsionen entdeckt.
2. Gewissenhafte Betrachtung der Präparate im Hinblick auf unzureichendes Probenmaterial und Forderung erneuter Punktionen bei nicht ausreichender Beurteilbarkeit.
3. In zytologisch zweifelhaften Fällen Hinzuziehung der Methode der DNA-Zytometrie.
4. Durchführung der Punktionen unter sonographischer Steuerung und ggf. Anwendung des empfohlenen Spritzenhalters zur Erleichterung der einhändigen Punktion.

5. Operative Abklärung nicht nur der zytologisch sicher Tumorzell-positiven Fälle, sondern auch der dringend verdächtigen und zweifelhaften Punktionszytologien.

Tab. 7.1: Ergebnisse aus der Weltliteratur bzgl. der Treffsicherheit der FNAB von Schilddrüsenknoten

Artikel	Treffsicherheit	Sensitivität	Spezifität	Besonderheiten
ALTAVILLA et al., 1990	95,09 %	71,43 %	100 %	Die Punktionszytologien mit suspekten, unzureichenden und Adenom-Diagnosen wurden nicht mit in die Berechnungen einbezogen.
BAKHOS et al., 2000	keine Angabe	93 %	96 %	Keine Unterscheidung zwischen histologischem und klinischem Follow-up, Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen
BURCH et al., 1996	75,2 %	80 %	73,2 %	31 % unzureichendes Material
CUSICK et al., 1990	69 %	83 % für maligne und 76 % für benigne Tumoren	58 %	Alle Fälle mit histologischem Follow-up, Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen
Goellner et al., 1987	keine Angabe	98 % (Tumorzell-positiv und Verdächtige als richtig-positiv gewertet)	99 % bei Hinzunahme der Verdächtigen nur 47 %	Unzureichendes Material aus der Berechnung ausgeschlossen
HAWKINS et al., 1987	93,7 %, falls dringender Verdacht als richtig-positiv gewertet wird, sonst 93,2 %	86,3 %, wenn dringender Verdacht als richtig-positiv gewertet wird, sonst 65,7 %	95,3 %, wenn dringender Verdacht als richtig-positiv gewertet, sonst 99,4 %	
KLEMI et al., 1991	95 %, 90 %	55 % 68 %	100 % 93 %	Der erste Wert bezieht sich auf die Berechnung nur der sicher Tumorzell-positiven als richtig-positiv Fälle, der zweite Wert, wenn auch die verdächtigen als richtig-positiv Fälle mit in die Wertung eingehen
RAVETTO et al., 2000	keine Angabe	91,8 %	75,5 %	Insgesamt 37895 Fälle zu denen nur in 4069 Fällen ein histologisches Follow-up existiert
SOLYMOSSI et al., 2001	66 % 87 %	76 % 92 %	87 % 65 %	1. Wert: nicht Ultraschall-gesteuerte Punktion; jede verdächtige follikuläre Läsion wird punktiert 2. Wert: Ultraschall-gesteuerte Punktion und Follow-up der follikulären Läsionen per Ultraschall

Die Betrachtung sämtlicher Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit der FNAB unter Berücksichtigung der verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten liefert eine große Spannbreite an Ergebnissen und somit die Erklärung für die noch geringe Akzeptanz dieser Methode zur präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten.

Aus diesem Grunde ist der gewissenhafte Umgang mit o. g. Empfehlungen unerlässlich zur Etablierung der FNAB, so dass in Zusammenschau mit anderen diagnostischen Maßnahmen der Anteil der unnötigen Operationen gesenkt werden kann.

Diese Dissertation zeigt, dass die Feinnadelaspirationsbiopsie der Schilddrüse alleine nicht sicher genug ist, über die Notwendigkeit einer Operation zu entscheiden. Größten Einfluss auf die Ergebnisse hatten dabei die follikulären Neoplasien, da zytopathologisch nicht zwischen Adenomen und Karzinomen unterschieden werden kann. Von den letztlich 30 nicht erkannten Neoplasien handelte es sich in lediglich 3 Fällen um Karzinome, wobei in einem der Fälle nur nekrotische, teils kalzifizierte Zellen nachweisbar waren, was den Anlass zu einer zweiten Punktion hätte geben sollen. In den anderen beiden Fällen ließ die euploide DNA Verteilung auf einen geographic error schließen. Diese Fälle zeigen noch einmal, wie wichtig die schonungslose Forderung nach einer zweiten Punktion bei unzureichendem Material und die sonographische Kontrolle der genauen Punktionslokalisation sind. Unter diesen Umständen hätten womöglich alle malignen Knoten allein durch die Methode der FNAB erkannt werden können.

Während der Anfertigung dieser Doktorarbeit hat sich auch bei mir das Urteil über die FNAB in der präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten gewandelt: Nach zunächst eher enttäuschenden Ergebnissen in der ersten Auswertung des Probenmaterials haben sich nach genauerer Analyse und nochmaliger Durchsicht der falsch-negativen Präparate die Fehlerquellen der Methode gezeigt, durch deren Vermeidung entscheidend eine Erhöhung der Treffsicherheit erzielt wird.

Eine Gesamttreffsicherheit der FNAB zur Abklärung von Schilddrüsentumoren von über 98 % sollte durch mehr Vertrauen seitens der Kliniker honoriert werden, da in Kombination mit der Schilddrüsenultraschalluntersuchung eine einfache Methode zur kurzfristigen Verlaufskontrolle zur Verfügung steht.

Nachvollziehbare Vorbehalte der Feinnadelaspirationbiopsie können nur dann minimiert werden, wenn die Verantwortlichen, sowohl Punkteure als auch Zytopathologen, selbstkritisch und gewissenhaft die o. g. Empfehlungen beherzigen.

D. h., dass alle Tumorzell-positiven, dringend verdächtigen und zweifelhaften Punktionszytologien einer operativen Therapie zugeführt werden, ebenso alle follikulären

Neoplasien, da eine Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom zytopathologisch nicht sicher möglich ist.

Als Hinweis auf eine follikuläre Neoplasie ist dabei das Merkmal der mikrofollikulären Strukturen zu berücksichtigen.

Häufiger sollte kritisch die Forderung nach einer wiederholten Punktion erfolgen, wenn das vorliegende Material nicht ausreichend und eine sichere Beurteilung nicht möglich ist. Eine gut gemeinte Schonung der Kliniker wirkt sich letztlich negativ auf die Qualität der Methode der FNAB aus.

Die Nutzung der Sonographie zur Steuerung der Punktion sollte selbstverständlich sein, da nicht selten mehrere Knoten der Schilddrüse vorliegen und die alleinige Palpation nicht selten Ungenauigkeiten beinhaltet.

In der Methode der DNA-Zytometrie steht dem Zytopathologen darüber hinaus noch ein diagnostisches Mittel bei unklaren Punktionszytologien zur Verfügung.

Sollten in Zukunft diese Empfehlungen konsequent berücksichtigt werden, bietet die FNAB in der präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten wenig Angriffspunkte zur Kritik. Keine Behandlungsmethode, auch nicht die der operativen Therapie, kann eine hundertprozentige Sicherheit garantieren.

8 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der Schilddrüse zur Diagnostik von Schilddrüsentumoren zu ermitteln. Die Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit wurden zum einen für alle Fälle bestimmt (sowohl mit nur klinischem als auch mit histologischem Follow-up) und zum anderen nur für Fälle mit histologischem Follow-up. Letztere sind im Folgenden in Klammern angegeben.

Anhand retrospektiver Auswertung eines 2135 Punktionen umfassenden Untersuchungsmaterials wurde eine Gesamttreffsicherheit von 95,6 % (62,7 %) erzielt. Durch Einbeziehung der dringend verdächtigen und zweifelhaften zytologischen Diagnosen in die Kategorie der Diagnosen mit Operationsindikation ist dieser Wert auf 96,1 % (66,2 %) steigerbar. Eine zweite Begutachtung der primär falsch-negativen und falsch-positiven Punktionszytologien, mit Beachtung sog. mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal follikulärer Neoplasien sowie einer Zuhilfenahme der DNA-Bildzytometrie führte letztlich zu einer prospektiven Gesamttreffsicherheit der FNAB der Schilddrüse von 98,2 % (84,2 %).

Die Sensitivität der Methode lag nach erster Auswertung bei 19 %, oben beschriebene Hinzunahme diagnostischer Kriterien und Methoden brachte eine Steigerung auf 70,6 %. Der größte Zugewinn gelang dabei durch die Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal einer follikulären Neoplasie und durch die Bewertung der dringend verdächtigen und zweifelhaften Fälle als „positiv“ bzw. Operationsindikation.

Die Spezifität der diagnostischen Methode fällt von ursprünglichen 99,8 % (96,9 %) durch Wertung der dringend verdächtigen und zweifelhaften Punktionszytologien als „positiv“ nur gering auf 99,7 % (95,2 %).

Zur Verbesserung der Treffsicherheit der FNAB der Schilddrüse lassen sich daher folgende Forderungen ableiten:

1. Berücksichtigung des Nachweises mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal einer follikulären Neoplasie, welche einer operativen Therapie bedarf, da eine Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und follikulärem Karzinom allein anhand der Zytomorphologie nicht möglich ist
2. Operation sowohl der zytologisch Tumorzell-positiven, als auch der dringend verdächtigen und zweifelhaften Fälle
3. Schonungslose Forderung von Wiederholungspunktionen bei technisch unzureichendem Material

4. Verwendung der Methode der DNA-Bildzytometrie in zytologisch nicht eindeutigen Fällen

9 Danksagung

Die vorliegende Studie entstand im Rahmen meines Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Begleitet wurde die Arbeit von Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Alfred Böcking vom Institut für Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ihm gilt mein besonderer Dank für die gute und andauernde Unterstützung.

Erwähnen möchte ich weiterhin Frau Dr. med. Natalia Pomjanski, die durch die zweite Durchsicht aller von der histologischen Diagnose abweichenden Punktionszytologien sowie durch nachträgliche Anfertigung DNA-zytometrischer Messungen einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Doktorarbeit geleistet hat.

Unterstützt wurde die Anfertigung der Doktorarbeit durch die Endokrinologen Herrn Prof. Dr. med. L. Tharandt sowie Herrn Dr. med. K. Cissewski, die mir jederzeit Zugang zu den, der Untersuchung zu Grunde liegenden, Patientenakten gewährten und auch bei Rückfragen hilfreich zur Seite standen. Auch Ihnen gilt mein Dank.

Bei Fragen zur formalen Gestaltung der Doktorarbeit stand mir Marcus Müller hilfreich zur Seite.

Das notwendige Korrekturlesen übernahm Herr Michael Klöckner, Geschäftsführer des Landesfilmdienstes NRW.

Für die wirklich großartige Unterstützung möchte ich mich hiermit recht herzlich bei allen Genannten bedanken.

Saskia Albrecht

Wetter (Ruhr), im Oktober 2004

10 Literaturverzeichnis

- AKERMAN, M., TENNVAL, J., BIÖRKLUND, A., MARTENSSON, H., MÖLLER, T.: Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytologica* 1985; 29: 850-855.
- ALTAVILLA, G., PASCALE, M., NENCI, I.: Fine needle aspiration cytology of thyroid gland disease. *Acta Cytologica* 1990; 34: 251-256.
- BAKHOS, R., SELVAGGI, S.M., DEJONG, S., GORDON, D.L., PITALE, S.U., HERRMANN, M., WOJCIK, E.M.: Fine-needle aspiration of the thyroid: Rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 23: 233-237.
- BALOCH, Z.W., HENDREEN, S., GUPTA, P.K., LIVOLSI, V. A., MANDEL, S.J., WEBER, R., FRAKER, D.: Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: Impact on clinical management of thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 25: 231-234.
- BALOCH, Z.W., FLEISHER, S., LIVOLSI, V.A., GUPTA, P.K.: Diagnosis of "Follicular Neoplasm": A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 26: 41-44.
- BALOCH, Z.W., TAM, D., LANGER, J., MANDEL, S., LIVOLSI, V.A., GUPTA, P.K.: Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Role on on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 23: 425-429.
- BERKHOF, M., UNGEHEUER, E.: Die Feinnadelpunktion der Schilddrüse: Wann ist eine Operation indiziert? *Deutsches Ärzteblatt* 1986, 83. Jahrgang, Heft 24, 1787-1790.
- BISI, H., ASATO DE CAMARGO, R.Y., FILHO, A. L.: Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: Review of experience with 1,925 cases. *Diagnostic Cytopathology* 1992; 8: 504-510.
- BÖCKING, A.: DNA measurements when and why? In: Wied, G. L., Keebler, C. M., Rosenthal, D. L., Schenk, U. (eds): *Compendium on quality assurance, proficiency testing and workload limitations in clinical cytology*. *Tutorials of Cytology*, Chicago, Illinois, USA 1995; 170-188.
- BOON, M. E., LÖWHAGEN, T., WILLEMS, J. S.: Planimetric studies on fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Cytologica* 1980; 24: 145-148.

- BOON, M. E., LÖWHAGEN, T., CARDOSO, P. L., BLONK, D. I., KURVER, P. J. H., BAAK, J. P. A.: Computation of preoperative diagnosis probability for follicular adenoma and carcinoma of the thyroid on aspiration smears. *Analytical and Quantitative Cytology* 1982; 4: 1-5.
- BURCH, H. B., BURMAN, K. D., REED, H. L., BUCKNER, L., RABER, T., OWNBEY, J. L.: Fine needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytologica* 1996; 40: 1176-1183.
- CARPI, A., FERRARI, E., SAGRIPANTI, A., NICOLINI, A., DI COSCIO, G.: Needle aspiration techniques in preoperativ selection of patients with thyroid nodules: A long term study. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 14, No 5 (May), 1996; 001-007.
- CARUSO, D., MAZZAFERRI, E. L.: Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodule. *Endocrinologist* 1991; 1: 194-202.
- CRAMER, H.: Fine-needle aspiration cytology of the Thyroid. An appraisal. *Cancer*; 90: 325-329.
- CUSICK, E. L., MACINTOSH, C. A., KRUKOWSKI, Z. H., WILLIAMS, V. M. M., EVEN, S. W. B., MATHESON, N.A.: Management of thyroid swellings: A propsectiv six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990; 301: 318-321.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V. 2004: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004 - Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; Kapitel B3: Maligne Schilddrüsentumoren; München, Bern, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag. (Internet: <http://www.krebsgesellschaft.de/UploadTemp/DLc7nyKx.pdf>)
- DROESE, M.: Punktionszytologie der Schilddrüse. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer 1995.
- FULCINITI, F., BENINCASA, G., VETRANI, A., PALOMBINI, L.: Follicular variant of papillary carcinoma: Cytologic findings on FNAB samples – Experience with 16 cases. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 25: 86-93.
- GIARD, R. W. M., HERMANS, J.: Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma. An audit using a national pathology database. *Cancer* 2000; 90: 330-334.
- GOELLNER, E., GHARIB, H., GRANT, C. S., JHONSON, D. A.: Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986, *Acta Cytologica* 1987; 31: 587-590.

- HAMPEL, R., KÜHLBERG, T., KLEIN, K., JERICHOW, J. U., PICHMANN, E. G., CLAUSEN, V., SCHMIDT, I.: Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen. *Medizinische Klinik* 1995; 90: 342-349.
- HAWKINS, F., BELLIDO, D., BERNAL, C., RIGOPOULOU, D., VALDEPENAS, M. P. R., LAZARO, E., PEREZ-BARIUS, A., DE AUGUSTIN, P.: Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid diseases. *Cancer* 1987; 59: 1206-1209.
- HEDINGER, C., WILLIAMS, E. D., SOBIN, L. H.: Histological typing of thyroid tumors. Second edition published by WHO in the International Histological Classification of Tumours series. Berlin: Springer 1988.
- HÖRMANN, R.: *Schilddrüsenkrankheiten*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag 1998.
- JOENSUU, H., KLEMI, P., EEROLA, E.: DNA aneuploidy in follicular adenomas of the thyroid gland. *Am J Pathol* 1986; 125: 373-376.
- KAMAL, M. M., ARJUNE, D. G., KULKARNI, H. R.: Comparativ study of fine needle aspiration and fine needle capillary sampling of thyroid lesions. *Acta Cytologica* 2002; 46: 30-34.
- KINI, S. R., MILLER J. M., HAMBURGER, J. I., SMITH, M. J.: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytologica* 1980; 511-521.
- KLEMI, P. J., JOENSUU, H., NYLAMO, E.: Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Acta Cytologica* 1991; 35: 434-438.
- LANG, W., GEOGII, G., STRAUCH, G., KIENZLE, E.: The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virchows Arch A (Path. Anat. and Histol.)* 1980; 385: 125-141.
- LENGFELDER, E., DEMIDTSCHIK, E., DEMIDTSCHIK, J., RABES, H., SIDOROW, P., KNESEWITSCH, P., FRENZEL, CH.: 14 Jahre nach Tschernobyl: Schilddrüsenkrebs nimmt zu. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 2000; Nr.16
- LÖWHAGEN, T., SPRENGER, E.: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smears. *Acta Cytologica* 1974; 18: 192-197.
- LOGANI, S., GUPTA, P. K., LIVOLSI, V. A., MANDEL, S., BALOCH, Z. W.: Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary carcinoma: Follow up and management. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 23: 380-385.

- MANDREKER, S. R. S., NADKARNI, N. S., PINTO, R. G. W., MENEZES, S.: Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytologica* 1995; 39: 898-904.
- MENG, W.: *Schilddrüsenerkrankungen*. 4. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2002.
- MERCHANT, W. J., THOMAS, S. M., COPPEN, M. J., PRENTICE, M. G.: The role of fine needle aspiration cytology in a District General Hospital setting. *Cytopathology* 1995; 6: 409-418.
- MILLER, J. M., KINI, S. R., HAMBURGER, J. I.: The diagnosis of malignant follicular neoplasm of the thyroid by needle biopsy. *Cancer* 1985; 55: 2812-2817.
- NADJARI, B., MOTHERBY, H., POOSCHKE, T., POOSCHKE, S., GABBERT, H. E., SIMON, D., RÖHER, H.-D., FELDKAMP, J., THARANDT, L., BÖCKING, A.: DNA Aneuploidy as a specific marker of neoplastic cells in FNAB of the thyroid. *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 1999; 21: 481-488.
- NAIR, M., KAPILA, K., KARAK, A. K., VERMA, K.: Papillary carcinoma of the thyroid and its variants: A cytohistological correlation. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 24: 167-173.
- OERTEL, Y. C., BURMAN, K., BOYLE, L., RINGEL, M., WARTOFSKI, L., SHMOOKLER, B., YEGANEH, F., VAN NOSTRAND, D.: Integrating fine-needle aspiration into a daily practice involving thyroid disorders: The Washington Hospital Center approach. *Diagnostic Cytopathology* 2002; 27: 120-122.
- OKAMOTO, T., YAMASHITA, T., HARASAWA, A., KANAMURO, T., AIBA, M., KAWAKAMI, M., ITO, Y., MURAKAMI, M., FUJIMOTO, Y., OBARA, T.: Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: Physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. *Endocrine Journal* 1994; 41: 243-247.
- OSTROWSKI, M. L., BROWN, R. W., WHEELER, T. M.: Leu-7 immunoreactivity in cytologic specimens of thyroid lesions, with emphasis on follicular neoplasm. *Diagnostic Cytopathologie* 1995; 12: 297-302.
- RAVETTO, C., COLOMBO, L., DOTTORINI, M. E.: Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 357- 363.

- RENSHAW, A. A.: How closely do thyroid fine-needle aspirates need to be screened? *Diagnostic Cytopathology* 2002; 27: 259-260.
- RIEDE, U. N., SCHAEFER, H. E.: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Auflg.- aktualisierter Nachdruck. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 1999: 992-1005.
- ROSA LA, G. L., CAVALLARI, V., GIUFFRIDA, D., SCIMONE, S., PORTA LA, G. A., MARIORANA, M. C., MARIORANA, A., BELFIORE, A.: The morphometric analysis of cell nuclei from fine needle aspiration of thyroid follicular lesions does not improve the diagnostic accuracy of traditional cytologic examination. *J. Endocrinol. Invest.* 1990; 13: 701-707.
- SARLIS, N. J., GOURGIOTIS, L., FILIE, A. C.: Missclassification of Cytologic diagnosis in patients with follicular lesions or follicular neoplasm of the thyroid gland. Implications for patient care and clinical research. *Cancer* 2002; 96: 323-324.
- SCHLUMBERGER, M. J.: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 297-306.
- SHEPPARD, M. C., FRANKLYN, J. A.: Management of the single thyroid nodule. *Clin. Endocrin* 1992; 37: 398-401.
- SHECHTMAN, L., KOREN, R., HOROWITZ, A., SHECHTMAN, I., HALPERN, M., GAL, R.: Diagnostic value of AgNOR staining in thyroid cytology. *Analyt. Quant. Cytol. Histol* 1998; 20: 187-191.
- SÖDERSTRÖM, N.: Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144: 237-244.
- SOLOMON, A., GUPTA, P. K., LIVOLSI, V. A., BALOCH, Z. W.: Distinguishing tall cell variant of papillary thyroid carcinoma from usual variant of papillary thyroid carcinoma in cytologic specimens. *Diagnostic Cytopathology* 2002; 27: 143-148.
- SOLYMOSI, T., TOTH, G. L., BODO, M.: Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid. Impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *Acta Cytologica* 2001; 45: 669-674.
- SPIEGEL, W., BAUMAN, K., REINERS, CHR., BÖRNER, W., MÜLLER, H.-A.: Die Operationsindikation szintigraphisch kalter Strumaknoten in Abhängigkeit von klinischen, szintigraphischen, sonographischen und zytologischen Befund. *Dtsch. med. Wschr.* 1986; 111: 173-176.

- THE PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARD OF PRACTICE: Guidelines for the examination of fine needle aspiration specimen from thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology* 1996; 15: 84-89.
- TSOU, P.-L., HSIAO, Y.-L., CHANG, T.-C.: Multinucleated giant cells in fine needle aspirates. Can they help differentiate papillary thyroid cancer from benign nodular goiter? *Acta Cytologica* 2002; 46: 823-827.
- YANG, G. C. H., LIEBESKIND, D., MESSINA, A. V.: Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasm on fine-needle aspiration of the thyroid? *Cancer* 2003; 99: 69-74.
- ZHANG, Y., FRASER, J.L., WANG, H.H.: Morphologic predictors of papillary carcinoma on fine-needle aspiration of thyroid with ThinPrep preparations. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 24: 378-383.
- ZEPPA, P., BENINCASA, G., LUCARIELLO, A., PALOMBINI, L.: Association of different pathologic processes of the thyroid gland in fine needle aspiration samples. *Acta Cytologica* 2001; 45: 347-352.

11 Anhang

Abdruck in dieser Reihenfolge:

- Ergebnisse der statistischen Auswertung (vgl. Kapitel 6.2)
- Zellbilder der vermeintlich „falsch-positiven“ Punktionszytologien (vgl. Kapitel 6.1)
- Zellbilder papillärer Karzinome, follikulärer Neoplasien (inkl. mikrofollikulärer Strukturen) und medullärer Karzinome (vgl. Kapitel 5.5)
- Erhebungsformular Microsoft-Access

Ergebnisse der statistischen Auswertung (vgl. Kapitel 6.2)

Abdruck in dieser Reihenfolge:

- Sensitivität (Tab. A1-A12)
- Treffsicherheit
- Positiver Vorhersagewert
- Negativer Vorhersagewert
- Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit (zusammengefasst in Tab. A13)

Sensitivität

Tab. A1: Auswertung nur „Tumorzell-positiver“ Fälle als positiv bzgl. einer Neoplasie

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 19
falsch-negativ 81	falsch-positiv 4

Es ergibt sich somit eine Sensitivität von $19 / (81+19) = \underline{19\%}$

Tab. A1*: Auswertung wie unter Tab. A1, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 21
falsch-negativ 81	falsch-positiv 2

Sensitivität: $21 / (81+21) = \underline{20,6\%}$

Tab. A2: Auswertung „Tumorzell-positiver“ und „dringend verdächtiger“ Fälle als positiv bzgl. einer Neoplasie

„Tumorzell-negativ“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 25
falsch-negativ 75	falsch-positiv 5

Die Sensitivität beträgt nun $25 / (75+25) = \underline{25\%}$

Tab. A2*: Auswertung wie unter Tab. A2, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 27
falsch-negativ 75	falsch-positiv 3

Sensitivität: $27 / (75+27) = \underline{26,5\%}$

Tab. A3: Auswertung „Tumorzell-positiver“, „dringend verdächtiger“ und „zweifelhafter“ Fälle als positiv bzgl. einer Neoplasie

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 31
falsch-negativ 69	falsch-positiv 8

Hierdurch kann die Sensitivität auf $31 / (69+31) = \underline{31\%}$ gesteigert werden.

Tab. A3*: Auswertung wie unter Tab. A3, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 33
falsch-negativ 69	falsch-positiv 6

Sensitivität: $33 / (69+33) = \underline{32,4\%}$

Tab. A4: Auswertung (vgl. Tab. A1), jedoch nach 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 49
falsch-negativ 51	falsch-positiv 4

Sensitivität: $49 / (51+49) = \underline{49\%}$

Tab. A4*: Auswertung wie unter Tab. A4, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 51
falsch-negativ 51	falsch-positiv 2

Sensitivität: $51 / (51+51) = \underline{50\%}$

Tab. A5: Auswertung (vgl. Tab. A2), jedoch nach 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 55
falsch-negativ 45	falsch-positiv 5

Sensitivität: $55 / (45+55) = \underline{55\%}$

Tab. A5*: Auswertung wie unter Tab. A5, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 57
falsch-negativ 45	falsch-positiv 3

Sensitivität: $57 / (45+57) = \underline{55,9\%}$

Tab. A6: Auswertung (vgl. Tab. A3), jedoch nach 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 61
falsch-negativ 39	falsch-positiv 8

Sensitivität: $61 / (39+61) = \underline{61\%}$

Tab. A6*: Auswertung wie unter Tab. A6, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 63
falsch-negativ 39	falsch-positiv 6

Sensitivität: $63 / (39+63) = \underline{61,8\%}$

Tab. A7: Auswertung (vgl. Tab. A1), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 29
falsch-negativ 71	falsch-positiv 4

Sensitivität: $29 / (71+29) = \underline{29\%}$

Tab. A7*: Auswertung wie unter Tab. A7, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 31
falsch-negativ 71	falsch-positiv 2

Sensitivität: $31 / (71+31) = \underline{30,4\%}$

Tab. A8: Auswertung (vgl. Tab. A2), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 35
falsch-negativ 65	falsch-positiv 5

Sensitivität: $35 / (65+35) = \underline{35\%}$

Tab. A8*: Auswertung wie unter Tab. A8, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 37
falsch-negativ 65	falsch-positiv 3

Sensitivität: $37 / (65+37) = \underline{36,3\%}$

Tab. A9: Auswertung (vgl. Tab A3), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 41
falsch-negativ 59	falsch-positiv 8

Sensitivität: $41 / (59+41) = 41 \%$

Tab. A9*: Auswertung wie unter Tab. A9, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 43
falsch-negativ 59	falsch-positiv 6

Sensitivität: $43 / (59+43) = 42,2 \%$

Tab. A10: Auswertung (vgl. Tab. A1), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie + 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 58
falsch-negativ 42	falsch-positiv 4

Sensitivität: $58 / (42+58) = 58 \%$

Tab. A10*: Auswertung wie unter Tab. A10, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“
richtig-negativ 1848	richtig-positiv 60
falsch-negativ 42	falsch-positiv 2

Sensitivität: $60 / (42+60) = 58,8 \%$

Tab. A11: Auswertung (vgl. Tab. A2), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie + 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 64
falsch-negativ 36	falsch-positiv 5

Sensitivität: $64 / (36+64) = \underline{64\%}$

Tab. A11*: Auswertung wie unter Tab. A11, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ „zweifelhaft“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“
richtig-negativ 1847	richtig-positiv 66
falsch-negativ 36	falsch-positiv 3

Sensitivität: $66 / (36+66) = \underline{64,7\%}$

Tab. A12: Auswertung (vgl. Tab. A3), mit zusätzlicher DNA-Zytometrie + 2. Durchsicht

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 70
falsch-negativ 30	falsch-positiv 8

Sensitivität: $70 / (30+70) = \underline{70\%}$

Tab. A12*: Auswertung wie unter Tab. A12, unter der Annahme, dass nur 2 falsch-positive Zytologien vorlagen

„Tumorzell-negativ“	„Tumorzell-positiv“ „dringender Verdacht“ „zweifelhaft“
richtig-negativ 1844	richtig-positiv 72
falsch-negativ 30	falsch-positiv 6

Sensitivität: $72 / (30+72) = \underline{70,6\%}$

Treffsicherheit

Die Berechnungen beziehen sich auf die Tabellen A1-A12.

- (richtig-negativ + richtig-positiv) / alle Punktionszytologien

1. $(1848 + 19) / 1952 = 95,6 \%$
2. $(1847 + 25) / 1952 = 95,9 \%$
3. $(1844 + 31) / 1952 = 96,1 \%$
4. $(1848 + 49) / 1952 = 97,2 \%$
5. $(1847 + 55) / 1952 = 97,4 \%$
6. $(1844 + 61) / 1952 = 97,6 \%$
7. $(1848 + 29) / 1952 = 96,2 \%$
8. $(1847 + 35) / 1952 = 96,4 \%$
9. $(1844 + 41) / 1952 = 96,6 \%$
10. $(1848 + 58) / 1952 = 97,7 \%$
11. $(1847 + 64) / 1952 = 97,9 \%$
12. $(1844 + 70) / 1952 = 98,1 \%$

und nach Abzug der nur durch klinisches Follow-up bestätigten „Tumorzell-negativen“ Fälle; in Tab. A13 finden sich diese Werte in Klammern wieder

1. $(124 + 19) / 228 = 62,7 \%$
2. $(123 + 25) / 228 = 64,9 \%$
3. $(120 + 31) / 228 = 66,2 \%$
4. $(124 + 49) / 228 = 75,9 \%$
5. $(123 + 55) / 228 = 78,1 \%$
6. $(120 + 61) / 228 = 79,4 \%$
7. $(124 + 29) / 228 = 67,1 \%$
8. $(123 + 35) / 228 = 69,3 \%$
9. $(120 + 41) / 228 = 70,6 \%$
10. $(124 + 58) / 228 = 79,8 \%$
11. $(123 + 64) / 228 = 82,0 \%$
12. $(120 + 70) / 228 = 83,3 \%$

Unter der Annahme, dass nur 2 Punktionszytologien nach nochmaliger Durchsicht sich als falsch-positiv herausstellten, ergeben sich folgende Werte der Gesamttreffer Sicherheit, welche in Tab. A13 in der mit * versehenen Zeile angegeben sind (die in die Berechnung eingehenden Werte finden sich in den Tabellen A1*- A12*)

1. $(1848 + 21) / 1952 = 95,7 \%$
2. $(1847 + 27) / 1952 = 96,0 \%$
3. $(1844 + 33) / 1952 = 96,2 \%$
4. $(1848 + 51) / 1952 = 97,3 \%$
5. $(1847 + 57) / 1952 = 97,5 \%$
6. $(1844 + 63) / 1952 = 97,7 \%$
7. $(1848 + 31) / 1952 = 96,3 \%$
8. $(1847 + 37) / 1952 = 96,5 \%$
9. $(1844 + 43) / 1952 = 96,7 \%$
10. $(1848 + 60) / 1952 = 97,7 \%$
11. $(1847 + 66) / 1952 = 98,0 \%$
12. $(1844 + 72) / 1952 = 98,2 \%$

Werden nun wiederum nur die Fälle mit histologischem Follow-up ausgewertet, erzielt man folgende Gesamttreffer Sicherheiten (vorausgesetzt wird ebenfalls, dass nur zwei falsch-positive Punktionszytologien vorlagen; die Werte finden sich in Tab. A13 in der mit * versehenen Zeile in Klammern)

1. $(124 + 21) / 228 = 63,6 \%$
2. $(123 + 27) / 228 = 65,8 \%$
3. $(120 + 33) / 228 = 67,1 \%$
4. $(124 + 51) / 228 = 76,8 \%$
5. $(123 + 57) / 228 = 78,9 \%$
6. $(120 + 63) / 228 = 80,3 \%$
7. $(124 + 31) / 228 = 68,0 \%$
8. $(123 + 37) / 228 = 70,2 \%$
9. $(120 + 43) / 228 = 71,5 \%$
10. $(124 + 60) / 228 = 80,7 \%$
11. $(123 + 66) / 228 = 82,9 \%$
12. $(120 + 72) / 228 = 84,2 \%$

Positiver Vorhersagewert

Gemäß den Tabellen A1-A12 ergeben sich somit 12 verschiedene Berechnungen.

- richtig-positiv / (richtig-positiv + falsch-positiv)

1. $19 / (19 + 4) = 82,6 \%$

2. $25 / (25 + 5) = 83,3 \%$

3. $31 / (31 + 8) = 79,5 \%$

4. $49 / (49 + 4) = 92,5 \%$

5. $55 / (55 + 5) = 91,7 \%$

6. $61 / (61 + 8) = 88,4 \%$

7. $29 / (29 + 4) = 87,9 \%$

8. $35 / (35 + 5) = 87,5 \%$

9. $41 / (41 + 8) = 83,7 \%$

10. $58 / (58 + 4) = 93,5 \%$

11. $64 / (64 + 5) = 92,8 \%$

12. $70 / (70 + 8) = 89,7 \%$

Unter der Annahme, dass nur zwei falsch-positive Punktionszytologien vorlagen (vgl. Tab. A1*- A12*), ergeben sich folgende Werte:

1. $21 / (21 + 2) = 91,3 \%$

2. $27 / (27 + 3) = 90,0 \%$

3. $33 / (33 + 6) = 84,6 \%$

4. $51 / (51 + 2) = 96,2 \%$

5. $57 / (57 + 3) = 95,0 \%$

6. $63 / (63 + 6) = 91,3 \%$

7. $31 / (31 + 2) = 93,9 \%$

8. $37 / (37 + 3) = 92,5 \%$

9. $43 / (43 + 6) = 87,8 \%$

10. $60 / (60 + 2) = 96,8 \%$

11. $66 / (66 + 3) = 95,7 \%$

12. $72 / (72 + 6) = 92,3 \%$

Negativer Vorhersagewert

In Anlehnung an die Tabellen A1-A12 ergeben sich folgende Werte:

- richtig-negativ / (richtig-negativ + falsch-negativ)

1. $1848 / (1848 + 81) = 95,8 \%$

2. $1847 / (1847 + 75) = 96,1 \%$

3. $1844 / (1844 + 69) = 96,3 \%$

4. $1848 / (1848 + 51) = 97,3 \%$

5. $1847 / (1847 + 45) = 97,6 \%$

6. $1844 / (1844 + 39) = 97,9 \%$

7. $1848 / (1848 + 71) = 96,3 \%$

8. $1847 / (1847 + 65) = 96,6 \%$

9. $1844 / (1844 + 59) = 96,9 \%$

10. $1848 / (1848 + 42) = 97,8 \%$

11. $1847 / (1847 + 36) = 98,1 \%$

12. $1844 / (1844 + 30) = 98,4 \%$

Bei Berücksichtigung nur der histologisch gesicherten Fälle ergeben sich diese Werte:

1. $124 / (124 + 81) = 60,5 \%$

2. $123 / (123 + 75) = 62,1 \%$

3. $120 / (120 + 69) = 63,5 \%$

4. $124 / (124 + 51) = 70,9 \%$

5. $123 / (123 + 45) = 73,2 \%$

6. $120 / (120 + 39) = 75,5 \%$

7. $124 / (124 + 71) = 63,6 \%$

8. $123 / (123 + 65) = 65,4 \%$

9. $120 / (120 + 59) = 67,0 \%$

10. $124 / (124 + 42) = 74,7 \%$

11. $123 / (123 + 36) = 77,4 \%$

12. $120 / (120 + 30) = 80,0 \%$

Fälle nur mit histologischem Follow-up, die Zeilen mit * beziehen sich auf die Annahme, dass nur 2 falsch-positive Fälle vorlagen (Angaben in %)

Als positiv bzgl. einer Neoplasie gewertete Punktionszytologien	Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit	nach 1. Durchsicht	nach 2. Durchsicht	nach nachträglicher DNA-Zytometrie	nach 2. Durchsicht + DNA-Zytometrie
1. „Tumorzell-positiv“	Sensitivität	19 *20,6	49 *50	29 *30,4	58 *58,8
	Spezifität	99,8 (96,9) *99,9 (98,4)			
	Positiver Prädiktionswert	82,6 *91,3	92,5 *96,2	87,9 *93,9	93,5 *96,8
	Negativer Prädiktionswert	95,8 (60,5)	97,3 (70,9)	96,3 (63,6)	97,8 (74,7)
	Gesamttreffsicherheit	95,6 (62,7) *95,7 (63,6)	97,2 (75,9) *97,3 (76,8)	96,2 (67,1) *96,3 (68,0)	97,7 (79,8) *97,7 (80,7)
2. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“	Sensitivität	25 *26,5	55 *55,9	35 *36,3	64 *64,7
	Spezifität	99,7 (96,1) *99,8 (97,6)			
	Positiver Prädiktionswert	83,3 *90	91,7 *95	87,5 *92,5	92,8 *95,7
	Negativer Prädiktionswert	96,1 (62,1)	97,6 (73,2)	96,6 (65,4)	98,1 (77,4)
	Gesamttreffsicherheit	95,9 (64,9) *96,0 (65,8)	97,4 (78,1) *97,5 (78,9)	96,4 (69,3) *96,5 (70,2)	97,9 (82,0) *98,0 (82,9)
3. „Tumorzell-positiv“ + „dringend verdächtig“ + „zweifelhaft“	Sensitivität	31 *32,4	61 *61,8	41 *42,2	70 *70,6
	Spezifität	99,6 (93,8) *99,7 (95,2)			
	Positiver Prädiktionswert	79,5 *84,6	88,4 *91,3	83,7 *87,8	89,7 *92,3
	Negativer Prädiktionswert	96,3 (63,5)	97,9 (75,5)	96,9 (67,0)	98,4 (80,0)
	Gesamttreffsicherheit	96,1 (66,2) *96,2 (67,1)	97,6 (79,4) *97,7 (80,3)	96,6 (70,6) *96,7 (71,5)	98,1 (83,3) *98,2 (84,2)

Zellbilder der vermeintlich „falsch-positiven“ Punktionszytologien (vgl. Kapitel 6.1)

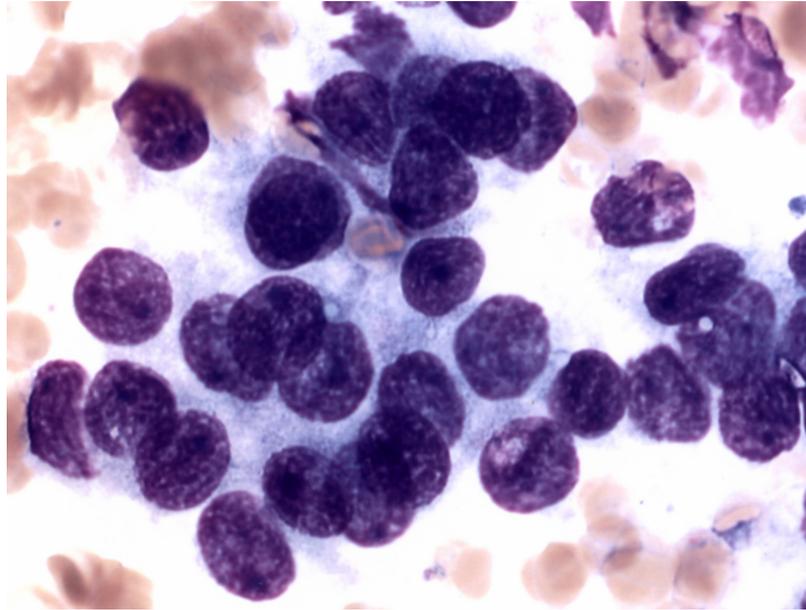


Abb. A1: Fall 1: zytologisch papilläres Karzinom, hier dachziegelartige Anordnung der Zellkerne (630fache Vergrößerung)

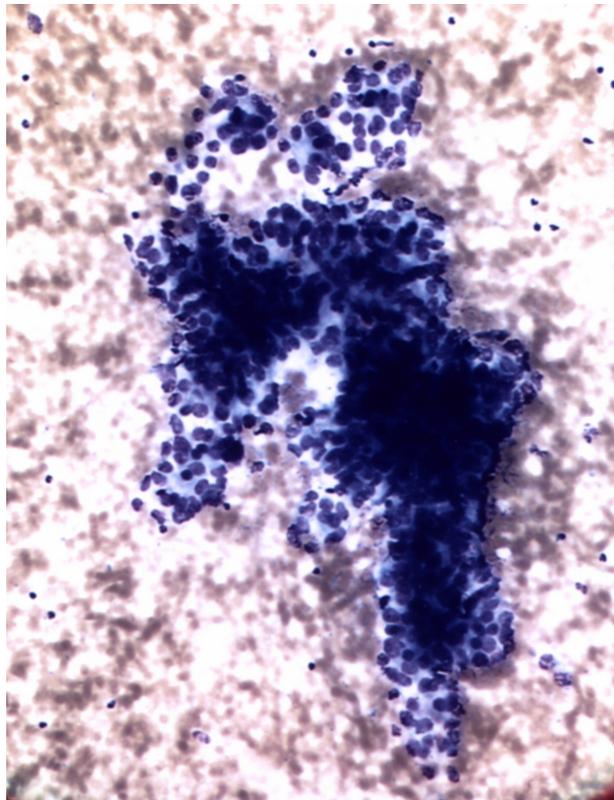


Abb. A2: Fall 1: zytologische Diagnose s.o., hier typisches papilläres Wachstumsmuster (200fache Vergrößerung)

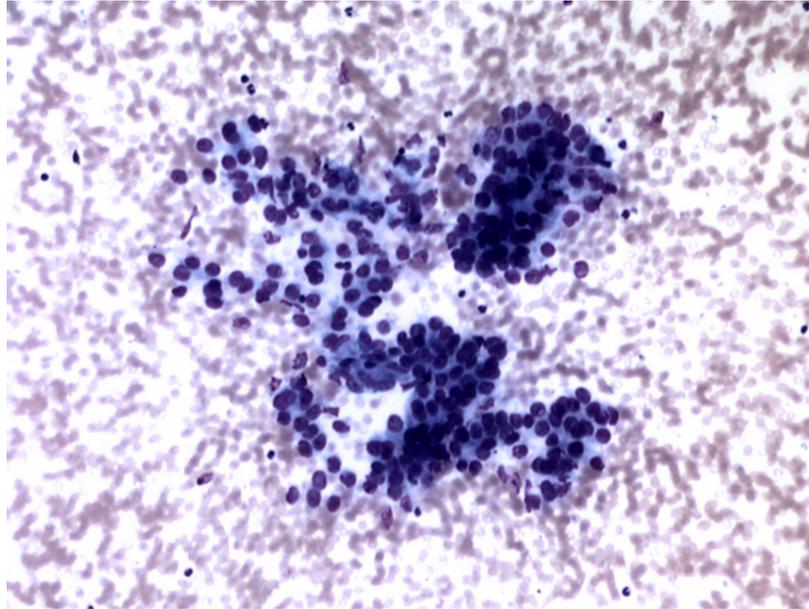


Abb. A3: Fall 1: zytologische Diagnose s. o., auch hier papilläre Zellanordnung, Kernpolymorphie (200fache Vergrößerung)

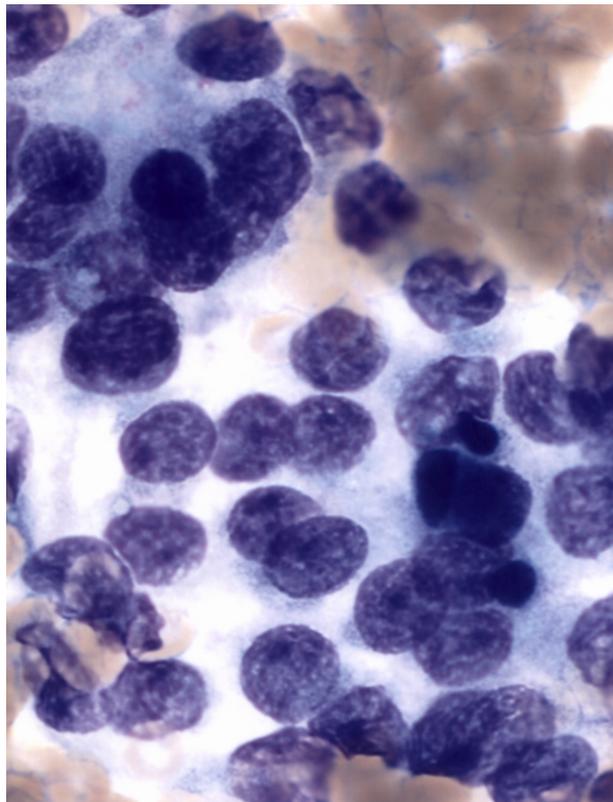


Abb. A4: Fall 1: zytologische Diagnose s. o., dachziegelartige Überlappung der Zellkerne (630fache Vergrößerung)

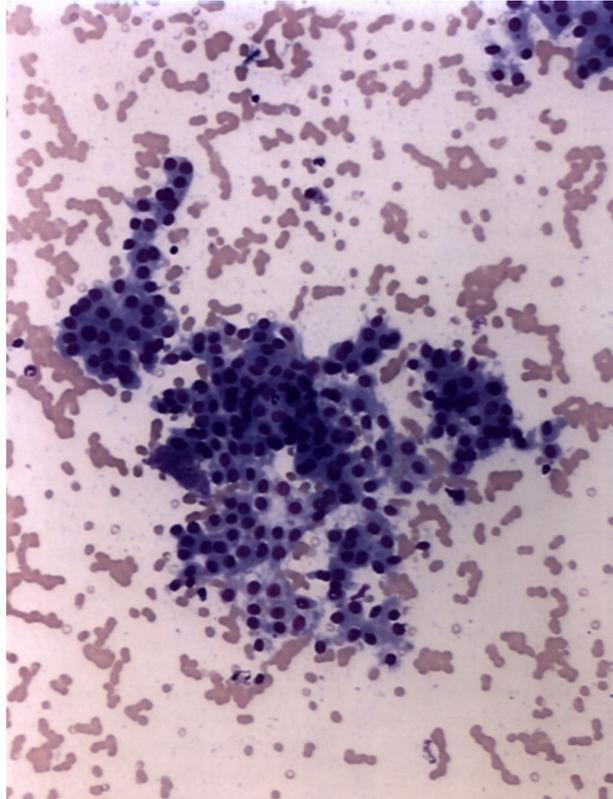


Abb. A5: Fall 2: zytologische Diagnose: papilläres Karzinom, hier papilläre Lagerung und z. T. pallisadenartige Zellanordnung (200fache Vergrößerung)

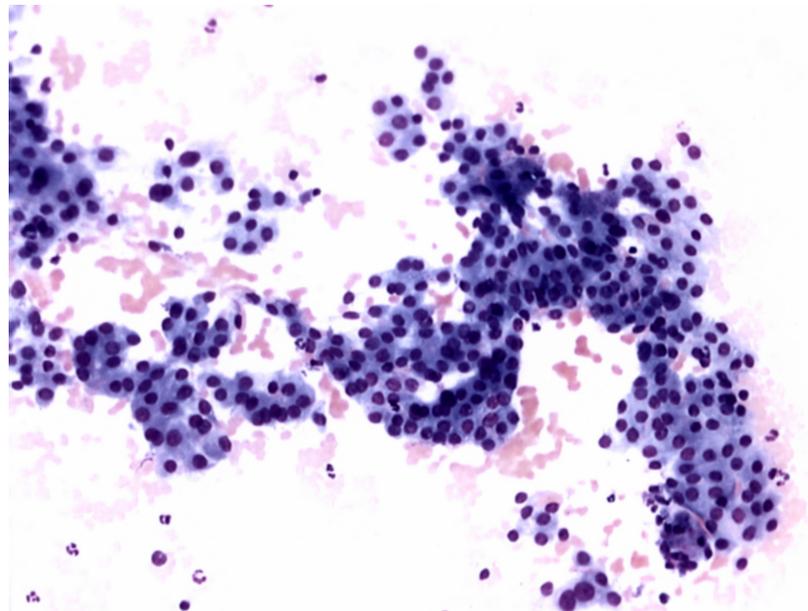


Abb. A6: Fall 2: zytologische Diagnose s. o.; dichtes, blaues Zytoplasma, papilläre Lagerung der Zellen (200fache Vergrößerung)

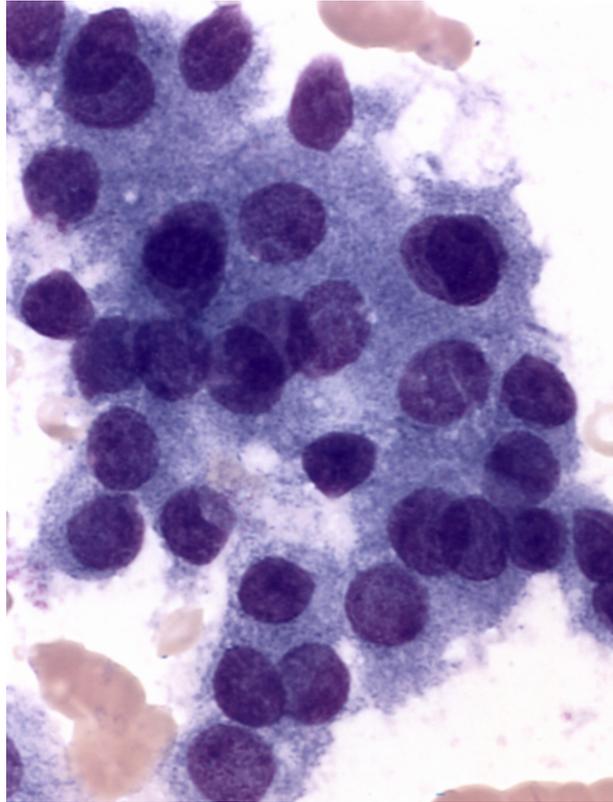


Abb. A7: Fall 2: zytologische Diagnose s. o.; dichtes, blaues Zytoplasma, dachziegelartig sich überlappende Zellkerne (630fache Vergrößerung)

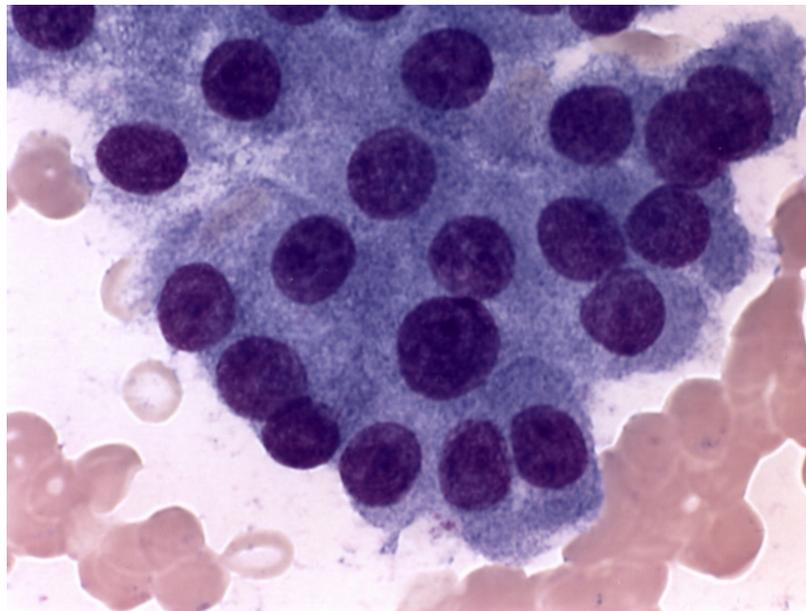


Abb. A8: Fall 2: zytologische Diagnose s. o., dichtes, blaues Zytoplasma, hier pallisadenartige Reihung der Zellen zu erkennen (630fache Vergrößerung)

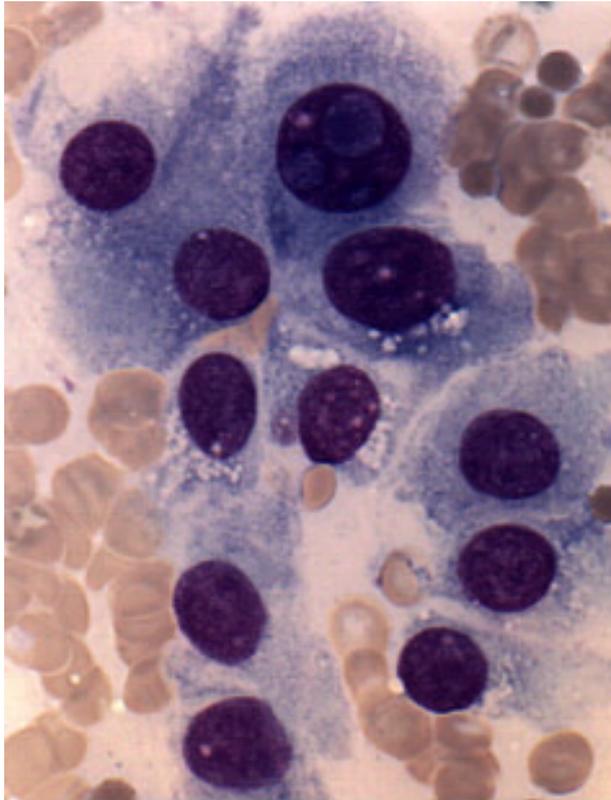
Zellbilder papillärer Karzinome (vgl. Kapitel 5.5)

Abb. A9: Papilläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

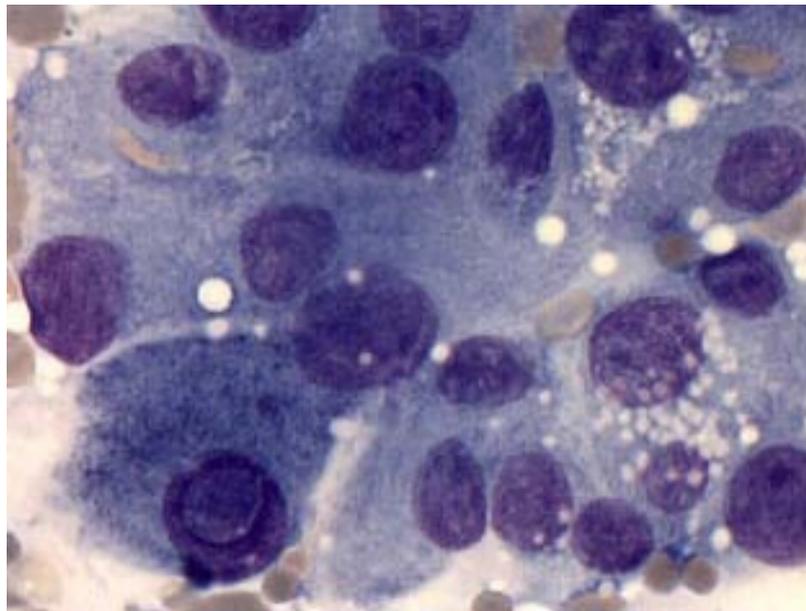


Abb. A10: Papilläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

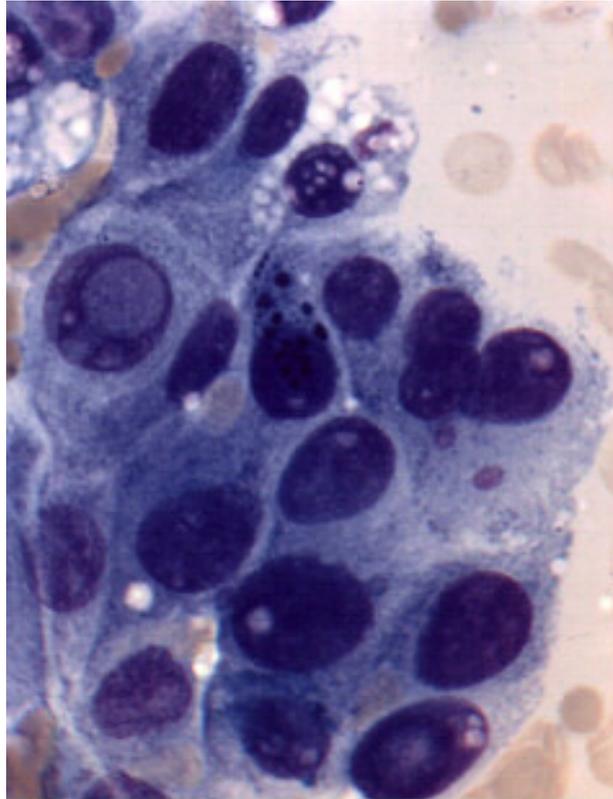


Abb. A11: Papilläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

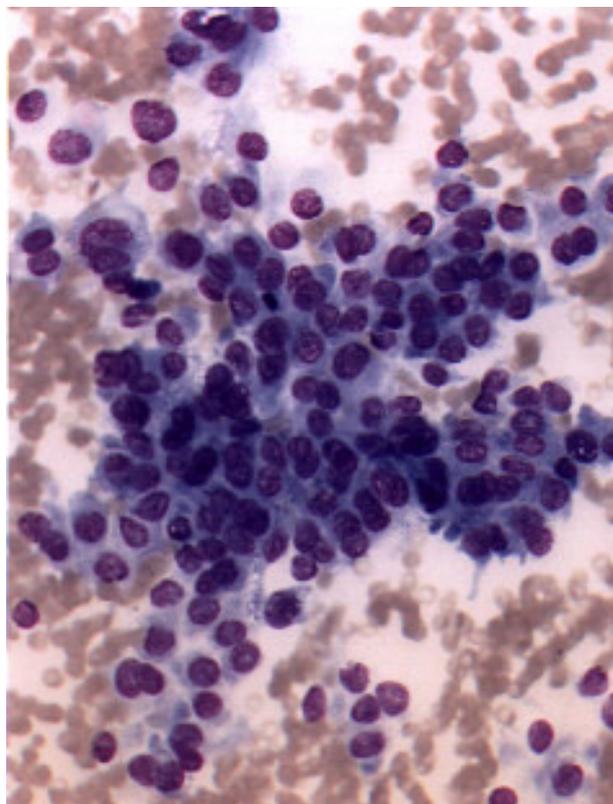


Abb. A12: Papilläres Schilddrüsenkarzinom (200fache Vergrößerung)

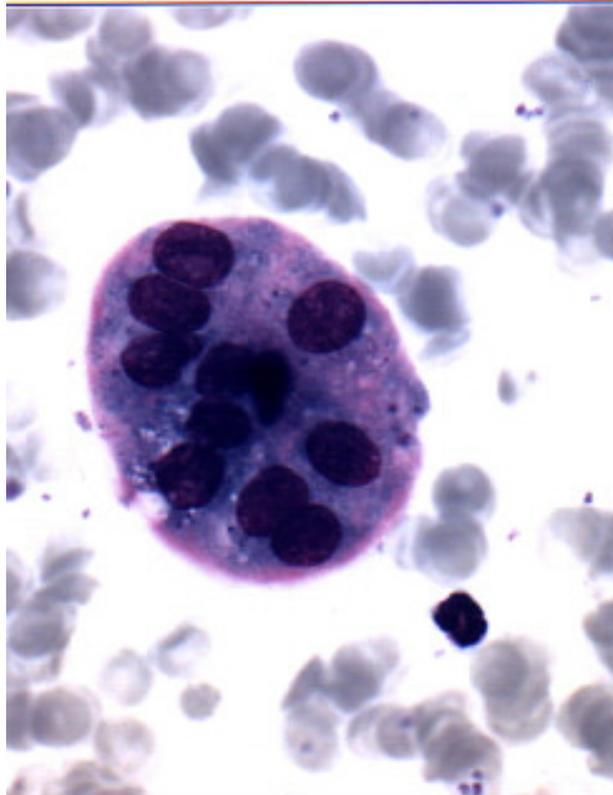


Abb. A13: Follikuläre Neoplasie, Mikrofollikel (630fache Vergrößerung)

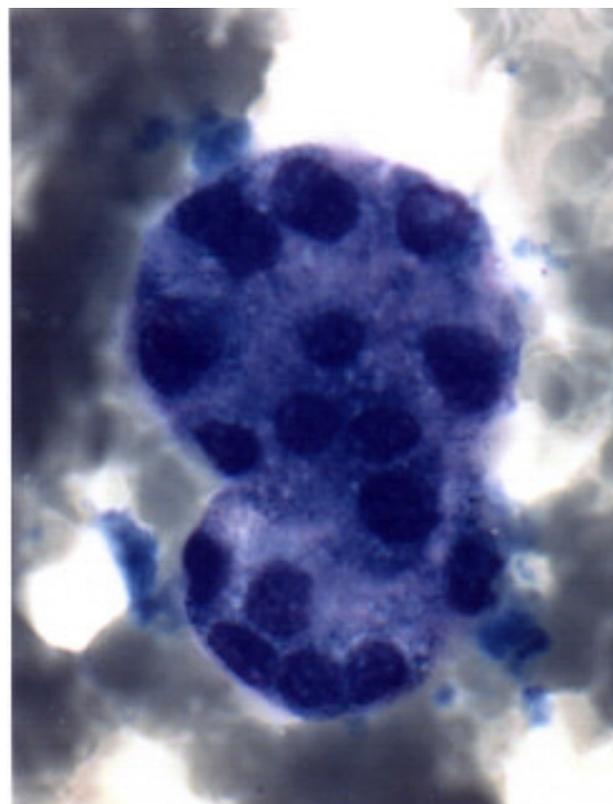


Abb. A14: Follikuläre Neoplasie (630fache Vergrößerung)

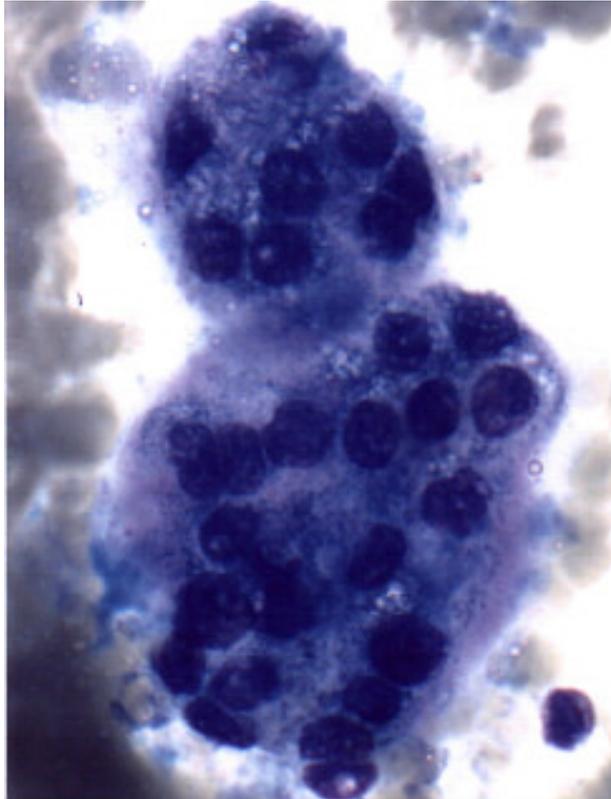


Abb. A15: Follikuläre Neoplasie (630fache Vergrößerung)

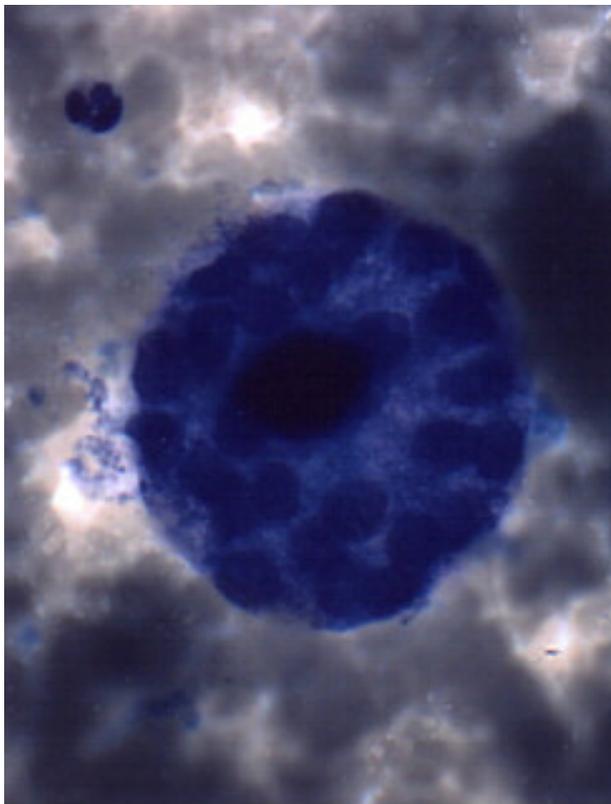


Abb. A16: Follikuläre Neoplasie, Mikrofollikel (630fache Vergrößerung)

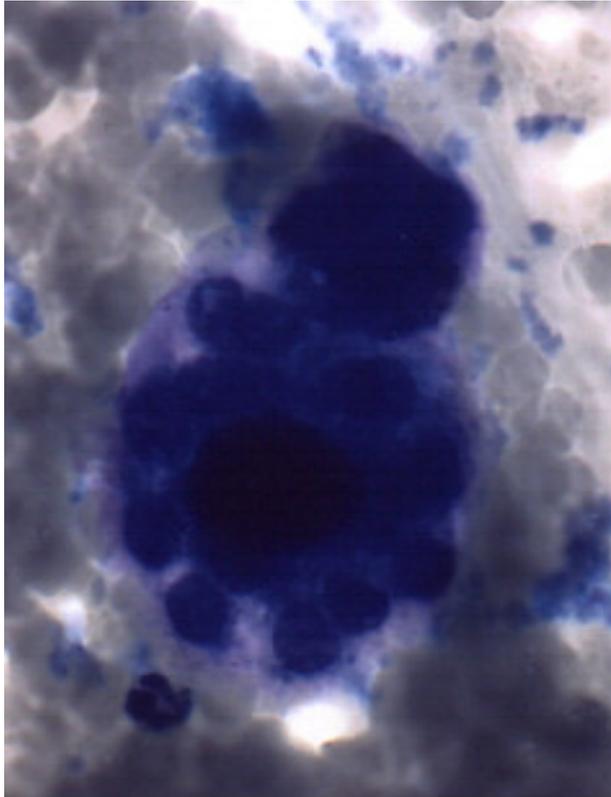


Abb. A17: Follikuläre Neoplasie, Mikrofollikel (630fache Vergrößerung)

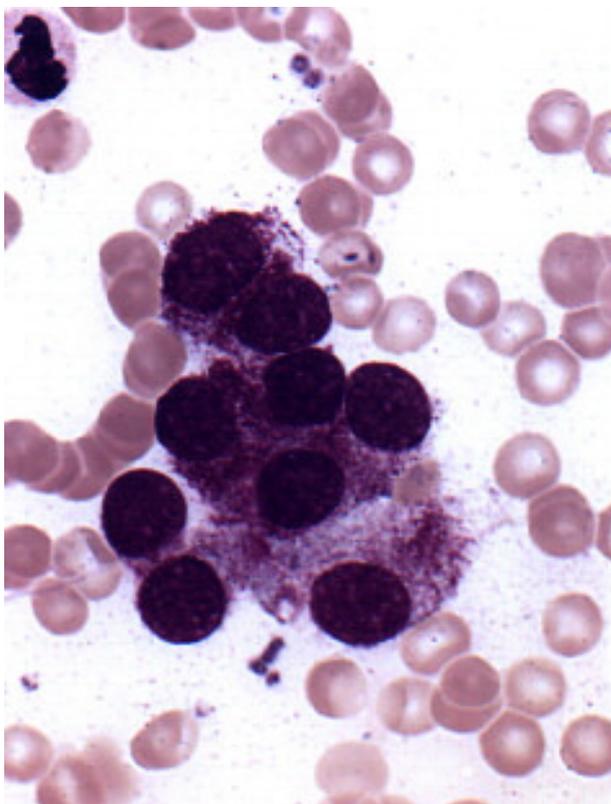


Abb. A18: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

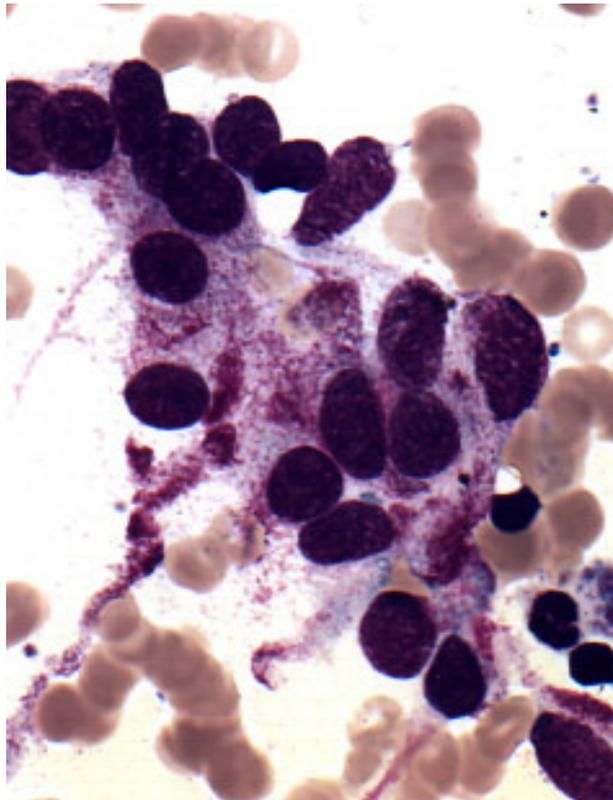


Abb. A19: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

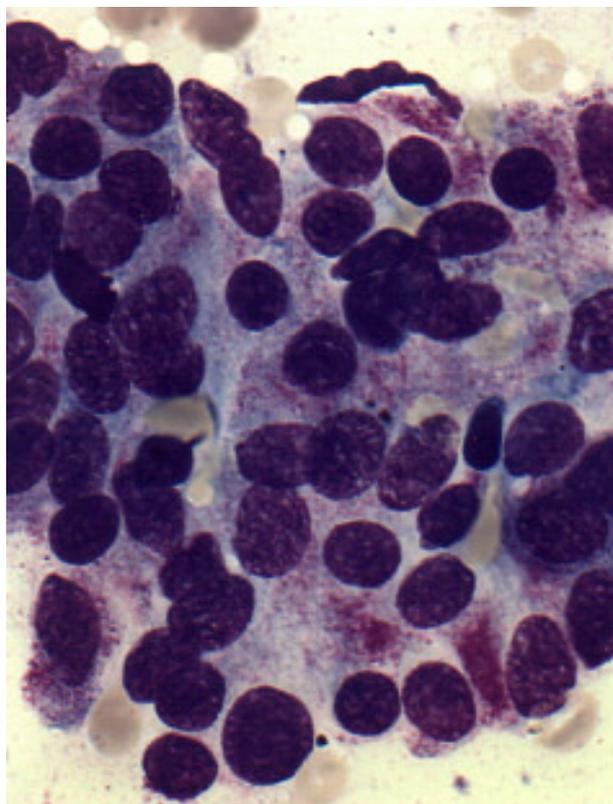


Abb. A20: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (630fache Vergrößerung)

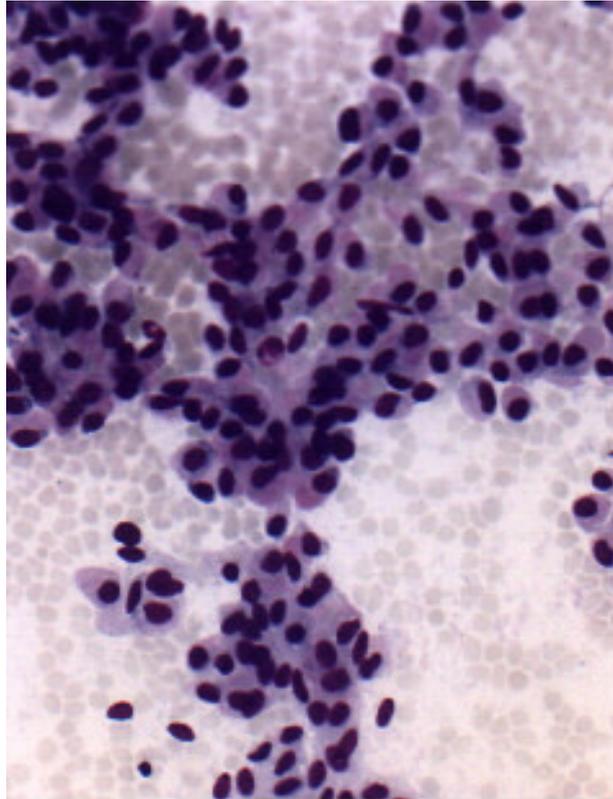


Abb. A21: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (200fache Vergrößerung)

Erhebungsformular Microsoft-Access

Qualitätskontrolle der FNAB der Schilddrüse			
Institut der Zytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Prof.Dr. Alfred Böcking			
Eingangsnummer:	<input type="text"/>	Einsender:	<input type="text"/>
Name des Patienten:	<input type="text"/>	Vorname:	<input type="text"/>
		Geschlecht:	<input type="text"/>
Klinik vor Punktion			
Lokalisation der RF:	<input type="checkbox"/> rechter Lappen	<input type="checkbox"/> linker Lappen	<input type="checkbox"/> Lobus pyramidalis <input type="checkbox"/> Isthmus
Befund:	<input type="checkbox"/> sonographisch	<input type="checkbox"/> palpatorisch	<input type="checkbox"/> szintigraphisch
Größe der RF:	<input type="text"/> cm		
Klinisches Staging:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Stadium:	<input type="text"/>		
C-Level:	<input type="text"/>		
Resektionsrand:	<input type="text"/>		
Zytologische Diagnose			
Diagnostische Kategorie:	<input type="text"/>	Raumforderung:	<input type="text"/>
Diagnose im Klartext:	<input type="text"/>		
adjuvante Methoden:	DNA-Bildzytometrie <input type="checkbox"/> Ergebnis:	<input type="text"/>	
	AgNOR-Analyse <input type="checkbox"/> Ergebnis:	<input type="text"/>	
Follow up			
Histologische Diagnose:	<input type="text"/>	ICD-O-M:	<input type="text"/>
Klinische Diagnose:	<input type="text"/>	IDC-10:	<input type="text"/>
zytologische Diagnose:	Dignität bestätigt	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Teilweise <input type="checkbox"/> Nein
	durch:	<input type="text"/>	
	Dignitätsfehler mit klinisch-therapeutischen Konsequenzen:	<input type="text"/>	
	Klassifikation bestätigt	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Teilweise <input type="checkbox"/> Nein
	durch:	<input type="text"/>	
	Klassifikationsfehler mit klinisch-therapeutischen Konsequenzen:	<input type="text"/>	

Persönliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt sowie die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Saskia Albrecht

Wetter (Ruhr), im Oktober 2004

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Saskia Albrecht

Wohnort: Steinkampstraße 41
58300 Wetter
Tel.: 02335/848520
E-Mail: saskiaalbrecht@hotmail.com

Geburtsdatum/-ort: 24.05.1977 in Herdecke

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schulischer Werdegang

1983 - 1987 Gemeinschaftsgrundschule Wetter-Volmarstein

1987 - 1996 Geschwister-Scholl-Gymnasium Wetter/Abitur

Studium

10/1996 – 03/1997 Architektur an der Universität Dortmund

04/1997 – 03/2002 Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

04/1997 – 03/1999 Vorklinischer Studienabschnitt an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

04/1999 – 03/2002 Klinischer Studienabschnitt an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

04/2002 – 03/2003 Praktisches Jahr am Allgemeinen Krankenhaus Hagen
Wahlfach: Urologie

03/1999 Ärztliche Vorprüfung

03/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

Seit 01.09.2003	ÄiP in der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Hagen
Seit 01.10.2004	Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hagen

Studienbegleitende Nebentätigkeiten

Famulaturen

01.09.1999 – 30.09.1999 (Ruhr)	Innere Medizin am Städtischen Krankenhaus Wetter
07.08.2000 – 21.08.2000	Praxis für Innere Medizin, Allergologie, Lungen- und Bronchialheilkunde Dres. med. R. Busch/C. Kellner
15.09.2000 – 15.10.2000	Pädiatrie am Allgemeinen Krankenhaus Hagen
19.02.2001 – 21.03.2001	Anästhesie am Ev. Krankenhaus Hagen-Haspe
22.03.2001 – 05.04.2001	Radiologische Praxis Dres. med R. Henze/O. Mahmalat

Zusätzliche Praktika

23.07.2001 – 03.08.2001	Gynäkologie am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
24.09.2001 – 05.10.2001	Allgemeinmedizinische Praxis in Bruneck/Südtirol Dr. med. J. Hainz

Promotion

Seit April 2001	Anfertigung einer Dissertation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Institut für Cytopathologie/Univ.-Prof. Dr. med. A. Böcking Thema: Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie der Schilddrüse für die Diagnose von Schilddrüsentumoren
-----------------	---

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der Schilddrüse zur Diagnostik von Schilddrüsentumoren zu ermitteln. Die Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit wurden zum einen für alle Fälle bestimmt (sowohl mit nur klinischem als auch mit histologischem Follow-up) und zum anderen nur für Fälle mit histologischem Follow-up. Letztere sind im Folgenden in Klammern angegeben.

Anhand retrospektiver Auswertung eines 2135 Punktionen umfassenden Untersuchungsmaterials wurde eine Gesamttreffsicherheit von 95,6 % (62,7 %) erzielt. Durch Einbeziehung der dringend verdächtigen und zweifelhaften zytologischen Diagnosen in die Kategorie der Diagnosen mit Operationsindikation ist dieser Wert auf 96,1 % (66,2 %) steigerbar. Eine zweite Begutachtung der primär falsch-negativen und falsch-positiven Punktionszytologien, mit Beachtung sog. mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal follikulärer Neoplasien sowie einer Zuhilfenahme der DNA-Bildzytometrie führte letztlich zu einer prospektiven Gesamttreffsicherheit der FNAB der Schilddrüse von 98,2 % (84,2 %).

Die Sensitivität der Methode lag nach erster Auswertung bei 19 %, oben beschriebene Hinzunahme diagnostischer Kriterien und Methoden brachte eine Steigerung auf 70,6 %. Der größte Zugewinn gelang dabei durch die Berücksichtigung mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal einer follikulären Neoplasie und durch die Bewertung der dringend verdächtigen und zweifelhaften Fälle als „positiv“ bzw. Operationsindikation.

Die Spezifität der diagnostischen Methode fällt von ursprünglichen 99,8 % (96,9 %) durch Wertung der dringend verdächtigen und zweifelhaften Punktionszytologien als „positiv“ nur gering auf 99,7 % (95,2 %).

Zur Verbesserung der Treffsicherheit der FNAB der Schilddrüse lassen sich daher folgende Forderungen ableiten:

1. Berücksichtigung des Nachweises mikrofollikulärer Strukturen als Merkmal einer follikulären Neoplasie, welche einer operativen Therapie bedarf, da eine Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und follikulärem Karzinom allein anhand der Zytomorphologie nicht möglich ist
2. Operation sowohl der zytologisch Tumorzell-positiven, als auch der dringend verdächtigen und zweifelhaften Fälle
3. Schonungslose Forderung von Wiederholungspunktionen bei technisch unzureichendem Material
4. Verwendung der Methode der DNA-Bildzytometrie in zytologisch nicht eindeutigen Fällen