

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Pathologie

Direktor: Professor Dr. Guido Sauter

**Retrospektive Analyse der qualitätsbestimmenden Faktoren der
Feinnadelaspiration der Schilddrüse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Bahar Rashed 02.08.1987

Hamburg 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **02.11.2015**

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am:

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: **Prof. Dr. Guido Sauter**

Prüfungsausschuss, 2.Gutachter: **Prof. Dr. Karl Bohuslavizki**

Prüfungsausschuss, 3.Gutachter: **Prof. Dr. Susanne Klutmann**

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1.	<u> EINLEITUNG</u>	1
2.	<u> ZIELE DER ARBEIT</u>	3
3.	<u> MATERIAL UND METHODEN</u>	4
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	4
3.2	KLINISCHE VORUNTERSUCHUNG UND INDIKATIONSSTELLUNG ZUR FNA	4
3.3	PUNKTIONSTECHNIK	4
3.4	ZYTOLOGISCHE BEFUNDUNG	5
3.5	IMMUNCHEMISCHE ZUSATZUNTERSUCHUNGEN	6
3.6	DATENERHEBUNG	6
3.7	DATEN DER OPERIERTEN PATIENTEN	8
3.8	STATISTIK	9
4.	<u> ERGEBNISSE</u>	10
4.1	PATIENTENDATEN	10
4.2	BEARBEITUNGSDAUER DER ZYTOLOGIE	10
4.3	QUALITÄT DER PRÄPARATE	11
4.4	DIAGNOSEN BEI ERST- UND ZWEITPUNKTION	11
4.5	URSACHEN VON FEHLPUNKTIONEN	12
4.5.1	TREFFERFEHLER IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TECHNISCHEN KOMPETENZ	12
4.5.2	TREFFERFEHLER IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KNOTENGRÖÙE	12
4.5.3	UNTERSUCHERABHÄNGIGE TREFFERFEHLER	14
4.6	UNTERSUCHERABHÄNGIGE INDIKATION ZUR ZWEITPUNKTION	14
4.7	OPERIERTE PATIENTEN	15
4.7.1	HISTOLOGISCHE DIAGNOSEN	15
4.7.2	ÜBERPRÜFUNG DER ZYTOLOGISCHEN FEHLDIAGNOSEN	16
4.7.3	KNOTENGRÖÙE VON OPERIERTEN UND NICHT OPERIERTEN PATIENTEN	18
5.	<u> DISKUSSION</u>	20
5.1	ALLGEMEINE ÜBERLEGUNGEN	20
5.2	BEWERTUNG DER ZYTOLOGISCHEN DIAGNOSEN	20
5.3	GIBT ES MÖGLICHKEITEN ZUR VERBESSERUNG DER ZYTOLOGISCHEN SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK?	23
5.4	BERECHNUNG DER QUALITÄTSPARAMETER	23
5.5	BEWERTUNG DES PUNKTIONSERGEBNISSES AUS KLINISCHER SICHT	24
5.5.1	METHODISCHE GESICHTSPUNKTE	24
5.5.2	UNTERSUCHER-ABHÄNGIGE FAKTOREN, DIE DEN PUNKTIONSERFOLG BEEINFLUSSEN	25
5.5.3	BEDEUTUNG VON GRÖÙE UND BESCHAFFENHEIT DES PUNKTIERTEN KNOTENS	25
5.5.4	VERSTOPFUNG DER PUNKTIONSNADEL	26
5.5.5	BEDEUTUNG DER ZYTOLOGISCHEN PRÄPARATIONSTECHNIK	26
5.6	AUSWIRKUNG DER ZYTOLOGISCHEN BEFUNDE AUF DIE INDIKATION ZUR ZWEITPUNKTION UND OPERATION	27
5.6.1	INDIKATION ZUR ZWEITPUNKTION	27
5.6.2	INDIKATION ZUR OPERATION	27

5.7	ZUR PROBLEMATIK DER KATEGORISIERUNG ZYTOLOGISCHER BEFUNDE	28
5.7.1	ALLGEMEINE PROBLEMATIK	28
5.7.2	ZUR AUSWERTBARKEIT DER FEINNADELASPIRATE	29
5.7.3	BEWERTUNG VON ATYPISCHEN ZELLEN	30
5.8	ZUR RELEVANZ EINER BEFUND-KATEGORISIERUNG	32
5.9	SCHLUSSFOLGERUNGEN	34
<hr/>		
6.	ZUSAMMENFASSUNG	36
<hr/>		
7.	LITERATUR	38
<hr/>		
8.	ANHANG	1
<hr/>		
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	17
<hr/>		
10.	TABELLENVERZEICHNIS	19
<hr/>		
11.	DANKSAGUNG	20
<hr/>		
12.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	21
<hr/>		

1. Einleitung

Abgesehen von der Cervix uteri gibt es wohl kein Organ, zu dem so viele Arbeiten zur Treffsicherheit der zytologischen Untersuchung publiziert wurden wie die Schilddrüse. Die Zahl der Publikationen zu diesem Thema nimmt seit 1995 massiv zu [1]. Bis 2013 wurden rund 1200 Arbeiten zum Thema publiziert, davon 116 allein im Jahre 2012. Dies ist erstaunlich, da laut Statistik maligne Schilddrüsentumoren bei Frauen nur ca. 1,9%, bei Männern 0,7% aller malignen Tumoren ausmachen und in weniger als 0,5% zum Tode führen [2]. Das große Interesse an der Schilddrüsenzytologie hat mindestens drei Gründe:

- Ein Grund sind die anatomischen Besonderheiten, insbesondere die starke Durchblutung der Schilddrüse, die eine bioptische Abklärung, insbesondere die Entnahme einer repräsentativen Gewebeprobe zur Erkennung eines Tumors und des Tumortyps erschweren, was zur Einleitung einer adäquaten Behandlung notwendig ist, auch wenn der ultrasonographische Befund bereits gewisse Hinweise auf die Art einer Veränderung liefert [3]. So wird diskutiert, welche Nadelstärke eine ausreichende Zellausbeute garantiert. Tatsächlich ist der Zellgehalt zwar bei Verwendung einer dickeren Nadel von 22–23 gauge höher, allerdings ohne dass sich dies auf die diagnostische Treffsicherheit auswirkt [4]. Wiederholt gab es Versuche, mittels dicker Nadel (Stanzbiopsie) Gewebe zur histologischen Untersuchung zu gewinnen [5-10]. Doch lässt sich mittels Stanzbiopsie das für die histologische Diagnose eines follikulären Karzinoms wichtigste Kriterium, nämlich invasives Wachstum, in der Regel nicht beweisen. Somit sind für die Diagnose der Malignität in den allermeisten Fällen zytologische Kriterien der Malignität eines Tumors wichtiger. Abgesehen davon soll die Gefahr Tumorzellen zu verschleppen und Metastasen entlang des Punktionskanals zu setzen, bei Benutzung dicker Nadeln größer sein als bei Punktion mit dünner Nadel, was in Einzelfällen ebenfalls beschrieben ist [11-13]. Auch ist zu befürchten, dass die Gefahr in einem so gut durchbluteten Organ wie der Schilddrüse mit einer dicken Nadel Blutungen mit nachfolgender Erstickungsgefahr zu verursachen größer ist als bei der Punktion mit einer dünneren Nadel, mit der derartige Komplikationen allerdings ebenfalls nicht ganz auszuschließen sind [12-14]. Die Stanzbiopsie mit dicker Nadel wird deshalb von einigen Autoren ausdrücklich abgelehnt [7, 15]. Aufgrund dessen und aus Mangel an zytologischer Expertise werden in Deutschland, wo bei einem Drittel der 15–65-Jährigen mit einer Struma oder isolierten Strumaknoten zu rechnen ist [16], klinisch festgestellte Schilddrüsenknoten vielerorts primär mittels Operation und nur in 23% mittels FNA abgeklärt [17]. Wo die erstmals von LÖWHAGEN und etwas später von DRÖSE [18-21] in der Schilddrüsendiagnostik angewandte FNA systematisch zur Abklärung kalter Knoten eingesetzt wurde, konnten mehr als 50% der chirurgischen Schilddrüsenresektionen vermieden werden [22-24], was allein schon aus Kostengründen Gewicht hat.
- Der zweite Grund ist die Komplexität der morphologischen Veränderungen, welche die Unterscheidung der unterschiedlichen neoplastischen und nichtneoplastischen Veränderungen erschwert. Die zytologische Beurteilung der Aspiate gilt auch unter erfahrenen Zytopathologen als besondere Herausforderung.
- Ein dritter und vielleicht der wichtigste Grund für das sich in einer großen Zahl von Publikationen niederschlagende Interesse an der Schilddrüsenzytologie liegt in der Methode selbst. Nach Literatur beträgt der Anteil von „Fehlpunktionen“ bis

über 30% (Literatur siehe Bubendorf et al [25]). Die Ursachen reichen von mangelhafter Punktions-, Ausstrich- und Fixationstechnik bis hin zu Größe und Beschaffenheit (ausgeprägte Narbenbildung) eines Knotens und Verstopfung der Nadel mit Fettgewebsfragmenten und quergestreiften Muskelfasern beim Durchstich durch die Halsweichteile.

Viele Arbeiten zielen daher direkt oder indirekt auf eine Standardisierung der Methode, in erster Linie jedoch auf eine Standardisierung der Befunde durch Bildung von Befundkategorien ähnlich jenen der Papanicolaou-Klassifikation gynäkozytologischer Befunde [26, 27].

Doch bei Durchsicht der Arbeiten zeigt sich, dass die Studien oft von ganz unterschiedlichen Voraussetzungen ausgehen. Sie unterscheiden sich hinsichtlich infrastrukturellen Gegebenheiten, unter denen die Punktionen vorgenommen wurden (Punktion durch einen/mehrere Nichtzytologen/Zytologen, in Anwesenheit eines Zytologen, Kontrolle des Zellgehaltes am Ort der Punktion mittels Schnellfärbung) und durch die jeweils angewandte Punktionsstechnik, durch die Größe des Patientenkollektivs, die Zahl der operierten Patienten und damit durch den Anteil der histologisch kontrollierten zytologischen Befunde. Undurchschaubar sind darüber hinaus trotz der klinischen Leitlinien die individuellen ärztlichen Motive, welche die Indikation zur FNA beeinflussen. Auch wird den möglichen Ursachen der Fehlpunktionen oft nicht im Einzelnen nachgegangen. Dies alles beeinträchtigt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien.

2. Ziele der Arbeit

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten beziehen sich auf FNA, die in einer nuklearmedizinischen Praxis von nur drei eng miteinander kooperierenden Ärzten im Zeitraum von vier Jahren durchgeführt wurden. Der Vorzug der Arbeit gegenüber anderen Arbeiten zum selben Thema ist eine bis ins Detail gehende Dokumentation und Standardisierung aller mit der Schilddrüsendiagnostik in Verbindung stehenden Vorgehensweisen. Der Ausgangspunkt dieser Arbeit sind daher folgende Hypothesen/Annahmen:

Hypothese 1: Die Standardisierung der infrastrukturellen Bedingungen und der Punktionstechnik verringert Untersucher-abhängige Unterschiede hinsichtlich des Punktionserfolges und verbessert die Vergleichbarkeit der Punktionsergebnisse der Untersucher.

Hypothese 2: Die Kategorisierung der zytologischen Befunde trägt zur Klarheit und Verständlichkeit der zytologischen Diagnosen bei und erleichtert die Entscheidung hinsichtlich des weiteren klinischen Vorgehens.

3. Material und Methoden

3.1 *Patientenkollektiv*

Ausgewertet wurden die für die Gesamtbewertung der Ergebnisse der zytologischen Untersuchung wichtigen Daten von 1.383 Patienten der nuklearmedizinischen Praxis Spitalerhof, Hamburg, bei denen in den Jahren 2007–2010 die Schilddrüse feinnadelpunktiert wurde. In der Praxis arbeiten drei Nuklearmediziner (A, B und C) und ein Assistenzarzt in der Fachausbildung. Die Punktionen wurden von den drei Fachärzten selbst ausgeführt.

3.2 *Klinische Voruntersuchung und Indikationsstellung zur FNA*

Die Praxis ist gemäß dem Qualitätsmanagementsystem ISO 9001:2008 organisiert [28]. Die Indikation zur FNA wird grundsätzlich nur gestellt 1) bei ultrasonographisch nachweisbarem, szintigraphisch kaltem Knoten; eine Ausnahme bildeten hier die FNA von 12 szintigraphisch heißen und zwei szintigraphisch warmen Knoten aufgrund des expliziten Wunsches des Überweisers; 2) aufgrund von Beschwerden (Schluckbeschwerden) des Patienten; 3) aufgrund des Stellenwertes der Schilddrüsenbefunde im Rahmen aller klinischen Befunde. Nach dem Eintreffen des zytologischen Befundes werden die Patienten noch am selben Tag informiert.

3.3 *Punktionstechnik*

Die Punktionstechnik lehnt sich dem von der American Cancer Society empfohlenen Vorgehen [29] an: Das Vorgehen ist in **Abbildung 1** dargestellt: Der Patient/die Patientin wird zur Punktion flach gelagert. Schultern und Nacken werden so mit einem Kissen unterlegt, dass der Kopf nach dorsal flektiert ist und die Schilddrüsenregion klar hervortritt. Nach Desinfektion mit Alkohol wird vom Arzt der Knoten mit dem Ultraschallkopf aufgesucht. Nach der Identifikation und Lokalisation des zu punktierenden Knotens im Ultraschall durch den Arzt, wird der Ultraschallkopf an eine Hilfsperson übergeben, so dass der Arzt für die Punktion beide Hände frei hat. Die FNA erfolgt mit einer in einen Cameco-Spritzenhalter eingesetzten 20 ml-Spritze und einer dünnen Nadel (25 gauge). Während der Punktion stabilisiert der Untersucher mit der freien linken Hand die Ausrichtung der in der Daumenbeuge liegenden Spritze, während die rechte Hand punktiert (**Abbildung 1b**). Die Nadel wird in den Knoten eingestochen, der Spritzenkolben bis zum Anschlag zurückgezogen und die Nadel nun im Knoten in oszillierender Bewegung 5 bis 10 mal rasch vor- und zurückbewegt, wobei die Richtung der Nadel vorsichtig vor der Vorwärtsbewegung geändert wird. Danach wird der Spritzenstempel zur Aufhebung des Unterdrucks langsam losgelassen und die Nadel aus dem Gewebe gezogen. Dieser Vorgang wird ein- oder zweimal wiederholt. Untersucher I benutzt dieselbe Nadel für alle drei Punktionen, die Untersucher II und III benutzen für jeden Punktionsvorgang eine neue Nadel.

Der Nadelinhalt wird nach jeder Punktion durchschnittlich auf vier Objektträger aufgebracht. Besonders wichtig ist dabei, dass auch das im Nadelansatz angesammelte Zellmaterial durch Ausklopfen auf einen der vier Objektträger aufgetropft wird (**Abbildung 1f**). Die auf die Objektträger aufgebrachten Tropfen des Aspirates werden nacheinander mit einem quer aufgelegten Objektträger unter leichtem Druck möglichst gleichmäßig ausgestrichen und sofort durch Eintauchen in 99% vergällten Alkohol fixiert (**Abbildung 1g**). Die Objektträger werden in der Fixationslösung noch am selben Tag in die Pathologie gebracht.



Abbildung 1: Zur Technik der Feinnadelaspiration der Schilddrüse: (a) Utensilien von oben li: Abfallschale, Desinfiziers, verschließbare Gefäße mit Fixationsmedium zum Versand der Präparate, verschließbare Flasche mit 99% vergälltem Alkohol zur Fixation, Handschuhe, 20 ml Einmalspritze, Cameco-Spritzenhalter, 4 Objektträger beschriftet mit Namen des Patienten. (b) Nackenkissen. (c) Punktionsvorgang: Der Untersucher kontrolliert am Bildschirm die Position der Nadel. (d) Einmalspritze mit 25 gauge-Nadel, eingesetzt in Cameco-Spritzenhalter. (e) Auftropfen des Nadelinhaltes auf Objektträger. (f) Ausleeren des Nadelansatzes auf Objektträger. (g) Nach Ausstreichen des Tropfens sofortiges Eintauchen des Objektträgers in das mit Alkohol gefüllte Versandgefäß (Aufnahmen Sabine Ziercke, nuklearmedizinische Praxis Spitalerhof, Hamburg).

3.4 Zytologische Befundung

Die zytologische Auswertung des Aspirates erfolgte in der zytologischen Sektion des Instituts für Pathologie am Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf (UKE). Dort wurden sämtliche Präparate am selben Tag oder nächsten Morgen nach Papanicolaou gefärbt und in der Regel noch am selben oder folgenden Tag beurteilt.

Grundsätzlich wurde jedes Präparat von einer/einem speziell ausgebildeten zyto-technischen Assistentin/Assistenten (ZTA) oder von einem Arzt in Facharztausbildung vorgemustert und von einem Facharzt oder einer Fachärztin für Pathologie mit mehrjähriger zusätzlicher zytologischer Ausbildung abschließend beurteilt. Die wichtigsten Tumorkriterien sind in **Tabelle 1** kurz zusammengefasst.

Jeder Bericht enthielt:

- i. eine Beschreibung des Zellmaterials einschließlich einer Angabe bezüglich der Anzahl von Thyreozytengruppen,
- ii. eine Klartextdiagnose,
- iii. soweit erforderlich, einen Kommentar mit Empfehlungen für das weitere Vorgehen.

Die zytologischen Befunde wurden erst nachträglich im Rahmen der Studie in Anlehnung an die im Unterschied zur Bethesda-Klassifikation [26] fünfstufige Befundkategorisierung des Royal College of Pathologists und der British Thyroid Association (BTA) [27, 30] eingeteilt (**Tabelle 2**)

3.5 Immunchemische Zusatzuntersuchungen

Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen erfolgten nur, wenn die Durchmusterung der Präparate einen Verdacht auf ein medulläres Karzinom ergab. Dabei wurden monoklonale Antikörper gegen CEA und Calcitonin (DAKO®) angewendet.

3.6 Datenerhebung

Ausgehend von den im EDV-System der Praxis gespeicherten Patientendaten wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht und Alter der Patienten
- TSH-Werte im Serum
- szintigraphischer und ultrasonographische Befunde
- Medikamenteneinnahme vor der Punktion
- Datum der FNA
- Abschlussdatum des zytologischen Berichtes
- Volumen der betroffenen Schilddrüsenlappen in ml
- Größe in mm und Volumen des punktierten Knotens in ml
- Name des punktierenden Arztes
- für die abschließende zytologische Beurteilung verantwortliche(r) Ärztin/Arzt
- operativer Eingriff, falls durchgeführt

Im Unterschied zu den Leitlinien der BTA wurden nur diejenigen Fälle der Kategorie THY 1 zugeordnet, in denen das Aspirat weniger als 10 Zellgruppen à 10 Zellen und hauptsächlich frisches Blut oder ausschließlich Zellen mit Trocknungsartefakten enthielt oder aus Gründen mangelnder Ausstrichtechnik (Quetschartefakte, Zellüberlagerung durch Blut oder Fibrin) nicht beurteilbar war.

Tabelle 1: Zytologische Kriterien der wichtigsten Schilddrüsenveränderungen (nach Bubendorf et al. [25])

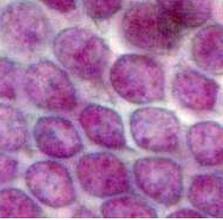
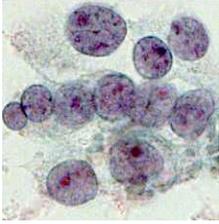
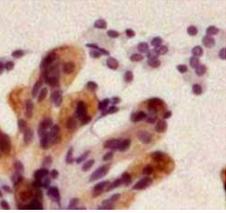
Veränderung	Kriterien
<p>Strumaknoten</p> 	<p>Plattenförmige oder follikulär geordnete Thyreozyten-Verbände. Zellkerne isomorph, fein strukturiert, Nukleolen kaum erkennbar, Zytoplasma schmal. Ausstrichhintergrund enthält reichlich Kolloid in dünnflüssiger oder tropfiger Form. Hämosidern speichernde Makrophagen als Hinweis auf degenerative Veränderungen oft vorhanden.</p>
<p>Follikul. Neoplasie</p> 	<p>Die Zellen liegen meist isoliert oder in lockeren, angedeutet mikrofollikulär angeordneten Gruppen. Kerne etwas ungleich groß, vereinzelt entrundet, Chromatin nur leicht vergrößert. Nukleolen deutlich, Zytoplasma unterschiedlich breit, auch onkozytär. Hohe Zellularität, Doppelkernigkeit und Diskohäsivität der Thyreozyten bei nicht erkennbaren Nukleolen und fehlendem Kolloid im Ausstrichhintergrund deuten auf ein wenig differenziertes („insuläres“) follikuläres Karzinom hin.</p>
<p>Papill. Karzinom</p> 	<p>Leichte Kernvergrößerung gegenüber regelrechten Thyreozyten, Kernkerben, nukleäre Pseudoinklusionen (bei follikulärer Variante schwer zu finden), eosinophile Nukleolen, sich in Zellverbänden dachziegelartig überlappende Kerne, Zellen evtl. kapillarführenden papillären Stromaachsen aufsitzend. Selten Psammomkörperchen. Hämosiderin speichernde Makrophagen im Ausstrichhintergrund sind typisch für die zystische Variante.</p>
<p>Medull. Karzinom</p> 	<p>Ausstrich oft zellreich. Zellen meist isoliert oder in Gruppen. Kerne rund oder spindelförmig, mäßig grob strukturiert. Statt der Nukleolen oft nur basophile Chromozentren erkennbar. Zytoplasma schmal bis mäßig breit. Im Hintergrund meist kein Kolloid. Entscheidend der immunchemische Nachweis Calcitonin produzierender Zellen oder ein erhöhter Calcitonin-Spiegel im Serum</p>
<p>Anaplast. Karzinom</p> 	<p>Oft nur wenige bizarr geformte und vergrößerte Kerne, die keinerlei Ähnlichkeit mit regelrechten Thyreozyten aufweisen.</p>

Tabelle 2: Amerikanisches und Britisches Kategorisierungssystem zytologischer Schilddrüsenbefunde.

Originales Bethesda-System [31]		Royal College of Pathologists [27]	
I	Non-diagnostic	Thy1	Non-diagnostic or unsatisfactory
II	Benign	Thy2	Non-neoplastic
III	Atypia of Undetermined Significance (AUS)	Thy3	Neoplasm possible – atypia/non-diagnostic
IV	Neoplasia/Follicular Neoplasia		Neoplasia possible – suggesting follicular neoplasm
V	Suspect for Malignancy	Thy4	Suspicious for malignancy
VI	Malignant	Thy5	Malignant

Wenn dagegen hämorrhagische Flüssigkeit eingesandt oder das Aspirat in Abwesenheit von Epithelien neben Detritus Massen von Hämosiderin speichernden Makrophagen oder ausschließlich flüssiges Kolloid enthielt, wurde der Befund mit der Beurteilung „hämorrhagische Pseudozyste“ oder „Befund spricht für makrofollikulären Strumaknoten“ und damit als „kein Hinweis auf neoplastische Veränderung“ (THY 2) bewertet. Auf die in der Bethesda-Klassifikation vorgesehene Kategorie „unbestimmt“ (indeterminate) wurde bewusst verzichtet und die entsprechenden Befunde je nach Ausmaß der Atypie der Kategorie THY3 oder THY4 zugeordnet und mit einem den Befund erläuternden Kommentar versehen.

3.7 Daten der operierten Patienten

Wurde klinisch eine Operation für notwendig erachtet, wurden die Patienten in der Regel der Abteilung für Endokrine Chirurgie des AK Eilbek (Leitung Prof. J. Kussmann) zugewiesen. Die Resektate wurden von dort an das Institut für Pathologie, Marienkrankenhaus Hamburg (Leitung Prof. W. Saeger) gesandt. Dort wurde das Gewebe der verdächtigen Knoten grundsätzlich vollständig in Paraffin eingebettet und von jedem Block mindestens ein HE-gefärbter Schnitt untersucht. Bei zytologischem Tumorverdacht wurden nötigenfalls Serienschnitte angefertigt. Aus dem übrigen Schilddrüsengewebe wurden jeweils drei Gewebeproben pro resezierten Schilddrüsenlappen in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht und falls notwendig Serienschnitte angefertigt.

Von 334 der 404 operierten Patienten standen die histologischen Berichte zur weiteren Auswertung Verfügung. Diesen wurden, sofern Tumor nachgewiesen wurde, die Angaben zu Typ und Stadium des Tumors entnommen. In einigen Fällen, in denen sich zwischen zytologischer und histologischer Diagnose Diskrepanzen ergaben, wurden die zytologischen Präparate von Prof. P. Dalquen auf Ursache der unterschiedlichen Beurteilung nachuntersucht.

3.8 Statistik

Für Gruppenvergleiche wurde der Chi²-Test, für Mittelwertvergleiche der Mann-Whitney U-Test angewendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Das Gesamtkollektiv umfasst 1.383 Patienten (1.019 Frauen und 364 Männer). 89 (6,4%) Patienten wurden ein zweites Mal punktiert. Damit wurden 1471 Punktionen durchgeführt. Das mittlere Alter der Frauen betrug 51 (14-97), das der Männer 55 (19-83) Jahre. Wie aus **Abbildung 2** ersichtlich, kamen Männer durchschnittlich etwas später als Frauen zur Abklärung von Schilddrüsenknoten. Der mittlere TSH-Wert lag mit 1,35 im Normalbereich (0,3-4,0 mU/l).

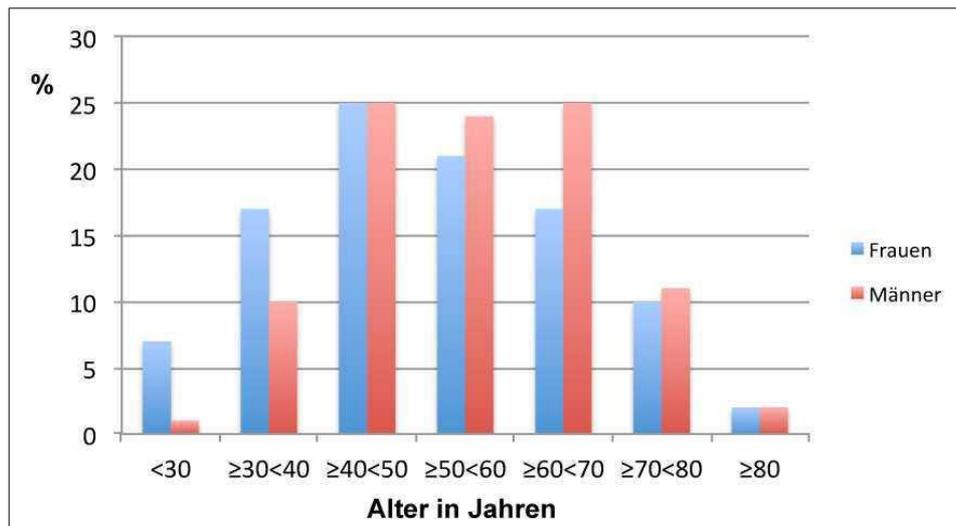


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht.

4.2 Bearbeitungsdauer der Zytologie

Die durchschnittliche Dauer zwischen Punktion und Vorliegen des zytologischen Befundes betrug 2 Tage, d. h. der zytologische Befund lag bei 1.170 (84,6%) der 1.383 Erstpunktionen innerhalb von zwei und bei 1.315 (95,0%) innerhalb von drei Arbeitstagen vor (**Abbildung 3**).

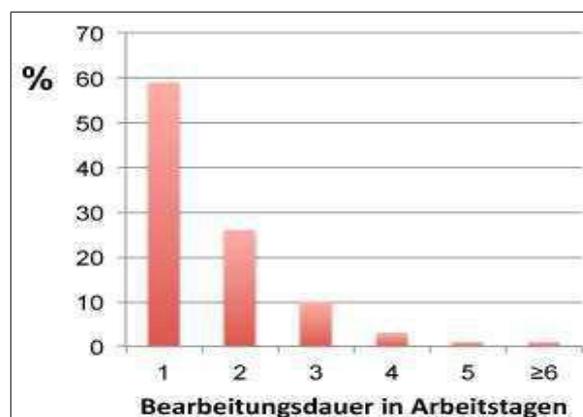


Abbildung 3: Bearbeitungsdauer der 1.383 FNA zwischen Eingang der Ausstriche/Proben und Abschlussbericht.

4.3 Qualität der Präparate

Bezogen auf alle 1.383 Erstpunktionen enthielten 30% weniger als 10 und etwa 20% der Aspirate weniger als 6 Thyreozytengruppen. Der Anteil der Präparate mit insgesamt weniger als 10 Zellgruppen betrug bezogen auf Untersucher I und II 28,7%, auf Untersucher III 23,9%. Der Anteil der Fälle mit weniger als 6 Zellgruppen betrug dagegen 18,2%, 18,8% und 23,7% (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Anzahl der in den Aspiraten der drei Untersucher enthaltenen Thyreozytengruppen (Thgr). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der von dem jeweiligen Untersucher durchgeführten Erstpunktionen.

Untersucher	N=100%	<6 Thgr	<10 Thgr	≥10 Thygr
I	658	120 (18,2%)	189 (28,7%)	469 (71,3%)
II	324	61 (18,8%)	93 (28,7%)	231 (71,3%)
III	401	95 (23,7%)	136 (33,9%)	265 (66,1%)
Gesamt	1.383	276 (19,9%)	418 (30,2%)	965 (69,7%)

In 43 Fällen enthielt das Aspirat eine Vielzahl von Hämosiderin speichernden Makrophagen und Detritus, aber weniger als 6 Thyreozytengruppen und wurde unter der Diagnose „hämorrhagische Zyste“ der Kategorie „Kein Hinweis auf neoplastische Veränderung“ (THY2) zugeordnet. In 9 weiteren Fällen, in denen das Aspirat reichlich dünnflüssiges Kolloid, einige Makrophagen, aber weniger als 6 Thyreozytengruppen enthielt, wurde die Diagnose einer kolloidalen Zyste gestellt und der Befund ebenfalls als gutartig eingestuft. Zieht man diese von den 276 Fällen ab, beträgt die Zahl der als nicht-diagnostisch eingestuften Aspirate 224 (16,2%).

4.4 Diagnosen bei Erst- und Zweitpunktion

Eine Zweitpunktion erfolgte bei 89 (6,4%) der 1.383 Patienten. Sie erzielte in 65 (73,0%) der Fälle eine Diagnose.

Tabelle 4: Anzahl der Erst- und Zweitpunktionen geordnet nach Befundkategorien.

Zytologische Kategorie	1. FNA	2. FNA ¹⁾	FNA gesamt
Thy1	223 (16,2%)	24 (10,7%)	247
Thy2	997 (72,1%)	48 (4,8%)	1045
Thy3	113 (8,2%)	15 (13,3%)	128
Thy4	26 (1,9%)	2 (7,7%)	28
Thy5	24 (1,7%)	-	24
Gesamt	1.383 (100%)	89 (6,4)	1472

¹⁾Prozentzahlen beziehen sich auf die bei Erstpunktion gestellten Diagnosen Thy 1-5.

Damit wurde bei 1.224 (88,5%) der 1.383 Patienten eine zytologische Diagnose erreicht. Wie aus **Tabelle 4** hervorgeht, erfolgte jedoch die Zweitpunktion nur in 24 (10,7%) der 224 Fälle, in denen das Material der Erstpunktion nicht als ausreichend erachtet wurde, und unerwartet häufiger mit 13,3% bei der Diagnose „follikuläre Neoplasie“ (THY3) in der 1. FNA.

4.5 Ursachen von Fehlpunktionen

4.5.1 Trefferfehler in Abhängigkeit von der technischen Kompetenz

Von den zahlreichen und kaum überschaubaren Faktoren, welche die Treffsicherheit des Aspirats beeinflussen können, wurde dem Einfluss von technischer Kompetenz der Untersucher und Knotengröße auf das Untersuchungsergebnis nachgegangen. Wie aus **Tabelle 5** hervorgeht, hat offenbar ein Lernprozess stattgefunden: Die Zahl der diagnostisch verwertbaren Aspireate nahm innerhalb der vier Jahre der Untersuchungsperiode signifikant von 25% auf 8% ab ($p < 0.001$), ohne dass sich in dieser Zeit die Größe der punktierten Knoten verändert hätte (**Tabelle 6**).

Tabelle 5: Fehlpunktionen in Abhängigkeit vom Jahr der Punktion bezogen auf alle Patienten.

Jahr	N	THY1	%
2007	283	71	25.1%
2008	346	89	25.7%
2009	387	35	9,0%
2010	367	29	7,9%
Gesamt	1.383	224	16,2%

Tabelle 6: Fehlpunktionen In Abhängigkeit vom Jahr der Punktion unter Berücksichtigung des mittleren Knotendurchmessers (Kn-Dm), sofern in der Patientenakte notiert.

Jahr	N	Mittlerer Kn-Dm in mm	Medianer Kn-Dm in mm
2007	273	28,5 (6-100)	26
2008	314	29,1 (8-15)	26
2009	360	29,9 (5-74)	28
2010	346	28,5 (7-196)	26
Gesamt	1.293	29,3 (5-196)	27

4.5.2 Trefferfehler in Abhängigkeit von der Knotengröße

Die Knotengröße war in 1.293 Fällen in der Patientenakte festgehalten. Wenn die Größe mehrerer Knoten angegeben war, wurden für die folgende Auswertung Durchmesser und Volumen des dominanten Knotens verwendet. Der mittlere Knoten-Durchmesser lag bei 29,3 mm (5-196 mm), der Medianwert bei 27 mm. Wie auch aus **Abbildung 5** hervorgeht, waren die Knoten der Männer durchschnittlich

nicht signifikant größer (Mittelwert 31,4 mm (6-100 mm), Medianwert 28 mm) als die der Frauen (Mittelwert bei 28,5 mm (5-196 mm), Medianwert 26 mm). Die mediane Knotengröße korrelierte mit der diagnostischen Kategorie; der Medianwert war mit 23 mm bei nichtdiagnostischer FNA am niedrigsten (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Beziehung zwischen Knotengröße und diagnostischer Kategorie.

Kategorie	Mittelwert	Median	n
THY1	25,9 mm	23 mm	202
THY2	29,6 mm	27 mm	938
THY3	33,0 mm	28,5 mm	104
THY4-5	29,2 mm	23,4 mm	48
Gesamt			1.292

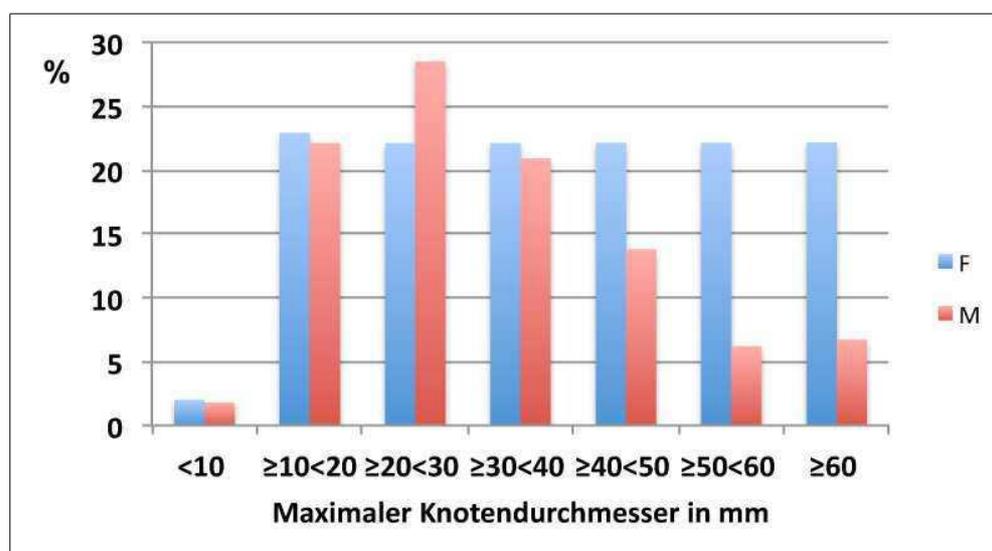


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Knoten unterschiedlicher Größe bei Männern und Frauen.

Tabelle 8: Befund in Abhängigkeit von der Knotengröße.

Diagnostische Kategorie	Mittlerer Knoten-Durchmesser	Mittleres Knoten-Volumen
THY1	26.1 mm (2,0-73.0 mm)	10.3 ml (0.2-59 ml)
THY2-THY5	29.9 mm (5,0-19,6mm)	14,1 ml (0,2-118 ml)

Die Knotengröße beeinflusst offensichtlich ebenfalls den Erfolg der FNA. Der mittlere Knotendurchmesser und das mittlere Knotenvolumen waren bei nicht diagnostischen

scher FNA niedriger als bei erfolgreicher Punktion (**Tabelle 8, Abbildung 4**). In 44,9% (89/198) der Fälle von nicht-diagnostischer FNA, aber in nur 20,8% (228/1095) der Fälle mit diagnostischer FNA hatten die Knoten einen Durchmesser von weniger als 20 mm. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Der Anteil nicht-diagnostischer FNA war überraschender Weise aber auch bei Knoten mit einem Durchmesser ≥ 40 mm mit 12,6% (28/222) signifikant größer als bei Knoten von $\geq 20 < 30$ mm, bei denen die FNA nur in 7,3% (29/426) nicht zum Erfolg führte.

4.5.3 Untersucherabhängige Trefferfehler

Die mittlere Größe der von den drei Untersuchern punktierten Knoten war nicht signifikant verschieden: Untersucher I: 28,9 mm, Untersucher II: 30,4 mm, Untersucher III: 28,9 mm. Während jedoch Untersucher I und III etwa gleich häufig Knoten mit einem Durchmesser weniger als 20 mm punktierten, war der Anteil der von Untersucher II punktierten Knoten dieser Größe signifikant kleiner (**Tabelle 9**): I: 26,5%, II: 18,4%, III: 26,2% (I/II: $p < 0,01$; III/II: $p < 0,02$).

Obwohl Untersucher I und III gleich häufig Knoten kleiner als 20 mm punktierten, war der Anteil nicht-diagnostischer FNA bei Untersucher III fast doppelt so hoch (22,8%) und damit signifikant höher als bei Untersucher I (12,6%, $p < 0,002$) und auch höher als bei Untersucher II (12,0%), was nicht überrascht, da Untersucher II seltener Knoten < 20 mm punktierte.

Tabelle 9: Anteil nicht diagnostischer FNA insgesamt und bei Knoten < 20 mm Durchmesser bezogen auf die drei Untersucher.

Untersucher	1. FNA	Alle THY1 ^{1,2)}	Kn. < 20 mm ¹⁾	THY1 ²⁾
I	635	80 (12,6%)	168 (26,5%)	44 (26,2%)
II	299	36 (12,0%)	55 (18,4%)	9 (16,4%)
III	359	82 (22,8%)	94 (26,2%)	36 (38,3%)
Gesamt	1.293	198 (15,3%)	317 (24,5%)	89 (28,1%)

¹⁾ Prozente beziehen sich auf Erstpunktion

²⁾ Prozent bezogen auf die Anzahl von Fehlpunktionen bei Knoten < 20 mm: U I / U II: $p = 0,13$ (nicht signifikant); U I / U III: $p < 0,05$; U II / U III: $p < 0,005$.

4.6 Untersucherabhängige Indikation zur Zweitpunktion

Bei nicht-diagnostischer Erstpunktion stellte Untersucher III etwas häufiger, aber nicht signifikant häufiger die Indikation zur Zweitpunktion als die Untersucher I und II. Ebenso unterschied sich der Anteil nicht-diagnostischer Zweitpunktionen der Untersucher nicht (**Tabelle 10**). Das gilt auch bezüglich Zweitpunktion bei einer Knotengröße < 20 mm (**Tabelle 11**).

Tabelle 10: Anzahl Zweitpunktionen bei nichtdiagnostischer Erstpunktion und Anteil der Zweitpunktionen unabhängig von der Knotengröße.

Untersucher	n	1. FNA THY1	2. FNA gesamt	2. FNA THY1
I	679	90 (13,6%)	21 (23,3%)	9 (42,8%)
II	320	41 (12,6%)	7 (17,1%)	0 (0,0%)
III	384	93 (23,2%)	20 (21,5%)	8 (40,0%)
Gesamt	1.383	224 (16,2%)	48 (21,4%)	17 (35,4%)

Tabelle 11: Indikationsstellung zur Wiederholungspunktion durch die drei Untersucher bei Knotendurchmesser von <20 mm.

Untersucher	THY1 bei FNA Knoten < 20 mm	2. FNA
I	44	13 (29,5%)
II	9	1 (11,1%)
III	36	6 (16,6%)

4.7 Operierte Patienten

Von den 1.383 Patienten wurden 404 operiert. Ein Altersunterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten bestand nicht (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Alter der operierten und nichtoperierten Patienten

Patienten	F	M
Operiert	49 (15-82)	53 (28-64)
Nicht operiert	52 (14-97)	55 (19-83)

Von den 65 Patienten (**Tabelle 4**), bei denen die Zweitpunktion erfolgreich war, wurden 24 operiert. Nur bei 4 der 159 Patienten, bei denen weder Erst- noch Zweitpunktion zu einer Diagnose führten, wurde die Schilddrüsenveränderung durch Operation weiter abgeklärt. Somit blieben 155 der 1.383 (11,2%) Patienten letztlich ohne morphologische Diagnose.

4.7.1 Histologische Diagnosen

Von 334 der 404 operierten Patienten war die histologische Diagnose zugänglich. Der Anteil der operierten Patienten mit und ohne Vorliegen eines auswertbaren Berichtes bezogen auf die zytologischen Kategorien war identisch (**Tabelle 13**), so dass ein systematischer Fehler der Datenauswertung unwahrscheinlich ist.

In **Tabelle 14** sind die histologischen den kategorisierten zytologischen Befunden gegenüber gestellt. In 67,6% wurde eine nicht-neoplastische Veränderung (Strumaknoten, Strumazyste, Autoimmunthyreoiditis), in 17,9% ein Adenom und in 14,4% ein maligner Tumor diagnostiziert. In 5 der zytologisch als nicht-neoplastisch (THY2) beurteilten wurde im Operationspräparat ein maligner Tumor nachgewiesen, in 3 Fällen wurde die zytologische Diagnose eines malignen Tumors (THY5) nicht bestätigt. Von den 48 Tumoren waren 43 primäre Schilddrüsenkarzinome 3 Metastasen extrathyreoidaler Karzinome, 1 Nebenschilddrüsenkarzinom und 1 Lymphom. Damit besteht eine eindeutige Relation zwischen zytologischer Befundkategorie und histologischer Tumordiagnose, aber nicht zwischen zytologischer und histologischer Diagnose des Tumortyps (**Tabelle 15**).

Tabelle 13: Anzahl der insgesamt operierten Patienten und der Patienten mit zugänglichem Operationsbericht, geordnet nach den zytologischen Befundkategorien.

Zytologische Kategorie	Patienten ¹⁾	Davon operiert ²⁾	Operiert mit Bericht ²⁾
Thy1	222 (16,1%)	48 (21,6%)	39 (17,6%)
Thy2	997 (72,1%)	252 (25,5%)	194 (19,5%)
Thy3	113 (8,2%)	68 (60,2%)	66 (58,4%)
Thy4	26 (1,9%)	19 (73,1%)	17 (65,4%)
Thy5	24 (1,7%)	16 (66,7%)	18 (75,0%)
Gesamt	1.382 (100%)	403 (29,2%)	334 (24,2%)

¹⁾ Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der 1382 Patienten.

²⁾ Prozentzahlen beziehen sich auf die Zahl der Patienten der jeweiligen diagnostischen Kategorie.

Tabelle 14: Gegenüberstellung der zytologischen und histologischen Befunde. Die besonders problematischen Fälle sind fett-rot gedruckt.

Zytologische Kategorie	Gesamt*	Histologische Diagnose		
		Nicht neoplastisch	Adenom	Maligne
THY1	37 (11,1%)	25 (67,6%)	9 (24,3%)	3 (8,1%)
THY2	194 (58,1%)	164 (84,5%)	25 (12,9%)	5 (2,6%)
THY3	68 (20,4%)	32 (47,1%)	20 (29,4%)	16 (23,5%)
THY4	17 (5,1%)	4 (23,5%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)
THY5	18 (5,4%)	1 (5,5%)	2 (11,1%)	15 (83,3%)
Gesamt	334 (100%)	226 (67,6%)	60 (17,9%)	48 (14,4%)

*Prozentzahlen der ersten Spalte und der letzten Teile (Gesamt) beziehen sich auf alle 334 Operierten, diejenigen der letzten drei Spalten auf den Anteil jener der speziellen Befundkategorie zugeordneten Fälle in der ersten Spalte.

4.7.2 Überprüfung der zytologischen Fehldiagnosen

Die zytologischen Präparate von 29 Patienten, bei denen zytologische und histologische Beurteilung nicht übereinstimmten, wurden nochmals vom Zytopathologen (Prof. P. Dalquen) auf mögliche Ursachen der Nichtübereinstimmung nachunter-

sucht und die auffallenden Befunde fotografiert (**Abbildungen hierzu siehe Anhang**). Die zytologisch als THY3 kategorisierten Fälle, in denen sich aber histologisch eine nicht-neoplastische Veränderung ergab, wurden von der Fehleranalyse ausgeschlossen, weil dies den vorgegebenen Rahmen der Dissertation überschritten hätte.

Die Ergebnisse der nachträglich kontrollierten 29 Fälle zeigen, dass die Fehler meist nicht unhinterfragt auf eine falsche Beurteilung der zytologischen Befunde zurückzuführen sind. Das gilt insbesondere für die falsch-negativen Befunde. In 4 der 5 der zytologischen Kategorie THY2 zugeordneten Fälle handelte es sich um sogenannte „Inzidentalome“, nämlich drei papilläre Karzinome ≤ 10 mm, und in einem Fall um kleine auf ein papilläres Karzinom verdächtige Areale in beiden Schilddrüsenlappen, was sich jedoch durch eine große Anzahl von Serienschnitten nicht erhärten ließ. Die Kontrolle der zytologischen Präparate dieser vier Fälle bestätigte im Prinzip die tumor-negative Diagnose. Im fünften Fall handelte es sich um ein malignes Lymphom, das sich offenbar aus einer Autoimmunthyreoiditis heraus entwickelt hatte. Die Ausstriche zeigten bei auffallend hoher Zellularität eine ausgeprägt polymorphe lymphoide Zellpopulation mit zentroblastenartigen Zellen, die zytologisch angesichts der vielen unauffällig erscheinenden Lymphozyten in der Umgebung unterbewertet wurden (**Anhang Abbildung 15**).

Tabelle 15: Histologische Typen maligner Tumoren bezogen auf die einzelner zytologischen Befundkategorien.

Kategorie	n	Tumortypen
THY1	3	1 Hellzelliges Karzinom
		1 Metastase Urothelkarzinom
		1 Metastase eines Plattenepithelkarzinoms
THY2	5	4 papilläre Karzinome
		1 Lymphom
THY3	16	11 papilläre Karzinome
		3 follikuläre Karzinome
		1 Metastase eines Adenokarzinoms
		1 Nebenschilddrüsenkarzinom
THY4	9	9 papilläre Karzinome
THY5	15	14 papilläre Karzinome
		1 medulläres Karzinom

In den fälschlich der Kategorie THY4 zugeordneten Fällen handelte es sich zweimal um Strumagewebe mit lymphozytärer Entzündung, einmal um einen regressiv veränderten Strumaknoten und einmal um eine hyperplastische Struma mit dystopem Thymusgewebe.

Bei den drei Fällen, in denen zytologisch im Unterschied zum histologischen Befund ein Karzinom (THY5) diagnostiziert wurde, handelte es sich einmal um eine Autoimmunthyreoiditis und in zwei Fällen um Adenome. In einem dieser beiden Fälle umschloss das Adenom Inseln von Fettgewebe; die Zellen waren in dos à dos stehenden Mikrofollikeln angeordnet und produzierten kein Kolloid: ihre Zellkerne waren auch histologisch deutlich polymorph und enthielten teilweise einen plumpen Nukleolus (**Anhang Abbildung 27**). Das andere Adenom zeigte ausgeprägte Ver-

nabungen, die kleine mikrofollikuläre Thyreozytenverbände einschlossen. Die Zellen zeigten eine mäßige Kernpolymorphie und gelegentlich deutlich erkennbare Nukleolen, was dem zytologischen Befund entspricht (**Anhang Abbildung 28**).

4.7.3 Knotengröße von operierten und nicht operierten Patienten

Der mittlere Durchmesser des dominanten Knotens war bei den operierten Patienten 5-6 mm größer als bei den nicht operierten (**Tabelle 16**). Insbesondere war bei den operierten der Anteil der Knoten <20 mm signifikant ($p < 0.001$) niedriger und der prozentuale Anteil der Knoten ≥ 50 mm signifikant ($p < 0.001$) höher (**Tabelle 17, Abbildung 7**).

Tabelle 16: Diagnose in Abhängigkeit vom *Knotendurchmesser* bei operierten und nicht operierten Patienten.

Zytologische Diagnose	Mittlerer Knotendurchmesser der nicht Operierten	Mittlerer Knotendurchmesser der Operierten
THY1	23,8 mm	29,4 mm
THY2	27,8 mm	33,3 mm
THY3	28,5 mm	28,9 mm
THY4	29,3 mm	25,8 mm
THY5	37,0 mm*	30,8 mm
Gesamt	27,7 mm	32,9 mm

* Der Wert erklärt sich durch den Fall eines anaplastischen Karzinoms, das konservativ behandelt wurde.

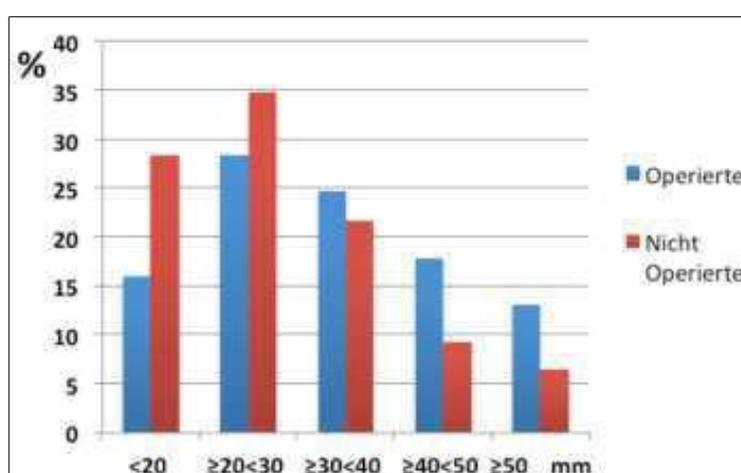


Abbildung 5: Prozentualer Anteil von Knoten verschiedener Größe bei operierten und nicht operierten Patienten. Originaldaten siehe Tabelle 14.

Tabelle 17: Klinisch-sonographisch bestimmter Durchmesser des dominanten Knotens bei operierten und nicht operierten Patienten.

Knoten in mm	Operierte¹⁾	Nichtoperierte	Gesamt
<20	60	257	317
≥20<30	107	319	426
≥30<40	93	198	291
≥40<50	67	84	151
≥50	49	59	108
Gesamt	376	917	1.293

¹⁾ Zahlen beziehen sich auf alle Operierten mit Angaben zu Knotendurchmesserunabhängig davon, ob die endgültige Diagnose zugänglich war.

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Überlegungen

Die Vorzüge der vorliegenden Arbeit sind die relativ große Fallzahl und die vierjährige enge Zusammenarbeit zwischen einem nuklearmedizinischen Institut, einer zytologischen Abteilung eines Instituts für Pathologie und einem weiteren auf die Aufarbeitung von Schilddrüsenresektaten spezialisierten Institut für Pathologie. Dies ermöglichte es, unter weitgehend standardisierten Bedingungen einige Faktoren näher zu untersuchen, die das Ergebnis der FNA der Schilddrüse beeinflussen. Die Repräsentanz der untersuchten Patientengruppe ergibt sich aus der Übereinstimmung mit Befunden der allgemeinen Krebsstatistik, da sich auch an dieser Patientengruppe zeigt, dass Frauen häufiger und früher als Männer wegen eines Schilddrüsentumors zur Untersuchung gelangen, dass aber Karzinome bei Männern und Frauen gleich häufig sind [32].

Die Studie bestätigt im Ganzen den Wert der FNA der Schilddrüse als orientierende Maßnahme insofern als mit dieser Methode in 1.190 (86%) der 1.383 Patienten eine Diagnose möglich war. Sie bestätigt außerdem, dass die Punktionserfahrung des Untersuchers für den Erfolg der Feinnadelpunktion ganz entscheidend ist. Doch ist zu überlegen, ob noch andere Faktoren und welche darüber hinaus den Punktionserfolg beeinflussen und welche Bedeutung die von verschiedenen Fachgesellschaften propagierte Kategorisierung der zytologischen Befunde für das klinische Vorgehen tatsächlich hat.

5.2 Bewertung der zytologischen Diagnosen

Angesichts der Komplexität der zytologischen Schilddrüsendiagnostik stellt sich die Frage, was als *relevante* Fehldiagnose zu werten ist. Unter den Patienten, die trotz zytologisch als „nicht-neoplastisch“ (THY2) eingestuftem Befund operiert wurden, fanden sich im Schilddrüsenresektat fünfmal ein maligner Tumor. Nach der vorliegenden Studie waren 2,6% und unter Einschluss der histologisch diagnostizierten Adenome sogar 15,5% der Diagnosen „Keine Hinweise auf neoplastische Veränderung“ *falsch-negativ* bzw. entsprachen nicht vollständig dem histologischen Befund. Bei den Karzinomen handelte es sich um Zufallsentdeckungen („Inzidentalome“) von <10 mm (Tabelle 15). Mit solchen Befunden begründen OERTEL et al. [33] ihre Ansicht, durch eine routinemäßige Zweitpunktion auch bei gutartigem Befund in der Erstbiopsie die Zuverlässigkeit der Diagnose „nicht neoplastisch“ noch auf fast 100% steigern zu können. Das scheint angesichts der geringen Größe der in der vorliegenden Arbeit bei Erstpunktion verfehlten Karzinome mehr als fraglich. Denn bei den malignen Tumoren handelte es sich um vier papilläre Karzinome und um ein Lymphom im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis. Zudem deutet eine Rate von nur 2,6% *falsch-negativer* zytologischer Diagnosen auf einen hohen Vorhersagewert der tumor-negativen zytologischen Diagnosen (sog. negativer prädiktiver Wert). Doch die tatsächliche Bedeutung selbst dieser geringen Fehlerrate muss noch hinterfragt werden. Denn die vier Karzinome hatten einen Durchmesser ≤ 10 mm. Solch zufällig entdeckte Tumoren dieser Größe („Inzidentalome“) sind meist papilläre Karzinome [34]. Auch bei 11 der 16 Karzinome, bei denen zytologisch eine follikuläre Neoplasie vermutet worden war, handelte es sich um papilläre Karzinome von ≤ 10 mm Durchmesser. Mit derartigen zufällig entdeckten Karzinomen ist in 3-4% aller Schilddrüsenresektate zu rechnen [34, 35]. Die Zunahme der Inzidenz der

Schilddrüsenkarzinome ist hauptsächlich auf solche zufällig in einem frühen Stadium entdeckten papillären Karzinome zurückzuführen [36, 37].

Es stellt sich die Frage, inwieweit der zytologische Befund bei diesen zufällig entdeckten papillären Karzinomen als falsch-negativ bewertet werden muss [38, 39]. Hinzu kommt, dass der Anteil zytologisch nicht erfasster Karzinome auch von der Auswahl des punktierten Knotens und der Punktionstechnik abhängt. Der postoperative Nachweis eines Inzidentaloms in einem nicht punktierten Knoten eines Patienten des Patientenguts der vorliegenden Arbeit bestätigt, dass selbst mittels korrekt durchgeführter sonographischer und zytologischer Untersuchung bei multinodulärer Hyperplasie der Schilddrüse in Jodmangel-Gebieten nicht alle Tumoren erfasst werden [34]. In einer älteren Studie wurden bei nicht ultraschallgesteuerter FNA fast alle papillären Karzinome mit einem Durchmesser ≤ 3 cm nicht erfasst [40]. Weiter wurde gezeigt, dass die Inzidentalom-Rate umso größer ist je häufiger die Indikation zur Operation gestellt wird [41] und je häufiger bei Tumorverdacht eine beidseitige Thyreoidektomie erfolgt. In den USA werden im Vergleich zu Großbritannien mehr Schilddrüsenkarzinome entdeckt, da dort grundsätzlich beidseits operiert wird [42]. Die Bedeutung derartiger „*falsch-negativer*“ Befunde wird zusätzlich durch die Beobachtungen einer japanischen Gruppe relativiert, wonach papilläre Karzinome mit einem Durchmesser ≤ 10 mm innerhalb 8 Jahren nur in 5% zu einem Rezidiv führen [39].

Die Rate *falsch-positiver* Befunde bezogen auf die zytologisch „Verdächtigen“ (THY4) von 31,4% und bezogen allein auf die eindeutig „Malignen“ (THY5) von 16,7% überschreiten bei weitem das auf anderen Gebieten der Zytologie akzeptierte Maß, hat aber im Wesentlichen mit den Besonderheiten der Schilddrüsenpathologie zu tun. Eine Hauptursache derartiger „Fehlinterpretationen“ ist die schwierige Abgrenzung der neoplastischen von regenerativen Kernveränderungen [43-45]. Denn prominente eosinophile Nukleolen kommen in degenerativ und entzündlich veränderten Strumaknoten ebenso wie bei follikulärer Neoplasie/Adenomen und bei papillären Karzinomen vor. Vor allem die follikuläre Variante eines papillären Karzinoms ist nicht immer leicht von einer follikulären Neoplasie zu unterscheiden, da man nach den typischen nukleären Pseudoinklusionen suchen muss [46]. Kernkerben (grooves) und als Kernvakuolen imponierende Zytoplasma-Einstülpungen in den Zellkern (nuclear pseudoinclusions) sind nicht uneingeschränkt als Kriterium des papillären Karzinoms zu werten, da sie auch bei einer Vielzahl anderer Tumoren, gelegentlich sogar bei Follikelepithelien eines degenerativ veränderten Strumaknotens vorkommen [44]. Fallgruben sind durch Lufttrocknung hervorgerufene Kernvakuolen, die nukleäre Pseudoinklusionen vortäuschen können [44], womit vor allem bei Giemsa-gefärbten Ausstrichen zu rechnen ist. In vielen Publikationen werden Chromatinstruktur und Form der Kerne sowie Zeichen unterschiedlicher Nukleolen-Aktivität nicht erwähnt. „Dunkle Kerne“ (dark nuclei) als Kennzeichen regelrechter Thyreozyten [26] sind nach Ansicht hiesiger Zytopathologen ein fragwürdiges Kriterium, da sie eher auf eine Überfärbung der Kerne als auf eine Aberration der DNA hinweisen.

In nur 15 von 18 (83,3%) Patienten der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose „Maligner Tumor“ histologisch betätigt. Auch die im Vergleich zu anderen Teilgebieten der diagnostischen Zytologie niedrige Sensitivität der Schilddrüsenzytologie erklärt sich aus den morphologischen Besonderheiten der Schilddrüsenveränderungen. Unter den *falsch-negativen* beurteilten fanden sich ein regressiv veränderter Strumaknoten und zwei follikuläre Adenome. Es fällt auf, dass in zwei der 18 Fälle histologisch lediglich ein Adenom nachgewiesen wurde. Doch wiesen diese Ade-

nome derart ausgeprägte Kernatypien auf (**Anhang Abbildung 28**), dass Zweifel an der histologischen Diagnose aufkommen müssen. Auch HALL et al. [44], THEOHARIS et al. [47] und SCLABAS et al. [48] berichten über derartige Fälle, in denen der zytologische Befund eindeutig auf eine Neoplasie hinzuweisen schien, histologisch jedoch lediglich ein Adenom ohne Kapseldurchbruch diagnostiziert wurde. Die von HALL et al. [44] gestellte Frage, inwieweit eine perfekte Korrelation zwischen zytologischer und die histologischer Diagnose zu erwarten ist, wenn auch die histologische Diagnose unzuverlässig ist, erscheint in derartigen Fällen gerechtfertigt. Denn auch jede histologische Beurteilung wird durch erfahrungsabhängige und andere schwer definierbare, darunter auch subjektive Faktoren beeinflusst. WANG et al. [49] fanden hinsichtlich der histologischen Einstufung maligne versus benigne zwischen einzelnen Histopathologen eine Interobserver-Differenz zwischen 3 und 11%, bei der Unterscheidung der Subtypen der Tumoren von bis zu 37%, was zeigt, dass auch die histologische Untersuchung lediglich als Referenzmethode und nicht unbesehen als „Goldstandard“ betrachtet werden darf, und dass die Aussagen von Metaanalysen immer auch durch die Zuverlässigkeit der Referenzmethode belastet sind.

Eine Nachuntersuchung *aller* histologischen Präparate bei Diskrepanzen zwischen zytologischer und histologischer Diagnose war in der vorliegenden Arbeit aus personellen Gründen nicht möglich. Die Beurteilung der Zellveränderungen als „karzinomverdächtig“ (THY4) in einem Fall von Autoimmunthyreoiditis ist nicht ungewöhnlich. In diesem Fall weckten relativ große, onkozytäre Zellen mit ihren anisomorphen und entrundeten Kernen den Verdacht auf ein follikuläres Karzinom (**Anhang Abbildung 18**). Immerhin schien wegen der wenig auffälligen Chromatin-Struktur und Nukleolen eine sichere Karzinom-Diagnose nicht möglich. Fehldiagnosen bei Thyreoiditis kommen immer wieder vor [41, 43, 50-52]. Sie lassen sich vermeiden, wenn Anisonukleose und Polymorphie der Kerne nicht vorschnell als Zeichen der Malignität missdeutet werden und der entzündliche Hintergrund mit in die diagnostischen Überlegungen einbezogen wird, der allerdings in dem hier beschriebenen Fall wenig hervortrat.

In einer Fehleranalyse von Hall et al. [44] an 72 operierten Schilddrüsenpatienten erwiesen sich 30% der zytologischen Diagnosen im Vergleich zur histologischen Diagnose als diskrepant. Betrachtet man neben den 5 Falsch-Negativen der zytologisch Thy2 zugeordneten Fälle und den 11 Falsch-Positiven der zytologischen Kategorien Thy4/Thy5 auch noch die 31 histologisch weder als Adenom noch als Karzinom eingestuften Fälle der zytologischen Kategorie Thy3 als Fehldiagnosen, beträgt der Anteil derartiger Diskrepanzen in diesem Patientengut 24,6% bezogen auf die 297 operierten Patienten mit auswertbarem Feinnadelaspirat und 47,1% bezogen auf die 68 Fälle, in denen zytologisch eine follikuläre Neoplasie vermutet wurde. Wenn man auch noch die 11 Fälle hinzunimmt, in denen der Typ eines Tumors (papilläres anstatt follikuläres Karzinom) zytologisch nicht erkannt wurde, beträgt die Fehlerrate 28,3%. Die follikuläre Variante des papillären Karzinoms wird leicht mit einer follikulären Neoplasie verwechselt, weil die für das papilläre Karzinom entscheidenden Kernkerben und nukleären Pseudoinklusionen nicht oder nur vereinzelt nachweisbar sind [44].

5.3 Gibt es Möglichkeiten zur Verbesserung der zytologischen Schilddrüsendiagnostik?

Da konventionell-zytologisch häufig keine eindeutige Aussage bezüglich Malignität möglich ist, wurde immer wieder versucht, mittels Zusatzuntersuchungen die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Eine Möglichkeit bieten *immunzytochemische Tests (ICC)* [53-55]. Sie sind nur zur Sicherung *medullärer Karzinome* zum Nachweis von Calcitonin und mCEA unumstritten [56]. Auch bei Metastasen können sie in der Diagnose des Primärsitzes eines extrathyreoidalen Tumors weiterhelfen. Weniger hilfreich sind sie in der Diagnose von anderen Schilddrüsenkarzinomen. So hilft Galectin-3 nicht, neoplastische und nicht-neoplastische Veränderungen mit ausreichender Sicherheit zu unterscheiden [57, 58]. Inwieweit Beta-Catenin-Positivität [54] und der Nachweis von die Zellen des *papillären Karzinoms* umspinnenden CD1a-positiven dendritischen Zellen [59] in Zweifelsfällen die Diagnose zu bestätigen hilft, bleibt abzuwarten.

Das maligne Potential der follikulären Neoplasien lässt sich oft, aber nicht immer durch DNA-Zytometrie [60, 61] erkennen. Am meisten ist von molekularbiologischen Mutationsanalysen zu erwarten [38, 62-67]. Wie eine Metaanalyse an 193 histologisch gesicherten malignen Tumoren und 294 benignen Veränderungen zeigt, wurden durch die gezielte Untersuchung auf bestimmte Mutationen, insbesondere BRAF, RET/PTC, RAS, NRAS, IHRAS, PAX8/PPAR-gamma in 41% der malignen Tumoren und in 2% der histologisch als gutartig eingestuften Knoten Mutationen nachgewiesen. In allen 487 Fällen hatte die FNA nicht zu einer klaren Diagnose geführt. Bezogen auf alle Fälle betrug das Malignitätsrisiko nur 35%, in Fällen mit Nachweis von atypischen Zellen im Aspirat 42% und in den restlichen Fällen immerhin noch 17% [68]. In einer anderen Untersuchung an 513 von 1.056 Fällen mit nicht eindeutiger zytologischer Diagnose betrug der Vorhersagewert eines positiven Mutationsnachweises bezogen auf Tumoren verschiedenen Typs 87-95% [69]. Für papilläre Karzinome wurde gezeigt, dass Feinnadelaspirate besonders gut geeignet sind für eine Microarray-Analyse, da sie weniger als histologische Präparate mit Zellen aus dem nichtneoplastischen Nachbargewebe kontaminiert sind; die Treffsicherheit bei Untersuchung von 61 Genen betrug 100% [70]. Diese Befunde lassen auf eine zukünftige Verbesserung der zytologischen Diagnostik hoffen, tragen aber gegenwärtig noch wenig Absicherung der zytologischen Diagnosen bei.

5.4 Berechnung der Qualitätsparameter

Wie oben ausführlich dargestellt, stößt die Fehlerbeurteilung der Schilddrüsenzytologie aus mehreren Gründen an Grenzen. Die in der Literatur angegebenen Daten zur Sensitivität von 65-98% und zur Spezifität von 72-100% [71], und die Raten von falsch Negativen (0,7 – 16,1% [72]) und falsch Positiven (6 und 11% [49, 73]) lassen ahnen, wie viel vom Ausgangsmaterial und anderen die Diagnose beeinflussenden Faktoren abhängt. Diese generell in der diagnostischen Zytologie als wichtig erachteten Qualitätskriterien sind bezogen auf die Ergebnisse der Schilddrüsenzytologie bestenfalls optimistische Schätzwerte [44]. Es stellt sich die grundsätzliche Frage, worauf es angesichts der morphologischen Besonderheiten der Schilddrüsenveränderungen bei der Qualitätsbeurteilung der zytologischen Diagnosen ankommt.

Die Berechnung der Qualitätsparameter (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewert der tumor-positiven wie der tumor-negativen Befunde und die Gesamt-Treffsicherheit) ist nur durch Vergleich mit einer histologischen Referenz-Diagnose möglich, d.h.

nur bei operierten Patienten. Da aber die große Mehrzahl der Aspiate, in denen keine auf einen Tumor hinweisenden Zellveränderungen gefunden wurden, nicht operiert und damit nicht histologisch kontrolliert werden, haftet jedem Versuch, diese Qualitätsparameter zu bestimmen eine große Unsicherheit an.

Die Interobserver-Übereinstimmung ist wegen der Vieldeutigkeit der zytologischen Kriterien vergleichsweise klein [74]. In einer Studie betrug die Rate der unterschiedlich klassifizierten Befunde 60%, der Unterschied der Treffsicherheit in den chirurgisch behandelten Fälle zwischen Erst- und Zweitmeinung 12% (73% versus 85%) [75]. Der Anteil von Fällen mit unbestimmter Diagnose, zu denen vorab alle Fälle mit der Diagnose „follikuläre Neoplasie“ gehören, ist besonders hoch [1, 76]. Entsprechend ist auch der Anteil nichtneoplastischer Veränderungen in dieser Gruppe sehr hoch. Damit wäre die Rate der „falsch Negativen“ im Vergleich zu anderen Teilgebieten der Zytologie extrem hoch. Darum finden sich verständlicherweise nur in wenigen Arbeiten Angaben zur Rate der FP und FN [38, 77-79].

Ziel der zytologischen Diagnostik muss dennoch sein, auch eine für das weitere klinische Vorgehen klare Entscheidung zu treffen und die Zahl der „Verdächtigen“ möglichst gering zu halten, ohne damit die Sensitivität des Tests (FNA) zu verringern [80]. Aus dieser schwierigen Situation heraus bieten sich für die Qualitätsbeurteilung der FNA der Schilddrüse grundsätzlich zwei Möglichkeiten [47]:

- I. Die FNA wird als **diagnostischer Test** betrachtet. Es wird geprüft, wie häufig durch FNA maligne Tumoren diagnostiziert werden. Damit werden die Kategorien THY4 und THY5 als tumorpositiv, THY2 und THY3 werden als tumornegative Befunde bewertet.
- II. Die FNA wird als **Screening-Test** betrachtet: Es wird geprüft, mit welcher Häufigkeit maligne Tumoren entdeckt werden. Dabei wird nur die Kategorie THY2 als negativ, THY3–THY5 werden als tumorpositiv bewertet.

In der Schilddrüsen-Zytologie muss es ähnlich wie in der gynäkologischen Zytologie in erster Linie darum gehen, falsch-negative Befunde zu vermeiden. Aus diesem Grund verlagern Poller et al. [46] entgegen dem sonst in der diagnostischen Zytologie üblichen Ziel, die neoplastischen Veränderungen exakt zu diagnostizieren und zu klassifizieren, das Schwergewicht auf die eindeutig benignen Veränderungen. So gesehen sind die „falsch-positiven“ zytologischen Diagnosen einer follikulären Neoplasie als weniger gravierend zu bewerten als die falsch negativen, da die FNA letztlich wie die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung als „Screening-Test“ eingesetzt wird.

5.5 Bewertung des Punktionsergebnisses aus klinischer Sicht

5.5.1 Methodische Gesichtspunkte

Dass Punktionserfahrung und Punktionstechnik eine wesentliche Rolle spielen [44, 81], zeigt in der vorliegenden Untersuchung die signifikante Abnahme der Fehlpunktionsrate von über 25% in den beiden ersten Jahren auf 7,9% im vierten Jahr. Hall et al. [44] verglichen den Anteil der Fehlpunktionen in Abhängigkeit von den infrastrukturellen Bedingungen: Er betrug bei dem auswärtigen Einsender 32,4%, bei dem Kliniker des Hauses („staff clinician“) 15% und bei dem punktierenden Zytopathologen 6,4%, was in etwa den in den anderen Arbeiten zu diesem Problem berichteten Prozentsätzen entspricht. Es soll mehr darauf ankommen, wie viele Punk-

tionen ein Untersucher pro Tag durchführt, als auf die Gesamtzahl der Punktionen, die er über einen längeren Zeitraum macht [44, 76]. Eine deutliche Verminderung der infolge Fehlpunktion nicht zur Diagnose ausreichenden Präparate lässt sich auch mittels Überprüfung des Zellgehaltes durch eine in der Zytologie erfahrende Person vor Ort erreichen, so dass bei unzureichendem Aspirat die Punktion sofort wiederholt werden kann [82]. Neuerdings wäre eine solche Kontrolle zwar auch telezytologisch durch den räumlich vom punktierenden Arzt getrennten Zytopathologen möglich [83]. Doch um die Zellularität des Aspirats am Ort der Punktion oder telezytologisch zu prüfen, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein wie die Möglichkeit einer Schnellfärbung, das Vorhandensein eines Mikroskops und eine gewisse Erfahrung in der Beurteilung zytologischer Präparate. Gegen die vor-Ort-Kontrolle wird jedoch eingewendet, sie verlängere die Untersuchungsdauer und damit die Belastung des Patienten und führe zur Verschwendung wertvoller personeller Ressourcen [84]. Das gilt auch für die telezytologische Beurteilung.

Wegen der räumlichen Entfernung zwischen der nuklearmedizinischen Praxis und zytologischem Labor und aus personellen Gründen wurden die Punktionen weder unter zytotechnischer Assistenz, noch vom Zytologen sondern von drei vom Zytopathologen instruierten Ärzten durchgeführt. Dies stützt sich auf die Erfahrung anderer Autoren, wonach eine solche Assistenz nicht erforderlich ist, wenn der punktierende Arzt über eine genügend Erfahrung verfügt [85] und wenn der punktierende Arzt unter Ultraschallkontrolle pro Jahr mindestens 100 FNA macht [86]. Beides ist weitgehend gewährleistet durch die enge Zusammenarbeit zwischen den punktierenden Kollegen und den Zytopathologen und indem jeder Untersucher jährlich zwischen 80 und 165 Mal punktiert und alle Punktionen unter Ultraschallkontrolle erfolgen (**Tab 2**). Allein die Punktion unter Ultraschallkontrolle reduziert den Anteil nichtdiagnostischer FNA auf 10-20% [29, 87-89]. Insbesondere bei zystischen Knoten lassen sich nach Punktion des Zysteninhalts Restknoten sonographisch sofort erfassen und in derselben Sitzung noch einmal punktieren.

5.5.2 Untersucher-abhängige Faktoren, die den Punktionserfolg beeinflussen

Trotz der angestrebten Standardisierung der Punktionstechnik waren gewisse Unterschiede des Punktionserfolges zwischen den drei Untersuchern festzustellen. So war der Anteil von Fehlpunktionen zwischen Untersucher I und III signifikant unterschiedlich, obwohl beide gleich häufig kleine Knoten punktierten. Wie die nachträgliche Erkundigung ergab, beruht der unterschiedliche Erfolg möglicherweise auf zunächst gering erscheinenden individuellen Unterschieden in der Vorgehensweise. So stützt Untersucher I im Unterschied zu den beiden anderen Untersuchern regelmäßig während der Punktion die Spritze mit der freien linken Hand und benutzt jeweils dieselbe Nadel für drei Durchgänge. Nach dem dritten Durchgang leert er den im Nadelansatz haftenden Rest über dem vierten Objektträger aus (**siehe Abbildung 2f**). Im Unterschied dazu benutzt Untersucher II für jeden der drei Durchgänge jeweils eine neue Nadel und klopft den Ansatz jeder Nadel aus, Untersucher III belässt es bei zwei Punktionen mit jeweils einer neuen Nadel und klopft nur den Ansatz der zweiten Nadel über dem Objektträger aus. Das „Ausklopfen“ des Nadelansatzes über einem Objektträger ist offenbar sehr wichtig, da dort oft die meisten Zellen festhängen.

5.5.3 Bedeutung von Größe und Beschaffenheit des punktierten Knotens

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten zeigt die vorliegende Studie, dass die Eigenschaften eines Knotens den Punktionserfolg ebenfalls beeinflussen: Die Rate

der Fehlpunktionen betrug bei Knoten $<2\text{cm}$ 43%, bei größeren Knoten aber nur um die 10%, und sie war auch bei Knoten $\geq 40\text{ mm}$ signifikant höher als bei Knoten von $\geq 20\text{-}30\text{ mm}$. Ersteres dürfte auf echten Trefferfehlern beruhen und entspricht dem Ergebnis einer Analyse von Berichten über mehr jeweils 100 oder mehr Fällen, die zeigten, dass auch bei ultraschallgeführter FNA die Quote der Fehlpunktionen bei nicht palpablen Knoten am höchsten ist [90]. Die erhöhte Quote von Fehlpunktionen der besonders großen Knoten erklärt sich vermutlich aus Vernarbungen und Verkalkungen infolge von Einblutungen und Nekrosen, die in solchen Knoten häufiger vorkommen [91]. Diese Veränderungen werden im Ultraschallbild nur unzulänglich abgebildet. Somit kann nur indirekt auf diese Fehlerursache geschlossen werden, wenn sich ausgerechnet aus großen Knoten häufiger eine für die Diagnosestellung nicht ausreichende Anzahl von Epithelien aspirieren ließ. Da bei Erstpunktion der Anteil der nicht-diagnostischen Aspirate bei kleinen und besonders großen Knoten am höchsten war, kann man spekulieren, dass die höhere Fehlpunktionsrate bei Zweitpunktion auch damit zusammenhängt, dass diese Knoten bevorzugt repunktiert wurden, was zumindest teilweise die relativ hohe Rate nicht-diagnostischer Zweitpunktionen erklären mag.

5.5.4 Verstopfung der Punktionsnadel

Eine Verstopfung der Punktionsnadel durch Fettgewebszellen oder glatte Muskulatur gilt als eine weitere mögliche Ursache von Fehlpunktionen. Dies wurde im zytologischen Bericht jedoch nur einmal ausdrücklich erwähnt. Doch selbst wenn es noch ein paarmal mehr vorkam, dürfte das nicht wesentlich zur Rate der nicht-diagnostischen Punktionen beigetragen haben.

5.5.5 Bedeutung der zytologischen Präparationstechnik

Ebenso wichtig wie die Punktionstechnik und alles, was mit ihr zusammenhängt, ist eine adäquate Präparation der Ausstriche, um die Ergebnisse nicht noch zusätzlich durch zytologische Fehlinterpretationen zu belasten. Für die Diagnose ist nicht nur ein Minimum an aspirierten Zellen notwendig. Auch Zellerhaltung und Ausstrichtechnik sind für die Auswertbarkeit der Präparate entscheidend. In der vorliegenden Arbeit waren 54 (20.8%) der 259 zytologisch als nicht diagnostisch bewerteten Aspirate wegen Trocknungsartefakten und Zellüberlagerungen trotz ausreichendem Zellgehalt nicht auswertbar.

Während die frühesten Arbeiten zur Schilddrüsen-Zytologie die kombinierte Anwendung von Giemsa- und Papanicolaou-Färbung propagieren [19, 20, 92], sind nach Ansicht vieler Zytopathologen optimal fixierte und nach Papanicolaou gefärbte Präparate ausreichend und auf jeden Fall der alleinigen MGG-Färbung vorzuziehen. In feucht fixierten und anschließend nach Papanicolaou gefärbten Präparaten erscheinen die Kerne zwar kleiner, und das Zytoplasma der Onkozyten meist nicht granulär, sondern eher diffus zyanophil, was aber für die Diagnose neoplastischer Veränderungen nicht entscheidend ist. Die Papanicolaou-Färbung hat gegenüber der MGG-Färbung den Vorteil, dass die für den Tumornachweis ausschlaggebenden Kriterien wie Chromatinstruktur der Zellkerne, Kernmembran und Nukleolen besser beurteilbar sind als in MGG-gefärbten Ausstrichen [93, 94]. Wenn ABELE UND LEVINE eine hohe Anzahl von „Über-Diagnosen“ beklagen [81], dann dürfte das hauptsächlich präparatorische Gründe haben: Die Abbildungen ihrer Arbeit zeigen Zellen in Wright-Färbung, deren Kerne keinerlei Struktur erkennen lassen. Entsprechend setzt sich die Arbeit mit der Bewertung des Nachweises von Mikrofollikeln auseinander, die allenfalls als sekundäres Maliginitätskriterium zu werten sind. Doch

selbst wenn alle diese Anforderungen erfüllt sind, können nackte Kerne von Schilddrüsenepithelien nicht nur als Entzündungszellen, sondern auch als neoplastisch fehlinterpretiert werden.

Einen indirekten positiven Effekt auf die Zuverlässigkeit der zytologischen Diagnosen dürfte die **Beschränkung** der Anzahl Ausstriche pro punktierten Knoten haben. Daher wurde das aus einem Knoten aspirierte Zellmaterial auf nicht mehr als vier Objektträgern ausgestrichen, um die ermüdende Arbeit des Vormusterns („Screenings“) zu begrenzen. Auf die Aufarbeitung des Aspirates mittels Dünnschichtmethode, um die Arbeit der Durchmusterung der Präparate zu beschränken [63, 94-98], wurde bewusst verzichtet, um die Vergleichbarkeit der Resultate mit den in der Literatur mitgeteilten nicht zusätzlich zu erschweren. Ein Beispiel, wie sehr diese Art der Präparation das Ergebnis beeinflussen kann, geht aus den Befunden von COCHAND-PRIOUET et al. [94] hervor, wonach sich die mittels ThinPrep® erzielten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität (81% vs. 94,5%) und Spezifität (60% vs. 67%) als unterlegen erwies. Dazu mag beigetragen haben, dass das Kolloid bei dieser Methode vom Filter zurückgehalten wird und sich auch sonst bestimmte zytologische Details nicht oder anders darstellen.

5.6 Auswirkung der zytologischen Befunde auf die Indikation zur Zweitpunktion und Operation

5.6.1 Indikation zur Zweitpunktion

Den klinischen Unterlagen ließ sich kaum entnehmen, welche Überlegungen im Einzelfall die Indikation zur Zweitpunktion und zur Operation beeinflussten. Der Anteil von Punktionen, die wegen zu geringer Zellausbeute oder mangelhafter Fixation als nicht diagnostisch bewertet werden müssen, ist ein entscheidender Parameter zur Beurteilung der Qualität der FNA-Technik. Der in dieser Arbeit gefundene Anteil von 16,1% bei Erstpunktion liegt im mittleren Bereich der in der Literatur mitgeteilten Werte [47, 51, 99]. Er ließ sich auch durch eine zweite Punktion nur auf 14% reduzieren. Der Anteil nichtdiagnostischer Zweitpunktionen war sogar mit 27% deutlich höher als bei Erstpunktion. Dies entspricht ebenfalls der Erfahrung anderer Untersucher [51, 99, 100]. Im Übrigen demonstrieren die Daten der vorliegenden Arbeit, wonach eine Zweitpunktion prozentual häufiger bei zytologischem Verdacht auf follikuläre Neoplasie als bei nichtdiagnostischer Erstpunktion und selbst in Fällen ohne Neoplasie-Verdacht bei Erstpunktion durchgeführt wurde, dass die klinische Entscheidung nicht allein vom zytologischen Befund abhängt.

5.6.2 Indikation zur Operation

Dass auch die Indikation zur Operation nicht ausschließlich aufgrund des zytologischen Befundes gestellt wurde, lässt sich daran ablesen, dass etwa ein Viertel der Patienten mit der zytologischen Diagnose „nicht-neoplastisch“ dennoch operiert wurde. Neben dem zytologischen Befund fließen Volumen, Konsistenz und Dominanz eines Knotens sowie Kompressionserscheinungen und der Wunsch der Patientin/des Patienten in die Indikation zur Operation mit ein. Bei tumor-negativem FNA-Ergebnis gelten grundsätzlich Knoten >4 cm Durchmesser, eine ultrasonographische Größenzunahme >20% oder eine echoarme Struktur innerhalb eines Knotens von ≥ 20 mm Durchmesser, Randunregelmäßigkeiten, Mikroverkalkungen und Verkalkungsunterbrüche sowie eine Ausdehnung einer Veränderung über die Grenzen der Schilddrüse hinaus und vergrößerte Lymphknoten als mögliche Hinweise

auf eine Neoplasie und damit unabhängig vom zytologischen Befund als Indikation zur Operation [81, 101]. In Deutschland, wo die Abklärung per FNA generell seltener erfolgt, werden nur in 6% der Schilddrüsen-Operationen Karzinome nachgewiesen [34, 102], in Italien, wo großer Wert auf die FNA gelegt wird, dagegen gut doppelt so häufig (13%) [103]. Die 14,4% maligner Befunde bei den 334 operierten Patienten der vorliegenden Arbeit liegen im selben Bereich wie in der italienischen Studie. Das dürfte aber auch mit der aus **Tabelle 18** ersichtlichen häufigeren Indikation zur Operation und der dadurch bedingten häufigeren Entdeckung von Mikrokarzinomen zusammenhängen. Die Indikation zur Operation wird in der nuklearmedizinischen Praxis Spitalerhof, Hamburg, wird oft auch gestellt, um eine definitive Lösung des Schilddrüsenproblems der Patienten zu ermöglichen und dadurch langjährige Kontrolluntersuchungen und eine persistierende Beunruhigung der Patienten zu vermeiden.

Tabelle 18: Literaturübersicht zur Häufigkeit von operativen Eingriffen nach FNA der Schilddrüse.

Autor u. Jahr	FNA	Operierte %
Hall et al. 1989 [44]	795	9,1%
Yokozawa 1995 [104]	1.000	18,6%
Danese 1998 [91]	4.697	11,4%
Carmeci 1998 [105]	127	13,4%
Khurana 1998 [106]	119	20,2%
Tambouret 1999 [107]	290	30,2%
Ravetto 2000 ²⁾ [35]	37.895	11,1%
Mikosch 2000 [108]	4.518	15,9%
Newkirk 2000 [109]	362	16,0%
Baloch 2001 [75]	313	24,6%
El Hag et al. 2003 [110]	303	22,1%
Zagorianakou 2005 [52]	900	14,2%
Wu et al. 2006 [111]	1.621	11,8%
Oertel et al. 2007 [33]	7.421	17,5%
Nayar 2009 [51]	5.194	17,0%
Marchevsky et al. 2010 [99]	879	11,5%
Theoharis et al. 2009 [47]	3207	15,3%
Wang et al. 2011 [49]	753	14,9%
Renshaw 2011 [80]	7.089	18,8%
Eigene Daten	1.382	29,2%)

5.7 Zur Problematik der Kategorisierung zytologischer Befunde

5.7.1 Allgemeine Problematik

Die Kategorisierung der zytologischen Befunde wirft vor allem zwei Probleme auf:

1) Welche Anforderungen sind an ein Feinnadelaspirat zu stellen, damit eine zuver-

lässige diagnostische Aussage möglich ist? 2) Was ist angesichts der oben diskutierten Komplexität der Morphologie der Schilddrüsenveränderungen als unklarer Befund zu werten?

5.7.2 Zur Auswertbarkeit der Feinnadelaspirate

Die Unmöglichkeit, zytologisch den Malignitätsgrad follikulärer „Neoplasien“ zuverlässig zu bestimmen und Adenome immer eindeutig von Strumaknoten und invasiven malignen Tumoren abzugrenzen, legte es nahe, die zytologischen Befunde klar definierten Befundkategorien zuzuordnen und dadurch die zytodiagnostischen Aussagen zu standardisieren. Gegenwärtig werden im Wesentlichen zwei derartige Systeme verwendet, das vom amerikanischen National Cancer Institute (NCI) empfohlene sechsstufige und das vom britischen Royal College of Pathologists propagierte fünfstufige Kategorisierungssystem (**siehe Tabelle 2**).

Die beiden Kategorisierungssysteme wurden bei Einführung der FNA am UKE und in der nuklearmedizinischen Praxis noch nicht allgemein verwendet und die zytologischen Befunde daher nicht von vornherein nach einem der beiden Systeme kategorisiert. Am Anfang der Zusammenarbeit wurde lediglich vereinbart, dass jeder zytologische Befund eine Angabe über die Anzahl der über die Ausstriche verteilten Epithelzellgruppen enthält. Waren weniger als 10 Gruppen à 10 Zellen nachweisbar und konnte zytologisch aufgrund der übrigen Befunde keine Diagnose gestellt werden, sollte dies dem Kliniker als eines unter anderen Argumenten bei der Abwägung des weiteren Vorgehens dienen. Doch enthielt ein Aspirat weniger als 10 Zellgruppen, wurde es nicht automatisch als „nicht-diagnostisch“ bewertet. Da die Anzahl Zellgruppen notiert wurde, wenn sie 10 nicht überstiegen, war es möglich, die Befunde nachträglich unter strikter Anwendung der Bethesda- und BTA-Kriterien zu kategorisieren, wonach Aspirate einschließlich der Zysten(!) mit weniger als 6 Zellgruppen als nicht-diagnostisch gewertet werden. Dadurch konnte gezeigt werden, in welchem Ausmaß die unterschiedliche Bewertung der Repräsentativität eines Feinnadelaspirates rein formal das Ergebnis beeinflusst. Unter strikter Anwendung der Bethesda-Kriterien hätte sich eine Fehlpunktionsrate von rund 20% ergeben. Die Frage, was dieser Unterschied von 4% im Einzelfall bedeutet, und ob damit eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse verschiedener Zentren hergestellt würde, muss hinterfragt werden und ist auch in der Literatur Gegenstand der Diskussion [26, 71].

Der Gehalt von mindestens 6 Gruppen à 10 Thyreozyten wurde soweit ersichtlich zuerst von HAMBURGER et al. als Kriterium eines zur zytologischen Diagnostik ausreichenden Aspirats vorgeschlagen [112]. Besonders umstritten ist die Aussagekraft eines Aspirats, das lediglich reichlich flüssiges Kolloid mit einigen Makrophagen, aber keine Epithelien enthält. Genügt dann die Diagnose „kolloidale Zyste“? Oder wenn der Ausstrich neben hämorrhagischem Detritus ausschließlich Hämosiderin speichernde Makrophagen aufweist, ist dann die Diagnose einer hämorrhagischen Pseudozyste gerechtfertigt? BALOCH 2008 [26] und HAIDER 2011 [71] stellen daher zu Recht eine rein schematische Festlegung des zu fordernden Qualitätsstandards infrage, da auch Präparate mit isoliert liegenden Thyreozyten oder Präparate, die nur dünnflüssiges Kolloid und Makrophagen oder auch nur erythrozytären Detritus und reichlich Hämosiderin speichernde Makrophagen enthalten, in den meisten Fällen durchaus eine Diagnose erlauben. Einige Autoren betrachten in beiden o.g. Fällen das Aspirat als inadäquat [113]. RENSHAW et al. [80] ordnen zwar kolloidreiche Aspirate auch bei fehlenden Epithelien der Kategorie „benigne“, solche von epithelfreien hämorrhagischen Pseudozysten aber der Kategorie „nicht diagnostisch“ zu,

weil sich dahinter die zystische Variante des papillären Karzinoms verbergen kann [114, 115]. Doch angesichts der Seltenheit der zystischen Variante des papillären Karzinoms, die nur 4% aller papillären und nur 0,3% aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht und der Tatsache, dass sich somit bei zystischen Befunden in >95% um eine gutartige Veränderung handelt [31, 116], muss hinterfragt werden, inwieweit es berechtigt ist, solche zystischen Befunde grundsätzlich als „nicht diagnostisch“ zu bewerten und routinemäßig eine Repunktion zu empfehlen. Da die ganz überwiegende Mehrzahl dieser Fälle kolloidalen oder degenerativ-zystischen Strumaknoten entspricht und die weiteren Entscheidungen ausschließlich vom klinischen Befund (Restverdichtung/pathologischer US-Befund nach Entleerung der Zyste!) abhängen, steht die zwischen den Einsendern und Zytologen am UKE getroffene Vereinbarung in Übereinstimmung mit anderen Autoren [45, 47]. Danach werden derartige Befunde als „gutartig“ beurteilt und ein Kommentar hinzugefügt, in dem eine Repunktion empfohlen wird, falls nach Punktion der Flüssigkeit eine Restverdichtung fortbesteht. Unter den operierten Patienten der vorliegenden Arbeit wurde nur einmal ein inzidentelles 3 mm messendes papilläres Karzinom in einer Zyste gefunden.

Jede zytologisch nachgewiesene Atypie schließt unabhängig vom Zellgehalt der Ausstriche eine Beurteilung als „nicht diagnostisch“ aus und erfordert weitere Maßnahmen bis hin zur Operation [117]. Auch für die Diagnose einer Thyreoiditis ist die Zahl der Follikelzellen irrelevant [117]. Gemäß der am UKE zwischen Einsendern und Zytologen getroffenen Abmachung enthalten die Berichte deshalb neben einer semiquantitativen Information bezüglich Zellularität des Aspirats eine sorgfältige Beschreibung und Kommentierung der in den Präparaten vorkommenden zellulären und nicht-zellulären Elemente. So wurde von den 123 Fällen mit <6 Zellgruppen der vorliegenden Studie in 2 Fällen trotzdem Tumorverdacht geäußert und in 9 Fällen vereinzelte Zellen mit Atypien beschrieben. In einem Fall genügten 6 Zellgruppen für die Diagnose eines papillären Karzinoms. Der zytologische Befund kann sich ausschließlich auf das im Aspirat nachweisbare Zellmaterial beziehen. Deshalb ist die Formulierung „Keine Hinweise auf neoplastischen Prozess“ des Britischen Kategorisierungssystems angemessener als die Beurteilung „gutartig“ des Bethesda-Systems. Denn sind keine auf Neoplasie verdächtige Zellen nachweisbar, schließt dies das Vorhandensein einer Neoplasie, wozu auch Adenome gehören, nicht vollständig aus.

5.7.3 Bewertung von atypischen Zellen

Da sich die morphologischen Erscheinungsbilder zytologisch wie histologisch vieler neoplastischer und nicht-neoplastischer Veränderungen überlappen, ist vor allem die Unterscheidung zwischen hyperplastischem Strumaknoten (hyperplastic thyroid nodule = HTN), follikulärem Adenom (FA), follikulärem Karzinom (FTC) und follikulärer Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (FVPTC) [44, 62, 72], aber auch zwischen neoplastischen Zellen und Zellveränderungen im Rahmen von Thyreoiditiden, insbesondere der Autoimmunthyreoiditis oft schwierig.

Manche follikuläre Karzinome sind zwar ohne weiteres an der Kernatypie zu identifizieren, andere aber – und zwar gerade die hochgradig malignen „insulären“ Karzinome – sind schwer von follikulären Neoplasien geringen Malignitätsgrades oder hyperplastischen Strumaknoten zu unterscheiden, insbesondere wenn sichtbare Nukleolen fehlen und die Kerne unauffällig sind. Mitunter ist ein kolloidfreier Hintergrund der wichtigste Hinweis. Eine mikrofollikuläre Anordnung und die isolierte Lagerung der Thyreozyten sind keine ausreichenden Kriterien für die Diagnose einer follikulären Neoplasie [118]. Entscheidend sind die Kernkriterien der Atypie: Chro-

matinveränderung, Polyploidie, Nukleolenprominenz etc. [25, 51, 118-120]. Das Risiko einer malignen Veränderung im Falle der Diagnose „follikuläre Neoplasie“ soll erhöht sein bei Patienten männlichen Geschlechts von >40 Jahren, und bei Patienten mit größeren Knoten [121][32], was sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen ließ und im Einzelfall auch diagnostisch nicht weiterhilft. Ähnliches gilt für den zytologischen Nachweis von Onkozyten: So ist die Feststellung, dass oxyphile Tumoren („Hürthlezzell-Neoplasmen“) zur Nekrose neigen [122], in der zytologischen Diagnostik bestenfalls als sekundäres Malignitätskriterium relevant. Bei Durchsicht der histologischen Untersuchungsergebnisse in Fällen, in denen zytologisch eine „follikuläre Neoplasie“ diagnostiziert wurde, zeigte sich, dass bei Vorhandensein von Onkozyten 1,3 mal häufiger ein maligner Tumor gefunden wird als in Fällen ohne den Nachweis von Onkozyten, und dass das Verhältnis der nicht-onkozytären und onkozytären Epithelveränderungen in den Aspiraten unabhängig von der histologischen Diagnose 2:1 beträgt [32]. Zusätzlich gibt es zwischen nicht-neoplastischen und neoplastischen onkozytischen Veränderungen eine kaum zu überwindende Grauzone, da selbst in gutartigen Strumaknoten und nicht zuletzt bei Thyreoiditiden onkozytäre Anteile vorkommen können. Onkozyten sind zytologisch trotzdem als möglicher Hinweis auf eine follikuläre Neoplasie zu werten. Im Bestreben, die Rate der falsch-negativen Befunde möglichst gering zu halten, waren deshalb in der vorliegenden Arbeit Fälle mit Onkozyten grundsätzlich der Kategorie „Follikuläre Neoplasie“ zugeordnet worden.

Angesichts der ohnehin großen Zahl hinsichtlich ihres malignen Potentials nicht eindeutig zu klassifizierender follikulärer Veränderungen fordert die Kategorie „unbestimmt“ (AUS = atypia of undetermined significance) des Bethesda-Schemas zu besonderem Widerspruch heraus [123]. Der Anteil unbestimmter Diagnosen „AUS“ schwankt in den bis 2006 publizierten Studien zwischen 5 und 42% und der Anteil der in diesen Fällen histologisch nachgewiesenen Karzinome in ähnlichem Maße zwischen 12 und 41% [111], was allein schon die ganze Problematik dieser Kategorie demonstriert. Es handelt sich um eine heterogene Kategorie, deren Anwendung „optional“, d.h. in das Ermessen des Zytologen gestellt ist [26] und sich nicht eindeutig von der gleichermaßen diagnostisch unbestimmten Kategorie „follikuläre Neoplasie“ abgrenzen lässt [124]. Genau betrachtet fallen in die Kategorie „AUS“ so unterschiedliche Befunde wie mikrofollikuläre Verbände ohne sichere Anzeichen einer Neoplasie, zellarme Aspirate mit Onkozyten, eingeschränkte Beurteilbarkeit infolge Lufttrocknung, Zellüberlagerung, onkozytäre Zellen bei klinisch vermuteter Gutartigkeit, lymphozytäre Thyreoiditis, auf papilläres Karzinom verdächtige Kernkerben bei sonst gutartigem Zellbild, prominente Nukleolen einzelner Follikelzellen, reparative und therapieinduzierte Zellveränderungen [123]. Die meisten dieser Befunde lassen sich ohne weiteres einer der anderen Kategorien („Material nicht repräsentativ“, „Verdacht auf follikuläre Neoplasie“ oder „Karzinomverdacht“) zuordnen, ohne dass sich dies nachteilig auf das weitere Vorgehen auswirken muss [80]. Als wesentliche Begründung für die zusätzliche Einführung dieser Kategorie „unbestimmt“ wird das niedrigere Malignitätsrisiko von 5-10 oder 15% [26, 113] gegenüber 20-30% der Kategorie „Verdacht auf follikuläre Neoplasie“ angeführt. Gleichzeitig wird aber gefordert, die Anwendung dieser Kategorie auf höchstens 7% zu beschränken [113]. Wegen all dieser Widersprüchlichkeiten halten NGA et al [124] diese zusätzliche Kategorie für überflüssig, denn die Trennung der Befunde in solche, die zytologisch eher eine abwartende Haltung rechtfertigen sollen, und solche, die ein aggressives Vorgehen verlangen, ohne Kenntnis der klinischen Situation und des US-Bildes ist ohnehin schwierig bis unmöglich. In solchen Fällen dürfte es mehr auf eine klare Kommentierung im Bericht an den Überweiser ankommen [123]

mit dem Hinweis ob Zellgehalt und Ausmaß der Atypie eher als nicht repräsentativ/nicht auswertbar oder als malignitätsverdächtig interpretiert werden müssen.

Infolge dieser Besonderheiten der Schilddrüsenpathologie ist der Anteil der zytologischen „Verdachtsdiagnosen“ so hoch wie in keinem anderen Gebiet der Zytologie, woran auch die Kategorisierung und die Einführung einer weitergehenden Subkategorisierung der Befunde nichts ändert [123]. Das lässt sich auch an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ablesen, indem in mehr als einem Drittel der Befunde, die der Kategorie follikuläre Neoplasie (Thy3) zugeordnet worden waren, histologisch kein Tumor gefunden wurde und sich unter den Fällen der Kategorien Thy2 und Thy4/Thy5 einige als „falsch-negativ“ bzw. „falsch positiv“ erwiesen.

5.8 Zur Relevanz einer Befund-Kategorisierung

Mit der von verschiedenen Fachgesellschaften vorgeschlagenen Kategorisierung der zytologischen Befunde möchte man eine klare Festlegung auf eine zytologische Diagnose erzwingen in der Hoffnung, damit eine Standardisierung und bessere Vergleichbarkeit der Befunde verschiedener Institutionen zu erreichen. Außer der beschriebenen Komplexität der Schilddrüsenzytologie werden statistische Untersuchungen zur Treffsicherheit der FNA durch viele von außen schwer durchschaubare Faktoren beeinflusst. Die in vielerlei Hinsicht unterschiedliche Vorgehensweise der Untersuchungszentren ist eine wesentliche Ursache differenter Untersuchungsergebnisse [41]. Die Ergebnisse müssen unterschiedlich ausfallen, wenn die FNA auf kleine Knoten von 1,0-1,5 cm Durchmesser beschränkt wird [113], bestimmte Schilddrüsenerkrankungen im Untersuchungsgut besonders häufig vorkommen (z.B. ein hoher Anteil von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis [110]) oder eine Strahlenbelastung vorausging. Regionale Häufigkeitsunterschiede von Schilddrüsenumoren und zeitbedingte Änderungen des Krankheitsspektrums können bewirken, dass sich heutige Ergebnisse nicht ohne weiteres mit jenen von vor 20 oder 30 Jahren vergleichen lassen. Schließlich beeinflussen Unterschiede in der Indikation zur Operation bis hin zu ökonomischen Erwägungen das Ergebnis. Hinzu kommen unterschiedliche Ansichten der Zytopathologen bezüglich der für die Diagnose als ausschlaggebend erachteten zytologischen Kriterien und der Bedeutung der zytologischen Befunde für das klinische Vorgehen.

Angesichts all dessen erscheint die Frage nach dem Nutzen der Kategorisierung der zytologischen Befunde berechtigt [123]. Aus Sicht der deutschen und österreichischen zytologischen Gesellschaften sprechen zahlreiche Gründe vor allem gegen eine sechsstufige Kategorisierung des Bethesda-Systems [123], das mit einer weiteren diagnostische Unsicherheit signalisierenden Kategorie lediglich eine Pseudogenauigkeit vortäuscht. Es ist schwierig, auf der Basis der Bethesda-Kategorien einen Konsens zu erreichen [74]. Deshalb befürworten auch einzelne amerikanischen Autoren eine Beschränkung der Anzahl diagnostischer Kategorien [99]. Denn die unterschiedlichen Konzepte und Möglichkeiten der beteiligten Institutionen spiegeln sich bereits in der Anzahl der Zweitpunktionen nach diagnostisch unergiebigem Erstpunkt: In dieser Arbeit erfolgte in 38%, in anderen nur in 15% [47] der als nicht diagnostisch beurteilten Erstpunktionen eine Zweitpunktion. Eine bis ins Einzelne gehende „Metaanalyse“ der publizierten Daten stößt auch wegen der unterschiedlichen Schwerpunkte der vielen Publikationen auf Schwierigkeiten und würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die in **Tabelle 19** dargestellten Daten können deshalb nur einen unvollständigen Ausschnitt einer schwer überschaubaren Datenmasse bieten. Sie zeigen, dass der Anteil der den einzelnen Kategorien

zugewiesenen Fälle extrem unterschiedlich ist: Nicht diagnostisch: 0,7-70%; gutartig: 22,1-87,2%; unbestimmt: 3,0-18,0%; verdächtig auf malignen Tumor: 0,5-8,3%; maligner Tumor: 1,4-31,7%. Die eigenen Daten liegen im mittleren Bereich. Eine Ausnahme bildet der Anteil an operativen Eingriffen, der im internationalen Vergleich mit 29% deutlich über dem mittleren Bereich von ca. 15% liegt (**siehe Tabelle 18**).

Tabelle 19: Überblick über die Ergebnisse einer Auswahl von Publikationen zur Treffsicherheit der Schilddrüsendiagnostik unter Anpassung der Kategorisierung der Diagnosen an das in dieser Arbeit verwendete System und der zusätzlichen im Bethesda-System geforderten Kategorie „unbestimmt“ (AUS).

Autor u. Jahr	FNA	THY1	THY2	AUS	THY3	THY4	THY5
Hall et al. 1989 [44]	795	16,4%	64,0%		9,4%	-	10,2%
Khurana et al. 1998 [106]	119	3,4%	72,3%		10,1%	4,2%	10,0%
Carmeci 1998 [105]	127	7,1%	79,5%		4,7%	3,9%	4,7%
Mikosch 2000 [108]	4.518	4,7%	87,1%		3,9%	2,9%	1,4%
Baloch 2001[75]	313	2,0%	63,2%		13,4%	8,3%	10,8%
Ravetto 2000 ²⁾ [35]	37.895	1,6%	87,2%		7,4 %	0,5%	3,3%
Yang et. al. 2001 [45]	1.135	0,7%	82,1%		10,2%	2,5%	4,4%
El Hag et al. 2003 [110]	303	2,3%	84,2%		7,9%		5,6%
Sclabas et al. 2003 [48]	240	4,6%	22,1%		34,6%	7,1%	31,7%
Wu et al. 2006 [111]	1.621	10,0%	61,7%	5,8%	16,3%	2,5%	3,7%
Oertel et al. 2007 [33]	7.421	1,0%	85,5%		5,0%	1,1%	3,9%
Zhu u. Michael 2007 [82]	443	5,9%	70,2%		11,5%		12,4%
	440	31,8%	57,7%		4,8%		5,7%
Marchevsky et al. 2009 [99]	879	12,9%	71,6%	9,8%	1,5%	2,3%	2,0%
Nayar 2009 [51]	5.194	5,0%	64,0%	18%	6,0%	2,0%	5,0%
Theoharis et al. 2009 [47]	3.207	11,1%	73,8%	3,0%	5,5%	1,3%	5,2%
Haider et al. 2011 [71]	279	70,6%	23,7%		5,0%	0,7%	-
Wang et al. 2011 [49]	753	4,8%	80,2%		8,1%		6,8%
Renshaw 2011 [125]	7.089	23,6%	54,0%	7,7%%	8,5%	1,8%	4,4%
Eigene Daten	1.378	16,1%	72,1%		8,2%	1,9%	1,7%

Da eine Standardisierung der Diagnosen nicht genügt, wenn damit nicht klar ist, welche klinischen Schlussfolgerungen hinsichtlich des weiteren Vorgehens aus den Befunden zu ziehen sind, beziehen die Leitlinien des Amerikanischen NCI auch Empfehlungen für das klinische Vorgehen mit ein [126]. Doch das ist nur sinnvoll, wenn der Zytopathologe die klinischen Details kennt und unmittelbar an den klinischen Entscheidungen beteiligt ist. In den meisten Fällen liegt die Verantwortung für das weitere Vorgehen allein beim Kliniker, der die Details der Situation des Patienten kennt. Wo eine solch enge Zusammenarbeit aus infrastrukturellen Gründen nicht möglich ist, kommt es daher vor allem darauf an, die zytologischen Befunde

sorgfältig zu kommentieren [123]. Für das weitere klinische Vorgehen würde ein dreistufiges System der Kategorisierung der zytologischen Befunde vollkommen ausreichen:

ThyHbg 1:	Keine Hinweise auf malignen Tumor
ThyHbg 2:	(V.a) Neoplastische Veränderung
ThyHbg 3:	Nicht diagnostisch, Repunktion ratsam

Kategorie ThyHbg 1 umfasst grundsätzlich auch Adenome, die zytologisch nicht immer eindeutig von proliferierenden Strumaknoten zu unterscheiden sind, wie sich auch in der vorliegenden Arbeit zeigte.

Kategorie ThyHbg 2 bedeutet, dass je nach der speziellen Diagnose eine Operation oder – z.B. im Falle eines anaplastischen Karzinoms – eine andere angemessene therapeutische Maßnahme indiziert ist.

Kategorie ThyHbg 3 besagt lediglich, dass das Material keine Diagnose zulässt wegen zu geringen Zellgehalts von weniger als 10 Thyreozytengruppen à 10 Zellen oder schlechter Zellerhaltung. Ausgenommen sind Befunde, welche trotz fehlender Thyreozyten die Diagnose einer kolloidalen Zyste oder einer hämorrhagischen Pseudozyste zulassen.

5.9 Schlussfolgerungen

Die Nachuntersuchung von 1.472 Feinnadelaspiraten der Schilddrüse hat gezeigt:

- i. *Zu Hypothese 1:* Eine sorgfältige Dokumentation des Vorgehens der einzelnen Untersucher macht es möglich, den Ursachen von Fehlpunktionen nachzugehen. Doch eine vollständige Standardisierung von infrastrukturellen Bedingungen und Punktionstechnik stößt an ihre Grenzen. Wie zu erwarten, erwiesen sich die Punktionserfahrung der Untersucher und die Größe der punktierten Knoten als die wichtigsten das Punktionsergebnis beeinflussenden Faktoren.
- ii. *Zu Hypothese 2:* Eine fünf- oder gar sechsstufige Kategorisierung der zytologischen Diagnosen trägt nur in sehr eingeschränktem Maße zur Vergleichbarkeit der Befunde bei. Unterschiede der infrastrukturellen Bedingungen, eine unterschiedliche klinische Wertung der zytologischen Untersuchungsergebnisse, unterschiedliche die Indikation zur Zweitpunktion und zur Operation bestimmende Begründungen und die Bewertung von Inzidentalomen werden durch die Kategorisierung der zytologischen Befunde nicht beseitigt. Schließlich ist fraglich, ob es je gelingt, die in einer europäischen Studie gefundene hohe Interobserver-Differenz zwischen den Zytopathologen [74] je zu überwinden. Die Kategorisierung der zytologischen Befunde ersetzt daher nicht eine differenzierte diagnostische Beurteilung und sorgfältige Kommentierung der zytologischen Befunde. Um die Qualität der FNA-Diagnostik zwischen verschiedenen Zentren besser vergleichen zu können, wäre eine viel weitergehende Standardisierung auch der klinischen Vorgehensweisen notwendig. Diese sollte außer der Punktionstechnik und der Anzahl der Punktionen („needle passes“) pro Untersuchung, auch eine genaue Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs enthalten und die Ergebnisse aller diagnosti-

schen und nicht-diagnostischen FNA in die Analyse mit einbeziehen [82]. Die größte Aussicht auf die Reduktion der „Verdachtsdiagnosen“ hat zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Standardisierung der Punktions- und Präparationstechniken [127]. Wenn überhaupt eine Kategorisierung der zytologischen Befunde als notwendig erachtet wird, wäre das in dieser Arbeit vorgeschlagene dreistufige System aus klinischer Sicht vollkommen ausreichend. Auch wenn nach wie vor die zytologische Diagnostik im Falle der Schilddrüsenzytologie mit einer hohen Rate unsicherer Befunde verknüpft ist, so ist sie dennoch eine international erprobte Methode, die Zahl unnötiger Thyreoidektomien zu reduzieren und sollte deshalb wie selbst von chirurgischer Seite gefordert [34] auch in Deutschland eine weitere Verbreitung finden.

6. Zusammenfassung

Die Feinnadelaspiration (FNA) zur Gewinnung zytologischen Untersuchungsmaterials gilt gegenwärtig als die am wenigsten invasive Methode, um zu einer morphologischen Diagnose tumorverdächtiger Schilddrüsenknoten zu gelangen und dadurch die Anzahl nicht notwendiger chirurgischer Eingriffe zu reduzieren. Doch ist die zytologische Beurteilung wegen der oft sehr diskreten morphologischen Kriterien insbesondere der follikulären Karzinome, die sie von Adenomen und gewöhnlichen Strumaknoten unterscheiden, nicht einfach und darum in den letzten 20 Jahren Gegenstand zahlreicher Arbeiten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, welche der vielfältigen Faktoren das Ergebnis der FNA unter standardisierten Bedingungen beeinflussen, wie relevant Fehlbeurteilungen im Einzelfall sind sowie ob und welche Bedeutung die Kategorisierung der zytologischen Diagnosen für das klinische Vorgehen hat.

Die Untersuchung erstreckt sich auf 1.472 Feinnadelaspirate von 1.383 Patienten (1.019 Frauen und 364 Männer) einer nuklearmedizinischen Praxis, die in einem Zeitraum von vier Jahren von drei Fachärzten unter Ultraschallkontrolle vorgenommen wurden. Die zytologischen Präparate wurden von drei Zytopathologen des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf beurteilt. Ausgewertet wurden die im EDV-System der nuklearmedizinischen Praxis gespeicherten Daten und die in der Pathologie des Marienkrankenhauses Hamburg zugänglichen histologischen Befunde von 334 der 404 operierten Patienten. Bei Diskrepanzen zwischen zytologischen und histologischen Befunden wurden die zytologischen Präparate reevaluiert.

Die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit sind:

- Durch Erst- und Zweitpunktion war in 1.224 (88,5%) der 1.382 eine zytologische Beurteilung möglich.
- Der Anteil der Fehlpunktionen betrug bei Erstpunktionen 16,2% bzw. 10,9% je nachdem, ob 10 oder nur 6 Gruppen à 10 Thyreozyten für die diagnostische Bewertbarkeit eines Aspirates gefordert wurden. Wären auch die Aspirate aus hämorrhagischen Pseudozysten allein aufgrund ihres Zellgehalts als nicht diagnostisch bewertet worden, läge der Anteil der Fehlpunktionen sogar bei 30 bzw. 20%.
- Unter den möglichen das Pektionsergebnis beeinflussenden Faktoren erwies sich die Pektionserfahrung der Untersucher als der wichtigste, da der Anteil nichtdiagnostischer Pktionen von 25% in den ersten beiden Jahren auf 8% im 4. Jahr abnahm ($p < 0,0001$).
- Untersucher I und III punktierten häufiger (26%) Knoten < 20 mm als Untersucher II 18%, ($p < 0,02$), aber der Anteil der nichtdiagnostischen Pktionen in dieser Knotenkategorie war nur zwischen Untersucher I (26,2%) und II (16,4%) im Vergleich zu Untersucher III (38,3%) signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,005$).
- Von den 89 Zweitpunktionen erfolgten nur 10,7% der Fälle mit nichtdiagnostischer Erstpunktion und mit 13,3% relativ am häufigsten in Fällen mit der zytologischen Vermutungsdiagnose einer follikulären Neoplasie.
- Von den 1.383 Patienten wurden 403 (29,2%) operiert, von 334 waren die histologischen Befunde zugänglich. Von den 35 zytologischen Diagnosen „karzinomverdächtig“ oder „maligner Tumor“ erwiesen sich 11 als falsch positiv und von

den 194 als gutartig befundeten 5 als falsch negativ, wobei es sich in vier dieser 5 Fälle um sogenannte Inzidentalome von <10 mm Durchmesser handelte.

Insgesamt kann somit festgehalten werden, dass das Ergebnis der FNA der Schilddrüse in erster Linie von der Punktionserfahrung des Untersuchers abhängt. Andere Faktoren wie die Größe des punktierten Knotens beeinflussen das Ergebnis in geringerem Umfang.

Die von amerikanischen und britischen Fachgesellschaften empfohlene sechs- bzw. fünfstufige Kategorisierung der zytologischen Befunde beeinflusst nach den Ergebnissen dieser Arbeit offensichtlich kaum das klinische Vorgehen. Die ärztliche Entscheidung darüber wird wesentlich von anderen, klinisch relevante Faktoren mitbestimmt. Der Einfluss dieser Faktoren lässt sich auch durch die bestmögliche Standardisierung der infrastrukturellen und methodischen Bedingungen nicht ausschließen. So gesehen wären eine Einteilung der zytologischen Befunde in nur drei Kategorien „Nicht diagnostisch“, „Keine Hinweise auf Tumor“ und „Hinweise auf Neoplasie“ sowie eine klare Kommentierung der zytologischen Befunde völlig ausreichend.

7. Literatur

1. Abati, A., *The National Cancer Institute Thyroid FNA State of the Science Conference: "Wrapped up"*. Diagnostic cytopathology, 2008. **36**(6): p. 388-9.
2. Robert-Koch-Institut and Z.f. Krebsregisterdaten, *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2007/2008*, E.g.V.d.R.K.-I.u.d.G.d.e.K.i. Deutschland., Editor 2012: Berlin. p. 100 - 103.
3. Kim, J.Y., S.Y. Kim, and K.R. Yang, *Ultrasonographic criteria for fine needle aspiration of nonpalpable thyroid nodules 1-2 cm in diameter*. European journal of radiology, 2013. **82**(2): p. 321-6.
4. Tangpricha, V., et al., *Twenty-one-gauge needles provide more cellular samples than twenty-five-gauge needles in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy*. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2001. **11**(10): p. 973-6.
5. Zhang, S., et al., *Thin core needle biopsy crush preparations in conjunction with fine-needle aspiration for the evaluation of thyroid nodules: a complementary approach*. Cancer, 2008. **114**(6): p. 512-8.
6. Mehrotra, P., et al., *Ultrasound scan-guided core sampling for diagnosis versus freehand FNAC of the thyroid gland*. The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland, 2005. **3**(1): p. 1-5.
7. Screatton, N.J., L.H. Berman, and J.W. Grant, *US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland*. Radiology, 2003. **226**(3): p. 827-32.
8. Quinn, S.F., H.A. Nelson, and T.A. Demlow, *Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients*. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR, 1994. **5**(4): p. 619-23.
9. Wang, C., A.L. Vickery, Jr., and F. Maloof, *Needle biopsy of the thyroid*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1976. **143**(3): p. 365-8.
10. Mehrotra, P., et al., *Ultrasound guidance improves the adequacy of our preoperative thyroid cytology but not its accuracy*. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology, 2006. **17**(3): p. 137-44.
11. Zajicek, J., *Aspiration biopsy cytology*. Lymphology, 1977. **10**(2): p. 94-101.
12. Hales, M.S. and F.S. Hsu, *Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy*. Acta cytologica, 1990. **34**(6): p. 801-4.
13. Karwowski, J.K., et al., *Needle track seeding of papillary thyroid carcinoma from fine needle aspiration biopsy. A case report*. Acta cytologica, 2002. **46**(3): p. 591-5.
14. Roh, J.L., *Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland*. The Laryngoscope, 2006. **116**(1): p. 154-6.
15. Khoo, T.K., et al., *Comparison of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with core-needle biopsy in the evaluation of thyroid nodules*. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology

- and the American Association of Clinical Endocrinologists, 2008. **14**(4): p. 426-31.
16. Reiners, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. **14**(11): p. 926-32.
 17. Thomusch, O., C. Sekulla, and H. Dralle, *Qualitätssicherungsstudie Schilddrusenchirurgie. Erste vergleichende Zwischenergebnisse für die benigne Schilddrusenchirurgie*. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2000. **125 Suppl 2**: p. 192-5.
 18. Lowhagen, T., *Aspiration biopsy cytology. I. Cytology of supradiaphragmatic organs. 3 Thyroid*. *Monographs in clinical cytology*, 1974. **4**(0): p. 67-89.
 19. Lowhagen, T., *Cytological diagnosis of thyroid disease*. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*, 1983. **72**(3): p. 90-5.
 20. Lowhagen, T. and E. Sprenger, *Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases*. *Acta cytologica*, 1974. **18**(3): p. 192-7.
 21. Droese, M. and K. Kempken, *[Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid diseases (author's transl)]*. *Medizinische Klinik*, 1976. **71**(6): p. 229-34.
 22. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2006. **12**(1): p. 63-102.
 23. Spiegel, W., et al., *[Surgical indications for scintigraphically cold thyroid nodules in relation to clinical, scintigraphic, sonographic and cytologic findings]*. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1986. **111**(5): p. 173-6.
 24. Asp, A.A., et al., *Fine needle aspiration of the thyroid. Use in an average health care facility*. *The American journal of medicine*, 1987. **83**(3): p. 489-93.
 25. Bubendorf, L., et al., eds. *Zytopathologie*. 3rd ed. *Pathologie*, ed. W. Remmele 2011, Springer: Berlin Heidelberg. 673.
 26. Baloch, Z.W., et al., *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. *Diagnostic cytopathology*, 2008. **36**(6): p. 425-37.
 27. Royal College and o. Pathologists, *Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens*. <http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/MigratedResources/Documents/G/g089guidanceonthereportingofthyroidcytologyfinal.pdf>, 2011. **Document number G089**.
 28. *ISO Quality management systems - Requirements*. 2008.
 29. Layfield, L.J., et al., *Thyroid aspiration cytology: current status*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2009. **59**(2): p. 99-110.
 30. Association, B.T., *Guidelines for the management of thyroid cancer. Second edition*. <http://www.british-thyroid-association.org>, 2007: p. 9-10.

31. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2009. **19**(11): p. 1159-65.
32. Raparia, K., et al., *Clinical outcomes for "suspicious" category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2009. **133**(5): p. 787-90.
33. Oertel, Y.C., et al., *Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2007. **17**(11): p. 1061-6.
34. Dralle, H., *Inzidentalome der Schilddruse. Uberdiagnostik und -therapie gesunder Schilddrusenkrankter?* *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*, 2007. **78**(8): p. 677-86.
35. Ravetto, C., L. Colombo, and M.E. Dottorini, *Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients*. *Cancer*, 2000. **90**(6): p. 357-63.
36. Burgess, J.R. and P. Tucker, *Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2006. **16**(1): p. 47-53.
37. Trimboli, P., et al., *Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2006. **16**(11): p. 1151-5.
38. Crowe, A., et al., *The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the quality of reporting, "risk" of malignancy, surgical rate, and rate of frozen sections requested for thyroid lesions*. *Cancer cytopathology*, 2011. **119**(5): p. 315-21.
39. Ito, Y., et al., *An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2003. **13**(4): p. 381-7.
40. Schmid, K.W., et al., *Papillary carcinoma of the thyroid gland. Analysis of 94 cases with preoperative fine needle aspiration cytologic examination*. *Acta cytologica*, 1987. **31**(5): p. 591-4.
41. Ylagan, L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. **14**(1): p. 35-41.
42. Chen, H., et al., *Utilization of fine-needle aspiration in patients undergoing thyroidectomy at two academic centers across the Atlantic*. *World journal of surgery*, 2003. **27**(2): p. 208-11.
43. Bajaj, Y., M. De, and A. Thompson, *Fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid disease*. *The Journal of laryngology and otology*, 2006. **120**(6): p. 467-9.
44. Hall, T.L., et al., *Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid*. *Cancer*, 1989. **63**(4): p. 718-25.

45. Yang, G.C., D. Liebeskind, and A.V. Messina, *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2001. **11**(6): p. 581-9.
46. Poller, D., et al., *Thyroid FNA and benign thyroid disease*. *Lancet*, 2000. **356**(9230): p. 679.
47. Theoharis, C.G., et al., *The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2009. **19**(11): p. 1215-23.
48. Sclabas, G.M., et al., *Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients*. *American journal of surgery*, 2003. **186**(6): p. 702-9; discussion 709-10.
49. Wang, C.C., et al., *A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2011. **21**(3): p. 243-51.
50. Ofner, C., et al., *Fine needle aspiration cytodiagnosis of subacute (de Quervain's) thyroiditis in an endemic goitre area*. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 1994. **5**(1): p. 33-40.
51. Nayar, R. and M. Ivanovic, *The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*. *Cancer*, 2009. **117**(3): p. 195-202.
52. Zagorianakou, P., et al., *The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of patients with thyroid nodules*. *In vivo*, 2005. **19**(3): p. 605-9.
53. Cochand-Priollet, B., et al., *Immunocytochemistry with cytokeratin 19 and anti-human mesothelial cell antibody (HBME1) increases the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspirations: preliminary report of 150 liquid-based fine-needle aspirations with histological control*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2011. **21**(10): p. 1067-73.
54. Koo, J.S., W. Jung, and S.W. Hong, *Cytologic characteristics and beta-catenin immunocytochemistry on smear slide of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma*. *Acta cytologica*, 2011. **55**(1): p. 13-8.
55. Arora, N., et al., *Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review*. *World journal of surgery*, 2008. **32**(7): p. 1237-46.
56. Papaparaskeva, K., H. Nagel, and M. Droese, *Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland*. *Diagnostic cytopathology*, 2000. **22**(6): p. 351-8.
57. Gasbarri, A., et al., *Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1999. **17**(11): p. 3494-502.
58. Mills, L.J., D.N. Poller, and C. Yiangou, *Galectin-3 is not useful in thyroid FNA*. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2005. **16**(3): p. 132-8.

59. Pusztaszeri, M.P., P.M. Sadow, and W.C. Faquin, *Association of CD1a-positive dendritic cells with papillary thyroid carcinoma in thyroid fine-needle aspirations: a cytologic and immunocytochemical evaluation*. *Cancer cytopathology*, 2013. **121**(4): p. 206-13.
60. Mahfouz, S.M., et al., *Image cytometry of fine needle aspiration of thyroid epithelial lesions*. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry*, 2012. **20**(1): p. 25-30.
61. Spieler, P. and M. Rössle, *Nongynecologic Cytopathology: A Practical Guide (Essentials of Diagnostic Pathology)*, ed. F. Moinfar 2012, Berlin: Springer. 1272.
62. Duggal, R., et al., *Interobserver variability amongst cytopathologists and histopathologists in the diagnosis of neoplastic follicular patterned lesions of thyroid*. *Diagnostic cytopathology*, 2011. **39**(4): p. 235-41.
63. Luu, M.H., et al., *Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone*. *Cancer cytopathology*, 2011. **119**(1): p. 68-73.
64. Oppenheimer, J.D., et al., *How to interpret thyroid biopsy results: a three-year retrospective interventional radiology experience*. *Cardiovascular and interventional radiology*, 2010. **33**(4): p. 800-5.
65. Wood, M.D., Y. Huang, and M. Bibbo, *Improving recognition of thyroid carcinoma in rapid-consultation specimens*. *Acta cytologica*, 2005. **49**(3): p. 291-6.
66. Chhieng, D.C., et al., *Use of thyroid transcription factor 1, PE-10, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary lung carcinomas and metastatic lesions in fine-needle aspiration biopsy specimens*. *Cancer*, 2001. **93**(5): p. 330-6.
67. Kebebew, E., et al., *Diagnostic and extent of disease multigene assay for malignant thyroid neoplasms*. *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2592-7.
68. Filicori, F., et al., *Risk stratification of indeterminate thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens based on mutation analysis*. *Surgery*, 2011. **150**(6): p. 1085-91.
69. Nikiforov, Y.E., et al., *Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011. **96**(11): p. 3390-7.
70. Kundel, A., et al., *Comparison of microarray analysis of fine needle aspirates and tissue specimen in thyroid nodule diagnosis*. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*, 2010. **19**(1): p. 9-14.
71. Haider, A.S., et al., *The impact of using defined criteria for adequacy of fine needle aspiration cytology of the thyroid in routine practice*. *Diagnostic cytopathology*, 2011. **39**(2): p. 81-6.

72. Goldstein, R.E., et al., *Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules*. *Annals of surgery*, 2002. **235**(5): p. 656-62; discussion 662-4.
73. Lewis, C.M., et al., *Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2009. **19**(7): p. 717-23.
74. Cochand-Priollet, B., et al., *The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: from theory to practice in Europe*. *Acta Cytologica*, 2011. **55**: p. 507-511.
75. Baloch, Z.W., et al., *Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: impact on clinical management of thyroid nodules*. *Diagnostic cytopathology*, 2001. **25**(4): p. 231-4.
76. Abele, J.S., *The case for pathologist ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy*. *Cancer*, 2008. **114**(6): p. 463-8.
77. Raab, S.S., et al., *Errors in thyroid gland fine-needle aspiration*. *American journal of clinical pathology*, 2006. **125**(6): p. 873-82.
78. Morgan, J.L., J.W. Serpell, and M.S. Cheng, *Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how useful is it?* *ANZ journal of surgery*, 2003. **73**(7): p. 480-3.
79. Renshaw, A.A., *Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves*. *American journal of clinical pathology*, 2001. **116**(4): p. 477-82.
80. Renshaw, A.A., *Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy*. *Cancer cytopathology*, 2011. **119**(5): p. 322-7.
81. Abele, J.S. and R.A. Levine, *Diagnostic criteria and risk-adapted approach to indeterminate thyroid cytodiagnosis*. *Cancer cytopathology*, 2010. **118**(6): p. 415-22.
82. Zhu, W. and C.W. Michael, *How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases*. *Diagnostic cytopathology*, 2007. **35**(3): p. 183-6.
83. Alsharif, M., et al., *Telecytopathology for immediate evaluation of fine-needle aspiration specimens*. *Cancer cytopathology*, 2010. **118**(3): p. 119-26.
84. O'Malley, M.E., et al., *US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with and without immediate cytologic analysis*. *Radiology*, 2002. **222**(2): p. 383-7.
85. Ghofrani, M., D. Beckman, and D.L. Rimm, *The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience*. *Cancer*, 2006. **108**(2): p. 110-3.
86. Ljung, B.M., et al., *Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique*. *Cancer*, 2001. **93**(4): p. 263-8.

87. Erdogan, M.F., et al., *Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1998. **8**(12): p. 1087-90.
88. Orlandi, A., et al., *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2005. **15**(3): p. 274-8.
89. Marqusee, E., et al., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease*. *Annals of internal medicine*, 2000. **133**(9): p. 696-700.
90. Seiberling, K.A., J.C. Dutra, and J. Gunn, *Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office*. *The Laryngoscope*, 2008. **118**(2): p. 228-31.
91. Danese, D., et al., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1998. **8**(1): p. 15-21.
92. Droese, M., *[Fine needle puncture of the thyroid gland: technic and diagnostic possibilities]*. *Der Internist*, 1983. **24**(8): p. 467-73.
93. Maruta, J., et al., *Improving the diagnostic accuracy of thyroid follicular neoplasms: cytological features in fine-needle aspiration cytology*. *Diagnostic cytopathology*, 2011. **39**(1): p. 28-34.
94. Cochand-Priollet, B., et al., *Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control*. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2003. **14**(6): p. 343-9.
95. Duncan, L.D., et al., *Evaluation of thyroid fine-needle aspirations: can ThinPrep be used exclusively to appropriately triage patients having a thyroid nodule?* *Diagnostic cytopathology*, 2011. **39**(5): p. 341-8.
96. Malle, D., et al., *Use of a thin-layer technique in thyroid fine needle aspiration*. *Acta cytologica*, 2006. **50**(1): p. 23-7.
97. Frost, A.R., et al., *Utility of thin-layer preparations in thyroid fine-needle aspiration: diagnostic accuracy, cytomorphology, and optimal sample preparation*. *Cancer*, 1998. **84**(1): p. 17-25.
98. Lee, J.S., et al., *Liquid-based fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: logistic regression analysis with conventional and new cytomorphologic features*. *Acta cytologica*, 2013. **57**(3): p. 233-40.
99. Marchevsky, A.M., et al., *Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies*. *Diagnostic cytopathology*, 2010. **38**(4): p. 252-9.
100. Chow, L.S., et al., *Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2001. **11**(12): p. 1147-51.
101. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2002. **87**(5): p. 1941-6.

102. Dralle, H., et al., *Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery*. *Surgery*, 2004. **136**(6): p. 1310-22.
103. Rosato, L., et al., *Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years*. *World journal of surgery*, 2004. **28**(3): p. 271-6.
104. Yokozawa, T., et al., *Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1995. **5**(2): p. 141-5.
105. Carmeci, C., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1998. **8**(4): p. 283-9.
106. Khurana, K.K., et al., *The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1998. **8**(6): p. 511-5.
107. Tambouret, R., W.M. Szyfelbein, and M.B. Pitman, *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid*. *Cancer*, 1999. **87**(5): p. 299-305.
108. Mikosch, P., et al., *Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goitre area*. *European journal of nuclear medicine*, 2000. **27**(1): p. 62-9.
109. Newkirk, K.A., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration and thyroid disease*. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2000. **123**(6): p. 700-5.
110. El Hag, I.A., S.M. Kollur, and L.C. Chiedozi, *The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-year experience in a district general hospital*. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2003. **14**(3): p. 126-30.
111. Wu, H.H., J.N. Jones, and J. Osman, *Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital*. *Diagnostic cytopathology*, 2006. **34**(2): p. 93-6.
112. Hamburger, J.I., et al., *Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 1989. **113**(9): p. 1035-41.
113. Layfield, L.J., E.S. Cibas, and Z. Baloch, *Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium*. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2010. **21**(2): p. 75-85.
114. Rosen, I.B., et al., *Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer*. *Surgery*, 1981. **90**(4): p. 747-56.
115. Muller, N., et al., *Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid*. *AJR. American journal of roentgenology*, 1985. **144**(2): p. 251-3.

116. Yang, G.C., C.M. Stern, and A.V. Messina, *Cystic papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration may represent a subset of the encapsulated variant in WHO classification*. Diagnostic cytopathology, 2010. **38**(10): p. 721-6.
117. Pitman, M.B., et al., *Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagnostic cytopathology, 2008. **36**(6): p. 407-24.
118. Kelman, A.S., et al., *Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens*. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2001. **11**(3): p. 271-7.
119. Bahar, G., et al., *The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion"*. American journal of otolaryngology, 2003. **24**(4): p. 217-20.
120. Layfield, L.J., et al., *Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": A five-year multi-institutional analysis*. Diagnostic cytopathology, 2009. **37**(10): p. 710-4.
121. Baloch, Z.W., et al., *Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology*. Diagnostic cytopathology, 2002. **26**(1): p. 41-4.
122. Ramp, U., P. Pfitzer, and H.E. Gabbert, *Fine needle aspiration (FNA)-induced necrosis of tumours of the thyroid*. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology, 1995. **6**(4): p. 248-54.
123. Schäffer, R., K.W. Schmid, and M. Tötsch, *Bethesda-Klassifikation der Feinnadelpunktion der Schilddrüse. Viel Lärm um wenig Neues?* Pathologe 2012. **33**: p. 324-330.
124. Nga, M.E., et al., *Experience with standardized thyroid fine-needle aspiration reporting categories: follow-up data from 529 cases with "indeterminate" or "atypical" reports*. Cancer cytopathology, 2010. **118**(6): p. 423-33.
125. Renshaw, A.A., *Non-diagnostic rates for thyroid fine needle aspiration are negatively correlated with positive for malignancy rates*. Acta cytologica, 2011. **55**(1): p. 38-41.
126. Layfield, L.J., et al., *Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagnostic cytopathology, 2008. **36**(6): p. 442-8.
127. Schmitt, F., et al., *Immunocytochemistry in Europe: results of the European Federation of Cytology Societies (EFCS) inquiry*. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology, 2011. **22**(4): p. 238-42.

8. Anhang

Dissertation B. Rashed

Nachuntersuchung von Feinnadelpunktaten (FNA) der Schilddrüse mit Diskrepanzen zwischen zytologischer und histologischer Diagnose

Durch die Dissertation zur Treffsicherheit der Feinnadelaspiration der Schilddrüse wurden Widersprüche zwischen zytologischen histologischen Befunden einiger operierter Patienten aufgedeckt. Die zytologischen Präparate wurden daraufhin von Prof. P. Dalquen kritisch durchgesehen und die Befunde, die möglicherweise diese Widersprüche erklären photographisch dokumentiert und kommentiert.

Einige Ergebnisse dieser Nachuntersuchung werfen ein bezeichnendes Licht auf methodisch bedingte Unterschiede zwischen Zytologie und Histologie und auf mögliche Ursachen von zytologischen „Fehlinterpretationen“. Da die Dissertation nicht zuletzt der Qualitätssicherung der FNA der Schilddrüse dient, schien es gerechtfertigt, ihr die Ergebnisse der Nachuntersuchung noch als Anhang anzufügen.

I

Fälle mit der zytologischen Diagnose „keine Malignitätszeichen“ (THY2)

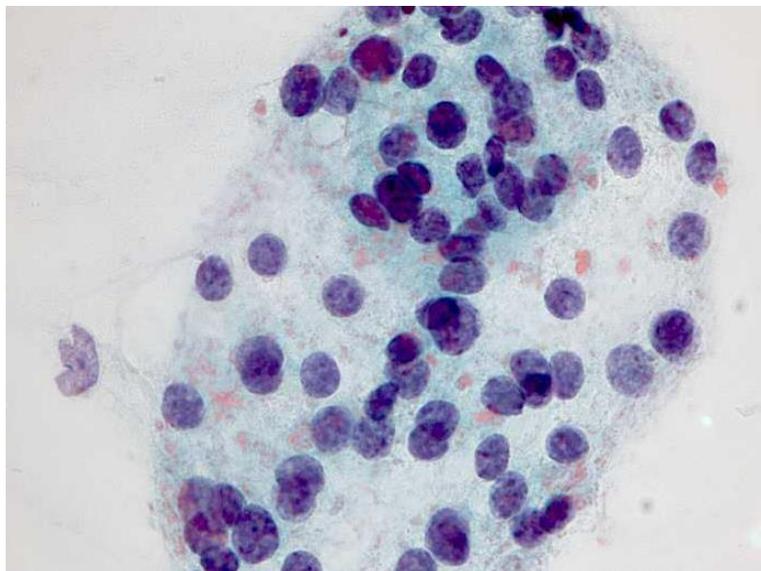
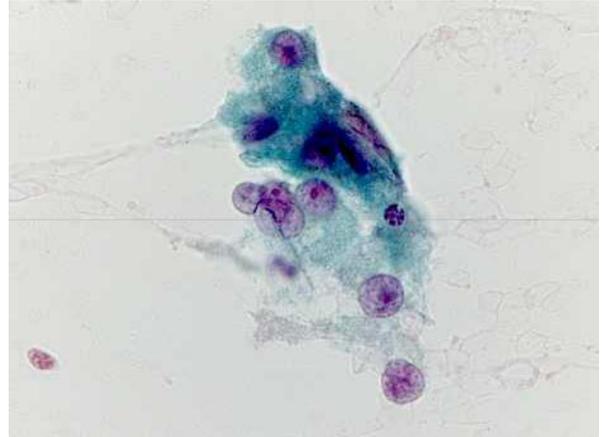


Abbildung 6: E09.10934): Zyt: Strumaknoten, Hist: Struma mit Zeichen der hormonalen Hyperaktivität (Obj. 63x).

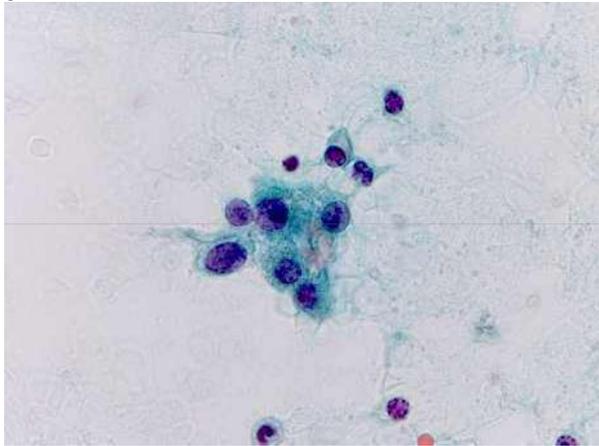
Kommentar: Das relativ helle und aufgelockerte Zytoplasma passt zwar zur hormonalen Hyperaktivität, doch die Zellgrenzen, dem wichtigsten Zeichen hormonaler Hyperaktivität, sind höchstens am oberen Rand des Zellverbandes angedeutet erkennbar.



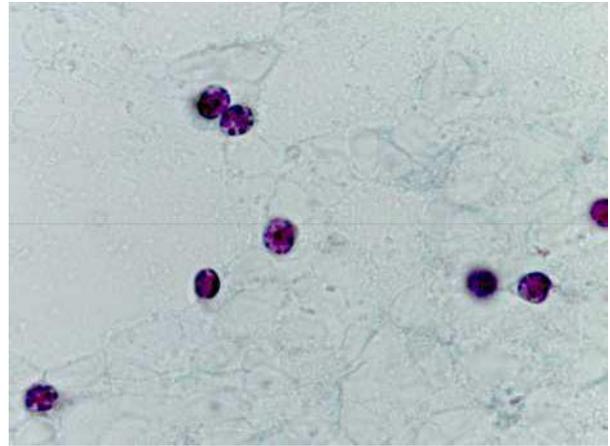
a



b



c



d

Abbildung 7: (E07.05055): Zyt. Strumaknoten. Hist. Autoimmunthyreoiditis (a, b, d: Obj. 63x, c: Obj. 100x).

Kommentar: Die nicht sehr zahlreichen Lymphozyten wurden bei Erstuntersuchung übersehen bzw. unterbewertet. Die aktivierten Thyreozytenkerne dürften eine Folge der Entzündung sein und passen zur Autoimmunthyreoiditis.

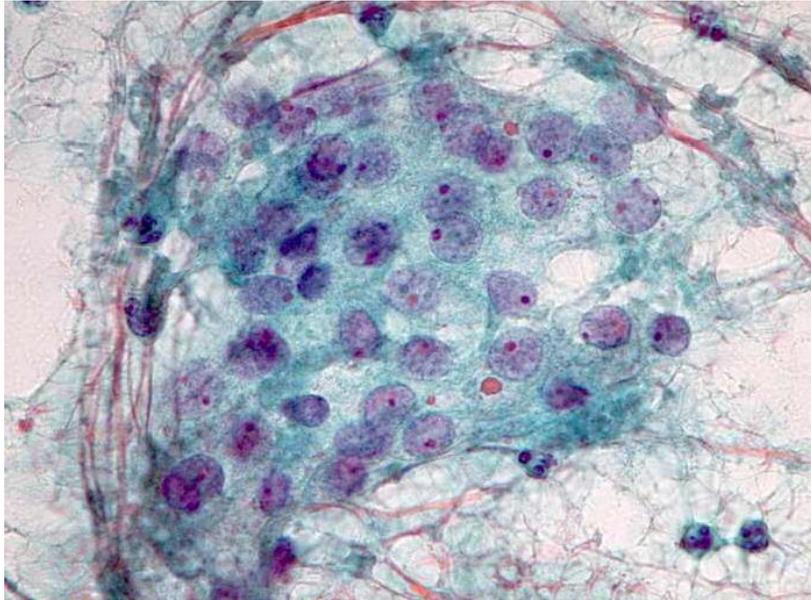


Abbildung 8: (E10.03944): Zyt: Trotz Nukleolen als THY2 abgegeben. Hist: Strumaknoten mit lymphozytärer Entzündung (Obj. 100x)

Kommentar: Die aktiviert erscheinenden Kerne und die feinen, aber deutlichen eosinophilen Nukleolen waren in diesem Fall der einzige Hinweis auf eine entzündliche Veränderung. Auch nachträglich keine Lymphozytenvermehrung nachweisbar

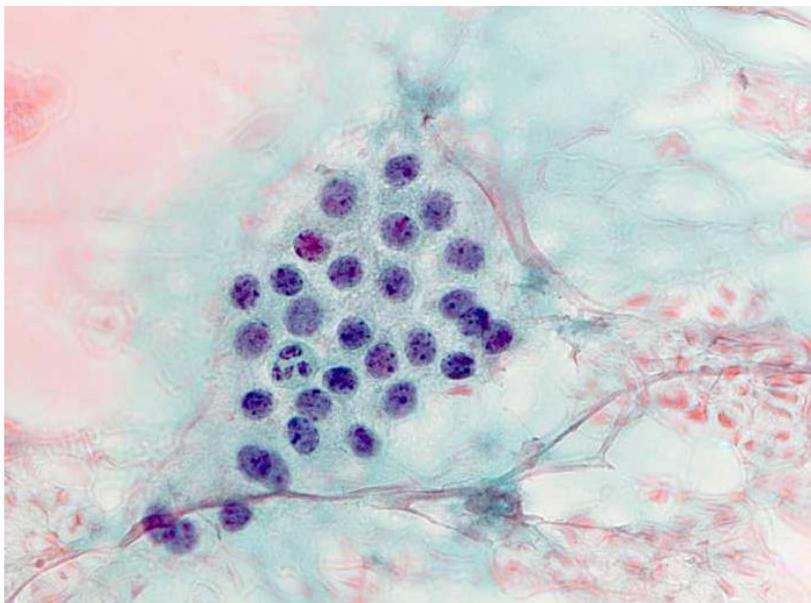


Abbildung 9: (E10.12158): Zyt und Hist: Kolloidaler Strumaknoten mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x)

Kommentar: Zellkerne mit den feinen Chromozentren und das Kolloid im Hintergrund sind die typischen zytologischen Kriterien.

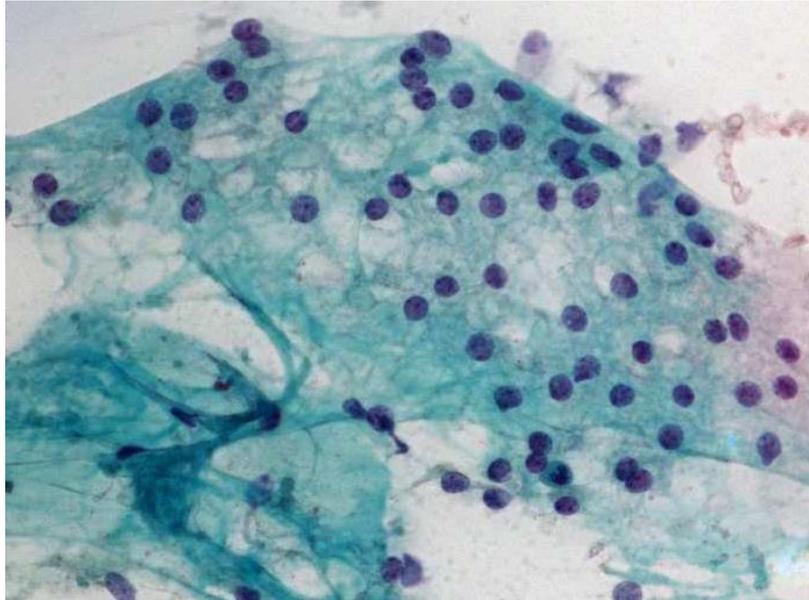
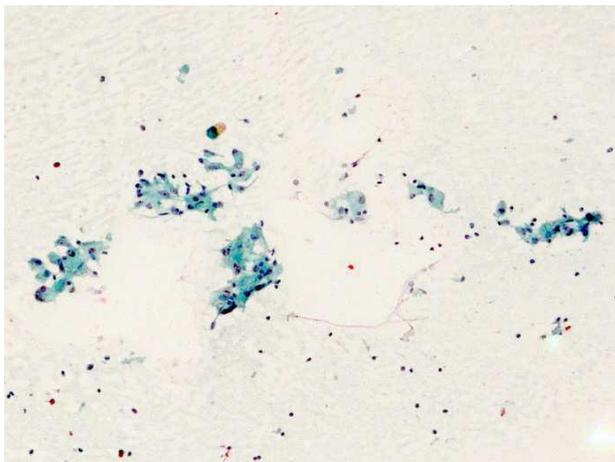
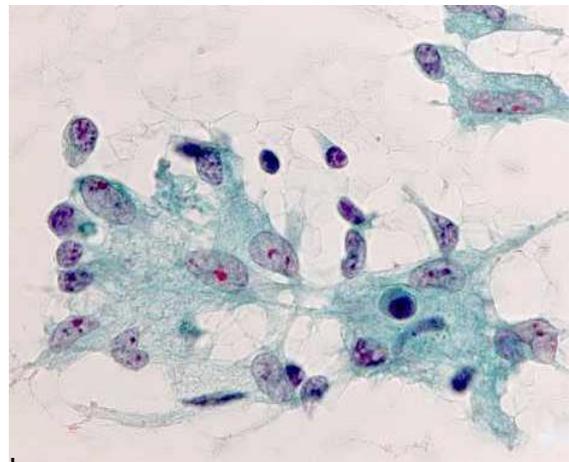


Abbildung 10: (E10.19429): Zyt u. Histo: Struma mit Hyperfunktions-zeichen (Obj.40x)

Kommentar: Kernaktivierung in diesem Fall zwar weniger deutlich als im Fall E07.05055 (Abbildung 7), dafür sind aber die Grenzen des wolzig strukturierten Zytoplasmas klar erkennbar.



a



b

Abbildung 11: (E10.25362): Zyt. Atypische Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten. Hist: Autoimmunthyreoiditis (a: Obj. 10x, b: Obj. 63x)

Kommentar: Die Befunde typisch für Autoimmunthyreoiditis.

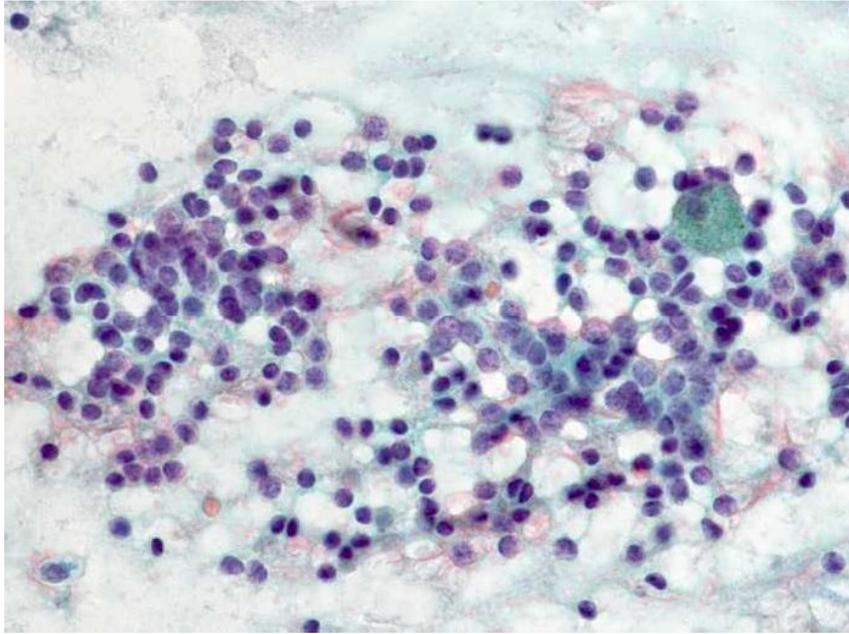


Abbildung 12: (E10.26980): Zyt. Regressiv veränderter Strumaknoten, *Hist.* Strumaknoten mit lymphozytärer Begleitentzündung.

Kommentar: Die seltenen Lymphozyten sind zytologisch schwer von nackten Thyreozytenkernen zu unterscheiden.

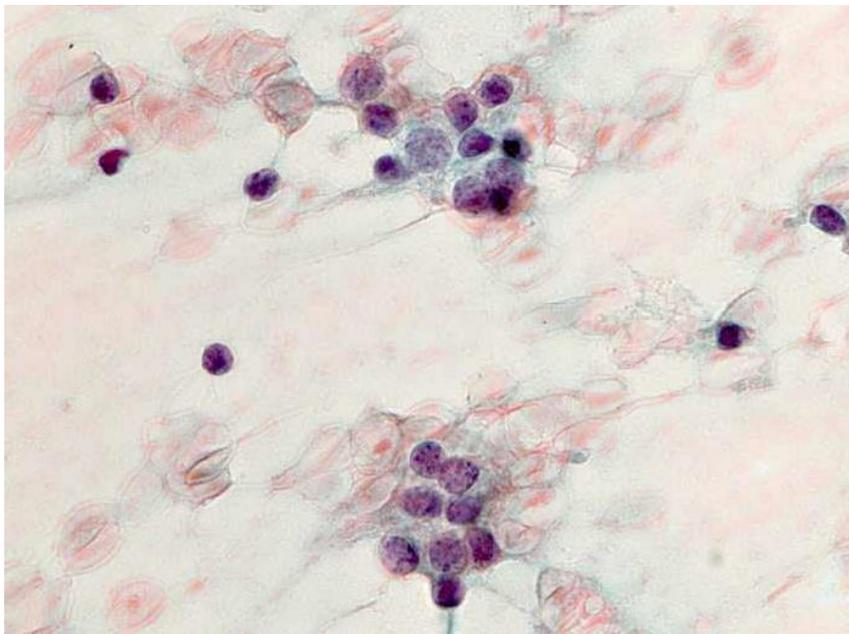
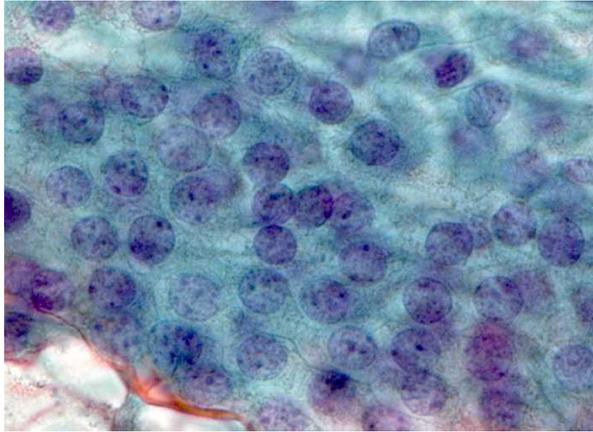


Abbildung 13: (E10.38663): Zyt. Strumaknoten. *Hist.* Strumaknoten mit lymphozytärer Entzündung (Obj. 63x)

Kommentar: Lymphozyten wurden bei der zytologischen Untersuchung nicht beachtet

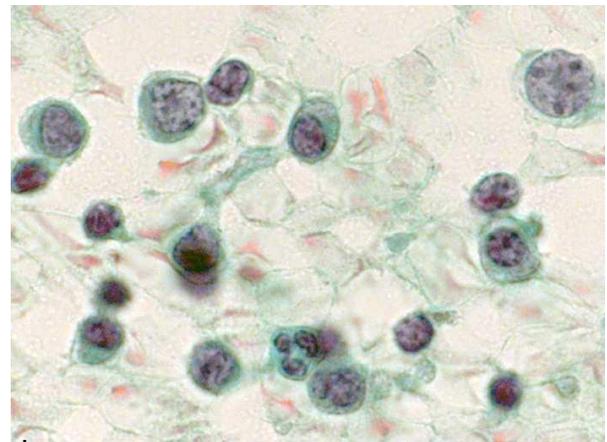
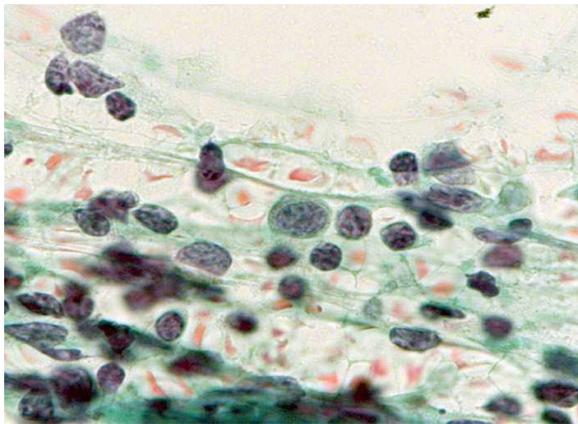


a

b

Abbildung 14: (E10.20966): Zyt. Regressiv veränderter Strumaknoten; *Hist.* Papilläres Karzinom, 3 mm im Durchmesser (Obj. 63x).

Kommentar: Grössere Verbände von Thyreozyten mit feinen Nukleolen (a) und histiozytäre Zellen (b). Auch nachträglich kein Beweis für Karzinom. Es handelt bei dem histologisch nachgewiesenen Tumor sich um ein „Inzidentalom“.



a

b

Abbildung 15: (E10.39169): Zyt. Autoimmunthyreoiditis. *Hist.* Lymphom aus Autoimmun-thyreoiditis (a: Obj. 63x, b: Obj. 100x)

Kommentar: Die pleomorphen lymphatischen Zellen wurden bei der ersten Untersuchung als „normale“ Zentroblasten fehlgedeutet. Polymorphie und Chromatinstruktur der Kerne gehen aber über das bei einer lymphfollikulären Entzündung zu erwartende Mass hinaus.

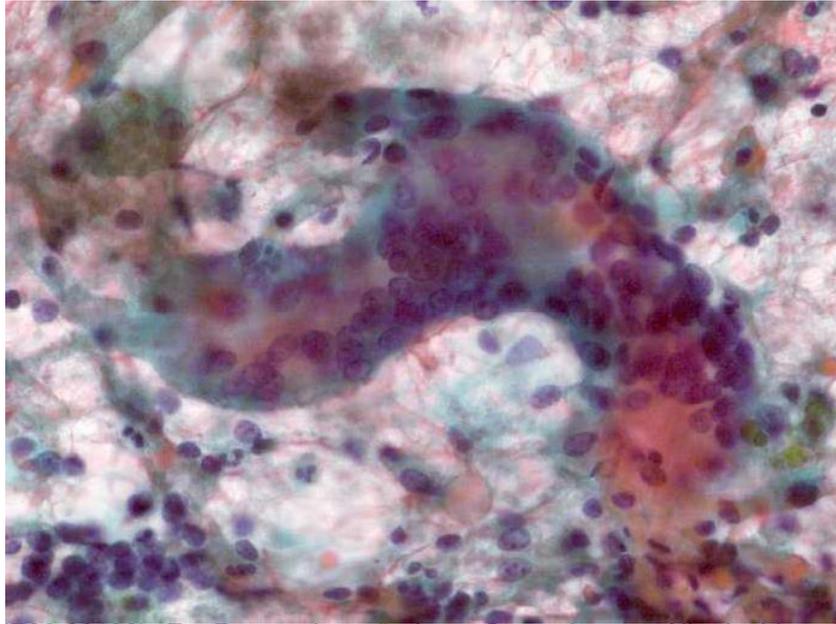
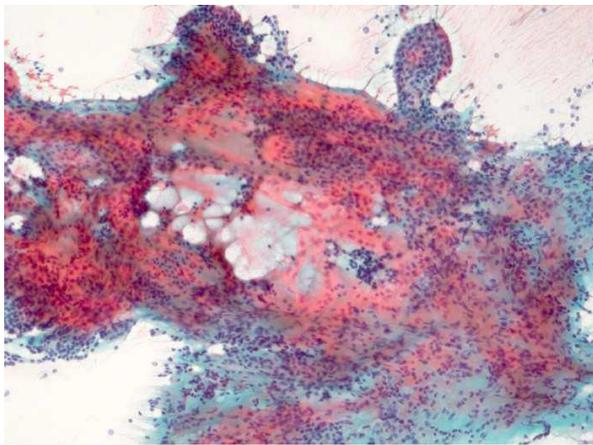
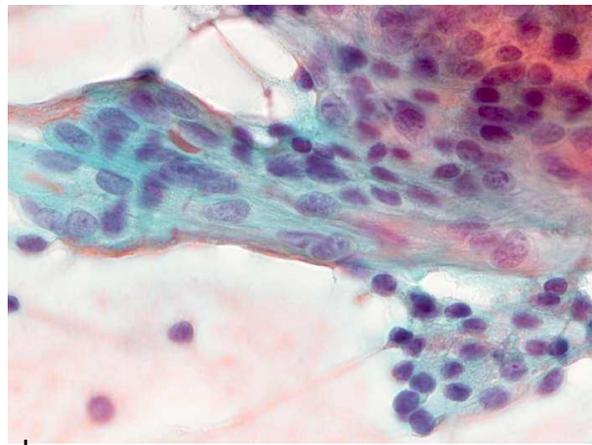


Abbildung 16: (E09.26136): Zyt. Regressiv veränderter Strumaknoten; *Hist.* Inzidentalom, papilläres Schilddrüsenkarzinom 2 mm Durchmesser (Obj. 40x)

Kommentar: In den zytologischen Präparaten auch nachträglich keine tumorverdächtigen Zellen nachweisbar.



a



b

Abbildung 17: (E09.43932): Zyt. Regressiv veränderter Strumaknoten. *Hist.* Karzinom-verdächtiger Herd (Obj. 10x, b: Obj. 63x)

Kommentar: Auch zytologisch finden sich angedeutet papilläre Formationen, jedoch keine für ein papilläres Karzinom typischen Zellen.

**Fälle mit der zytologischen Diagnose „Verdacht auf follikuläre Neoplasie“
(THY3)**

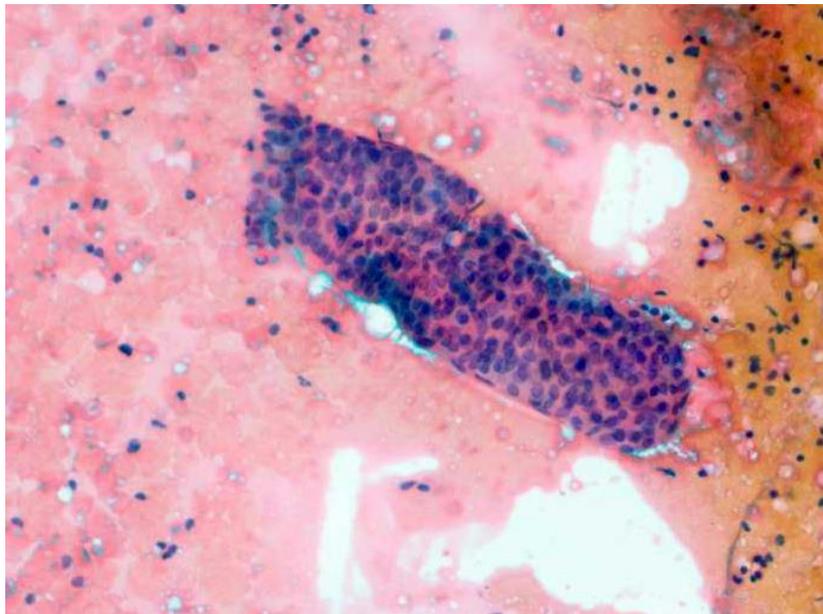


Abbildung 18: (E10.37466): Zyt: Verdacht auf follikuläre Neoplasie. Hist: Papilläres Karzinom mit Lymphknotenmetastase, Durchmesser 10 mm (Obj. 40x)

Kommentar: Die zytologische Diagnose basiert auf den etwas prominenter Nukleolen. Die Kohäsion der Epithelien und die Bildung grösserer kompakter Verbände und das Kolloid im Hintergrund passen eher zu einem Strumaknoten.

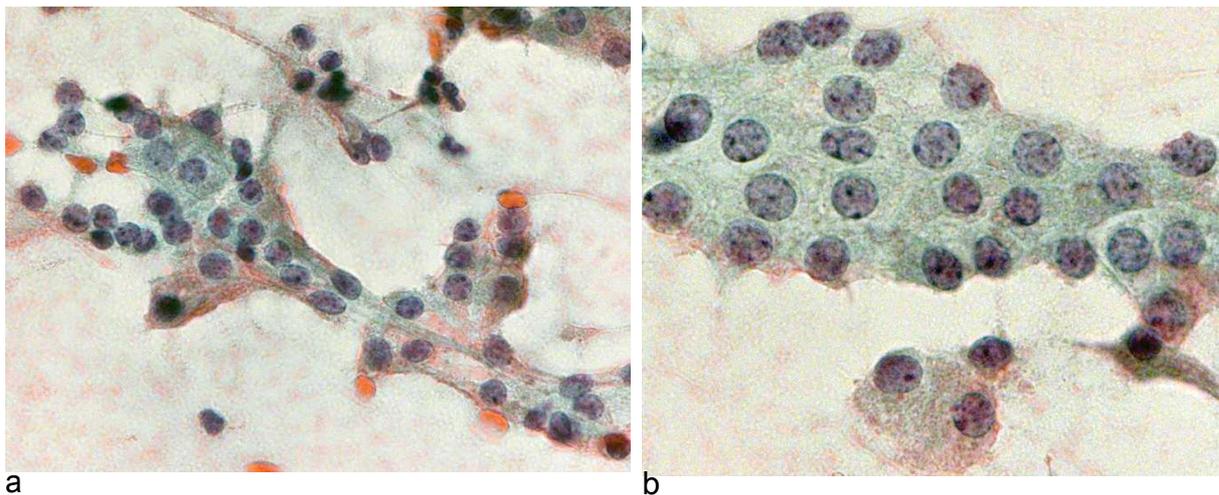


Abbildung 19: (E08.16594): Zyt: follikuläre Neoplasie. Hist: Strumaknoten (Obj. 63x).

Kommentar: Die zytologische Diagnose wurde mit den etwas deutlicheren Nukleolen und dem angedeutet onkozytären Zytoplasmas der Zellen begründet. Diese Zeichen reichen hier aber nicht zur Diagnose einer follikulären Neoplasie aus.

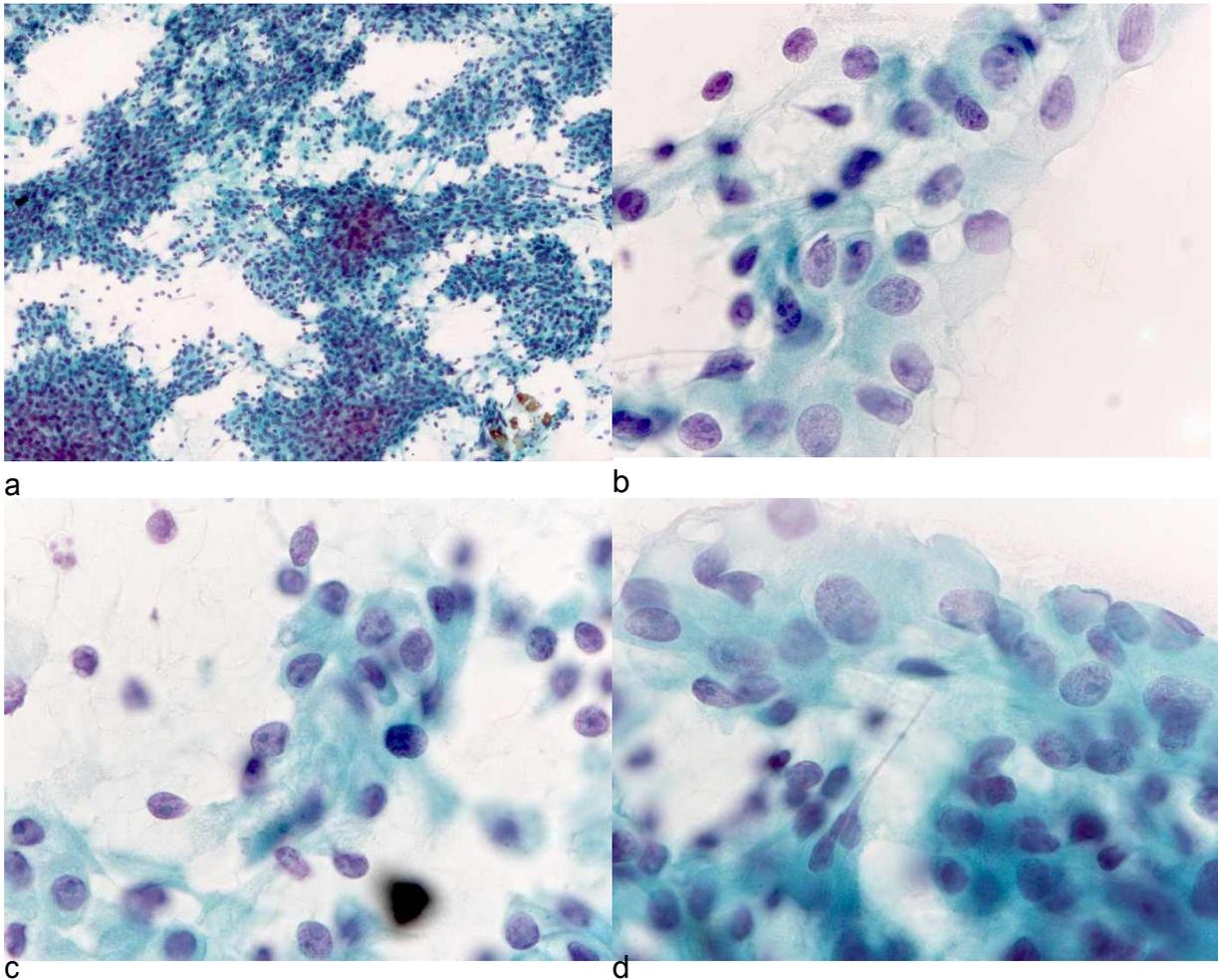


Abbildung 20: E07.06562: Zyt. Follikuläre Neoplasie. Hist. Nebenschilddrüsenkarzinom (a: Obj. 10x, b - d: 100x)

Kommentar: Die ausgeprägte Hyperzellularität des Aspirates begründen die zytologische Diagnose. Das Nebenschilddrüsenkarzinom lässt sich nur immunzytochemisch von der follikulären Neoplasie der Schilddrüse unterscheiden.

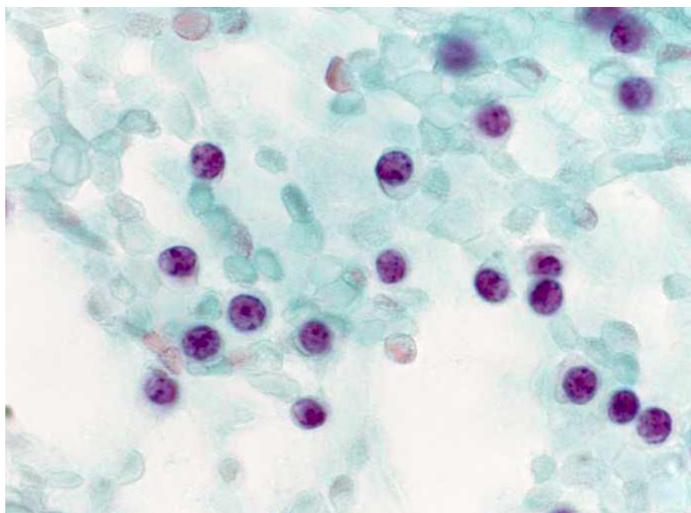


Abbildung 21: E07.07566: Zytologisch und histologisch lymphatische Zellen aus Lymphknoten (Obj. 100x)

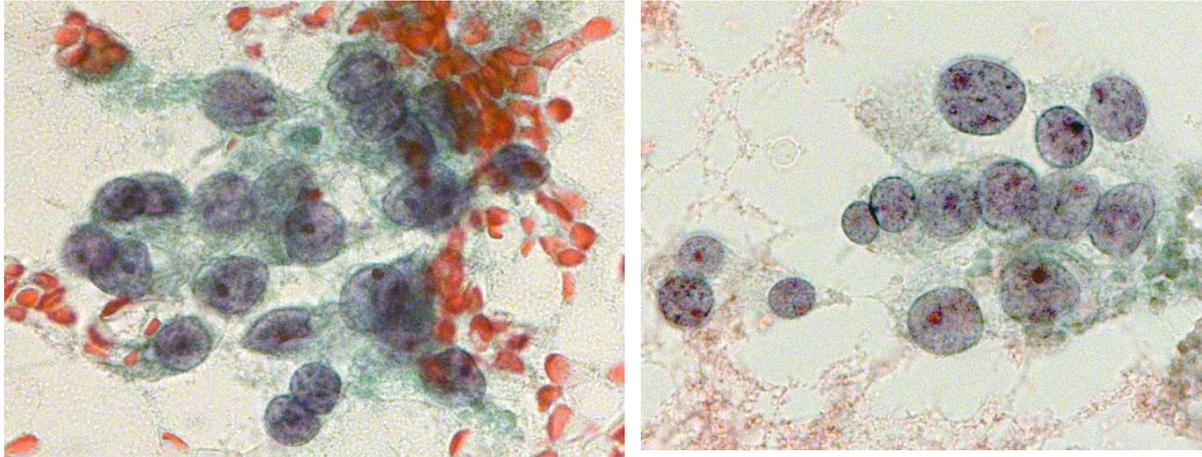


Abbildung 22: (E08.23186): Zyt. folliculäre Neoplasie. Hist. Papilläres Karzinom (Obj. 63x)

Kommentar: Im Präparat ist ausser den prominenten Nukleolen nichts nachweisbar, das auf ein Papilläres Karzinom hindeutet, keine Kernkerben oder nukleäre Pseudoinklusionen.

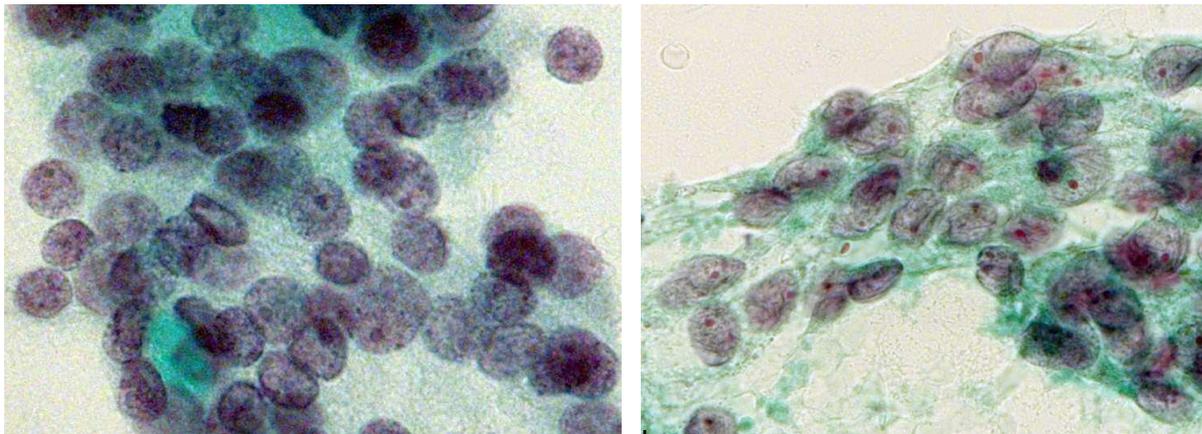


Abbildung 23: (E09.23454): Zyt. Verdacht auf folliculäre Neoplasie. Hist. Papilläres Karzinom, folliculäre Variante, Durchmesser 29 mm (Obj. 63x)

Kommentar: Prominente Nukleolen (a) und vereinzelt fragliche Kernkerben (b), aber keine nukleäre Pseudoinklusionen. Veränderungen aber durchaus vereinbar mit der folliculären Variante des papillären Karzinoms.

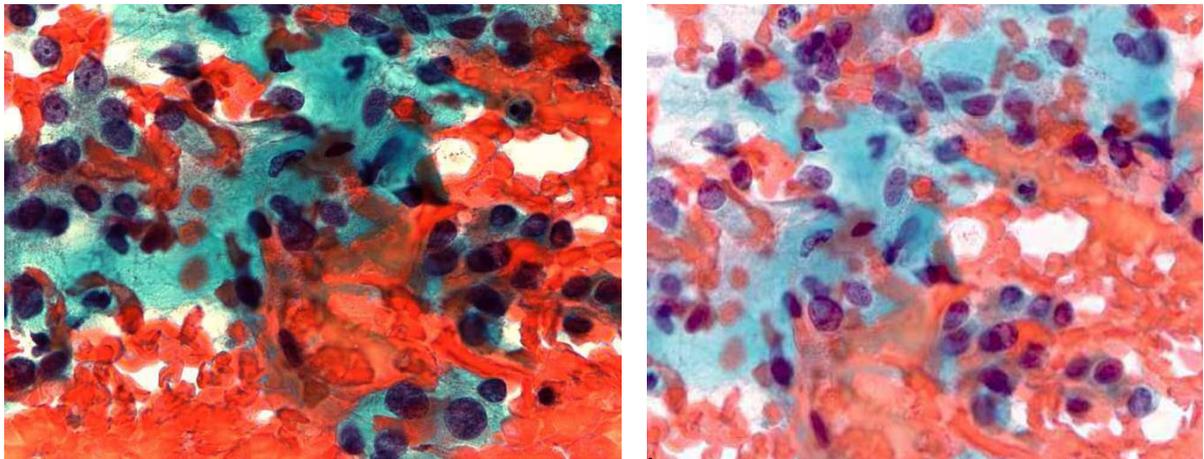


a

b

Abbildung 24: (E09.42078): Zyt. Follikuläre Neoplasie, Hist. Follikuläres Adenom. (Pap, Obj. 63x)

Kommentar: Praktisch das gleiche Bild wie im vorigen Fall: Kernkerben und prominente eosinophile Nukleolen würden zu papillärem Karzinom passen; aber Pseudoinklusionen fehlen. Vorstufe eines papillären Karzinoms?

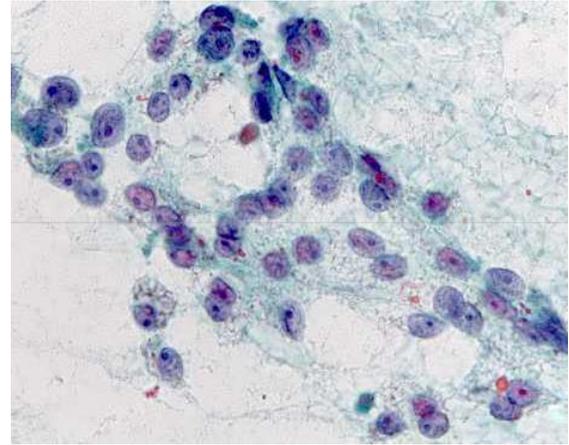
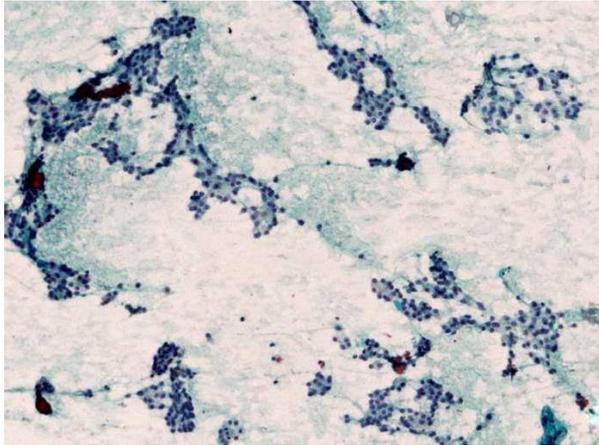


a

b

Abbildung 25: (E08.00431): Zyt. folliculäre Neoplasie, Hist. Follikuläres Karzinom (Obj.63x)

Kommentar: Die in (b) erkennbare leichte bis mässige Kernpolymorphie ist das einzige Phänomen, das auf invasives Wachstum hindeuten könnte.



a

b

Abbildung 26: 21 (E09.13040): Zyt. Follikuläre Neoplasie. *Hist.* Hellzelliges Adenom (a: Obj. 10x, b: Obj. 63x)

Kommentar: Deutliche Atypien, hohe Zellularität, deutliche Nukleolen weisen in diesem Fall auf invasives Wachstum hin.

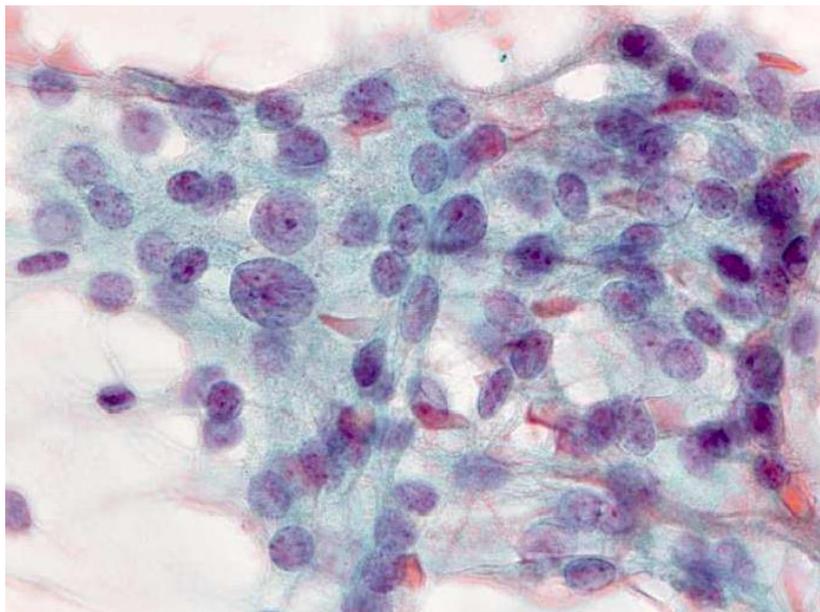


Abbildung 27: (E10.05669): Zyt. Verdacht auf follikuläre Neoplasie. *Hist.* Struma mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x)

Kommentar: Die für hormonal aktive Zellen typische Betonung der Zellgrenzen ist im Präparat nicht erkennbar. Deshalb wurde die Prominenz der Nukleolen und die leichte Kernpolymorphie als neoplasieverdächtig gedeutet.

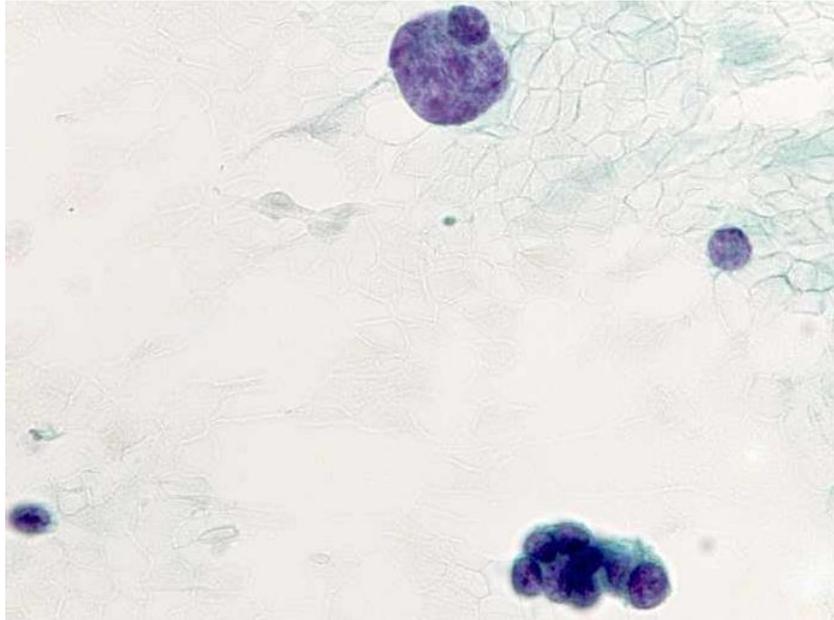


Abbildung 28: (E10.08473): Zyt. Follikuläre Neoplasie. Hist. Follikuläres Karzinom mit Lymphknotenmetastase (Obj. 63x)

Kommentar: Der Riesenkern und der kleine unregelmässige Zellhaufen sind als Hinweise auf invasives Karzinom zu werten.

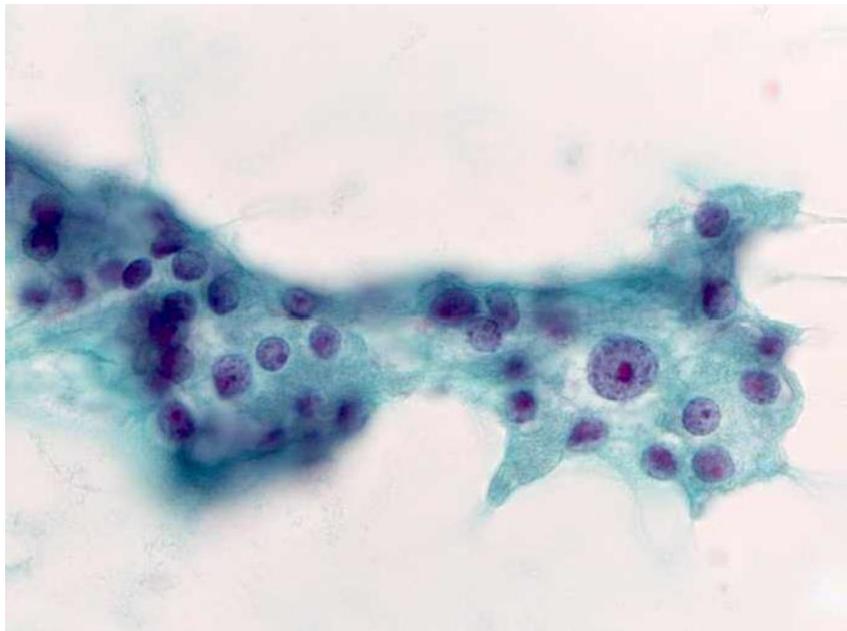


Abbildung 29: (E10.16523): Zyt. Follikuläre Neoplasie Hist. Struma mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x)

Kommentar: Die zytologische Diagnose resultiert aus der nukleären Anisomorphie und den plumpen Nukleolen. Die für hyperaktive Thyreozyten typische Betonung der Zellgrenzen fehlt.

III

Fälle mit der zytologischen Diagnose „Karzinomverdacht“ oder „Karzinom“

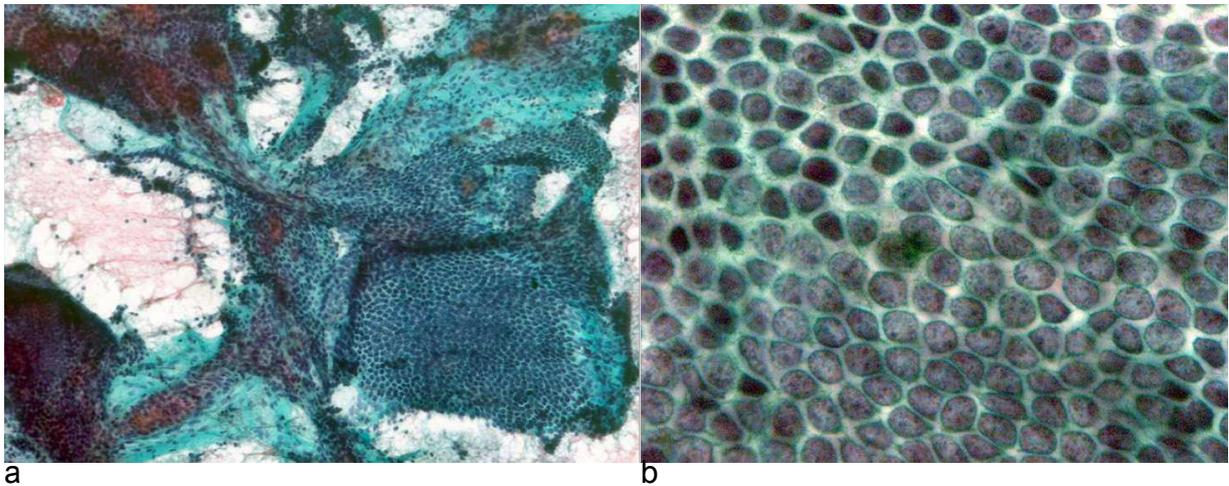


Abbildung 30: (E08.25059): Zyt. Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist. Struma macrofollicularis (Obj. 63x)

Kommentar: Die zytologische Diagnose beruht auf der Fehldeutung der bindegewebigen Anteile Achse einer papillären Struktur und den teils etwas deutlicher hervortretenden eosinophilen Nukleolen. Die Zellen zeigen aber nicht die für das papilläre Karzinom typische dachziegelartige Überlappung der Zellkerne.

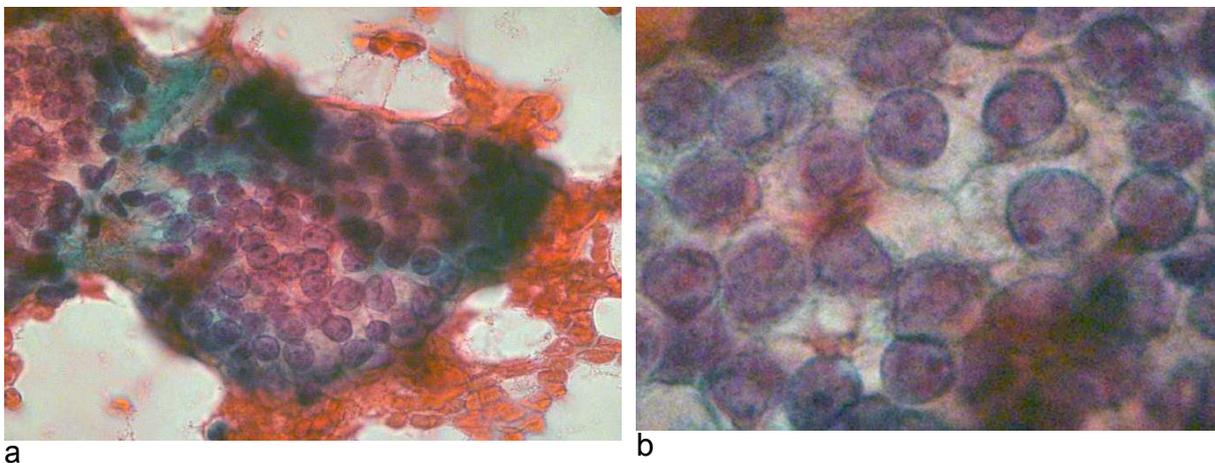


Abbildung 31: (E07.23591): Zyt. Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist. benigner Strumaknoten (Obj. 63x).

Kommentar: Die zytologische Diagnose beruht auf der Prominenz der eosinophilen Nukleolen, der leichten Kernpolymorphie und den ganz vereinzelt Kernkerben (a), lässt aber die in Bild (b) vereinzelt deutlich erkennbaren Zellgrenzen ausser acht.

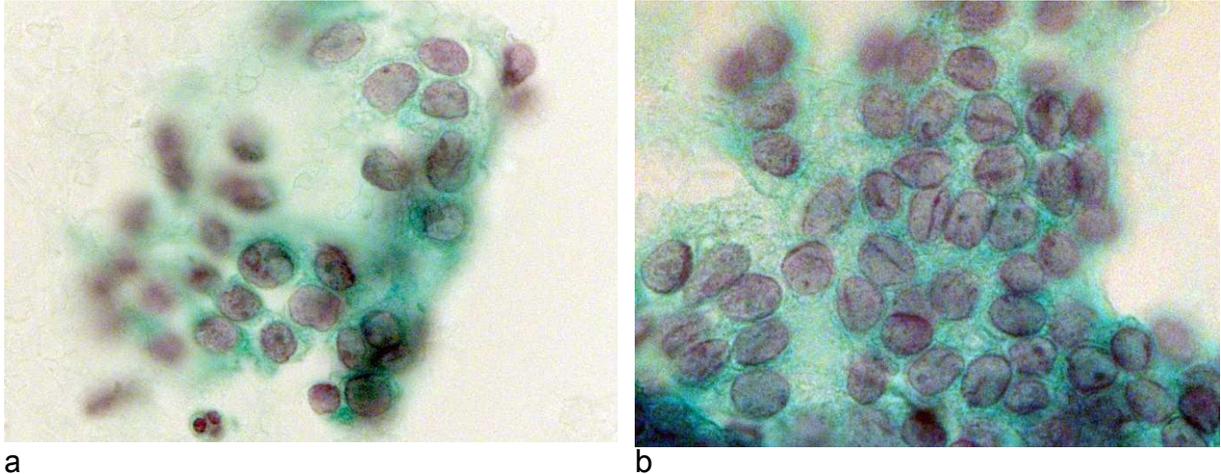


Abbildung 32: (E08.26565): *Zytologisch* Verdacht auf papilläres Karzinom. *Hist.* Struma nodosa (Obj. 63x).

Kommentar: Die vereinzelt Kernvakuolen (a) die multipler Kernkerben und die teils deutlichen eosinophilen Nukleolen (a+b) begründen die zytologische Diagnose.

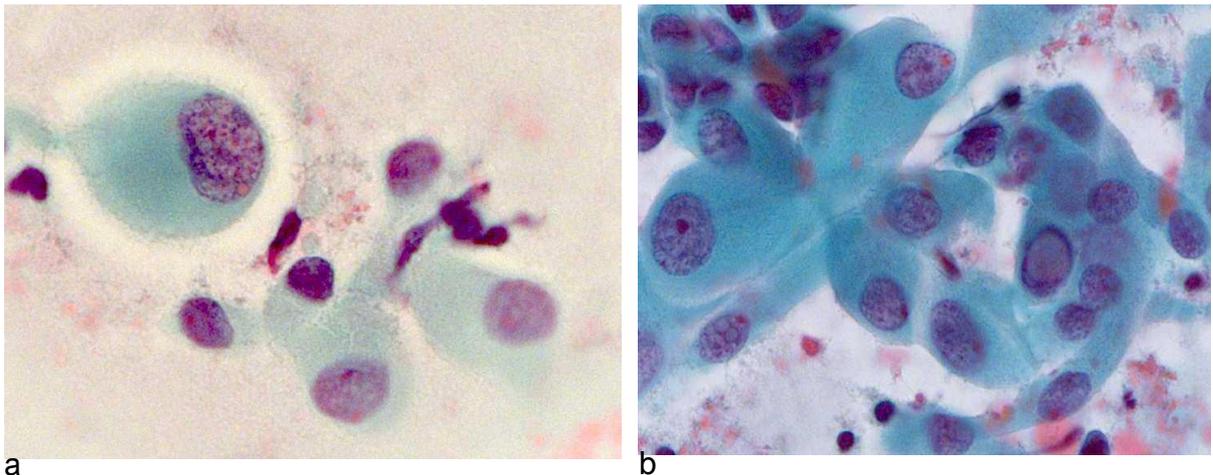


Abbildung 33: (E07.26419): *Zyt.* Verdacht auf papilläres Karzinom. *Hist.* Autoimmunthyreoiditis (Obj. 63x, geringe Nachvergrößerung).

Kommentar: Die zytologische Fehldiagnose beruht auf der deutlichen Kernpolymorphie und der Überbewertung einzelner Pseudoinklusionen (b), obwohl die übrigen Zellveränderungen (onkozytäre Veränderung) nicht ganz typisch sind für ein papilläres Karzinom; zur Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis schien aber der Lymphozytenanteil nicht ausreichend.

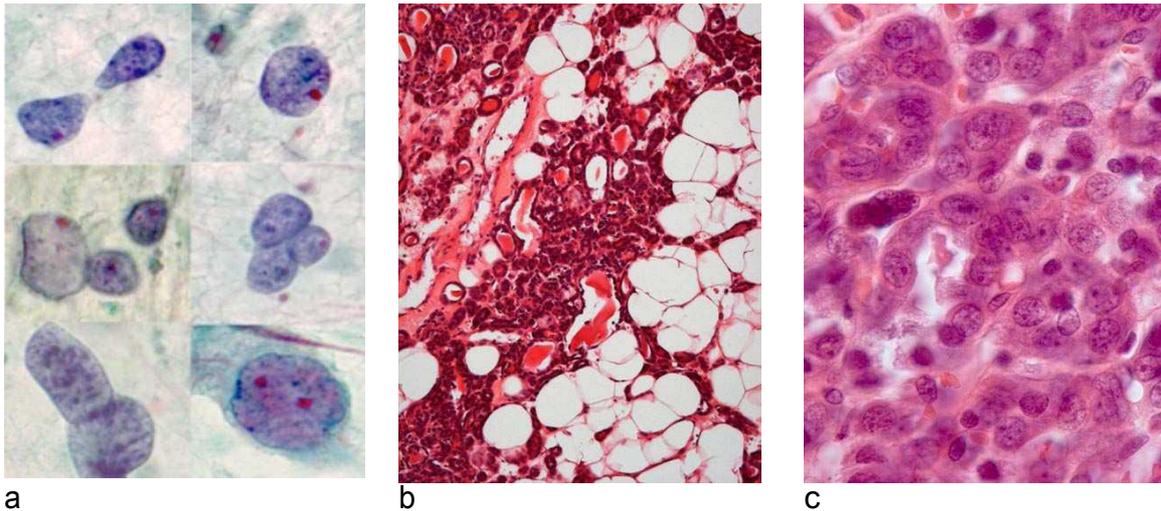


Abbildung 34: (E09.40598): a) Zyt. Karzinom, am ehesten follikuläres Karzinom. Hist. Adenom mit Fettgewebseinschlüssen (b u. c: H&E, (b) Obj. 2,5x, (c) Obj. 63x)

Kommentar: Dies ist ein besonders problematischer Fall, in dem trotz Zellarmut des Ausstrichs einige stark polymorphe und atypische Zellen eindeutig für ein Karzinom sprechen. Doch histologisch war die Kapsel des Knotens überall intakt. Aber auch histologisch erscheint die normale follikuläre Struktur aufgehoben und die Kernatypien deutlich.

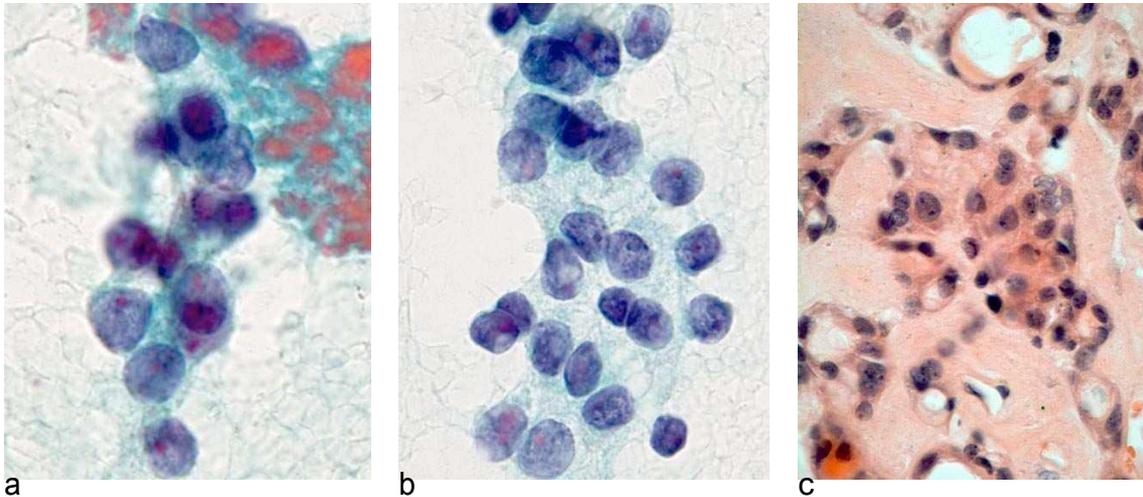


Abbildung 35: (E09.26888): Zyt. Papilläres Karzinom. Hist. Adenom mit ausgeprägten Narbenfeldern und degenerativen Epithelveränderungen (a u. b: Obj. 63x). c: H&E, Obj. 40x).

Kommentar: Die zytologische Diagnose gründet auf den etwas prominenten eosinophilen Nukleolen (a), der Kerngrößenvarianz, vereinzelt Kernkerben und als Pseudoinklusionen (Artefakte?) interpretierten nukleären Vakuolen (b). Die zytologischen Veränderungen sind auch im histologischen Präparat (c) erkennbar, wenn auch nicht so deutlich wie im vorigen Fall.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zur Technik der Feinnadelaspiration der Schilddrüse: (a) Utensilien von oben li: Abfallschale, Desinfiziers, verschließbare Gefäße mit Fixationsmedium zum Versand der Präparate, verschließbare Flasche mit 99% vergälltem Alkohol zur Fixation, Handschuhe, 20 ml Einmalspritze, Cameco-Spritzenhalter, 4 Objektträger beschriftet mit Namen des Patienten. (b) Nackenkissen. (c) Punktionsvorgang: Der Untersucher kontrolliert am Bildschirm die Position der Nadel. (d) Einmalspritze mit 25 gauge-Nadel, eingesetzt in Cameco-Spritzenhalter. (e) Auftropfen des Nadelinhaltes auf Objektträger. (f) Ausleeren des Nadelansatzes auf Objektträger. (g) Nach Ausstreichen des Tropfens sofortiges Eintauchen des Objektträgers in das mit Alkohol gefüllte Versandgefäß (Aufnahmen Sabine Ziercke, nuklearmedizinische Praxis Spitalerhof, Hamburg)	5
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht.....	10
Abbildung 3: Bearbeitungsdauer der 1.383 FNA zwischen Eingang der Ausstriche/Proben und Abschlussbericht	10
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Knoten unterschiedlicher Größe bei Männern und Frauen	13
Abbildung 5: Prozentualer Anteil von Knoten verschiedener Größe bei operierten und nicht operierten Patienten. Originaldaten siehe Tabelle 14	18
Abbildung 6: E09.10934): Zyt: Strumaknoten, Hist: Struma mit Zeichen der hormonalen Hyperaktivität (Obj. 63x)	1
Abbildung 7: (E07.05055): Zyt: Strumaknoten. Hist: Autoimmunthyreoiditis (a, b, d: Obj. 63x, c: Obj. 100x).....	2
Abbildung 8: (E10.03944): Zyt: Trotz Nukleolen als THY2 abgegeben. Hist: Strumaknoten mit lymphozytärer Entzündung (Obj. 100x)	3
Abbildung 9: (E10.12158): Zyt und Hist: Kolloidaler Strumaknoten mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x).....	3
Abbildung 10: (E10.19429): Zyt u. Histo: Struma mit Hyperfunktions-zeichen (Obj. 40x)	4
Abbildung 11: (E10.25362): Zyt. Atypische Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten. Hist: Autoimmunthyreoiditis (a: Obj. 10x, b: Obj. 63x)	4
Abbildung 12: (E10.26980): Zyt. Regressiv veränderter Strumaknoten, Hist. Strumaknoten mit lymphozytärer Begleitentzündung	5
Abbildung 13: (E10.38663): Zyt. Strumaknoten. Hist. Strumaknoten mit lymphozytärer Entzündung (Obj. 63x).....	5
Abbildung 14: (E10.20966): Zyt: Regressiv veränderter Strumaknoten; Hist: Papilläres Karzinom, 3 mm im Durchmesser (Obj. 63x)	6
Abbildung 15: (E10.39169): Zyt: Autoimmunthyreoiditis. Hist: Lymphom aus Autoimmun-thyreoiditis (a: Obj. 63x, b: Obj. 100x)	6
Abbildung 16: (E09.26136): Zyt: Regressiv veränderter Strumaknoten; Hist: Inzidentalom, papilläres Schilddrüsenkarzinom 2 mm Durchmesser (Obj. 40x)	7
Abbildung 17: (E09.43932): Zyt: Regressiv veränderter Strumaknoten. Hist: Karzinom-verdächtiger Herd (Obj. 10x, b: Obj. 63x)	7
Abbildung 18: (E10.37466): Zyt: Verdacht auf folliculäre Neoplasie. Hist: Papilläres Karzinom mit Lymphknotenmetastase, Durchmesser 10 mm (Obj. 40x)	8
Abbildung 19: (E08.16594): Zyt: folliculäre Neoplasie. Hist: Strumaknoten (Obj. 63x).....	8
Abbildung 20: E07.06562: Zyt: Follikuläre Neoplasie. Hist: Nebenschilddrüsenkarzinom (a: Obj. 10x, b - d: 100x)	9
Abbildung 21: E07.07566: Zytologisch und histologisch lymphatische Zellen aus Lymphknoten (Obj. 100x).....	9
Abbildung 22: (E08.23186): Zyt: folliculäre Neoplasie. Hist: Papilläres Karzinom (Obj. 63x)	10
Abbildung 23: (E09.23454): Zyt: Verdacht auf folliculäre Neoplasie. Hist: Papilläres Karzinom, folliculäre Variante, Durchmesser 29 mm (Obj. 63x)	10
Abbildung 24: (E09.42078): Zyt: Follikuläre Neoplasie, Hist: Follikuläres Adenom. (Pap, Obj. 63x)	11
Abbildung 25: (E08.00431): Zyt: folliculäre Neoplasie, Hist: Follikuläres Karzinom (Obj.63x).....	11
Abbildung 26: 21 (E09.13040): Zyt: Follikuläre Neoplasie. Hist: Hellzelliges Adenom (a: Obj. 10x, b: Obj. 63x).....	12
Abbildung 27: (E10.05669): Zyt: Verdacht auf folliculäre Neoplasie. Hist: Struma mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x)	12
Abbildung 28: (E10.08473): Zyt: Follikuläre Neoplasie. Hist: Follikuläres Karzinom mit Lymphknotenmetastase (Obj. 63x)	13
Abbildung 29: (E10.16523): Zyt: Follikuläre Neoplasie Hist: Struma mit Zeichen hormonaler Hyperfunktion (Obj. 63x)	13
Abbildung 30: (E08.25059): Zyt: Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist: Struma macrofollicularis (Obj. 63x).....	14

Abbildung 31: (E07.23591): Zyt: Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist: benigner Strumaknoten (Obj. 63x).	14
Abbildung 32: (E08.26565): Zytologisch Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist: Struma nodosa (Obj. 63x)...	15
Abbildung 33: (E07.26419): Zyt: Verdacht auf papilläres Karzinom. Hist: Autoimmunthyreoiditis (Obj. 63x, geringe Nachvergrößerung)	15
Abbildung 34: (E09.40598): a) Zyt: Karzinom, am ehesten folliculäres Karzinom. Hist: Adenom mit Fettgewebseinschlüssen (b u. c: H&E, (b) Obj. 2,5x, (c) Obj. 63x)	16
Abbildung 35: (E09.26888): Zyt: Papilläres Karzinom. Hist: Adenom mit ausgeprägten Narbenfeldern und degenerativen Epithelveränderungen (a u. b: Obj. 63x). c: H&E, Obj. 40x)	16

10. Tabellenverzeichnis

Table 1: Zytologische Kriterien der wichtigsten Schilddrüsenveränderungen (nach Bubendorf et al. [25])	7
Table 2: Amerikanisches und Britisches Kategorisierungssystem zytologischer Schilddrüsenbefunde.	8
Table 3: Anzahl der in den Aspiraten der drei Untersucher enthaltenen Thyreozytengruppen (Thgr). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der von dem jeweiligen Untersucher durchgeführten Erstpunktionen.	11
Table 4: Anzahl der Erst- und Zweitpunktionen geordnet nach Befundkategorien.	11
Table 5: Fehlpunktionen in Abhängigkeit vom Jahr der Punktion bezogen auf alle Patienten.	12
Table 6: Fehlpunktionen In Abhängigkeit vom Jahr der Punktion unter Berücksichtigung des mittleren Knotendurchmessers (Kn-Dm), sofern in der Patientenakte notiert.	12
Table 7: Beziehung zwischen Knotengröße und diagnostischer Kategorie.	13
Table 8: Befund in Abhängigkeit von der Knotengröße.	13
Table 9: Anteil nicht diagnostischer FNA insgesamt und bei Knoten <20 mm Durchmesser bezogen auf die drei Untersucher.	14
Table 10: Anzahl Zweitpunktionen bei nichtdiagnostischer Erstpunktion und Anteil der Zweitpunktionen unabhängig von der Knotengröße.	15
Table 11: Indikationsstellung zur Wiederholungspunktion durch die drei Untersucher bei Knotendurchmesser von <20 mm.	15
Table 12: Alter der operierten und nichtoperierten Patienten	15
Table 13: Anzahl der insgesamt operierten Patienten und der Patienten mit zugänglichem Operationsbericht, geordnet nach den zytologischen Befundkategorien.	16
Table 14: Gegenüberstellung der zytologischen und histologischen Befunde. Die besonders problematischen Fälle sind fett-rot gedruckt.	16
Table 15: Histologische Typen maligner Tumoren bezogen auf die einzelner zytologischen Befundkategorien.	17
Table 16: Diagnose in Abhängigkeit vom Knotendurchmesser bei operierten und nicht operierten Patienten.	18
Table 17: Klinisch-sonographisch bestimmter Durchmesser des dominanten Knotens bei operierten und nicht operierten Patienten.	19
Table 18: Literaturübersicht zur Häufigkeit von operativen Eingriffen nach FNA der Schilddrüse.	28
Table 19: Überblick über die Ergebnisse einer Auswahl von Publikationen zur Treffsicherheit der Schilddrüsendiagnostik unter Anpassung der Kategorisierung der Diagnosen an das in dieser Arbeit verwendete System und der zusätzlichen im Bethesda-System geforderten Kategorie „unbestimmt“ (AUS).	33

11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Guido Sauter, Direktor des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Prof. em. Dr. med. Peter Dalquen, ehemals Leiter der Zytologischen Abteilung des Instituts für Pathologie am Universitätsspital Basel für die Anregung zu dieser Arbeit über ein Thema, das mich schon während meines Studiums besonders interessierte. Herrn Prof. Dalquen danke ich für die kontinuierliche Beratung während meiner Arbeit.

Mein Dank gilt dem gesamten Team der nuklearmedizinischen Praxis Spitalerhof, Hamburg, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Karl H. Bohuslavizki für die stets freundliche und fürsorgliche Unterstützung bei der Erhebung und Analyse der klinischen Daten.

Schließlich danke ich Prof. Dr. med. W. Saeger und Frau Prof. Dr. med. Jutta Lüttges, die mir die Auswertung der histologischen Berichte ermöglichten.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.



Unterschrift: