

Persönliche PDF-Datei für Dirk Meyer, Franziska Reining, Jens Aberle

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Nicht operative Therapie benigner nodulärer Schilddrüsenveränderungen: Gibt es Alternativen zur Thyroidektomie?

DOI 10.1055/s-0041-107933
Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1325–1329

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen

Verlag und Copyright:
© 2016 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Nicht operative Therapie benigner nodulärer Schilddrüsenveränderungen: Gibt es Alternativen zur Thyroidektomie?

Dirk Meyer, Franziska Reining, Jens Aberle

Noduläre Schilddrüsenveränderungen sind ein sehr häufiges Krankheitsbild, mit dem Ärzte aller Fachbereiche häufig konfrontiert werden. Patienten mit Schilddrüsenzysten oder benignen Schilddrüsenknoten können an leichten, jedoch subjektiv störenden Symptomen leiden. Klinisch ist die Erkrankung also eher harmlos, dagegen erscheint die heute standardmäßig durchgeführte Schilddrüsenoperation aufwendig. Der Beitrag gibt einen Überblick über die derzeit möglichen alternativen, nicht operativen Therapieverfahren bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenknoten und -zysten.

Wer ist betroffen? Wer muss behandelt werden?

Indikationen | In Deutschland leidet etwa jeder 4. Erwachsene unter Schilddrüsenknoten [1]. Mit **steigendem Alter** nimmt die Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zu. Bei den über 65-Jährigen ist nahezu jeder Zweite von einer nodulären Schilddrüsenerkrankung betroffen. Obwohl die meisten Schilddrüsenknoten klein, asymptomatisch und benigne sind, erfordern auch einige gutartige Schilddrüsenknoten eine Therapie. Gründe für eine Behandlung sind Symptome wie

- ▶ Globusgefühl
- ▶ Räsperzwang
- ▶ Heiserkeit
- ▶ kosmetische Beschwerden
- ▶ bei größeren Knoten Dysphagie und Dyspnoe
- ▶ Schilddrüsenüberfunktion bei fokalen oder multifokalen Autonomien.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Medikamentöse Therapie | Die medikamentöse Therapie mit Jodid, L-Thyroxin oder der Kombination aus beiden ist bei bereits symptomatischen Schilddrüsenknoten meist nicht effektiv genug (▶ **Abb. 1**).

Thyroidektomie | Die Operation ist nach wie vor das Standardverfahren zur Behandlung von großen progredienten oder symptomatischen Schilddrüsenknoten [2]. Grundsätzlich ist die Thyroidektomie, durchgeführt von erfahrenen Chirurgen in entsprechenden Zentren, ein Operationsverfahren mit geringer Komplikationsrate.

Typische OP-Komplikationen sind:

- ▶ Postoperativer Hypoparathyreoidismus [3, 4]
 - ▶ Passager (ca. 20%)
 - ▶ Persistierend (0,8–3%)
- ▶ N. recurrens-Parese [4, 5]
 - ▶ Passager (ca. 6%)
 - ▶ Permanent (ca. 1%)

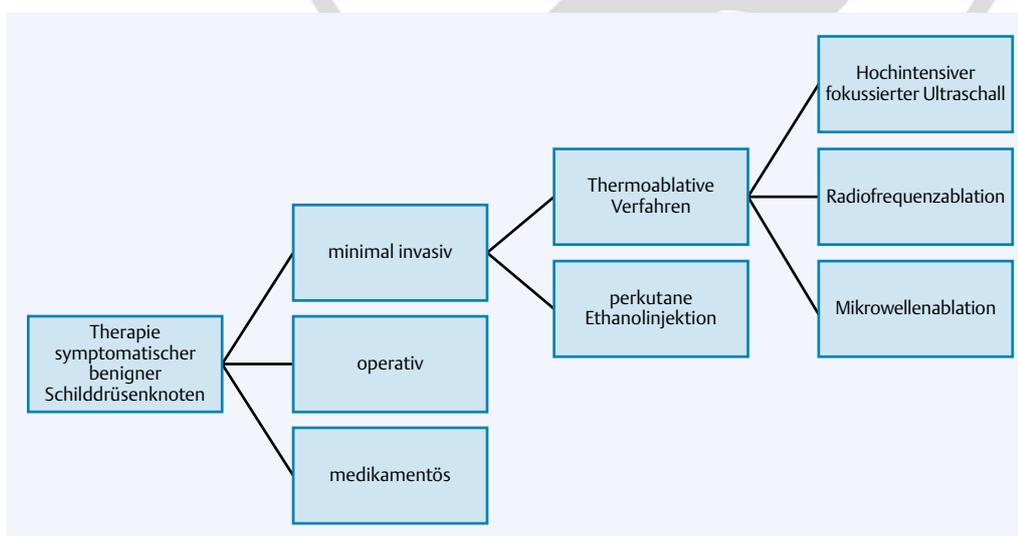


Abb. 1 Übersicht der Behandlungsmöglichkeiten symptomatischer benigner Schilddrüsenknoten.

Nach einer Thyreoidektomie ist – abhängig vom Ausmaß der Resektion – oft eine lebenslange Einnahme von Schilddrüsenhormonen notwendig. Ist diese Operation indiziert, z. B. bei beidseitiger symptomatischer Struma, darf der Einfluss der lebenslangen Therapie auf die Lebensqualität der Patienten nicht vernachlässigt werden. Bei der Beratung der Patienten über mögliche Therapieverfahren ist dies zu berücksichtigen [2].

Die Indikation zur Operation ist streng zu stellen.

Aber auch bei klar vorhandener Indikation ist das Standardverfahren der chirurgischen Intervention nicht für alle Patienten geeignet. Vor allem ältere Patienten haben aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankungen häufig ein erhöhtes perioperatives Risiko.

Minimal invasive Verfahren | In den letzten zwei Jahrzehnten wurden verschiedene minimal invasive Therapieverfahren zur Behandlung benigner, symptomatischer Schilddrüsenknoten entwickelt und geprüft. Vorteile der minimal invasiven Verfahren sind

- ▶ der Verzicht auf eine Intubationsnarkose,
- ▶ eine deutlich geringere Hautschädigung und damit verbunden ein nur sehr kurzer stationärer Aufenthalt oder die Möglichkeit einer ambulanten Therapie (verglichen mit leitliniengerechter, etablierter chirurgischer Therapie) sowie
- ▶ eine postinterventionell erhaltene Schilddrüsenfunktion, d. h. kein Bedarf einer L-Thyroxin-Substitution

Leitlinien beachten! | Zur Abklärung und Therapie von Schilddrüsenknoten existieren Leitlinien, wie zuletzt im September 2015 durch die American Thyroid Association veröffentlicht [3]. Aufgrund der Kürze dieses Artikels soll an dieser Stelle nicht im Detail auf die Empfehlungen zur Abklärung von Schilddrüsenknoten eingegangen werden.

Die im Folgenden genannten Verfahren sollten nur bei entsprechend der Leitlinie als „benigne“ eingestuft Schilddrüsenknoten zur Anwendung kommen.

In unserer Klinik führen wir vor jeder Knotenablation zwei Feinnadelbiopsien des zu behandelnden Knotens durch, bei denen sich keine Hinweise auf Malignität ergeben dürfen.

Perkutane Ethanolinjektion

15–25% der Schilddrüsenknoten sind zystisch oder größtenteils zystisch und in den allermeisten Fällen benigne. Die ultraschallgesteuerte

Ethanolablation ist ein bereits lange etabliertes Verfahren für diese Indikation.

Die reine perkutane Punktion des Zysteninhaltes ist zwar einfach, es kommt jedoch in 10–80% zu Rezidiven [6]. Nach einer Ethanolbehandlung sind die Rezidivraten erheblich geringer.

Behandlungstechnik | Nach der initialen perkutanen Punktion des Zysteninhaltes wird unter sonografischer Kontrolle 1–2 ml 98% Ethanol in die leere Zyste injiziert. Die Ethanolinjektion hat eine Thrombosierung der kleinen Gefäße sowie eine Fibrosierung und Schrumpfung des Gewebes zur Folge. Hierdurch wird das rezidivierende Nachlaufen von Zystenflüssigkeit verhindert [7]. Das Verfahren ist schnell und preiswert anwendbar. Eine lokale Anästhesie ist in der Regel nicht notwendig und der Patient kann im Anschluss an die Intervention entlassen werden.

Wirksamkeitsdaten | Zur Effektivität und Sicherheit wurde eine Vielzahl von Studien veröffentlicht. Z. B. in den folgenden beiden randomisierten und kontrollierten Studien wurde die Effektivität der Ethanolinjektion untersucht:

1. Valcavi et al. [8]: Vergleich Ethanolinjektion und ausschließliche Punktion des Zysteninhaltes
 - ▶ Bei 284 untersuchten Patienten ergab sich nach Ethanolinjektion eine signifikant größere mediane Reduktion des Zystenvolumens (85,6 vs. 7,3%) und eine signifikante Reduktion lokaler Druckschmerzen und kosmetischer Symptome.
2. Bennedbaek et al. [6]: Vergleich Ethanolinjektion (99%) und Injektion isotonischer Kochsalzlösung:
 - ▶ Bei 66 behandelten Patienten wurde zunächst der Zysteninhalt und im Anschluss auch der injizierte Alkohol vollständig abpunktiert.
 - ▶ Nach 6 Monaten wurde nach Ethanolinjektion eine deutlich höhere Heilungsrate festgestellt als in der NaCl-Gruppe (82 vs. 48%). Heilung wurde in dieser Studie mit einem residuellen Zystenvolumen unter 2 ml definiert.
 - ▶ Insgesamt 6 Patienten benötigten mehr als eine Ethanolinjektion, um die so definierte Heilung zu erreichen.

Nebenwirkungen | Als wesentliche Nebenwirkungen beschreiben die Autoren der genannten Studien in erster Linie den Schmerz während der Alkoholinjektion. Vorrübergehende moderate bis stärkere Schmerzen werden in der Untersuchung von Bennedbaek et al. [6] bei 21% der Patienten beschrieben. In der Literatur finden sich nur einzelne schwere Nebenwirkungen z. B. in Form einer N.-recurrens-Parese [10].

Thermoablative Verfahren

Thermisch induzierte Nekrose | Mit den thermoablativen Verfahren stehen neue Optionen zur gezielten und komplikationsarmen Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten zur Verfügung (► **Abb. 2**). Die Methode der Thermoablation ist in der Tumortherapie, insbesondere an Raumforderungen der Leber und Lunge, bereits seit Langem etabliert. Sie basiert auf einer thermisch induzierten Nekrose. Das ablatierte Gewebe zerfällt und wird resorbiert. International wurden z. B. im Jahr 2014 in den letzten Jahren jedoch mit immer steigender Tendenz ca. 7000 Radiofrequenzablationen an Schilddrüsenknoten durchgeführt – im Vergleich zur Standardtherapie der Schilddrüsenoperation handelt es sich also um ein bisher nur wenig angewandtes Verfahren. Drei Varianten der Thermoablation werden im Folgenden näher beleuchtet.

Radiofrequenzablation (RFA)

Behandlungstechnik | Bei der RFA erzeugt ein Radiofrequenzgenerator einen hochfrequenten Wechselstrom. Unter Lokalanästhesie wird nach kleiner Hautinzision eine Sonde in den Schilddrüsenknoten eingeführt. Der über die Sonde angelegte Wechselstrom erhitzt den Knoten auf 60–100 °C. Diese Temperaturerhöhung verursacht eine Zellnekrose, das nekrotische Gewebe wird im Verlauf langsam resorbiert. Die Dauer der Behandlung ist abhängig von Größe und Anzahl der Schilddrüsenknoten und beträgt zwischen 10 und 15 Minuten.

Signifikante Volumenreduktion | Unterschiedliche Studien zur Radiofrequenzablation bei Schilddrüsenknoten sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden, die jeweils eine gute Effektivität der Methode nachweisen konnten.

1. Fuller et al. [23]: systematische Metaanalyse über 9 Studien mit 284 Patienten und 292 Knoten
 - ▶ Untersuchung der Effektivität der RFA in Bezug auf das Knotenvolumen
 - ▶ signifikante Volumenreduktion von –9,77 ml (95% CI: –13,83 ml – –5,72 ml) am Ende der Nachbeobachtungszeit (6–12 Monate)

- ▶ zwei Fälle schwerer Nebenwirkungen: N.-recurrens-Parese, periinterventionell diffuse schwere Schilddrüsenblutung
2. Papini et al. [2]: Review zu ultraschallgestützten Ablationstechniken bei nodulären Schilddrüsenkrankungen
 - ▶ schnelle und signifikante Volumenreduktion (durchschnittlich 80%)
 3. Cesaro et al. [11]: prospektive randomisierte Studie von 48 Patienten mit benignen, soliden oder überwiegend soliden, symptomatischen Schilddrüsenknoten
 - ▶ Randomisierung in RFA- und Beobachtungsgruppe
 - ▶ signifikante Reduktion des Knotenvolumens 6 Monate nach Therapie von $24,5 \pm 19,6$ ml auf $8,6 \pm 9,5$ ml ($p \leq 0,001$)
 - ▶ größte Volumenreduktion bei kleinen Knoten (< 12 ml), kein Unterschied zwischen soliden und überwiegend soliden Knoten
 - ▶ Verbesserung lokaler Beschwerden nur bei Patienten mit mittelgroßen (12–30 ml) und großen (> 30 ml) Knoten
 - ▶ signifikante Verbesserung kosmetischer Beschwerden ($p \leq 0,001$) nach Behandlung
 - ▶ in der Beobachtungsgruppe unverändertes Knotenvolumen, verschlechterter Symptom-score
 - ▶ ein Fall einer permanenten einseitigen Stimmlippenlähmung.

Eigene Ergebnisse | Bei unseren Patienten zeigte sich eine Knotenvolumenreduktion von maximal 31% nach 3 Monaten. Wir beobachteten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Volumenreduktion und der abgegebenen Energiemenge: Je mehr Wärme abgegeben wurde, desto wirksamer erfolgte die Verkleinerung des Knotens. Während der Intervention in Lokalanästhesie kam es regelmäßig zu Schmerzempfindungen im Ablationsbereich. Im Vergleich zur Mikowellenablationstherapie berichteten deutlich weniger Patienten über Hitzeempfindung während der Behandlung. Dies könnte mit der internen Kühlung der Radiofrequenzablationssonde mittelständlichem Kochsalzfluss zusammenhängen. Bei einem von bis 03/15 13 behandelten Patienten kam es am ersten postinterventionellen Tag zu einer einseitigen Recurrensparese. Bei der

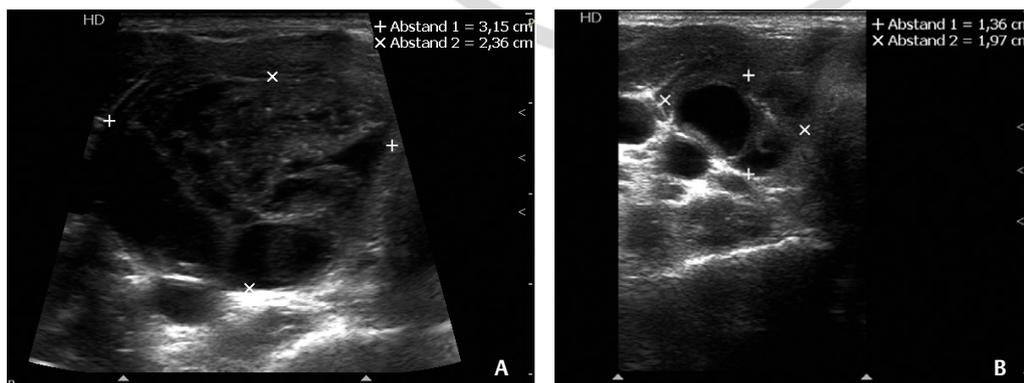


Abb. 2 Schilddrüsenknoten vor (A) und nach thermoablativer Behandlung (B).

Entscheidung für ein interventionelles Therapieverfahren sollte daher die Knotengröße und -lage beachtet werden.

Während der Therapie muss die Abgabe von Hitze im „Danger Triangle“ (Lage des N. laryngeus recurrens paratracheal) unbedingt vermieden werden.

Mikrowellenablation (MWA)

Physikalisches Prinzip | Bei der Mikrowellenablation wird ein Generator verwendet, der im Wellenlängenbereich von 902 bis 928 MHz arbeitet. Im Gewebe entsteht Hitze durch Stimulation von Wassermolekülen. Diese führt zu einer Proteindenaturierung und irreversiblen Koagulationsnekrose des Tumors. Bei der Radiofrequenzablation wird im Unterschied dazu über eine Sonde ein Hochfrequenzwechselstrom angelegt. Die genutzte Wellenlänge ist geringer als bei der Mikrowellenablation und liegt zwischen 300–500 kHz.

Behandlungstechnik | Die Intervention kann je nach Ausmaß des Knotenvolumens und des Schmerzempfindens des Patienten in Lokalanästhesie oder in Kurznarkose mit Propofol durchgeführt werden. Nach einer kleinen Hautinzision wird die Schilddrüsenkapsel eröffnet und die Mikrowellenablations-Sonde unter Ultraschallkontrolle platziert. Abhängig von Lage und Darstellungsmöglichkeit des Knotens wird ein transisthmischer oder ein direkter sagittaler Zugangsweg gewählt. Daraufhin erfolgt unter Sicht die Ablation mehrerer Areale des entsprechenden Knotens.

Zystische Läsionen sollten vor Ablation punktiert und entlastet werden.

Relevante Reduktion des Knotenvolumens nach MWA | Die Anzahl publizierter Studien ist im Vergleich zur Radiofrequenztherapie deutlich geringer, die jeweiligen Fallzahlen in den Untersuchungen klein.

1. Feng et al. [12]: Prospektive Studie an 11 Patienten mit einer speziell für Kopf-Hals-Tumoren entwickelten MWA-Sonde



Abb. 3 Mikrowellenablation eines Knotens im rechten Schilddrüsenlappen.

- ▶ Es wurde eine mittlere Reduktion des Knotendurchmessers nach 9 Monaten von $2,9 \pm 1,0$ cm auf $1,9 \pm 0,7$ cm erreicht
 - ▶ Das Knotenvolumen wurde von $5,3 \pm 4,88$ ml auf $2,40 \pm 2,06$ ml verkleinert (45,99% mittlere Knotenvolumenreduktion)
 - ▶ Nebenwirkungen/Komplikationen: 8 Patienten litten unter Hitzegefühl oder Schmerzen im Bereich der Ablation. Es kam zu einer einseitigen N. Recurrens Parese, die nach 2 Monaten Steroidtherapie rückläufig war. Bei 30% der Patienten wurde postinterventionell leichtes Fieber gemessen. 40% erlitten eine subkapsuläre Blutung
2. Korkusuz et al. [13]: Untersuchung des Knotenvolumens und der Radionuklid-Aufnahme nach Behandlung mit Mikrowellenablation an 14 Patienten
 - ▶ 3 Monate nach der Intervention war das Knotenvolumen um 55,4% geringer
 - ▶ Der Uptake von ^{99m}Tc -pertechnetat war bereits 24 Stunden nach der Mikrowellenablation um 45,2% niedriger als vor der Behandlung
 - ▶ Aus diesem Ergebnis schließen die Autoren, dass die Mikrowellenablation nicht nur zur Volumenreduktion von Schilddrüsenknoten geeignet ist, sondern möglicherweise ebenfalls zur Therapie von hyperfunktionellen Knoten.
 3. Happel et al. [15]: kombinierter Einsatz von Mikrowellenablation und Radiojodtherapie zur Behandlung von großen nodulären Strumen
 - ▶ Durch vorherige Mikrowellenablation konnte bei 10 Patienten die ^{131}I Therapieaktivität um 31,2% reduziert werden und damit die Krankenhausliegedauer um $2,1 \pm 0,8$ Tage verkürzt werden

Eigene Ergebnisse | Wir konnten Volumenreduktionen von durchschnittlich 46% nach 3 Monaten erreichen [22]. Die Effektivitätsdaten ähneln somit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen.

Regelmäßige Nebenwirkung sind Schmerzen oder Hitzegefühl während der Prozedur. Sie können im Einzelfall die Fortführung der Therapie erschweren. In diesen Fällen ist eine Analgosedierung sinnvoll.

Bei bis 03/15 16 mit Mikrowellenablation behandelten Patienten kam es in einem Fall zu einer schweren Wundinfektion. Insgesamt zeigt sich ein sehr zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis, insbesondere bei Verschluss der Inzisionsstelle mit einer Naht bestehend aus einem Einzelknoten zur Adaptation der Wundränder.

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

Physikalisches Prinzip | Im Gegensatz zu den zuvor genannten Verfahren ist keine Hautverletzung nötig. Der Ultraschall wird von außen auf die Haut gerichtet. Der Haupteffekt der Therapie entsteht durch die Hitzeeinwirkung. Sie entsteht durch die Überlagerung mehrerer hochfrequenter Ultraschallwellen. Die gebündelte akustische Energie wird zu thermischer Energie umgewandelt. Dabei entstehen Temperaturen von 80–90°C, die wie bei den zuvor genannten Verfahren eine Gewebnekrose bewirken. Der HIFU ist bereits etabliert zur Therapie von soliden Tumoren wie z. B. dem Prostatakarzinom.

Studienergebnisse | Zur Anwendung von hochintensivem fokussiertem Ultraschall bei Schilddrüsenknoten gibt es bisher nur eine wenige Publikationen [16–20]. Vorteil des Verfahrens ist, dass während der Ablation automatisch technikbedingt eine Einhaltung von Sicherheitsabständen zur Haut, Carotis und Trachea erfolgt [21].

Es kann bei gutartigen Schilddrüsenknoten bis zu einer maximalen Größe von 10 ml angewendet werden [16].

Die Studien mit Fallzahlen zwischen 12 und 25 zu dem Schluss, dass der HIFU ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung von gutartigen Schilddrüsenknoten ist [16–20]. Mit einer Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion muss nicht gerechnet werden. Die mittlere Reduktion des Knotenvolumens wurde mit 55% [16, 17, 21] bzw. 48% [19, 20] nach 3 Monaten angegeben. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien mit zusätzlich sehr geringen Patientenzahlen kann das Verfahren aktuell jedoch noch nicht abschließend bewertet werden.

Zusammenfassende Bewertung

Geringe Evidenz | Im Vergleich zur etablierten Standardtherapie sind thermoablative Verfahren bisher deutlich weniger evaluiert. Die wissenschaftliche Güte und Anzahl der Veröffentlichungen ist nicht mit denen zur Schilddrüsenoperation vergleichbar; es fehlen vergleichend-kontrollierende Studien. Dennoch scheinen Thermoablation und Ethanolablation effektive und sichere Methoden zur Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten zu sein. Ausgewählten Patienten kann bereits heute in spezialisierten Zentren mit o.g. Verfahren eine alternative Behandlungsmöglichkeit angeboten werden.

Hierzu zählen Patienten, welche aus unterschiedlichen Gründen nicht zur chirurgischen Standardtherapie geeignet sind, eine chirurgische Therapie ablehnen, oder die teilweise notwendige lebenslange L-Thyroxin-Substitutionstherapie vermeiden wollen.

Die vorhandene Evidenz ist jedoch zur Zeit noch nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Ablationsverfahren bei benignen Schilddrüsenknoten im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie abschließend beurteilen zu können. Hierzu sind Patienten vor Anwendung dieser neuen Verfahren ausführlich aufzuklären.

Vorsicht bei malignen Befunden | Für maligne aber auch nur malignitätsverdächtige Befunde muss nach wie vor ein operatives Verfahren gewählt werden. Dennoch finden sich in der Literatur auch Berichte über die Anwendung von minimal-invasiven ablativen Therapieverfahren bei malignen Befunden. Hieraus können bisher aber keine Empfehlungen zur Anwendung außerhalb von Studien abgeleitet werden.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Thermoablative Verfahren und die Ethanolablation scheinen effektive und sichere Verfahren zur Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten zu sein.
- ▶ Ausgewählten Patienten, bei denen die chirurgische Standardtherapie nicht in Frage kommt oder die diese ablehnen, kann bereits heute in spezialisierten Zentren mit o.g. Verfahren eine alternative Behandlungsmöglichkeit angeboten werden.
- ▶ Die durch die o.g. Studien vorhandene Evidenz ist weiterhin nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Ablationsverfahren bei benignen Schilddrüsenknoten im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie abschließend beurteilen zu können.
- ▶ Grundsätzlich sehen wir das Potential bei bestimmten Indikationen (einzelne, gutartige, symptomatische Knoten) die Standardtherapie der Schilddrüsenoperation auf mittlere Sicht abzulösen. Größere prospektive randomisierte Untersuchungen sind erforderlich, um endgültige Anwendungsempfehlungen aussprechen zu können.

Literatur

- 1 Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14: 926–932

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-107933>



Dr. med. Dirk Meyer ist Oberarzt in der Sektion Endokrinologie / Diabetologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Dr. med. Franziska Reining arbeitet als Fachärztin für Innere Medizin in der Sektion Endokrinologie / Diabetologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



PD Dr. med. Jens Aberle ist Leiter der Sektion Endokrinologie / Diabetologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-107933
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 1325–1329
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

- 2 Papini E, Pacella CM, Misichi I et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 601 – 618
- 3 Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007; 77: 15 – 19
- 4 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89: 202 – 217
- 5 Yue W, Chen L, Wang, S et al. Locoregional control of recurrent papillary thyroid carcinoma by ultrasound-guided percutaneous microwave ablation: A prospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31: 403 – 408
- 6 Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773 – 5777
- 7 Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM et al. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3949 – 3957
- 8 Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004; 10: 269 – 275
- 9 Basu N, Dutta D, Maisnam I et al. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: An eastern India perspective. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 662 – 668
- 10 Ryan WG, Dwarakanathan A. Minor complication of thyroid cyst sclerosis with tetracycline. *Arch Intern Med* 1986; 146: 201 – 202
- 11 Cesaro R, Pasqualini V, Simeoni C et al. Prospective study of effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 460 – 466
- 12 Feng B, Liang P, Cheng Z et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 1031 – 1037
- 13 Korkusuz H, Happel C, Heck K et al. Percutaneous thermal microwave ablation of thyroid nodules. Preparation, feasibility, efficiency. *Nuklearmedizin* 2014; 53: 123 – 130
- 14 Yue W, Wang S, Yu S et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience. *Int J Hyperthermia* 2014; 30: 150 – 157
- 15 Happel C, Korkusuz H, Koch D et al. Combination of ultrasound guided percutaneous microwave ablation and radioiodine therapy in benign thyroid diseases. A suitable method to reduce the 131I activity and hospitalization time? *Nuklearmedizin* 2015; 54: 118-124
- 16 Korkusuz H, Sennert M, Fehre N et al. Local thyroid tissue ablation by high-intensity focused ultrasound: effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules. *Int J Hyperthermia* 2014; 30: 480 – 485
- 17 Korkusuz H, Fehre N, Sennert M et al. Volume reduction of benign thyroid nodules 3 months after a single treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *J Ther Ultrasound* 2015; 3: 3-13
- 18 Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E et al. Minimally invasive ablation of a toxic thyroid nodule by high-intensity focused ultrasound. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1967 – 1968
- 19 Esnault O, Franc B, Menegaux F et al. High-intensity focused ultrasound ablation of thyroid nodules: first human feasibility study. *Thyroid* 2011; 21: 965 – 973
- 20 Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI et al. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial Clinical Outcomes. *Radiology* 2015; 276: 597 – 605
- 21 Korkusuz H, Sennert M, Fehre N et al. Localized Thyroid Tissue Ablation by High Intensity Focused Ultrasound: Volume Reduction, Effects on Thyroid Function and Immune Response. *Rofo* 2015; 187: 1011-1015
- 22 Reining F, Sauer N, Schulze zur Wiesch C, Aberle J. Therapy of thyroid nodules by ultrasound-guided microwave thermoablation. Vortrag auf dem Kongress der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Lübeck 19.03.2015
- 23 Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124: 346–353 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122763>