

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Radiologischen Klinik
des Universitätskrankenhauses Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen

**ROLLE DER POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE
IN DER NACHSORGE DER PATIENTEN
MIT SCHILDDRÜSENKARZINOM**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Mykhaylo Plotkin

aus Saporoshje, Ukraine

Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Koreferent:

Inhaltsverzeichnis

Seite

1	Einleitung	1
1.1	Problematik der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	1
1.2	Problematik der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms	1
1.3	FDG-PET	2
1.4	Ziel und Fragestellung	3
2	Material und Methoden	3
2.1	Patientenkollektiv	3
2.1.1	Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom	3
2.1.2	Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom	5
2.2	Methoden	7
2.2.1	Positronen-Emissions-Tomographie	7
2.2.2	Auswertung	7
3	Ergebnisse	8
3.1	Ergebnisse der FDG-PET bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom	8
3.1.1	Einfluß der histologischen Form des Tumors auf die Ergebnisse	8
3.1.2	Einfluß des Tg-Wertes auf die Ergebnisse	9
3.1.3	FDG- und ¹³¹ I-Speicherung	11
3.1.4	Vergleich der Resultate verschiedener bildgebender Methoden bezogen auf die Lokalisation der Befunde	13
3.1.5	Nachweis eines Zweitumors in der PET	16
3.1.6	Verlauf der Krankheit nach der PET-Untersuchung	17
3.1.7	PET als Therapie- und Verlaufskontrolle	19
3.2	Ergebnisse bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom	21

4	Diskussion	23
4.1	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome.....	23
4.1.1	Thyreoglobulin als Tumormarker	26
4.1.2	Halssonographie	26
4.1.3	Konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax	26
4.1.4	CT und MRT	27
4.1.5	¹³¹ I-Szintigraphie	27
4.1.6	²⁰¹ Tl-Szintigraphie	28
4.1.7	^{99m} Tc-MIBI-Szintigraphie	28
4.2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	29
4.3	Positronen-Emissions-Tomographie.....	31
4.4	FDG-PET bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.....	33
4.4.1	Erfahrungen mit der FDG-PET in der Nachsorge	33
	des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Literaturübersicht)	
4.4.2	Durchführung der PET-Untersuchung	36
4.4.3	Bewertung der Richtigkeit der Methode und ihrer Grenzen	36
4.4.4	Abhängigkeit der Ergebnisse von Thyreoglobulinwert	37
4.4.5	¹⁸ F-DG- und ¹³¹ I-Speicherung	40
4.4.6	Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer	43
	bildgebenden Methoden bezogen auf die Lokalisation der Befunde	
4.4.7	Diagnose von Zweittumoren mittels FDG-PET	46
4.4.8	Bewertung der Resultate der FDG-PET-Untersuchungen	47
	in der Therapie- und Verlaufskontrolle	
4.4.9	Klinische Konsequenzen für die Nachsorge des differenzierten	48
	Schilddrüsenkarzinoms	
4.5	FDG-PET in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms	51
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Anhang	66
8	Abbildungen	72
	Danksagung	75
	Lebenslauf	76

1 Einleitung

1.1 Problematik der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

In der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ergibt ein Anstieg des Serum-Thyreoglobulins (Tg) als Tumormarker den Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung. Für die Lokalisation des Tumorgewebes wird die ^{131}I -Szintigraphie eingesetzt. Neben der Darstellung von Tumorgewebe beinhaltet diese Methode die Option zu einer nachfolgenden nuklearmedizinischen Therapie mit ^{131}I . Ein schwieriges diagnostisches Problem stellt dabei die Gruppe von Patienten dar, bei denen der ^{131}I -Scan trotz gestiegenem Tg-Wert unauffällig ist. Hinzu kommt, daß die Unfähigkeit zur Iodspeicherung bzw. der Verlust dieser Fähigkeit möglicherweise auf einen niedrigeren Differenzierungsgrad oder auf eine Entdifferenzierung hinweist, was auch eine schlechtere Prognose bedeuten kann (Tubiana 1982, Lubin et al. 1994). In diesen Fällen muß die Tumorsuche mit anderen Methoden weitergeführt werden. Konventionelle bildgebende Verfahren (Halssonographie, Thorax-Rö, CT, MRT, Skelettszintigraphie) sowie die Szintigraphie mit ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI haben die Tumorlokalisation zum Ziel mit der Absicht, therapeutische Konsequenzen wie eine Operation oder eine Strahlentherapie ziehen zu können (Hüfner und Reiners 1986). Die genannten Untersuchungen müssen oft kombiniert eingesetzt werden und führen dennoch nicht immer zu einem sicheren Resultat (Pfannenstiel et al. 1997). Wünschenswert wäre eine Methode, die, ähnlich wie ein ^{131}I -Scan, mehrere Körperabschnitte gleichzeitig abbildet und zudem sensitiv und spezifisch für Schilddrüsenkarzinomgewebe ist.

1.2 Problematik der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Die Problematik der Tumorlokalisation stellt sich auch bei der Diagnostik von Resttumorgewebe und Rezidiven des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Neben radiologischen Verfahren wird die aufwendige Stufenkatheteruntersuchung zur Abklärung eines erhöhten Calcitonin eingesetzt. Ein zuverlässiges bildgebendes Verfahren zur Tumorlokalisation steht jedoch zur Zeit nicht zur Verfügung. Eine Reihe von radioaktiv markierten Verbindungen wurden für eine szintigraphische Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms vorgeschlagen. Die wichtigsten Methoden sind die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ^{111}In -Octreotid, die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) DMSA-Szintigraphie und die Immunszintigraphie mit

Anti-CEA-Antikörpern. Ein optimales Agens für eine nuklearmedizinische Untersuchung ist jedoch noch nicht gefunden (Reiners 1992, Galloway und Smallridge 1996).

1.3 FDG-PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine bildgebende Technik, die unter Verwendung von positronemittierenden Tracern szintigraphische Schnittbilder erzeugt. Die PET mit dem Glucoseanalogon 2-¹⁸F-Deoxyglucose (FDG) gewinnt in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung in der Onkologie. Das Prinzip der FDG-PET stützt sich auf die erstmals von Warburg (1931) beschriebene hohe Glucosestoffwechselrate in Tumorzellen. Bei einer Ganzkörperuntersuchung können die Herde verschiedener maligner Tumoren dank ihres vermehrten Glucoseverbrauches dargestellt werden. Im Vergleich zur SPECT besitzt die PET sowohl ein höheres Auflösungsvermögen als auch eine höhere Sensitivität.

Die FDG-PET ist eine vielversprechende nuklearmedizinische Methode zur Diagnostik von Rezidiven und Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Thyreoglobulin-Anstieg ohne Korrelat in der ¹³¹I-Szintigraphie. Die zur Zeit publizierten Daten zeigen eine hohe Sensitivität der FDG-PET bei dieser Fragestellung (Feine et al. 1996, Dietlein et al. 1997, Grünwald et al. 1998, Lawson et al. 1998). Der Stellenwert der PET bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde von den Experten der 2. Konsensuskonferenz „PET bei onkologischen Fragestellungen“ (Reske, 1998) zu der Klasse Ia (angemessen) zugeordnet. Die Methode könnte auch in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms nützlich sein (Simon et al. 1996, Brand-Mainz et al. 1998).

Über den Stellenwert der FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bestehen noch Unstimmigkeiten. In den aktuellen Nachsorgeschemata ist die FDG-PET noch nicht eingearbeitet. Der Einsatz der FDG-PET für das Lymphknotenstaging und in der Therapiekontrolle kann zur Zeit aufgrund mangelnder Daten noch nicht endgültig bewertet werden (Reske 1998). Darüber hinaus wird der Stellenwert der Methode beim medullären Schilddrüsenkarzinom kontrovers beurteilt (Feine et al. 1996, Simon et al. 1996), da auch hier die Zahl der publizierten Fälle für die Bewertung noch nicht ausreicht.

1.4 Ziel und Fragestellung

Es sollte die FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinoms am eigenen Patientengut im Vergleich zum konventionellen Restaging überprüft werden und die Indikationen zur PET präzisiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 70 Patienten mit histologisch gesichertem Schilddrüsenkarzinom in die retrospektive Studie einbezogen, die in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf zwischen dem 1. Januar 1994 und dem 1. Januar 1998 mit Positronen-Emissions-Tomographie untersucht worden waren. Bei sämtlichen Patienten wurde in der Vorgeschichte eine totale bzw. subtotale Thyreoidektomie durchgeführt. In allen Fällen lag der Verdacht auf ein Lokalrezidiv bzw. auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor.

Patienten, bei denen in der Vorgeschichte ein Zweittumor bekannt war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bei 58 (83 %) Patienten fand sich ein differenziertes und bei 12 (17 %) ein medulläres Schilddrüsenkarzinom.

2.1.1 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

In der Patientenpopulation mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom waren 19 (33 %) Männer und 39 (67 %) Frauen im Alter zwischen 14 und 81 Jahren. Zum Zeitpunkt der ersten PET-Untersuchung betrug das durchschnittliche Alter der Patienten 53 Jahre.

Von den insgesamt 58 Fällen fand sich histologisch 34 mal eine papilläre, 20 mal eine follikuläre und 5 mal eine onkozytäre Differenzierung; in einem Fall zeigte sich ein gemischt differenziertes Karzinom von papillär-medullärem Typ. Die Daten über die Gruppierung der Patienten nach histologischem Typ des Karzinoms und Tumorstadium werden in der Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1 Anzahl der Patienten mit verschiedenen histologischen Formen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms und mit verschiedenem Tumorstadium.

Histologie	Tumorstadium					Gesamt
	I	II	III	IV	unbekannt	
Follikulär	2	3	6	6	2	19
Papillär	14	4	9	5	1	33
Onkozytär	1	1	1	2	-	5
Gemischt medullär-differenziert	-	-	-	1	-	1
Gesamt	17	8	16	14	3	58
%	29	14	28	24	5	100

Bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wurde eine totale oder subtotale Thyreoidektomie mit anschließender Radioiodelimination durchgeführt.

Die Verteilung der Patienten nach der Krankheitsdauer zwischen der Thyreoidektomie und der PET-Untersuchung wird in der Tabelle 2 angegeben. Falls mehrere PET-Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung des Patienten herangezogen.

Tab. 2 Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

Jahre	<1	1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5	Σ
N	10	12	11	6	4	15	58
%	17	21	19	10	7	26	100

Bei 36 Patienten war in der Vorgeschichte ein Lokalrezidiv und/oder eine Metastasierung aufgetreten. Davon war eine Exstirpation eines Lokalrezidives in 3 Fällen und/oder einer Lymphknotenmetastase in 12 Fällen durchgeführt worden. Eine perkutane Strahlentherapie war bei 15 Patienten von dieser Gruppe eingesetzt worden. 23 Patienten mit ¹³¹I-speichernden Rezidiven bzw. Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms waren mit der Radioiodtherapie behandelt worden.

Die FDG-PET wurde in 23 Fällen zur Abklärung eines erhöhten Tumormarkers ohne Korrelat eingesetzt. Bei 21 Patienten mit erhöhtem Tumormarker sollten durch die PET zusätzlich halssonographisch suspekten Befunde abgeklärt werden. In einem Fall wurde die Untersuchung zur Klärung eines sonographisch suspekten Befundes bei normalem Tg-Wert durchgeführt. In 12 Fällen hatte sich der Verdacht auf einen Tumorpogreß durch andere bildgebende Verfahren (Thorax-Röntgenographie, CT, MRT, Skelettszintigraphie, MIBI-Szintigraphie) ergeben. Bei einem Patienten mit iodavidinen Metastasen, bei dem laut Histologie zusätzlich eine anaplastische Form des Karzinoms vorlag, wurde die Frage nach iodnegativen Filiae gestellt.

Die ^{131}I -Szintigraphie, die bei 45 Patienten durchgeführt wurde, war in 22 Fällen unauffällig. In 8 Fällen wurden deutlich ^{131}I -speichernde Herde entdeckt, aber weitere nicht iodavide Herde vermutet. In 15 Fällen ergab die Untersuchung gering intensive Befunde, die als nicht eindeutig pathologisch oder nicht suspekt angesehen wurden.

2.1.2 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom

In dieser Patientenruppe waren 3 (25 %) Männer und 9 (75 %) Frauen im Alter zwischen 29 und 69 Jahren, das mittlere Alter betrug 52 Jahre.

Von 12 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom wurde in 2 Fällen die familiäre Form der Krankheit diagnostiziert (1 Patient mit MEN 2a-Syndrom und 1 mit FMTC). Die Verteilung der Patienten nach Form des Tumors und nach Tumorstadium wird in der Tabelle 3 angegeben.

Tab. 3 Anzahl der Patienten mit verschiedenen Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms und mit verschiedenem Tumorstadium (MEN 2a – multiple endokrine Neoplasie Typ 2a, FMTC- Familiäres Medulläres Thyreoidales Carcinom).

Histologie	Tumorstadium					Gesamt
	I	II	III	IV	unbekannt	
Sporadisch	1	-	7	-	2	10
Familiär	-	-	1	-	1	2
MEN 2a	-	-	-	-	1	1
FMTC	-	-	1	-	-	1
Gesamt	1	-	8	-	3	12
%	8	-	67	-	25	100

In allen Fällen des medullären Karzinoms fand eine totale Thyreoidektomie mit Neckdissection statt. 9 von 12 Patienten hatten einen Tumorrezidiv in der Anamnese. Ein operativer Eingriff wegen Lymphknotenmetastasen war in 4 Fällen, wegen eines Lokalrezidives und Lymphknotenmetastasen in 3 Fällen durchgeführt worden. 2 Patienten mit Rezidiv waren mit perkutaner Strahlentherapie und ein Patient mit Radioiodtherapie behandelt worden.

Den Anlaß zur Untersuchung gab in allen Fällen eine Tumormarkererhöhung, wobei in einem Fall die Halssonographie und in einem Fall die ²⁰¹Tl -Szintigraphie zusätzlich einen suspekten Befund ergaben.

2.2 Methoden

2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Alle Untersuchungen wurden mit einem ECAT-EXACT 47 Positronenemissionstomographen, der zur neuen Generation der Siemens-CTI-Scanner gehört, durchgeführt. Das 3-Ring-PET-System (48 BGO-Blockdetektoren pro Ring) besitzt ein axiales Gesichtsfeld von 16,2 cm mit einer Patientenöffnung von 56,2 cm Durchmesser. Die axiale und die transaxiale Auflösung betragen 5,0 bzw. 6,0 mm Halbwertsbreite im Zentrum bei einer Schichtdicke von 3,4 mm (Wienhard et al. 1992). Die Bildrekonstruktion erfolgte mittels gefilterter Rückprojektion mit Rekonstruktionsfilter Hamming (Cutoff-Frequenz 0,4 Zyklen pro Pixel). Es wurde eine 128x128 Matrix benutzt bei einem 0,35 x 0,35 mm großen Pixel (Zoom-Faktor = 1,25).

Die 2-¹⁸F-Fluorodesoxyglucose wurde durch eine nukleophile Substitution von ¹⁸F an 2-Deoxyglucose in einem trägerfreien Verfahren produziert. Die Radionuklidreinheit war hierbei höher als 99 %, die radiochemische Reinheit höher als 96 %.

Nach einer mindestens 6-stündigen Nahrungskarenz erfolgte die PET 60 min. nach i.v. Injektion von 370 MBq FDG. Die Strahlenexposition eines Patienten bei einer Untersuchung lag im Mittel bei einer effektiven Äquivalentdosis von 10 mSv. Die statischen Emissionsaufnahmen erfolgten von der Schädelbasis bis zu den proximalen Oberschenkel in 5 bis 7 Bettpositionen bei einer Aquisitionszeit 8 min. pro Bettposition. Dies ergab eine Gesamtuntersuchungszeit von 40 bis 60 min.

2.2.2. Auswertung

Auswertung der vorliegenden Befunde erfolgte retrospektiv. Da zum Teil auswärtige Patienten untersucht worden waren, standen klinische Angaben und das zugehörige Bildmaterial nicht in allen Fällen zur Verfügung. Daher war der direkte Herd-zu-Herd Vergleich mit auswärts durchgeführten CT bzw. MRT nicht immer möglich. Aufgrund der in einzelnen Gruppen niedrigen Patientenzahl wurden statistische Tests zurückhaltend eingesetzt. Überwiegend werden absolute und Prozentenzahlen angegeben. Bei Analyse der Abhängigkeit der Ergebnisse von dem Tg-Wert wurde der Median verwendet. Bei der Frage nach dem Zusammenhang der PET-Ergebnisse mit der Tumorform wurde der χ^2 -Test für unverbundene nicht normalverteilte Stichproben eingesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der FDG-PET bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Bei den Erstuntersuchungen fanden sich bei 44 (76 %) von 58 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ein oder mehrere FDG-positive Befunde. Bei 14 Patienten (24 %) waren die Untersuchungsbefunde unauffällig. Davon zeigten 8 Patienten eine physiologische Nuklidbelegung, und 6 hatten FDG-speichernde Befunde an Lokalisationen, in denen eine Beteiligung in Rahmen des Schilddrüsenkarzinoms unwahrscheinlich war, beispielsweise ein isolierter Leistenlymphknotenbefund bei einem Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (Patient Nr. 15).

3.1.1 Einfluß der histologischen Form des Tumors auf die Ergebnisse

Die Verteilung der positiven und negativen Ergebnisse der Erstuntersuchungen in Abhängigkeit von der histologischen Form des Tumors ist in der Tabelle 4 gezeigt. Bei den zwei größten Gruppen der Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom fanden sich positive bzw. negative Untersuchungsergebnisse etwa gleich häufig. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde mittels χ^2 -Tests geprüft und war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 4 Ergebnisse der PET-Erstuntersuchungen bezogen auf die histologische Form des Tumors.

FDG-PET	Histologie			
	papillär	follikulär	gemischt	onkozytär
positiv	25	15	1	3
negativ	8	4	-	2
Σ	33	19	1	5

3.1.2 Einfluß des Tg-Wertes auf die Ergebnisse

Bei 4 Patienten fehlt der Tg und/oder die zugehörige TSH-Bestimmung. Bei 10 Patienten lag eine Tg-Erhöhung unter einem erniedrigten ($< 0,2$ mU/l, 2 Patienten) oder supprimierten ($< 0,1$ mU/l, 8 Patienten) TSH vor. Im folgenden sollen die Befunde und der Verlauf bei den 44 Patienten vorgestellt werden, bei denen die Tg-Bestimmung unter stimuliertem TSH (5,8 bis >75 mU/l) erfolgte, da dies die größte Gruppe war. Diese Patientengruppe umfaßte 25 Patienten mit papillärem, 14 mit follikulärem und 5 mit onkozytärem Schilddrüsenkarzinom; davon waren 30 Frauen und 14 Männer im Alter von 21 bis 81 Jahren.

Die Beurteilung bezieht sich auf die Resultate der ersten PET-Untersuchung. Es zeigte sich ein deutliches Übergewicht von positiven Befunden bei einem Tg größer als $20 \mu\text{g/l}$, sie fanden sich hier in 90 % der Fälle. Bei Tg-Werten von 10 bis $20 \mu\text{g/l}$ fanden sich positive Befunde bei 75 % der Erstuntersuchungen. Bei niedrigerem Tg fanden sich etwa gleich viele positive und negative Untersuchungsergebnisse. Ein Überblick über diese Ergebnisse gibt Abb. 1. Der Median des Tg betrug $29,8 \mu\text{g/l}$ bei Patienten mit positiven ($n=32$) und $5,7 \mu\text{g/l}$ bei Patienten mit negativen ($n=13$) Befunden.

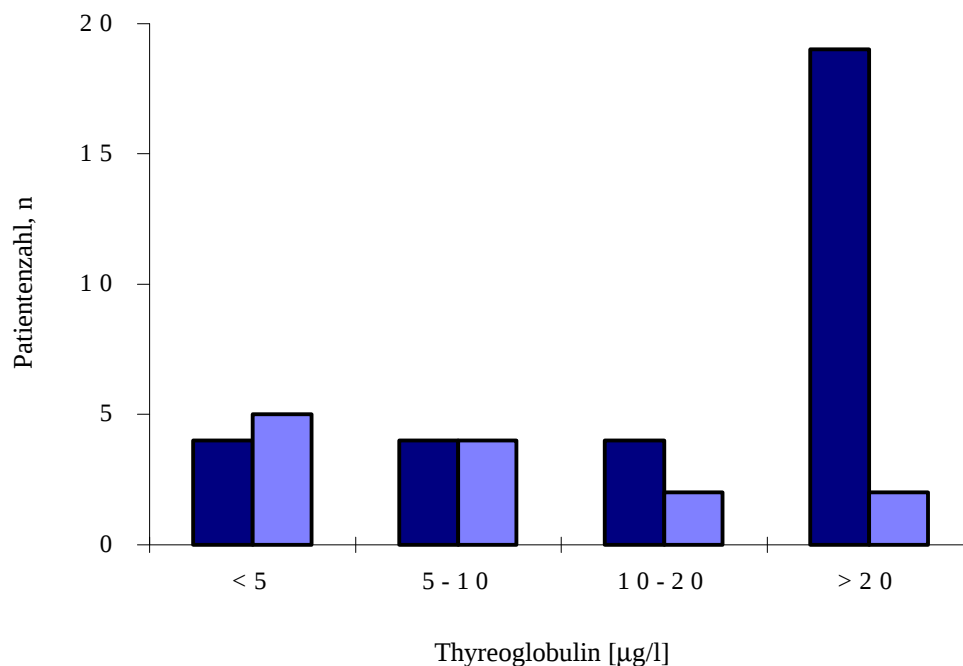


Abb.1 Häufigkeit der positiven und negativen Befunde der PET-Erstuntersuchungen in Abhängigkeit von dem Tg-Wert (unter TSH-Stimulation), n=44. Die positiven Befunde sind schwarz, die negativen grau unterlegt. Bei Tg bis 10 µg/l fanden sich etwa gleich viele positive und negative Befunde. Bei Tg 10 bis 20 µg/l sind die positiven Befunde doppelt so häufig wie negative. Bei einer Tg-Erhöhung mehr als 20 µg/l sind die Befunde fast ausschließlich positiv.

Bei 14 Patienten wurden die Ergebnisse der Erstuntersuchung histologisch gesichert. Auch in dieser Gruppe ließ sich die oben beschriebene Verteilung nachvollziehen (Abb. 2): die meisten richtig-positiven Befunde fanden sich bei Tg-Erhöhrungen von mehr als 10-20 µg/l. Es ist jedoch erwähnenswert, daß sich auch bei niedrigem Tg richtig positive Ergebnisse fanden. Der Median des Tg bei Patienten mit histologisch gesicherten PET-Befunden lag bei 34,4 µg/l (n=14).

Bei 8 (47 %) von 17 Patienten mit einem Tg<10µg/l fanden sich positive PET-Befunde. Bei 2 Patienten hiervon erfolgte eine Operation, und die PET-Befunde wurden histologisch gesichert (Patienten Nr. 17, 56). Bei einer Patientin (Nr.13) mit positivem mediastinalen Befund, der aufgrund der Konfiguration als „am ehesten entzündlich“ eingestuft worden war, ergab die Zytologie eine granulomatöse Entzündung. Bei 4 weiteren Patienten (Patienten Nr. 12, 24, 39, 41) wurde der Verdacht auf ein Tumorrezidiv im Verlauf nicht bestätigt (kein weiterer Tg-Anstieg, keine suspekten Befunde der Halssonographie, CT oder

PET-Verlaufskontrolle). Bei einem Patienten wurde im Verlauf bei Tumorprogression eine Radioiodtherapie eingesetzt. Bei einem Patienten (Nr. 11) ist der Verlauf unbekannt.

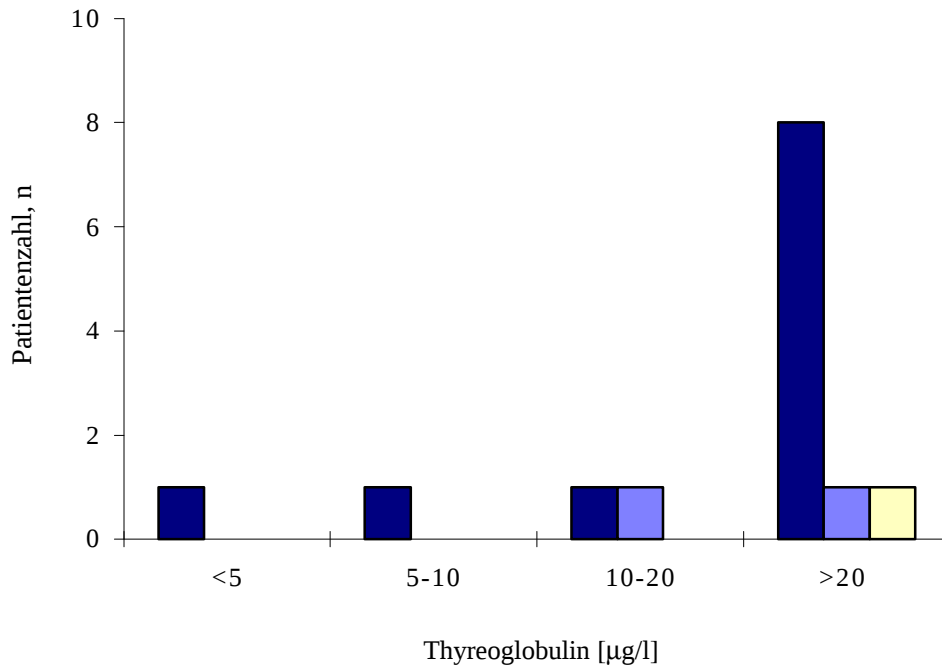


Abb. 2 Verteilung der histologisch gesicherten Befunde der PET-Erstuntersuchungen nach dem Tg-Wert (unter TSH-Stimulation), n=14. Die richtig positiven (RP) Befunde sind schwarz, die falsch negativen (FN) dunkelgrau und die falsch positiven (FP) hellgrau unterlegt. Bei den meisten (7 von 10) richtig positiven Befunde ist der Tg-Wert > 20µg/l.

3.1.3 FDG- und ¹³¹I-Speicherung

Bei 8 Patienten wurde ergänzend zu einem deutlich positiven Iodscan eine FDG-PET durchgeführt, da aus verschiedenen Gründen (z.B. niedriger Differenzierungsgrad, nicht iodavide sonographische Befunde) zusätzliche Herde vermutet wurden. Bei 2 Patienten (Nr. 16 and 28) zeigte die PET keine pathologischen FDG-positiven Herde, weder im Bereich der iodaviden Befunde noch in anderer Lokalisation. Bei einer Patientin (Nr. 18) fanden sich in der PET Mehrbelegungen in anderer Lokalisation als im Iodscan; diese waren nur gering intensiv und wurden nicht als suspekt gewertet. Die nachfolgende Operation in der Halsregion ergab zwei rechtsseitige Lymphknotenmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms, die überwiegend nekrotisch waren. In 5 Fällen hatten die Patienten Herde mit unterschiedlichem Speichertyp: iodpositive FDG-negative Herde, Iod- und FDG-positive Herde sowie iodnegative FDG-positive Herde (s. Tab. 13, Anhang).

Bei 15 Patienten zeigte der ^{131}I -Scan gering intensive Mehranreicherungen, die infolge ihrer niedrigen Intensität als nicht suspekte oder fragliche Befunde gewertet wurden (s. Tab. 14, Anhang). Bei 12 dieser Patienten wurden bei der PET-Untersuchung hypermetabole Herde gefunden. In 9 Fällen fanden die gering intensiven iodavidinen Befunde ein Korrelat in der FDG-PET. Bei 5 von diesen 9 Fällen wurden in der PET zusätzliche iodnegative und in 2 Fällen in der ^{131}I -Szintigraphie zusätzliche FDG-negative Herde dargestellt. In 2 von 12 Fällen fanden sich parallel ^{131}I - und FDG-speichernde Mehrbelegungen (Patienten Nr. 41, 57).

Bei 5 von 9 Patienten (6 Lokalisationen) lagen die gering intensiven iodspeichernden Herde an der Stelle, wo früher deutlich iodavide Herde darstellbar waren und mit ^{131}I therapiert worden waren. In der PET zeigte sich in diesen Lokalisationen eine FDG-Speicherung.

Zusammenfassend zeigte die Mehrzahl der gering intensiven iodspeichernden Befunde eine FDG-Anreicherung, die bei den meisten Patienten korrespondierend zu dem geringgradig iodavidinen Herd lokalisiert war. Größtenteils fanden sich außerdem Befunde, die entweder nur iodavid oder nur FDG-positiv waren.

In 25 Fällen wurde einige Monate bis 2 Jahre nach der PET nochmals eine ^{131}I -Szintigraphie eingesetzt. Erwähnenswert sind 2 Fälle, bei denen ^{131}I -negative FDG-speichernde Herde später iodavide wurden:

Patient Nr. 7: Die PET zeigte zwei iodnegative Herde: in Bereich der Schilddrüsenloge und retroklavikulär rechts. Der mediastinale Befund war auch in der Halssonographie zu sehen, die MRT und die ^{201}Tl -Szintigraphie waren unauffällig. 2 Monate später erfolgte eine diagnostische ^{131}I -Szintigraphie, die eine Mehrbelegung im Bereich des retroklavikulären Befundes demonstrierte. Daraufhin wurde eine ^{131}I -Therapie angeschlossen und im posttherapeutischen Iodscan zusätzlich ein ossärer Herd dargestellt.

Patient Nr. 57: Neben einem jugulären (gering iodavidinen) Herd zeigte die PET suspekte hiläre Mehrbelegungen beidseitig. 8 Monate nach der PET erfolgte aufgrund eines deutlichen Tg-Anstiegs eine ^{131}I -Therapie, der posttherapeutische Scan zeigte die hilären Herde.

3.1.4 Vergleich der Resultate verschiedener bildgebender Methoden bezogen auf die Lokalisation der Befunde

Eine Halssonographie lag zum Zeitpunkt der ersten PET-Untersuchung bei 50 Patienten vor. Davon wiesen 9 Patienten (18 %) sowohl in der Sonographie als auch in der PET einen unauffälligen Befund auf. Bei 10 Patienten (20 %) ergaben sich sonographische Befunde, die in der PET negativ waren, bei 6 Patienten (12 %) war es umgekehrt. 8 Patienten (16 %) zeigten sowohl sonographisch positive, FDG-negative als auch FDG-positive, sonographisch negative Befunde. Bei 17 Patienten (34 %) fand sich mindestens ein übereinstimmender positiver Befund. Ein Beispiel eines sonographisch suspekten Halsbefundes, der in der FDG-PET positiv war, wird in der Abb. 6 gezeigt.

Ein Herdvergleich ist in der Tabelle 5 dargestellt. Bei den Halslymphknoten ergibt sich die Schwierigkeit, daß in 9 Fällen „multiple“ Lymphknoten beschrieben wurden und ein Herd-zu-Herd Vergleich somit erschwert ist. Diese Befunde werden daher in einer separaten Spalte (die letzte Spalte der Tabelle) aufgeführt. In den zwei letzten Zeilen der Tabelle werden die positiven Befunde beider Methoden addiert.

Tab. 5 Herdvergleich der Resultaten von PET und Halssonographie bei 50 Patienten. Abkürzungen: LK - Lymphknoten, Sono - Sonographie.

Ergebnisse	Lokalisation der Befunde				
	Schilddrüsen- loge	juguläre Region	Kehlkopf- region	„zählbare“ Hals-LK	multiple Hals- LK
Sono+ PET+	8	2	1	12	2
Sono+ PET-	17	4	2	22	4
Sono- PET+	3	2	10	7	2
Σ PET +	11	4	11	19	4
Σ Sono +	25	6	3	34	6

Die Sonographie hat im untersuchten Patientengut somit eine höhere Empfindlichkeit bezüglich Befunde im Bereich der Schilddrüsenloge und der Halslymphknoten. Die PET ist in der Kehlkopfregion sensitiver. Erwähnenswert, daß bei 7/10 Patienten mit positiven Kehlkopfbefunden, bei denen eine PET-Verlaufskontrolle vorliegt, wurden in der Kehlkopfregion keine pathologische FDG-Mehranreicherungen mehr nachweisbar. Was Befunde in der jugulären Region und multiple Lymphknoten betrifft, ist kein relevanter Unterschied faßbar.

Eine CT oder MRT der Halsregion wurde bei 12 Patienten innerhalb von 3 Monaten vor und nach der PET-Untersuchung durchgeführt. In der Tab. 6 werden Halsbefunde von CT (MRT) und PET bei diesen Patienten verglichen.

Tab. 6 Vergleich der Halsbefunde von CT(MRT) und PET bei 12 Patienten. Alle Untersuchungen erfolgten innerhalb von 3 Monaten vor oder nach der PET. In Klammern wird Anzahl der histologisch gesicherten Befunde angegeben (* der Befund war deutlich iodavid).

$\Sigma=12$	PET +	PET -
CT/MRT+	5(3)	1(1)*
CT/MRT-	5(2)	–

Bei 5 von 11 Patienten zeigte die PET suspekte Herde im Halsbereich, die in der CT oder MRT nicht beschrieben wurden. Die Befunde wurden bei 2 Patienten im weiteren histologisch bestätigt. Bei 5 Patienten wurden die Halsbefunde sowohl in der PET als auch in der CT/MRT entdeckt. Bei einem Patienten zeigte die Kernspintomographie eine PET-negative Raumforderung in der Schilddrüsenloge, die im ^{131}J -Scan deutlich iodavid war.

Insgesamt 17 Patienten hatten pulmonale Befunde in der PET, Thorax-Röntgen, CT oder Iodscan. Die Zusammenfassung aller durchgeführten Untersuchungen bei diesen Patienten gibt Tab. 15 (Anhang). Ein Beispiel FDG-speichernder Lungenfiliae wird in der Abb. 9 gezeigt.

Die Tatsache, daß die meisten pulmonalen Befunde iodnegativ waren, läßt sich dadurch erklären, daß es sich entsprechend der Indikation zur PET um eine ausgewählte Patientengruppe mit unauffälligem oder fraglichem ^{131}I -Scan handelt.

In 9 Fällen, wo sowohl eine PET als auch eine Thorax-Computertomographie durchgeführt wurden, zeigten die Befunde beider Methoden eine gute Korrelation (Tab. 7). In den allen Fällen war die ^{131}I -Szintigraphie unauffällig. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß auf einen Herd-zu-Herd Vergleich anhand der Bilder verzichtet wurde, da das Bildmaterial teils auswärtig angefertigt worden war und nicht in allen Fällen zur Verfügung stand.

Tab. 7 Vergleich der Befunde von PET und CT-Thorax. Anhalt für pulmonale Metastasen (* in einem Fall war CT vor PET unauffällig, nach der PET ergaben sich jedoch pulmonale Befunde).

$\Sigma=9$	PET +	PET -
CT Thorax +	6*	2
CT Thorax -	1	-

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax wurde bei 6 Patienten durchgeführt. Bei 4 Patienten (Nr. 9, 10, 19, 20) zeigte die PET pulmonale Befunde, während das Röntgen unauffällig war. Bei einem Patienten (Nr. 57) wurden in der PET beidseitige Lungenherde dargestellt; hingegen zeigte die Röntgenaufnahme nur eine unilaterale Raumforderung. Bei einem Patienten (Nr. 14) waren die Befunde übereinstimmend.

Die Untersuchungsbefunde von 10 Patienten, die in der PET, Skelettszintigraphie oder in einer der radiologischen Methoden ossäre Befunde hatten, werden in der Tab. 16 (Anhang) zusammengefaßt. Ein Beispiel FDG-positiver Skelettmetastasen wird in der Abb. 8 gezeigt.

Bei 8 Patienten von dieser Gruppe wurden, neben der PET, eine Röntgen-, CT- oder MRT-Untersuchung eingesetzt. Die Tab. 8 zeigt, daß die Resultate der PET mit den Ergebnissen der radiologischen Verfahren in 5 von 8 Fällen übereinstimmten (Patienten Nr. 29, 43, 44, 53, 58). Hierbei konnte bei einem Patienten (Nr. 43) eine in der PET nachgewiesene Skelettmetastasierung erst in der wiederholten CT-Untersuchung nach der PET demonstriert werden. In 2 Fällen (Patienten Nr. 33, 49) war die PET unauffällig, während die Röntgenuntersuchung suspekta Befunde zeigte. In einem Fall (Patient Nr. 48) fand sich in der PET ein suspekter Herd im Sternum, der röntgenologisch nicht bestätigt wurde.

Tab. 8 Vergleich der Befunde von PET, Röntgen, CT und MRT: Anhalt für ossäre Metastasen (* positive Befunde der Skelettszintigraphie).

$\Sigma=9$	PET +	PET -
Röntgen / CT /MRT+	2	2
Röntgen / CT / MRT-	1	3*

Eine Skelettszintigraphie war bei 7 Patienten durchgeführt worden und zeigte mehr positive Befunde im Vergleich zur PET (Tab. 9): die skelettszintigraphisch nachweisbaren Herde zeigten in 5 Fällen keine FDG-Speicherung (Patienten Nr. 11, 29, 44, 49, 58). In einem Fall davon (Patient Nr. 49) wurden die Skelettbefunde auch röntgenologisch bestätigt, in 3 Fällen (Patienten Nr. 29, 44, 58) zeigte eine Röntgenaufnahme keinen pathologischen Befund (bei dem Patienten Nr. 11 wurde keine vergleichende radiologische Untersuchung durchgeführt).

Tab. 9 Vergleich der Befunde von PET und Skelettszintigraphie.

$\Sigma=7$	PET +	PET -
Skelettszintigraphie +	2	5
Skelettszintigraphie -	-	-

3.1.5 Nachweis eines Zweittumors in der PET

In zwei Fällen ergab die PET Befunde, die aufgrund ihrer Lokalisation als Zweittumoren bewertet wurden:

Bei einem Patienten (Nr. 52) fand sich eine hypermetabole Zone im Bereich der Prostata sowie suspekte Nuklidmehranreicherungen im Skelettsystem. Gleichzeitig wurden auch zervikale, mediastinale und pulmonale Mehrbelegungen entdeckt, die zum Teil ein Korrelat in der ^{131}I -Szintigraphie fanden und somit mit Rezidiven des Schilddrüsenkarzinoms vereinbar waren. Im Verlauf wurde der Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch den erhöhten PSA-Wert und den Nachweis von Skelettfilae in der Röntgenuntersuchung und in der Skelettszintigraphie bekräftigt.

Bei einer anderen Patientin (Nr. 36) fand sich ein glucoseavides Gewebe in der linken Mamma. Anamnestisch war eine Neubildung im Bereich des PET-Befundes bekannt, diese war vor 4 Jahren entfernt und histologisch als ein Fibroadenom beschrieben worden. Der Befund wurde als verdächtig im Sinne eines Mammakarzinoms bewertet, der weitere Verlauf liegt hier nicht vor.

3.1.6 Verlauf der Krankheit nach der PET-Untersuchung

Bei 16 Patienten erfolgten im Verlauf ein oder mehrere operative Eingriffe, in einem Fall wurde die Operation von dem Patienten abgelehnt (Patient Nr. 10). Insgesamt wurden 20 Operationen durchgeführt, bei denen 18 positiven Befunde der PET histologisch verifiziert wurden; in zwei weiteren Fällen (Patienten Nr. 18 und 25) wurden falsch-negative PET-Befunde exstirpiert.

Es überwiegen richtig-positive Befunde. Falsch positive Befunde fanden sich in zwei Fällen, falsch-negative Befunde wurden ebenfalls in zwei Fällen entdeckt:

Der falsch-positive Befund entsprach in einem Fall einem entzündlich veränderten Lymphknoten (Patient Nr. 13). Die im Verlauf 6-fach durchgeführten PET-Untersuchungen zeigten sowohl falsch, als auch richtig positive Befunde (s.3.1.7). In anderem Fall wurde bei einem FDG-speichernden retrosternalen Herd eine Sternotomie durchgeführt. Histologische Untersuchung des Resektates zeigte „hyperplastisches Thymusgewebe ohne Anhalt für Malignität“. Nach der Operation war jedoch Abfall des Thyreoglobulinwertes von 44 auf 26 µg/l zu beobachten, was retrospektiv eher zu einer Tumorexstirpation passen würde (Patient Nr. 26).

Bei dem Patienten Nr. 18 fand sich in der MRT eine Raumforderung im oberem Mediastinum. Die PET zeigte lediglich eine flächige retrosternale Anreicherung, die physiologischer Thymusaktivität zugeordnet wurde. Die iodavidinen Lymphknotenmetastasen subklavikulär/jugulär wurden im weiteren Verlauf operativ entfernt und histologisch gesichert. Bei dem Patienten Nr. 25 ist bei der Operation eine in der PET nicht beschriebene Lymphknotenmetastase entfernt worden. Hierbei war eine 17 mm große FDG-speichernde Raumforderung rechts lateral des Kehlkopfes nicht entfernt worden und stellte sich in den postoperativ durchgeführten PET und CT unverändert dar, so daß ihre Dignität weiterhin unklar bleibt.

In einem Fall wurden zunächst ein Tumorrezidiv und ein histologisch unauffälliger Lymphknoten entfernt, einen Monat später erfolgte jedoch eine operative Revision mit Exstirpation der malignen Lymphknotenmetastase. Die beiden Befunde waren in der PET als suspekta hypermetabole Herde beschrieben worden (Patient Nr. 47). In einem weiteren Fall (Patient Nr. 17) zeigte die PET-Verlaufskontrolle, 2 Jahren nach Exstirpation eines FDG-positiven Lokalrezidives, ein erneutes Tumorrezidiv, der anschließend erfolgreich entfernt wurde.

Die kleinsten histologisch gesicherten PET-Befunde waren Lymphknotenmetastasen bis zum 1,5 cm im Durchmesser (Patienten Nr. 40, Abb. 5 und Nr. 56).

Ein Überblick der 20 histologisch gesicherten Herdbefunde der FDG-PET bezogen auf ihre Lokalisation gibt Tab. 10. Hierbei ist anzumerken, daß 3 von den 9 Befunden im Halsbereich in der PET falsch beurteilt wurden.

Tab. 10 Histologische Verifizierung von PET-Befunden bezogen auf ihre Lokalisation. Abkürzungen: RP - richtig positiv, FP - falsch positiv, FN - falsch negativ, SD-Loge - Schilddrüsenloge.

Lokalisation der Herde	Anzahl der histologisch gesicherten PET- Befunde	RP	FP	FN
Schilddrüsenloge	7	7	–	–
Zervikal (außerhalb von SD-Loge)	9	6	1	2
Mediastinal/jugulär	2	1	1	–
Ossär	2	2	–	–
Σ	20	16	2	2

Bei einem Patienten mit nicht iodavidem FDG-speichernden Knochenmetastasen wurde eine palliative perkutane Radiatio als die einzige Therapieoption eingesetzt (Patient Nr. 43). Bei zwei Patienten (Nr. 35, Abb. 6 und Nr. 45) erfolgte im Verlauf eine lokale Strahlentherapie des Halses und oberen Mediastinum wegen des wiederaufgetretenen bzw. persistierenden nicht ¹³¹I-speichernden Lokalrezidives, das bereits zuvor in der PET diagnostiziert und danach teilreseziert worden war.

Bei 7 Patienten wurde in einem zeitlichen Abstand von 4 Monate bis 2 Jahre nach der PET eine Radioiodtherapie durchgeführt (Patient Nr. 4, 7, 16, 38, 46, 57, 58). Dies betraf in 2

Fällen auch Herde, die zum Zeitpunkt der PET nicht oder nur gering iodavide waren (s. Abschnitt 3.1.3).

3.1.7 PET als Therapie- und Verlaufskontrolle

Bei 9 Patienten wurde die FDG-PET für die postoperative Verlaufskontrolle angewandt. Insgesamt erfolgten 19 Untersuchungen. Ein Überblick der Ergebnisse gibt Tab. 17 (Anhang).

Bei 5 Patienten (Patienten Nr. 17, 22, 30, 40, 59) waren die FDG-positiven Herde nach der Tumorentfernung in einer PET-Verlaufsuntersuchung nicht mehr nachweisbar. Bei 3 Patienten hiervon ergab die mindestens 2-jährige Nachbeobachtung keinen Anhalt für Tumorprogression. Bei dem Patienten Nr. 40 zeigten sich postoperativ pulmonale Mehrbelegungen, die 1,5-jährige Nachbeobachtung war jedoch unauffällig. Bei einem Patienten (Nr. 17) zeigte die postoperative PET-Untersuchung einen unauffälligen Befund. Im weiteren Verlauf kam es zu einem erneuten FDG-positiven Befund in derselber Lokalisation, die PET nach dem erneuten Eingriff zeigte wiederum einen unauffälligen Befund.

Bei 2 Patienten (Patienten Nr. 35, Abb. 6 und Nr. 45) wurde anlässlich der positiven Befunde der PET-Verlaufsuntersuchungen eine perkutane Strahlentherapie eingesetzt:

Bei einem Patienten (Nr. 35) wurden in der PET neu aufgetretene Metastasen sowie eine Progredienz der bekannten pulmonalen Filialisierung entdeckt, das Lokalrezidiv war rückläufig. Eine CT- und sonographische Kontrolle zeigten weitgehend konstante Befunde, die Progression der pulmonalen Metastasen führte in einem Jahr zum Tode der Patientin. Bei anderem Patienten (Nr. 45) zeigte die Kontrolluntersuchung eine Regredienz der Befunde, der Therapieerfolg wurde auch mit der MRT und Halssonographie gesichert, bei einer 15-monatigen Nachbeobachtung wurde ein tumorfreier Verlauf konstatiert.

Bei einem Patienten zeigte die PET-Untersuchung eine unklare intensive mediastinale Mehrbelegung, die sich zytologisch als granulomatöse Entzündung herausstellte. Eine Kontrolluntersuchung nach 9 Monate zeigte Rückläufigkeit des mediastinalen Befundes, ergab dabei als neuen Aspekt einen Verdacht auf Halslymphknotenbefall links. Die darauffolgenden CT und MRT des Halses demonstrierten eine Raumforderung im Bereich des PET-Befundes, die daraufhin operiert wurde. Die Histologie ergab entzündliches

Lymphknotengewebe. Eine PET-Untersuchung nach 9 Monaten zeigte unverändert die zervikale Mehrbelegung und einen neuauftretenden Herd im Bereich des linken Schulterblattes. Aufgrund der Persistenz des zervikalen PET-Befundes wurde erneut operiert, wobei sich wiederum entzündliches Lymphknotengewebe darstellte. Bei partieller Scapulotomie zeigte sich später eine histologisch bestätigte FDG-positive Knochenmetastase (Patient Nr. 13).

Bei dem Patienten Nr. 25 zeigte PET postoperativ weiterhin einen suspekten Befund im Bereich der ehemaligen Schilddrüsenloge rechts, die Raumforderung an der Stelle wurde auch in der Halssonographie (echoarm) und in der CT beschrieben. Die Zytologie des Punktes ergab kein Hinweis auf Malignität des Befundes, es wurden jedoch weitere Verlaufskontrollen empfohlen.

3.2 Ergebnisse bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom

Es wurden 12 Patienten mit bekanntem medullären Schilddrüsentumor untersucht. Die PET wurde zur Klärung einer Calcitonin-Erhöhung oder eines pathologischen Pentagastrintestes indiziert. Bei 9 Patienten zeigte die PET hypermetabole Herde. Der weitere Verlauf der Krankheit war uns bei 7 Patienten mit suspekten und bei 2 Patienten mit unauffälligen PET-Befunden bekannt. Die Nachbeobachtungszeit betrug von 6 Monate bis 3 Jahre.

Bei 4 dieser 7 Patienten ließen sich die Befunde mit anderen bildgebenden Verfahren nicht bestätigen, und auch an keiner anderen Lokalisation konnte Tumorgewebe nachgewiesen werden. Hierbei betrug die Nachbeobachtungszeit bei 3 Patienten mindestens 2 Jahre, bei einem Patienten 8 Monate. Bei einem Patienten (Nr. 70) erfolgten zwei PET-Verlaufsuntersuchungen, die im Gegensatz zur Erstuntersuchung kein pathologisches Resultat ergaben.

Bei einem Patienten wurden die in der PET diagnostizierten Lymphknotenmetastasen mittels Operation histologisch bestätigt (Patient Nr. 67). Die befallenen Lymphknoten waren bei der DMSA-Szintigraphie nicht dargestellt worden, wobei die DMSA-speichernden Leberherde bei diesem Patienten kein Korrelat in der FDG-PET hatten. Bei einem weiteren Patienten wurde nach der Untersuchung aufgrund des Nachweises von FDG-speichernden Lebermetastasen die Indikation zur Lebertransplantation gestellt. Die Operation wurde von dem Patienten abgelehnt (Patient Nr. 61). Erwähnenswert ist, daß die Somatostatin-Szintigraphie bei diesem Patienten unauffällig war. Bei einer Patientin zeigte die PET zwei FDG-speichernde Herde im Mediastinum, die in der CT ein Korrelat fanden, jedoch aufgrund ihrer Größe (<1cm Durchmesser) als nicht suspekt beschrieben wurden. Im weiteren Verlauf stieg das Calcitonin weiter an, die CT zeigte keine Befundänderung.

Bei 3/12 Patienten waren die Ergebnisse der PET unauffällig. Bei 2 Patienten ergab sich im Verlauf weiterhin kein Hinweis auf die Lokalisation, bei einem Patienten lag uns der Verlauf nicht vor.

Bei 8 Patienten war der Calcitoninwert bekannt. Bei 4 von 5 Patienten mit pathologischem basalem Calcitonin-Wert fanden sich FDG-speichernde Herde, hingegen war die PET-Untersuchung bei 2 von 3 Patienten mit pathologischem Pentagastrin-Test bei normalem basalem Calcitonin unauffällig (s. Tab. 11).

Tab. 11 Ergebnisse der PET bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bezogen auf den Calcitonin-Wert. Da die Referenzbereiche verschiedener Testverfahren unterschiedlich sind, werden hier keine absolute Werte des Serum-Calcitonins angegeben (* in einem Fall war eine Lymphknotenmetastase histologisch gesichert).

Ergebnis der PET	Basaler Calcitoninwert	
	Im Normbereich, positiver Pentagastrin-Test	Erhöht
Negativ	2	1
Positiv	1	4*

4 Diskussion

4.1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz in der Bundesrepublik 3:100 000 Einwohner beträgt (Mann et al. 1997). Es stellt eine heterogene Gruppe von malignen Schilddrüsentumoren dar, die unterschiedliche histologische und klinische Besonderheiten aufweisen und eine entsprechende Differentialtherapie erfordern.

80 bis 90 % der bösartigen Schilddrüsentumoren sind die von Thyreozyten abstammenden papillären und follikulären Karzinome, die man als differenzierte Schilddrüsenkarzinome bezeichnet. Eine besondere Variante der papillären und follikulären Karzinome stellen onkozytäre (Hürthle-Zell) Tumoren dar. Die differenzierten Karzinome sind in vielen Fällen gut therapierbar und zeigen relativ hohe 10-Jahres-Überlebensraten: 85-90 % bei den papillären, 60-75 % bei den follikulären und 50-60 % bei den onkozytären Karzinomen (Mann et al. 1997). Neben dem histologischen Typ spielen das Alter des Patienten bei Diagnosestellung, das Tumorstadium, das Vorhandensein von Fernmetastasen und der Differenzierungsgrad des Tumors eine wichtige Rolle für die Prognose (Harmer und McCready 1996). Trotz der insgesamt günstigen Prognose sind die Rezidivraten jedoch hoch. Im Verlauf von 30 Jahren nach der primären Therapie tritt bei 30 % der Patienten ein Rezidiv auf, das in 16 % der Fälle zum Tode führt (Mazzaferri 1996). Eine regionale Metastasierung erfolgt lymphogen in die zervikalen und die oberen mediastinalen Lymphknoten, hämatogene Fernmetastasen betreffen am häufigsten Lungen, Knochen und Leber (Beahrs et al. 1988). Während die papillären Tumoren zur Lymphknotenmetastasierung neigen, metastasieren die follikulären Karzinome überwiegend hämatogen.

Therapiestandard bei den differenzierten Karzinomen ist eine totale Thyreoidektomie sowie nachfolgend eine Radioiodelimination (Goldmann et al. 1996). Eine perkutane Strahlentherapie kommt bei ausgedehnten inoperablen Metastasen sowie bei Skelett- und Hirnfiliae in Frage; die Wertigkeit des prophylaktischen adjuvanten Radiatio bei einem Tumor im Stadium pT4 wird diskutiert (Leisner et al. 1982, Willich und Wendt 1994). Nach Abschluß der Primärtherapie ist die Qualität der Nachsorge für den weiteren Verlauf und die Prognose der Krankheit von einer großen Bedeutung. Eine lebenslange TSH-suppressive Therapie mit Levothyroxin sowie regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen in 6-12-monatigen Abständen sind erforderlich (Hüfner und Reiners 1986, Pfeilschifter 1998).

Das Nachsorgeprogramm umfaßt Bestimmung des Thyreoglobulins in Serum sowie eine Halssonographie. Außerdem werden Röntgenuntersuchungen abhängig vom Stadium und Verlauf in unterschiedlichen Intervallen empfohlen. Nach Mann et al. (1997) sollten die Abstände 12-24 Monate abhängig vom Stadium betragen. Eine diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie im Hormonentzug wird wenigstens noch einmal nach dem ersten negativen Radioiodszintigramm durchgeführt (Leitlinie der AWMF 1998) und danach in der Regel in 2-5 Jahre wiederholt, die Intervalle werden zum Teil kontrovers beurteilt und sind abhängig vom Tumorstadium (Ross et al. 1990). Bei Patienten mit hohem Risiko ist das Iodszintigramm alle 1-2 Jahre durchzuführen (Benker et al. 1988, Berding et al. 1992).

Durch die steigende Sensitivität der Tg-Assays wird die Rolle der bildgebenden Methoden zur Zeit neu bewertet. So wird es vorgeschlagen, eine Tumorsuche nur bei Tg-Erhöhung vorzunehmen (Pfeilschifter 1998). Als erster diagnostischer Schritt soll ein ^{131}I -Szintigramm im Hormonentzug durchgeführt werden. Wird hierbei ein iodavidetes Tumorgewebe lokalisiert, soll eine erneute Radioiodtherapie (und eventuell eine Tumorexstirpation) erfolgen.

Bei negativem ^{131}I -Scan wird eine Reihe von Untersuchungen zur Lokalisationsdiagnostik eingesetzt. Dazu gehören eine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI- und ^{201}Tl -Szintigraphie, Röntgenaufnahme des Thorax, CT, MRT, Skelettszintigraphie und Oberbauchszintigraphie (Galloway und Smallridge 1996).

Ein zusammenfassendes Schema der üblichen Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms wird in der Abb. 3 angeführt.

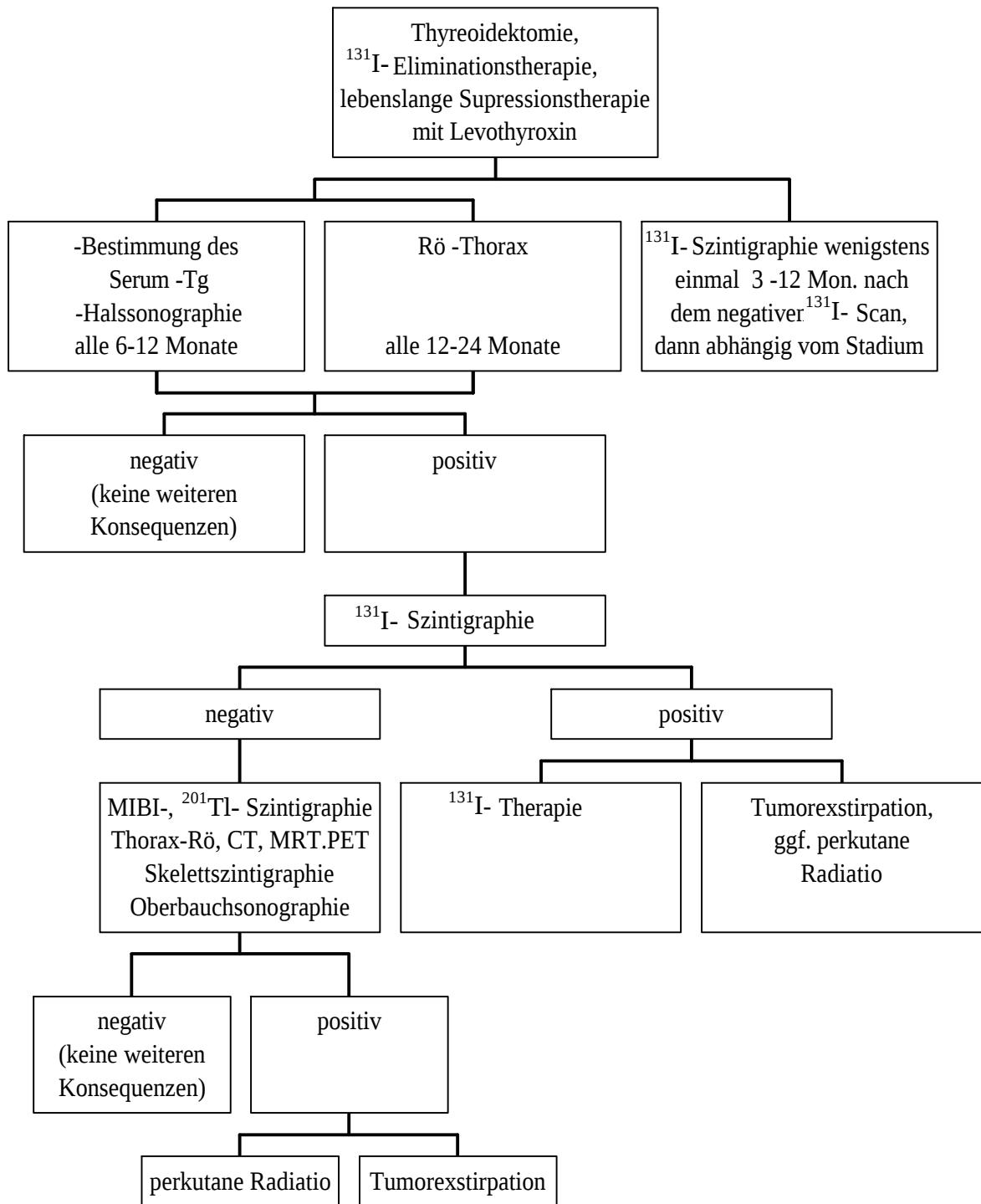


Abb. 3 Schema der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Im folgenden wird auf die einzelnen Untersuchungsmethoden, die in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms Einsatz finden, näher eingegangen.

4.1.1 Thyreoglobulin als Tumormarker

Das Serum-Thyreoglobulin hat sich in den letzten 10-15 Jahren als ein sensitiver Tumormarker in der Nachsorge der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom etabliert. Man geht davon aus, daß nach der Thyreoidektomie und adäquater ¹³¹I-Therapie die Masse des funktionierenden Schilddrüsengewebes so reduziert ist, daß nur noch Spuren von Tg im Serum nachweisbar sind. Steigt der Tg-Spiegel im Verlauf an, spricht das für ein Tumorrezidiv. Die Tg-Erhöhung erfolgt in der Regel früher, als das Tumorgewebe mit einer der bildgebenden Methoden nachgewiesen werden kann (Pfeilschifter 1998). Da die Tg-Produktion von TSH abhängig ist, nimmt die Sensitivität der Methode bei TSH-Stimulation im Hormonentzug von 80-85 % auf 90 % zu (Girelli et al. 1986, Hüfner und Reiners 1986), was andererseits zu häufigeren falsch-positiven Resultaten führt (Ozata et al. 1994). Die Thyreoglobulin-Bestimmung ist noch ungenügend standardisiert. Die von verschiedenen Autoren vorgeschlagene pathologische Schwelle liegt zwischen 1 und 10 µg/l (Mazzaferri 1996, Ozata et al. 1994, Lubin et al. 1994).

4.1.2 Halssonographie

Die Halssonographie ist eine wertvolle Methode für die Darstellung von Tumorrezidiven und regionalen Lymphknotenmetastasen. Ihre Aussagekraft wird durch die sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion erhöht. Die Sensitivität der Methode in der Hand eines erfahrenden Untersuchers wird in der Literatur mit 96 %, die Spezifität mit 83 % angegeben (Galloway und Smallridge 1996)

4.1.3 Konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax

Die meisten Fernmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms finden sich in den Lungen, wobei in 63 % der Fälle die Lungen allein betroffen sind (Mazzaferri et al. 1996). Aus diesem Grund ist die Röntgenaufnahme des Thorax in den meisten Nachsorgeschemata eingeschlossen. Es besteht jedoch eine aktuelle Diskussion über die Erfordernis eines routinemäßigen Thoraxaufnahme bei unauffälligem Tg. So zeigten Lorenzen et al. (1998) eine niedrige Sensitivität (von 52 %) der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax bei Erkennung der Lungenmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

4.1.4 CT und MRT

Eine Computertomographie oder Kernspintomographie des Halses und Mediastinums kann in Zweifelsfällen (z.B. bei unauffälligem Radioiodscan oder bei Verdacht auf eine mediastinale Lokalisation des Rezidives) eingesetzt werden (Galloway und Smallridge 1996). Da bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine Iodkontamination in Anbetracht der möglichen ^{131}I -Diagnostik oder Radioiodtherapie vermieden werden sollte, wird bei der CT in der Regel auf die Kontrastmittelinjektion verzichtet, was die Aussagekraft der Methode vermindert. Auch bei Verdacht auf Fernmetastasierung kann eine CT- oder MRT-Untersuchung durchgeführt werden, nachteilig im Vergleich mit den nuklearmedizinischen Verfahren ist hierbei die Undurchführbarkeit einer Ganzkörperuntersuchung.

4.1.5 ^{131}I -Szintigraphie

Die ^{131}I -Szintigraphie wird zur Abklärung eines erhöhten Tg-Wertes eingesetzt. Die Möglichkeit, beim Nachweis von iodaviden Rezidiven eine Radioiodtherapie durchzuführen, ist ein wichtiger Vorteil der Methode. Obwohl die Spezifität des Radioiodscans mit 99-100 % ausgesprochen hoch ist, läßt er nur 50-60 % der papillären und 64-67 % der follikulären Rezidive erkennen (Samaan et al. 1985, Lubin et al. 1994, Galloway und Smallridge 1996). Bei unvollständiger Schilddrüsenentfernung oder nach der Hemithyreoidektomie wird ^{131}I im verbliebenen Schilddrüsengewebe gespeichert, und die Metastasen kommen oft nicht zur Darstellung, weshalb eine sichere Metastasendiagnostik erst nach der Elimination des Restgewebes möglich ist (Simpson et al. 1990).

Die Voraussetzungen für die optimale Aufnahme der ^{131}I sind eine TSH-Stimulation (optimal $>30 \text{ mU/l}$) sowie die Vermeidung einer Iodkontamination. Die erforderliche TSH-Stimulation wird durch Absetzen der Hormonmedikation nach verschiedenen Schemata (Pfannenstiel et al. 1997) erreicht. Die Notwendigkeit des Hormonentzugs und des Verzichtes auf iodhaltige Kontrastmitteln sind die bedeutenden Nachteile der ^{131}I -Szintigraphie (Reiners 1994). Ein rekombinantes TSH zur i.v.-Applikation ist derzeit in klinischer Erprobung, jedoch noch nicht allgemein zugelassen (Meier et al. 1994).

4.1.6 ^{201}Tl -Szintigraphie

Die Szintigraphie mit dem Kalium-Analogon $^{201}\text{Thallium}$ wurde zum unspezifischen Tumornachweis in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms vorgeschlagen. Die ^{201}Tl -Szintigraphie verlangt keinen Hormonentzug und kann auch in Anwesenheit von verbliebenem Schilddrüsengewebe durchgeführt werden (Tonami et al 1980). Die Rolle der Methode bleibt noch umstritten. Manche Autoren berichten über die hohe Sensitivität der ^{201}Tl -Szintigraphie (94-97 %) bei einer mit ^{131}I -Szintigraphie vergleichbarer Spezifität und sehen sie als Alternative zum ^{131}I -Scan (Hoefnagel et al. 1986, Ramanna et al. 1991, Carril et al. 1997). Brendel et al. (1989), Dadparvar et al. (1995), Lorberboym et al. (1996) beobachteten dagegen eine niedrigere Sensitivität, Genauigkeit und vor allem Spezifität der Methode im Vergleich zum ^{131}I -Scan und behaupten, daß ihre Anwendung auf die Fälle der negativen ^{131}I -Szintigraphie bei Tg-Erhöhung beschränkt werden sollte.

4.1.7 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie

Auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (MIBI) reichert sich in Tumoren an. Die Wertigkeit der MIBI-Szintigraphie für Suche nach Schilddrüsentumorgewebe bei unauffälligem ^{131}I -Scan wurde von mehreren Autoren gezeigt (Briele et al. 1991, Biedermann et al. 1994, Yen et al. 1994, Dadparvar et al. 1995, Kosuda et al. 1995, Nemec et al. 1995). Die meisten Studien demonstrieren eine mit der ^{201}Tl -Szintigraphie vergleichbare diagnostische Wertigkeit der Methode bei follikulären und papillären Karzinomen (Dadparvar et al. 1995, Brendel et al. 1989). Die Strahlenbelastung bei der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie ist niedriger als bei der Untersuchung mit ^{201}Tl (Briele et al. 1991). Aus diesem Grund hat die Methode in der letzten Jahren einen breiten klinischen Einsatz gefunden.

4.2 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Karzinom hat einen Anteil von 5 bis 10 % aller malignen Tumoren der Schilddrüse (Austin et al. 1996). Der Tumor stammt von parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt im Mittel 55 % (Raue et al. 1990).

In etwa 20-25 % der Fälle tritt die Krankheit in familiärer Form auf (Baylin 1974, Raue et al. 1990). Die häufigste genetisch bedingte Form des Tumors gehört zum MEN 2a-Syndrom. Dies ist eine autosomal dominant vererbte multiple endokrine Neoplasie mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Nebenschilddrüsenhyperplasie. Die zwei anderen familiären Varianten sind das MEN 2b-Syndrom und das familiäre nicht-MEN medulläre Karzinom (FMTC).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert, oft schon in frühen Stadien, in die Lymphknoten des Halses und oberen Mediastinums. Fernmetastasen, vor allem in die Lungen, Leber, Knochen und Nebenniere, sind auch möglich und treten häufiger bei Patienten mit sporadischer Form des Tumors auf (Ziegler 1992). Die einzige kurative Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist eine totale Thyreoidektomie mit modifizierter Neck-dissection (Moley 1995). Das Konzept der radikalen Lymphknotenentfernung gründet sich auf die Beobachtung, daß Metastasen in Halslymphknoten sich bei dieser Tumorform in 50 % der Fälle finden (Böttger et al. 1991). Die postoperative Radioiodtherapie wurde von den meisten Autoren als nutzlos bewertet, die Effektivität einer externen Strahlentherapie konnte ebenfalls nicht gezeigt werden (Raue 1992, Moley 1995, Samaan et al. 1988). Das medulläre Karzinom ist wenig sensitiv gegenüber einer Chemotherapie. Bei Tendenz zu aggressivem Tumorwachstum kann eine Chemotherapie jedoch erwogen werden (Raue 1992). Die Rolle der Therapie mit Somatostatin als zusätzlicher Behandlungsoption wird diskutiert (Libroia et al. 1989, Mahler et al. 1990), hierzu liegen zur Zeit noch wenig Publikationen vor.

In der Diagnostik von Tumorrezidiven bzw. Tumorresten stellt das Calcitonin, ein Produkt der C-Zellen, einen zuverlässigen Tumormarker dar. Die Bestimmung des Calcitonins kann gegebenenfalls auch nach der Stimulation mit Pentagastrin erfolgen (Tisell et al. 1996). Das Carzinoembrionale Antigen (CEA) ist zwar unspezifisch und weniger sensitiv als Calcitonin, kann aber bei progredientem Tumor ohne begleitende Calcitoninerhöhung ansteigen und

wird in Kombination mit Calcitonin in der Nachsorge des medullären Schilddrüsentumors benutzt (Grauer und Blind 1992, Brenner et al. 1997).

Die postoperative Nachsorge beinhaltet die Messung des Serum-Calcitonins innerhalb von 6 Wochen nach der Operation und dann alle 6 Monate (Grauer und Blind 1992) sowie sonographische Verlaufskontrollen (Reiners 1992). Bei einer pathologischen Erhöhung von Serum-Calcitonin und/oder CEA werden bildgebende Methoden für die Tumorlokalisation eingesetzt. Neben der Halssonographie (evtl. mit FNP) werden Röntgen-Thoraxaufnahme, CT und MRT des Halses, der Lungen und der Leber häufig angewandt (Reiners 1992). Als zusätzliche Methode zur Lokalisation des Tumors sei die selektive Halsvenenkatheterisation mit etagenweiser Bestimmung des Calcitonins genannt (Raue et al. 1989; Moley 1995). Eine Re-Operation bei Patienten mit Tumorrezidiv kann in vielen Fällen zu einem langanhaltenden tumorfreien Intervall führen (Moley 1995).

Trotz der Vielzahl von der Radiopharmaka, die für die Tumorlokalisation bei medullären Karzinomen vorgeschlagen wurden, ist die adäquate nuklearmedizinische Methode noch nicht gefunden (Reiners 1992, Hilditch et al. 1986). Eine Szintigraphie mit $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA hat den Vorteil, das sie auch Phäochromozytome bei MEN-Syndrom diagnostizieren lässt (Ugur et al. 1996). Es wird über die Sensitivität der DMSA-Szintigraphie von 62-68 % bei einer Spezifität von 73-100 % berichtet (Reiners 1992, Galloway und Smallridge 1996). Eine Immunszintigraphie mit Anti-CEA-Antikörper kann bei medullären Tumoren der Schilddrüse angewandt werden. In einer Literaturübersicht von Reiners (1992) wird die mittlere Sensitivität der Anti-CEA-Antikörper-Szintigraphie von 60 % angegeben. Der ^{201}Tl -Scan besitzt bei medullären Tumoren einer Sensitivität von 62 % (Reiners 1992). Metaiodbenzylguanidin (MIBG) wird für Diagnostik des Phäochromozytoms benutzt. Die Sensitivität der MIBG-Szintigraphie bei medullärem Schilddrüsenkarzinom beträgt im Mittel 31 % (Reiners 1992). Die Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ^{111}In -Octreotid bei medullärem Schilddrüsenkarzinom wird von verschiedenen Autoren zwischen 57 % und 67 % geschätzt (Kwekkeboom et al. 1993, Frank-Raue et al. 1995). Die Methode scheint eine niedrigere Spezifität, als es anfangs geglaubt wurde, zu haben (Frank-Raue et al. 1995, Lumbroso et al. 1995, Galloway und Smallridge 1996).

4.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine nichtinvasive bildgebende Methode, die unter Verwendung von Positronenemitter-markierten Radiopharmaka tomographische Aufnahmen mit Rekonstruktion in 3 Ebenen von hoher Auflösung erlaubt. Das physikalische Prinzip der Methode besteht in der Registrierung der Vernichtungsstrahlung, die beim Zerfall von Positronen und Elektronen im Gewebe entsteht. Dabei wird ein im Winkel von im Mittel 180° auseinanderstrebendes Paar der 511 keV γ -Quanten emittiert. Die Quanten rufen eine gleichzeitige Erregung in 2 von den um den Patienten auf einem Ring angeordneten Kristalldetektoren hervor, was als Signal registriert wird. Die tomographischen Bilder werden in der Regel mit gefilterter Rückprojektion (analog der CT und MRT) rekonstruiert. Die verwendeten kurzlebigen Positronenstrahler (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) werden in einem Zyklotron durch Beschuß von stabilen Nukliden mit beschleunigten Protonen oder Deuteronen synthetisiert.

Die Vorteile der PET im Vergleich mit den konventionellen nuklearmedizinischen Methoden sind deutlich bessere Ortsauflösung, höhere Sensitivität und die Möglichkeit einer quantitativen Messung der lokalen Aktivitätskonzentration. Während für die vier organischen Grundelemente Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff keine für die Gammakamera oder SPECT verwendbaren Isotopen bekannt sind, liefern die PET-Nuklide ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F (Fluor-18 ersetzt H- und OH-Gruppen in Verbindungen) eine einzigartige Möglichkeit, Biomoleküle zu markieren, ohne deren biochemische Eigenschaften zu verändern.

Der relativ große Aufwand bei Herstellung der PET-Isotopen, ihre kurze Halbwertszeiten und noch geringe Verbreitung der PET-Zentren bremsen den klinischen Einsatz der Methode. Ein Ausbau von PET-Einheiten in der Nähe von einigen wenigen Zyklotron-Einrichtungen (Satellitenkonzept) soll die Kosten der PET-Untersuchung stark senken (Wienhard et al. 1989).

Die 2- ^{18}F -Desoxyglucose (FDG) ist das wichtigste und am häufigsten in der PET angewandte Radiopharmakon bei klinischen Fragestellungen. Eine relativ lange Halbwertszeit der ^{18}F (110 min.) ermöglicht seinen Transport in die Abteilungen, die kein Zyklotron zur Verfügung haben. Die Strahlenbelastung des Patienten ist bei einer mittleren effektiven Äquivalentdosis von 10 mSv vergleichsweise gering (ICRP Publication 53 1988).

Die FDG wird analog zu Glucose über einen Glucosetransporter in die Zelle aufgenommen und mittels Hexokinase (erstes Enzym der Glykolyse) phosphoryliert. Das Produkt der Phosphorylierung, FDG-6-Phosphat wird jedoch nicht weiter metabolisiert und verbleibt vorübergehend in der Zelle, was eine in-vitro-Registrierung des Glucoseverbrauchs von Gewebe ermöglicht.

Die vermehrte Glucoseutilisation von malignen Zellen (Warburg 1931) ist die Grundlage für die Tumorlokalisation mittels FDG. Die intensive FDG-Aufnahme von Tumorzellen wird durch ihre hohe metabolische Aktivität erklärt (Minn et al. 1988, 1995). Eine vermehrte Expression der Glucosetransportmoleküle GLUT1 und GLUT3 auf der Oberfläche von genetisch transformierten malignen Zellen ist für den erhöhten Glucosetransport verantwortlich (Hiraki et al. 1988, Yamamoto et al. 1990, Nishioka et al. 1992, Hartung et al. 1994). Ferner wurde eine höhere Hexokinase-Aktivität in Tumorzellen demonstriert (Werner 1977). Die Tracerspeicherung wird aber nicht nur in Tumorzellen, sondern auch in Makrophagen und im Granulationsgewebe peritumoraler Nekrosezonen beobachtet (Kubota et al. 1992).

Die Intensität der ^{18}F FDG-Speicherung korreliert mit verschiedenen Parametern von Tumoren, wie dem Differenzierungsgrad, der Proliferationsrate, der Zahl der lebensfähigen Tumorzellen und der Verdoppelungszeit (Rigo et al. 1996). Für manche Tumortypen (zerebrale Gliome, non-Hodgkin Lymphome, Leberkarzinome, Liposarkome sowie andere muskuloskeletale Tumoren) wurde eine gegensinnige Korrelation zwischen ^{18}F FDG-Speicherung und Differenzierungsgrad von Tumoren gezeigt (Di Chiro et al. 1982, Okazumi et al. 1992, Rodriguez et al. 1995, Okada et al. 1992, Adler et al. 1990, 1991). Die ^{18}F FDG-Aufnahme von Kopf- und Halstumoren scheint von der Proliferationsaktivität, aber nicht von Typ der Tumoren oder ihr Differenzierungsgrad abhängig zu sein (Minn et al. 1988, Haberkorn et al. 1991). Für Zellen des Adenokarzinoms des Ovars wurde kein Zusammenhang zwischen Proliferationsaktivität und ^{18}F FDG-Speicherung demonstriert, die letztere korrelierte jedoch mit der Zahl von lebensfähigen Tumorzellen (Higaschi et al. 1993).

4.4 FDG-PET bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

4.4.1 Erfahrungen mit der FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Literaturübersicht)

Die ersten Daten über die Darstellung von Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms mit FDG wurden von Joensuu und Ahonen (1987) publiziert. Die Szintigramme wurden mit einer konventionellen Anger-Gammakamera mit speziellem Kollimator für 511 keV-Quanten erzeugt. Bei allen 3 Patienten fanden sich FDG-speichernde Herde. Schon die ersten FDG-PET – Studien zeigten die Fähigkeit der Methode, iodnegative Tumorrezidive und Metastasen darzustellen (Joensuu und Ahonen 1987, Sisson et al. 1993, Feine et al. 1995). Aufgrund dieser Beobachtungen wurde vorgeschlagen, die FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zur Tumorsuche bei Verdacht auf Tumorrezidiv (Tg-Erhöhung oder suspekter Befund einer bildgebenden Methode) und negativem ¹³¹I-Scan durchzuführen (Feine et al. 1996). Der Stellenwert der Methode bei der genannten Fragestellung ließ sich dann an einem größeren Patientengut bestätigen (Grunwald et al., 1996 Dietlein et al. 1998, Lawson et al. 1998) und wurde von dem Expertengremium der 2. Konsensuskonferenz „PET bei onkologischen Fragestellungen“ in Ulm, 1997 zur Klasse Ia (angemessen) zugeordnet, eine Stufe höher, als bei der 1. interdisziplinären Konferenz in Frankfurt (1995).

In der Literatur finden sich Berichte von 17 Arbeitsgruppen über die Untersuchung von insgesamt 344 Patienten, bei denen ein Schilddrüsenkarzinom bekannt war, mit FDG. Der Übersicht der publizierten Fälle wird in der Tab. 12 aufgeführt.

Während die Wertigkeit der FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinom als gesichert gelten kann, bleiben noch viele mit der Einsatz der Methode verbundene Fragen offen.

So wird, aufgrund der geringen Prävalenz der positiven Untersuchungsergebnisse bei niedrigem Tg-Wert, der Cutoff des Thyreoglobulins, ab welchem die Untersuchung sinnvoll ist, diskutiert (Adams et al. 1995, Dietlein et al. 1998). Die Indikation zur FDG-PET beim positiven ¹³¹I-Scan wurde in der 2. Konsensuskonferenz in Ulm, 1997 als Klasse 1b (akzeptabel) bewertet, Studien über Einsatz der FDG-PET bei dieser Fragestellung stehen jedoch noch aus. Der Vergleich der FDG-PET mit anderen szintigraphischen Methoden zur

unspezifischen Tumorsuche (^{201}Tl - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie) wurde bisher nur von einzelnen Autoren durchgeführt, die Resultate waren zum Teil widersprüchlich (Grunwald et al. 1995, Dietlein 1997, Lawson et al. 1998). Ebenso wenig Daten sind über den Vergleich der FDG-PET mit morphologischen bildgebenden Methoden (Sonographie, Röntgen, CT, MRT) publiziert (Martin et al. 1995, Dietlein et al. 1998). Die Rolle der FDG-PET für das Lymphknotenstaging und in der Therapiekontrolle wird in der Literatur nahezu nicht belichtet. Dies und die schwierige Differentialdiagnose zu unspezifisch reaktiven Lymphknoten war der Grund, warum der Stellenwert der Methode in Hinblick auf diese Gesichtspunkte bei der 2. Konsensuskonferenz „PET bei onkologischen Fragestellungen“ in Ulm (1997) als IIb-Indikation (noch keine Bewertung möglich) eingestuft worden ist (Reske, 1998).

Bei Diskussion der eigenen Ergebnisse bei 60 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird die oben geschilderte Problematik unter Berücksichtigung der Literaturdaten erörtert.

Tab. 12 Literaturdaten über den Einsatz von FDG in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (* Untersuchungen mit Gammakamera, ± keine Daten über die Gruppierung nach Histologie aufgeführt).

Autor	Jahr	Zahl der Patienten	histologische Form des Tumors			histologisch gesicherte Fälle
			follikulär	onkozytär	papillär	
Joensuu und Ahonen *	1987	3	2	–	1	–
Ichiya et al.	1991	1	–	–		–
Sisson	1993	1	–	–	1	–
Fridrich et al.±	1994	12	–	–	–	–
Schmidt et al.	1994	4	–	1	3	–
Adams et al.	1995	10	5	–	5	1
Feine, Hanke et al.	1995 1996	41	23	6	12	34
Lawson et al.	1995 1998	71	4	4	63	–
Martin et al.	1995	20	8	1	11	–
Blount *	1996	1	–	1	–	–
Grünwald et al.	1996 1997	54	15	–	39	–
Dietlein, Scheidhauer et al.	1997 1998	57	15	5	37	13
Al-Nafisi et al. ±	1998	11	–	–	–	–
Bakheet und Powe	1998	1	1	–	–	–
Lietzenmayer et al.	1998	13	5	1	8	–
So et al. ±	1998	44	–	–	–	–
Gesamt		344	78	19	180	48

4.4.2 Durchführung der PET-Untersuchung

Im Gegensatz zum Iodscan wird als Vorteil der PET angesehen, daß kein Hormonenentzug erforderlich ist. Es erscheint diskutabel, ob die PET-Untersuchung unter TSH-Suppression oder TSH-Stimulation durchgeführt werden soll. Die Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Studie (Grünwald et al. 1998) zeigen, daß die Sensitivität der FDG-PET, durchgeführten unter TSH-Suppression, höher als bei der Untersuchung unter TSH-Stimulation sei. In einem Fallbericht von Sisson et al. (1993) zeigte sich hingegen eine Proportionalität der ¹⁸FDG-Speicherung mit der TSH-Konzentration. Die SUV-Wert einer pulmonalen Metastase sank unter der T₄-Suppressionstherapie, was die Autoren durch eine direkte stimulierende Wirkung des TSH auf die Glucoseaufnahme von der Tumorzelle erklärt haben. Ein Vergleich von Untersuchungsergebnissen bei Patienten mit und ohne TSH-Suppression war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da die Bestimmung des TSH am Untersuchungstag nicht immer durchgeführt worden war. Hier wäre ein prospektiver Vergleich von den vor und im Hormonentzug durchgeführten Untersuchungen wünschenswert.

4.4.3 Bewertung der Richtigkeit der Methode und ihrer Grenzen

Eine multizentrische Studie, in die 222 PET-Untersuchungen eingeschlossen wurden, ergab eine Sensitivität der PET von 75 % bei einer Spezifität von 90 % (Grünwald et al. 1998). Zur Einschätzung der Richtigkeit der FDG-PET ist eine histologische Verifizierung der Befunde wünschenswert. Wie es aus der Tabelle 12 zu entnehmen ist, finden sich in der Literatur insgesamt 56 Fälle, bei denen PET-Befunde histologisch gesichert worden waren.

In der histologischen Untersuchung des Resektates bei 16 nach der PET operierten Patienten aus eigenem Patientengut konnten 20 Herdbefunde verifiziert werden. Es wurden 16 richtig-positive PET-Befunde nachgewiesen. In 2 Fällen fanden sich falsch-positive und in 2 Fällen falsch-negative PET-Befunde. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die untersuchte Gruppe überwiegend Patienten mit unauffälligem oder fraglichem ¹³¹I-Scan beinhaltet. Wären auch Patienten mit deutlich iodaviden Befunden mit der PET untersucht worden, könnte der Anteil der falsch-negativen Befunden höher sein. Diese Annahme gründet sich auf das von Feine et al. beschriebene „Flip-Flop-Phänomen“ (s. Abschnitt 4.4.5).

Die zwei histologisch gesicherten falsch positiven Befunde entsprachen in einem Fall einem entzündlichen zervikalen Lymphknoten und in einem Fall hyperplastischem Thymusgewebe (die Dignität dieses Befundes wurde anschließend in Frage gestellt, s. 3.1.6). Bei den 7 sonographisch unauffälligen FDG-speichernden Befunden im Kehlkopfbereich, die in der PET-Kontrolluntersuchung nicht mehr darstellbar waren (s. Abschnitt 3.1.4), handelte es sich am ehesten um eine unspezifische Kehlkopfkaktivität. Die beiden falsch-negativen PET-Befunde waren zervikale Lymphknotenmetastasen. Die bei dem Patienten Nr. 18 entfernten Lymphknotenmetastasen wurden in dem histologischen Bericht als überwiegend nekrotisches Tumorgewebe von hohem Differenzierungsgrad beschrieben, dadurch erklärt sich vermutlich die fehlende FDG-Aufnahme.

Diese Ergebnisse weisen auf mögliche Einschränkungen der FDG-PET hin. Bei der Beurteilung der PET-Szintigramme können also die folgenden Schwierigkeiten eintreten:

1. Eine Differentialdiagnose von entzündlich veränderten und metastatisch befallenen Lymphknoten kann problematisch sein, da eine erhöhte ^{18}F FDG-Speicherung auch im Entzündungsherd zu beobachten ist (Yamada et al. 1995, Moon et al. 1998).
2. Im Bereich des oberen Mediastinums kann eine mögliche physiologische Aktivitätsspeicherung im Thymusgewebe einen Tumorrezidiv vortäuschen.
3. In der Kehlkopfregion kann die Fehleinschätzung durch die physiologische Kehlkopfkaktivität verursacht werden.
4. Auch Muskulaturaktivität kann Lymphknotenmetastasen vortäuschen.

4.4.4 Abhängigkeit der Ergebnisse von Thyreoglobulinwert

Eine niedrige Inzidenz von positiven PET-Befunden bei Patienten mit nur gering erhöhten Tg-Werten wurde in der Literatur schon diskutiert (Adams et al. 1995, Dietlein et al. 1998). Wie im Ergebnisteil (s. Abschnitt 3.1.2) ausführlich dargelegt, fand sich auch in der vorliegenden Studie mit steigendem Tg ein höherer Anteil FDG-positiver und auch histologisch gesicherter richtig-positiver Befunde. Dieses Ergebnis mag zunächst erstaunen. Die FDG-Speicherung bzw. der Verlust an Iodspeicherung bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird generell als ein Zeichen für Entdifferenzierung gewertet (Joensuu und Ahonen 1987, Fine et al. 1996, Grünwald et al. 1996). Bei anderen

Tumoren, wie oben diskutiert, ist eine zunehmende FDG-Speicherung bei höherem Malignitätsgrad festgestellt worden (Rigo et al. 1996). Da auch die Thyreoglobulinsynthesefähigkeit als Kriterium für den Differenzierungsgrad beim Schilddrüsenkarzinom angesehen werden kann und falsch-negative Thyreoglobulinwerte als Zeichen einer Entdifferenzierung gelten können (Botsch et al. 1979), wäre an sich ein höherer Anteil von glucoseaviden Befunden auch und gerade bei niedrigen Tg-Werten zu erwarten.

Doch sowohl unsere Ergebnisse als auch die von Adams et al. (1995) und Dietlein et al. (1998) zeigen, daß FDG-positives, iodnegatives Gewebe in den meisten Fällen Thyreoglobulin synthetisiert. Die Fähigkeit zur Tg-Synthese bleibt offenbar weitaus länger erhalten als die Iodspeicherfähigkeit und geht offenbar erst spät im Rahmen der Entdifferenzierung verloren. Hierzu passen die Beobachtungen von Dralle et al. (1985), die immunhistochemische und lichtmikroskopische Merkmale der Rezidive bzw. Metastasen mit dem Serum-Tg verglichen haben und keine Korrelation zwischen Tg-Synthese und Differenzierung finden konnten. Auch Sophocleous et al. (1997) berichten, daß falsch-negative Tg-Werte unter TSH-Stimulation selten sind und sich nur bei 3 bis 4 % der Patienten mit einem Tumorezidiv finden. Für den Befund, daß der Anteil positiver PET-Befunde mit zunehmender Höhe des Tg steigt, lassen sich verschiedene Erklärungen denken. Am plausibelsten erscheint der Zusammenhang mit der Tumormasse bzw. der Größe der Herde: mit wachsender Zahl von Tumorzellen steigt die Thyreoglobulinproduktion, und ab einer gewissen Herdgröße ist das Tumorgewebe dann auch in der PET als glucoseavider Herd abgrenzbar. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Tg und Abgrenzbarkeit im Szintigramm findet sich übrigens auch beim Iodscan: Arning et al. (1987) fanden nur wenige Patienten mit iodpositiven Metastasen und niedrigem Tg; Lubin et al. (1994) zeigte, daß der Iodscan meist negativ war, wenn ein unter TSH-Suppression gemessenes Tg $<10\mu\text{g/l}$ betrug. Ein ähnliches Problem zeigt sich bei Patienten, die auf eine Iodbehandlung mit einem Thyreoglobulin-Abfall reagieren, auch wenn der Iodscan keine Herde zeigte. Hier lassen sich als Erklärung Mikrometastasen vermuten, die Iod aufnehmen, was im Scan jedoch aufgrund der geringen Größe einer Mikrometastase jedoch nicht abgrenzbar war. Auch bei der FDG-PET erscheint die Herdgröße eine gute Erklärung dafür, warum man bei niedrigem Tg wenig FDG-positive Befunde sieht.

Eine andere Erklärung kann in Einzelfällen ein falsch positiver Tg darstellen. Störfaktoren, die mit der „Wiederfindung“ nicht erfaßt werden, verursachen eine fehlerhafte

Thyreoglobulinbestimmung (Arning et al. 1987). Bei gering erhöhtem Tg im Hormonentzug ist außerdem zu diskutieren, inwieweit mikroskopisch kleine, benigne Schilddrüsenreste eine maligne Tg-Erhöhung vorspiegeln können.

Alle diese Hypothesen lassen sich mit der vorliegenden Arbeit letztlich nicht beweisen. Kritisch anzumerken ist das Design der vorliegenden Studie: aufgrund der überwiegend zur Abklärung eines erhöhten Tg gestellten Indikation zur PET sind Patienten mit niedrigem Tg unterrepräsentiert.

Wie oben erläutert, bleibt die Fähigkeit zur Tg-Synthese nach Verlust der Iodspeicherfähigkeit noch lange erhalten. Diese Tatsache ist mit dem physiologischen Ablauf des Iodstoffwechsels gut vereinbar. Dieser besteht aus zwei Phasen: aktiver Iodtransport über die Membrane des Thyreozyts durch den Natrium-Iodid-Symporter (Iodination) und Einbau von Iodid in organische Verbindungen (Iodisation). Für die Iodisation ist eine Tg-Synthese erforderlich. Die Iodaufnahme ist also komplexer als die Tg-Synthese, und es ist plausibel, daß sie somit auch störanfälliger ist. Bei den histologisch gesicherten Befunden, die auch bei fehlendem oder niedrigem Tg eine FDG-Speicherung zeigen, muß also möglicherweise von einer weiter fortgeschrittenen Entdifferenzierung ausgegangen werden, bei der auch die Fähigkeit zur Thyreoglobulinproduktion verlorenggeht. Bei einem dieser beiden Patienten entwickelte sich an derselben Lokalisation ein erneutes Rezidiv, was für die postulierte Entdifferenzierung und möglicherweise damit verbundene Aggressivität sprechen kann. Allerdings zeigte dieses erneute Rezidiv eine Tg-Erhöhung. Von den übrigen Patienten mit niedrigem Tg und positivem PET blieb die Dignität im Verlauf meist unklar. Einen rapiden Progreß zeigte aber keiner dieser Patienten, so daß ein stark entdifferenziertes, aggressives Tumorgewebe unwahrscheinlich ist. Positive PET-Befunde bei unauffälligem Tg wurden auch von anderen Autoren (Lawson et al. 1998, So et al. 1998) beschrieben; die Differenzierung bzw. das Wachstumsverhalten dieser Befunde wird jedoch nicht angegeben.

Was ergibt sich für eine praktische Konsequenz? Da die FDG-PET bei niedrigen Tg-Werten häufig negativ ist, erscheint die Bestimmung eines Thyreoglobulinwertes, ab dem die Untersuchung sinnvoll ist, von Bedeutung zu sein. Da der Tg-Spiegel einer TSH-Regulation unterliegt, sollten dabei zwei unterschiedliche „Cutoffs“ für Tg-Messungen unter TSH-Stimulation und -Suppression definiert werden. Dietlein et al. (1998) schlagen eine Grenze

von 1 ng/ml unter TSH-Suppression und 4 ng/ml unter TSH-Stimulation vor. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, daß der Anteil von positiven Befunden unter TSH-Stimulation ab $Tg > 20 \mu\text{g/l}$ mit 90 % sehr hoch war, und bei Werten zwischen 10 und 20 $\mu\text{g/l}$ bei 75 % ein FDG-positiver Befund zu beobachten war. Bei $Tg < 10 \mu\text{g/l}$ waren 50 % der PET-Befunde positiv. Wie oben diskutiert, wurden diese Befunde nur bei wenigen Patienten bestätigt. Wegen der niedrigen Anzahl der Patienten, bei denen das Thyreoglobulin unter TSH-Suppression bestimmt wurde, wird diese Gruppe hier nicht betrachtet.

Man kann hieraus folgern, daß eine unklare Tg-Erhöhung bei negativem Iodscan ab einem $Tg > 10 \mu\text{g/l}$ unter TSH-Stimulation eine sinnvolle Indikation zur FDG-PET darstellt. Bei niedrigerem Tg sollte bei jedem Patienten individuell über die Notwendigkeit einer PET entschieden werden. Da histologisch gesicherte Befunde bei $Tg < 10 \mu\text{g/l}$ bereits vor der PET als Raumforderung in der CT bzw. Ultraschalluntersuchung gefunden worden waren, sollte die PET insbesondere bei unklaren, suspekten Befunden anderer bildgebenden Methoden zur Abklärung der Dignität und gleichzeitig zur Suche nach weiteren Herde mitbedacht werden.

4.4.5 ^{18}F FDG- und ^{131}I -Speicherung

Das Problem des negativen ^{131}I -Scans bei Tg-Erhöhung wurde im Abschnitt 4.1.5 schon besprochen. Ein Verlust der Iodspeicherung wird als Entdifferenzierungsfolge angesehen (Joensuu und Ahonen 1987, Feine et al. 1996, Grünwald et al. 1996). Die Intensität der FDG-Aufnahme scheint mit zunehmender Entdifferenzierung zuzunehmen. So berichten Lietzenmayer et al. (1998), daß die Zunahme der ^{18}F FDG-Speicherung, gemessen als Anstieg des SUV-Wertes, bei abnehmendem ^{131}I -Uptake auf einen Tumorprogreß hinweist, während ein rückläufiger Glucosestoffwechsel bei gleichbleibendem ^{131}I -Scan ein prognostischer Zeichen für einen rückläufigen bzw. stabilen Krankheitsverlauf sein soll. Die Autoren fanden einen ungünstigen Verlauf der Krankheit bei initial hohem SUV. Auch in einer der ersten Arbeiten zu diesem Thema beobachteten Joensuu und Ahonen (1987) einen Progreß einer mediastinalen Metastase, die nach der Radioiodtherapie die Fähigkeit zur ^{131}I -Speicherung verloren hatte. Sie schlossen hieraus, daß die ^{18}F FDG-speichernden Metastasen weniger differenziert und im Verlauf aggressiver sind. Eine pathophysiologische Erklärung dieser Beobachtungen ergibt sich aus einer Studie von Schönberger et al. (1997), die eine inverse

Korrelation zwischen der Expression des Glucosetransporters GLUT 1 und dem Differenzierungsgrad der Schilddrüsenkarzinome fanden.

Schon im ersten Bericht über die Untersuchung der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit FDG von Joensuu und Ahonen (1987) wurde bemerkt, daß die Metastasen ein unterschiedliches Speichermuster aufweisen. Die Autoren beobachteten, daß die Herde entweder FDG oder ^{131}I oder beide Radiopharmaka zugleich aufnahmen. Auch bei einzelnen Patienten fanden sich verschiedene Metastasentypen. Feine und Mitarbeiter (1995, 1996) teilten die Speicherungstypen in 5 Gruppen ein:

Typ I:	FDG-positiv/ ^{131}I -negativ
Typ II:	FDG-negativ/ ^{131}I -positiv
Typ III (Mischtyp):	sowohl FDG-positiv/ ^{131}I -negativ als auch ^{18}F FDG-negativ/ ^{131}I -positiv
Typ IV:	FDG- und ^{131}I -positiv
Typ V:	FDG- und ^{131}I -negativ

Da sie bei 90 % der Herde entweder ^{18}F FDG oder ^{131}I -Speicherung beobachtet haben, gingen sie zunächst davon aus, daß es sich hier um ein alternierendes Speicherverhalten handelt. Sie definierten den Begriff das „Flip-Flop-Phänomen“. Der Begriff kommt aus Computertechnik und bedeutet, daß zwei einander ausschließende Zustände im Sinne eines „entweder/oder“ vorliegen. Die einzelne Metastase kann aber durchaus sowohl Iod als auch FDG aufnehmen. Die Autoren zeigten 1996, daß die FDG- und ^{131}I -speichernden Herde einen niedrigeren SUV-Wert und somit einen niedrigeren Glucosemetabolismus zeigen als die ausschließlich FDG-speichernden Herde. Diesen Fakt haben sie durch den kontinuierlichen Übergang von ^{131}I - zur FDG-Speicherung bei einer Entdifferenzierung von Tumorrezidiven erklärt.

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich unterschiedliche Speicherkombinationen. Bei 8 Patienten mit deutlich iodpositiven Befunden fanden sich zusätzlich nur FDG-positiv, wie auch rein iodavid und kombinierte Befunde bei jeweils einem Patienten, was den von Feine et al. (1996) beschriebenen Varianten entspricht.

Bei der Gruppe der Patienten, bei denen in der ^{131}I -Szintigraphie nur gering intensive Befunde entdeckt worden waren, zeigte die FDG-PET bei 11 von 15 dieser Patienten positive Befunde. In 9 Fällen davon fanden sich gleichzeitig FDG- und ^{131}I -speichernde

Herde (Speicherungsmuster vom Typ IV nach Feine). Bemerkenswert ist, daß bei 5 von 9 Patienten (6 Lokalisationen) die gering iodaviden/ FDG-speichernden Herde an einer Stelle lagen, wo früher deutlich iodavide Herde darstellbar waren. Dieses Speicherungsverhalten kann durch eine beginnende Entdifferenzierung der Rezidiven erklärt werden. Diskutabel ist, ob sowohl FDG als auch ^{131}I von einer Tumorzelle aufgenommen werden, die noch gering iod-speicherungsfähig ist, aber schon einen erhöhten Stoffwechsel aufweist, oder ob hier Zellklonen von verschiedenem Differenzierungsgrad vorliegen, die entweder FDG oder ^{131}I aufnehmen. Diese Ergebnisse sprechen zugunsten der Theorie eines Überganges von ^{131}I - zur FDG-Speicherung, die, im Gegensatz zu der „Flip-Flop“-Theorie, einen allmählichen Charakter des Entdifferenzierungsprozesses berücksichtigt. Die Tatsache, daß bei den meisten Patienten mit dem Speicherungstyp IV gleichzeitig auch nur FDG- und/oder nur iod-speichernden Herde vorliegen, ist am ehesten durch den unterschiedlichen Differenzierungsgrad von einzelnen Metastasen bedingt. Aufgrund des Speicherungstyps kann der Prozeß der Entdifferenzierung nuklearmedizinisch verfolgt und schon in frühen Phasen erkannt werden.

Für die 2 Fälle, bei denen die iodnegativen FDG-speichernde Herde später eine deutliche ^{131}I -Speicherung zeigten, konnte keine zufriedenstellende Erklärung gefunden werden. Ein identischer Fall wurde von Oyen et al. publiziert (1995). Wie schon von Oyen et al. diskutiert, kann vermutet werden, daß ein iodavider Tumoranteil im Intervall nachgewachsen ist. Leider wurde bei den untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Iodtherapie keine gleichzeitige FDG-PET durchgeführt.

Als praktische Konsequenz aus dem Dargelegten ergibt sich zum einen, daß eine FDG-PET möglicherweise zu Einstufung des Differenzierungsgrades und somit der Aggressivität des Tumors verwendet werden kann, wie die bereits zitierten Ergebnisse von Lietzenmayer et al. (1998) nahelegen. Zum anderen zeigt sich, daß insbesondere beim Vorliegen von nur fraglichen, gering intensiven Iodbefunden, aber auch beim Vorliegen deutlich iodavider Herde die PET weitere Herde aufdeckt, die dann möglicherweise einer Therapie zugeführt werden könnten. Gegebenenfalls muß auch das Tumorstadium nach der PET korrigiert werden. FDG-speichernde Befunde können womöglich einer operativen Revision oder in anderen Fällen einer perkutanen Radiatio zugeführt werden. Die PET-Untersuchung kann auf diese Weise ein weiteres Vorgehen bezüglich der Therapiewahl beeinflussen. Wie häufig sich bei einem positiven Iodscan FDG-speichernde Metastasen finden und welche

prognostische Bedeutung das Vorliegen eines FDG-positiven Herdes haben kann, sollten weitere Studien zeigen. Zum Thema „FDG-Speicherung und Differenzierungsgrad der Rezidive“ sind weitere Studien erforderlich, wünschenswert wäre insbesondere ein Vergleich von SUV und Histologie der einzelnen Metastasen. Als Drittes ist erwähnenswert, daß ein Herd durchaus im Verlauf später Iod speichern kann, auch wenn er zu einem früheren Zeitpunkt ausschließlich FDG gespeichert hat. Insofern sollte bei erhöhtem Tg und positiven PET-Befunden, die keiner Therapie zugänglich sind, im Verlauf auch ein erneuter Iodscan eingesetzt werden. Zudem kann es versucht werden, die Patienten mit FDG- und ^{131}I -speichernden Tumoren (Typ IV nach Feine), einer ^{131}I -Therapie zuzuführen. Dies betrifft insbesondere die Fälle, wo an der Stelle des gering intensiven Befundes bei den Voruntersuchungen sich eine intensive Iodspeicherung fand, die dann mit ^{131}I therapiert wurde. Bei allen 5 Patienten zeigten sich in dieser Situation gering jodavide/FDG-positive Befunde, vermutlich einer beginnenden Entdifferenzierung entsprechend. Eine andere, noch eher hypothetische, Möglichkeit ist mit der „Redifferenzierung“ von Schilddrüsenkarzinom nach der Therapie mit 13-cis-Retinsäure verbunden, deren Fähigkeit, die Radioiodspeicherung von entdifferenzierten Schilddrusentumoren wiederherzustellen, diskutiert wird (van Herle et al. 1990, Simon et al. 1996, Schmutzler et al. 1996). Wird die Effektivität der Retinsäure bestätigt, könnte bei den Patienten mit beginnender Entdifferenzierung eine Therapie mit der Retinsäure und anschließend eine ^{131}I -Therapie sinnvoll sein.

4.4.6 Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer bildgebenden Methoden bezogen auf die Lokalisation der Befunde

Ein der wichtigsten Vorteile der FDG-PET gegenüber den morphologischen bildgebenden Methoden ist die Möglichkeit, eine Ganzkörperuntersuchung durchzuführen. Hierbei stellt sich die Frage, ob eine PET-Untersuchung in der Lage ist, die ganze Reihe der auf eine bestimmte Körperregion beschränkten Untersuchungen effektiv zu ersetzen oder zumindest manche von ihnen zu ersparen. Zur Beantwortung dieser Frage ist ein Vergleich der Ergebnisse der PET und der anderen bildgebenden Methoden notwendig.

In der Literatur finden sich nur zwei Publikationen, wo die genannte Problematik behandelt wird. So Martin et al. (1995) verglichen Befunde von PET und Kernspintomographie bei 20 Patienten mit Tg-Anstieg. Die Resultate der PET und MRT waren im Bereich

Hals/Mediastinum übereinstimmend, im Skelettbereich zeigte die MRT in einem Fall eine Überlegenheit, in einem anderen Fall demonstrierte die PET demgegenüber eine in der MRT nicht beschriebene Lungenmetastase. Dietlein et al. (1997,1998) analysierten die Befunde von FDG-PET und CT-Thorax bei 25 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Die PET konnte alle pulmonalen Herde kleiner als 1 cm nicht darstellen, die in der CT nachgewiesen worden waren. In den beiden Studien wurde beim Vergleich von MRT bzw. CT mit der PET jedoch nicht berücksichtigt, daß iodavide Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit FDG-negativ sein können, was das Ergebnis beeinflussen konnte.

Der in der vorliegenden Studie durchgeführte Vergleich der PET mit anderen bildgebenden Verfahren ist nach Lokalisationen eingeteilt, weil abhängig von der vermuteten Lokalisation unterschiedliche Verfahren angewendet werden. Es wird unterschieden zwischen Hals- und Jugulumbereich, Lungen- und Mediastinumbereich und Skelettsystem.

Der Vergleich der Befunde von PET und Halssonographie hatte unter anderem zum Ziel, die Frage zu beantworten, ob die sonographisch suspekten Befunde mittels FDG-PET besser hinsichtlich ihrer Dignität beurteilt werden können. Die Halssonographie zeigte eine höhere Empfindlichkeit im Bereich der Schilddrüsenloge und bei den Halslymphknoten. In der jugulären Region und bei den multiplen Lymphknoten waren die beiden Methoden übereinstimmend. Da eine Operation nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt wurde, läßt sich die Richtigkeit der Befunde in vielen Fällen schwer einzuschätzen. Die im Abschnitt 4.4.3 diskutierten Resultate der histologischen Sicherung von 8 Lymphknotenbefunden zeigen jedoch, daß beim Lymphknotenstaging mit einer eingeschränkten Treffsicherheit der PET zu rechnen ist. Ein positiver zervikaler PET-Befund kann auch einem entzündlichen Lymphknoten entsprechen (Patient Nr. 13). Auch falsch-negative PET-Befunde im Halsbereich sind möglich (Patient Nr. 25). Dementsprechend wurde die Wertigkeit der FDG-PET beim Lymphknotenstaging auf der Konsensuskonferenz 1997 als unklar eingestuft (Reske 1998). Die Frage, wie genau das Lymphknotenstaging mit der PET ist, bedarf somit weitere Studien.

In der Kehlkopfregion zeigte die PET mehr suspekten Befunde als die Sonographie, wobei in 7 von 10 Fällen die PET-positiven/sonographisch negativen Herde in der PET-Verlaufsuntersuchung nicht mehr zur Darstellung kamen. Die Ursache der falsch-positiven

Befunde war hier am ehesten eine unspezifische Aktivität im Bereich des Kehlkopfes, wo sich eine mäßige physiologische FDG-Speicherung finden kann (Rigo et al. 1996).

Bei 5 von 11 Patienten zeigte die PET im Halsbereich hypermetabole Herde, die in der CT (oder MRT) kein Korrelat fanden. Die Befunde wurden in 2 Fällen histologisch gesichert. Bis auf einem Fall, wo ein in der CT diagnostiziertes Rezidiv deutlich iodavid war, fanden sich in der CT bzw. MRT keine Befunde, die FDG-negativ waren. Diese Diskrepanz kann möglicherweise durch die erschwerte Erkennung der Rezidive in diesem Bereich durch die veränderte anatomische Verhältnisse und Narbenbildung nach der Thyreoidektomie (eventuell auch nach der Neck dissection) erklärt werden. Das differentialdiagnostisch wichtige Enhancement nach Kontrastmittelinjektion findet sich bei Lymphknotenmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms selten (Wegener, 1992). Ist bei einem Patienten ein ^{131}I -Scan geplant, wird ohnehin auf ein iodhaltiges Kontrastmittel verzichtet.

Die Befunde der PET und CT waren im Lungenbereich bei 6 von 9 Patienten übereinstimmend. Alle Befunde waren ^{131}I -negativ. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch mit den Resultaten von Dietlein et al. (1998), die schlechtere Resultate der PET im Vergleich mit der CT im Lungenbereich fanden. Dem ist entgegen zu halten, daß es sich in der genannten Studie bei den 4 von 6 CT-positiven/PET-negativen Herde um iodavide Lungenmetastasen handelte.

Das Thorax-Röntgen zeigte in der Mehrzahl der Fälle (4 von 6) kein Korrelat zu den PET-Befunden; eine Bewertung dieser Ergebnisse ist aufgrund fehlender weiterer Bildgebung und geringer Fallzahl jedoch problematisch. Hier wäre zu genaueren Einschätzung eine Thorax CT wünschenswert gewesen.

Die Knochenbefunde, die sich mit der PET bzw. mit einem der radiologischen Verfahren (Röntgen, CT oder MRT) nachweisen ließen, stimmten bei 5 von 8 Patienten überein. In 2 Fällen zeigte die PET kein Korrelat zu den röntgenologisch suspekten Läsionen, in einem Fall wurde ein FDG-speichernder Herd bei unauffälliger Röntgenaufnahme gefunden.

In der Skelettszintigraphie wurden in 5 von 7 Fällen, bei denen sowohl eine FDG-PET als auch eine Skelettszintigraphie durchgeführt worden war, positive Befunde entdeckt, die keinen vermehrten Glucosestoffwechsel aufwiesen. In 3 Fällen davon war eine ergänzende Röntgenaufnahme jedoch unauffällig. Diese Ergebnisse können auf eine höhere Sensitivität

der Skelettszintigraphie im Vergleich mit der PET hinweisen; eine sichere Verifizierung der Befunde mittels Röntgenverfahren ist hier jedoch nicht möglich, da eine beginnende Skelettmetastasierung radiologisch noch längere Zeit unerkant bleiben kann.

Aufgrund der obengenannten Ergebnisse erscheint es sinnvoll, eine FDG-PET bei unklaren Fällen mit einer Skelettszintigraphie zu ergänzen. Bei suspekten Befunden kann dann eine gezielte radiologische Untersuchung erfolgen. Ist die PET unauffällig, soll die Tumorsuche mit Röntgen, CT oder MRT fortgeführt werden.

4.4.7 Diagnose von Zweittumoren mittels FDG-PET

Eine höhere Inzidenz mancher Tumoren bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Vergleich mit allgemeiner Population ist bekannt (Shimaoka et al. 1967). Besonders häufig finden sich Tumoren des Urogenitaltraktes und malignes Melanom, jeweils bei Männern (Akslen und Glattre 1991). Patienten mit Zweittumoren, bei denen FDG-speichernde Metastasen des Zweittumors vorkommen können, stellen ein gewisses diagnostisches Problem dar. Eine Zuordnung der Metastasen aufgrund ihrer Lokalisation ist zwar in manchen Fällen möglich (Patient Nr. 52, s. Abschnitt 3.1.5), kann jedoch diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Aus diesem Grund wurden zwei Patienten mit bekannten Zweittumoren aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen (in einem Fall mit Hodenkarzinom, in einem anderen – mit malignem Melanom; beide Männer). Bei zwei weiteren Patienten wurde das Vorliegen eines Zweittumors erst aufgrund des PET-Befundes vermutet. In dem schon erwähnten Fall (Patient Nr. 52) handelte es sich um ein Prostatakarzinom, der Verdacht wurde im Verlauf bestätigt. Bei dem Patienten Nr. 36 wurde ein maligner Mammatumor vermutet, der weitere Verlauf ist leider unbekannt (s. Abschnitt 3.1.5). Diese Fälle zeigen, daß mittels FDG-PET eventuell klinisch noch nicht manifeste Zweittumoren bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom entdeckt werden können. Solche „Nebenbefunde“ können das weitere therapeutische Vorgehen in manchen Fällen bedeutend beeinflussen.

4.4.8 Bewertung der Resultate der FDG-PET-Untersuchungen in der Therapie- und Verlaufskontrolle

Ein Therapiemonitoring von Tumoren mit FDG-PET ist eine der wichtigsten klinischen Anwendungsgebiete der Methode. Eine Kontrolluntersuchung läßt den Therapieerfolg sowohl nach einer operativen Revision, als auch nach einer Strahlen- oder Chemotherapie bewerten (Strauss et al. 1991, Ichiya et al. 1991, Rigo et al. 1996). Bei der Therapiekontrolle von kolorektalen Karzinomen, malignen Lymphomen, nicht-seminomatösen Keimzelltumoren, Mammakarzinomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurde der Stellenwert der PET von den Experten der 2. Konsensuskonferenz „PET bei onkologischen Fragestellungen“ (Ulm, 1997) anerkannt. Bei der Therapiekontrolle der differenzierten Schilddrüsenkarzinomen war allerdings wegen fehlenden Daten noch keine Bewertung möglich.

Der einzige publizierte Fall zum Einsatz der Methode in der Kontrolle nach der Strahlentherapie wurde von Ichiya et al. (1991) publiziert. In einer Studie über die Einschätzung der Therapieantwort verschiedener Tumoren mittels FDG-PET berichtete er über ein FDG-positives Rezidiv eines Schilddrüsenkarzinoms. Nach der Strahlentherapie wurde ein Regreß des FDG-speichernden Herdes beobachtet; im Verlauf wurde eine Tumorfreiheit bestätigt.

Die in dem Abschnitt 3.1.7 dargestellten Ergebnisse der 20 PET-Verlaufsuntersuchungen bei 9 Patienten, bei denen Tumorezidive in der PET diagnostiziert und anschließend operativ entfernt worden waren, zeigen, daß die PET in den meisten Fällen eine angemessene und klinisch relevante Information lieferte. So wurden bei 4 Patienten bei einer der Verlaufsuntersuchungen erneutes oder persistierendes Tumorgewebe entdeckt, das in 2 Fällen operativ entfernt und in 2 Fällen mit einer perkutanen Radiatio therapiert wurde. Bei allen 3 Patienten, bei denen die PET-Verlaufsuntersuchungen unauffällig waren, zeigte sich im Verlauf kein Hinweis auf ein erneutes Rezidiv bei einer mindestens 2-jährigen Nachbeobachtung.

Bei 2 Patienten aus eigenem Patientengut wurde eine PET-Therapiekontrolle nach perkutaner Strahlentherapie durchgeführt. In beiden Fällen waren die bestrahlten Rezidive in der PET rückläufig, in einem Fall davon fand sich jedoch eine Progredienz der bekannten Lungenfiliae. Der weitere Verlauf hat die Richtigkeit dieser Ergebnisse bestätigt (s. 3.1.7).

Aufgrund dieser Beispiele scheint eine PET-Kontrolle nach der lokalen Strahlentherapie bei Patienten mit iodnegativen Rezidiven eine potentielle Bedeutung für die Einschätzung der Therapieantwort zu haben. Zur Beurteilung der Zuverlässigkeit von der PET-Kontrolle nach der Strahlentherapie sind weitere Studien mit größerer Patientenzahl notwendig. Hier sollte zudem ein optimales Intervall zwischen der Strahlentherapie und der Kontrolluntersuchung bestimmt werden.

4.4.9 Klinische Konsequenzen für die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Eine „klassische“ Indikation zur FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht bei einer Tg-Erhöhung ohne Korrelat im Radioiodscan oder bei einem iodnegativen Befund einer bildgebenden Methode (Reske 1998). Die oben diskutierten Ergebnisse der insgesamt 100 FDG-PET-Untersuchungen bei 58 Patienten mit differenziertem Karzinom der Schilddrüse bestätigen die Wertigkeit der Methode im klinischen Einsatz und lassen ihre Rolle in der Tumornachsorge präzisieren.

Die FDG-PET erscheint in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms also in folgenden klinischen Situationen indiziert zu sein:

- 1) Für Rezidivsuche bei Patienten mit Tg-Erhöhung $> 10 \mu\text{g/l}$ ohne Korrelat in der ^{131}I -Szintigraphie als erster diagnostischer Schritt (eventuell ergänzt mit der Skelettszintigraphie), bei suspekten Befunden kann dann eine gezielte radiologische Bildgebung erfolgen. Ist die PET unauffällig, soll die Tumorsuche jedoch fortgeführt werden.
- 2) Bei einer Tg-Erhöhung $> 10 \mu\text{g/l}$ und fraglich pathologischen Befunden in der ^{131}I -Szintigraphie.
- 3) Im Einzelfall auch bei Tg-Erhöhung < 10 ohne Korrelat oder bei fraglichen Befunden in der ^{131}I -Szintigraphie, wenn abklärungsbedürftige Befunde einer anderen bildgebenden Untersuchung vorliegen.
- 4) Als Verlaufskontrolle bei positiven Resultaten der Voruntersuchung.
- 5) Als Therapiekontrolle nach der operativen Entfernung eines FDG-speichernden Rezidives bzw. einer Metastase.

- 6) Als Therapiekontrolle nach der Strahlentherapie (hier sind jedoch weitere Studien erforderlich).

Die Wertigkeit der Methode bei dem Lymphknotenstaging ist fraglich (s. Abschnitt 4.4.6); auch hierzu wären weitere Studien notwendig. Die oben diskutierten Ergebnisse bei 8 Patienten mit positivem Iodscan zeigen, daß die FDG-PET auch bei deutlich iodaviden Befunden in der ¹³¹I-Szintigraphie klinisch relevante Information liefern kann; dies sollte an einer größeren Patientenzahl überprüft werden.

In der Abb. 4 wird ein modifiziertes Schema der Nachsorge der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom vorgeschlagen. Da in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen den Untersuchungsergebnissen beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom gefunden wurde, gilt das Schema für die beiden histologischen Varianten. Wenn nach diesem Schema vorgegangen würde, könnten sowohl iodspeichernde als auch iodnegative Rezidive bzw. Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms frühzeitig diagnostiziert oder mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Inwieweit die FDG-PET ihren Platz in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms findet, hängt nicht nur von ihrem diagnostischer Wert, sondern auch von dem wirtschaftlichen Aspekt ab. In diesem Zusammenhang erscheinen die schon bei manchen anderen klinischen Einsatzgebieten der PET gut bewährten Kosten-Nutzen-Analysen dringend notwendig.

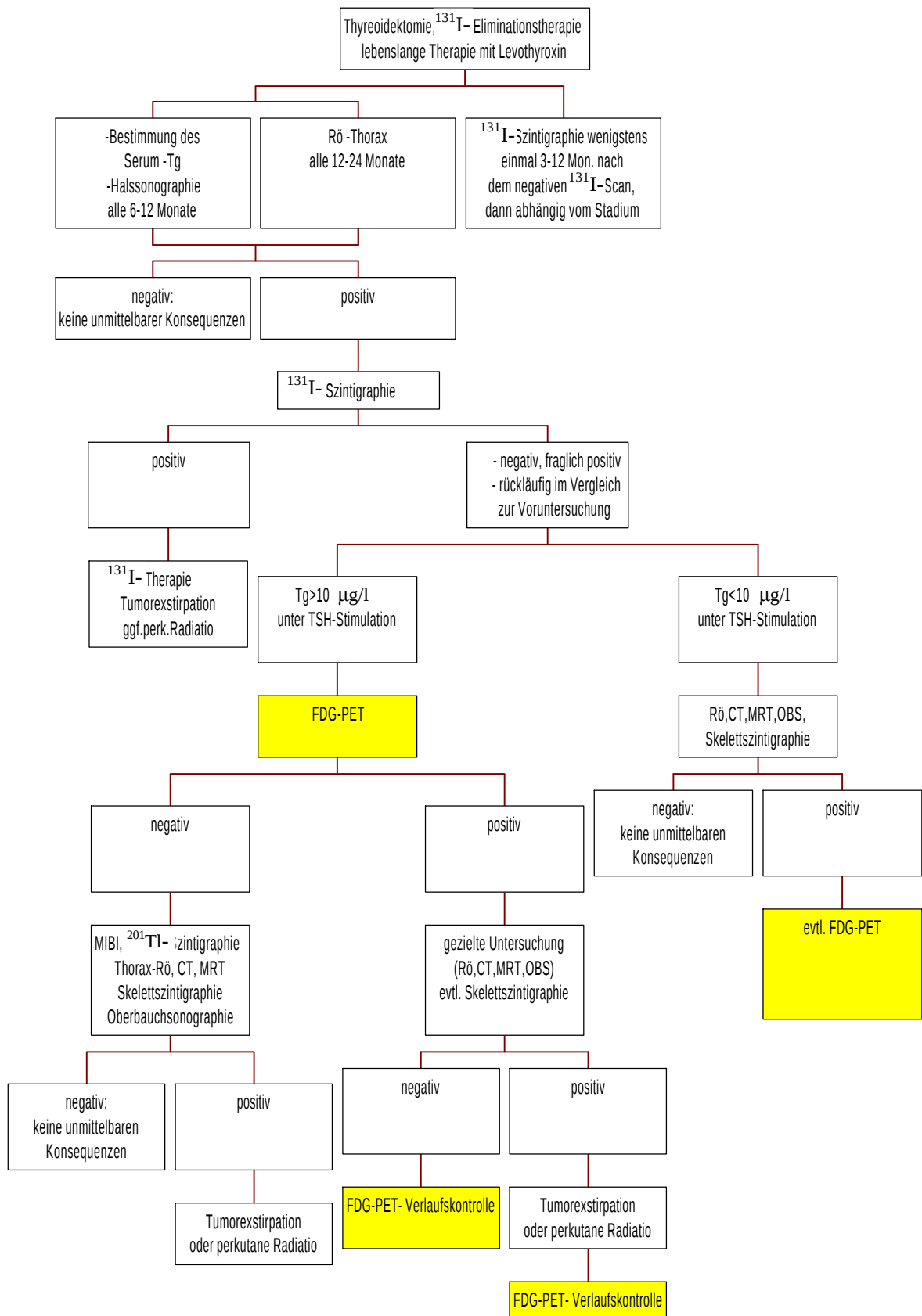


Abb. 4 Schema der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Vorschlag).

4.5 FDG-PET in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Die Wertigkeit der FDG-PET in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist umstritten. Bisher wurde nur über 36 PET-Untersuchungen bei Patienten mit dieser seltenen Tumorform berichtet. Adams et al. (1995) fanden FDG-positive Befunde bei 3 von 4 von ihnen untersuchten Patienten. Feine et al. (1996) berichteten über 4 negative PET-Untersuchungen bei 5 Patienten mit bekanntem medullärem Karzinom. Simon et al. (1996) fanden bei einem Patienten eine FDG-speichernde Lymphknotenmetastase bei unauffälligen Resultaten anderer bildgebender Untersuchungen. Der Befund wurde histologisch gesichert. Brandt-Mainz et al. (1998) haben bei 9 von 13 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom Tumorrezidive lokalisiert, in 7 Fällen erfolgte eine histologische Bestätigung der Befunde. Musholt et al. (1997) haben 10 Patienten mit Calcitonin-Anstieg sowohl mit der PET als auch mit CT bzw. MRT des Halses und Mediastinums untersucht und fanden FDG-speichernde Befunde bei 9 dieser Patienten. Die sämtlichen Befunde wurden histologisch gesichert. Die PET war sensitiver, aber weniger spezifisch bei Erkennung von zervikomediastinalen Rezidiven des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Fernmetastasen konnten mit keiner der genannten Methoden dargestellt werden (die letzteren wurden bei einer diagnostischen Laparoskopie entdeckt).

In der vorliegenden Studie wurden 12 Patienten mit einem Tumormarker-Anstieg bei bekanntem medullärem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die Methode hat eine zusätzliche diagnostische Information bei drei Patienten gebracht. In einem Fall zeigte die PET, zusätzlich zu den in der DMSA-Szintigraphie beschriebenen Metastasen, FDG-speichernde Halslymphknoten. Die Malignität dieser Befunde wurde durch eine Operation gesichert. Im einem anderen Fall handelte es sich um FDG-speichernde Lebermetastasen, die in der Somatostatin-Szintigraphie negativ waren, die Operation wurde von dem Patienten jedoch abgelehnt. Bei einer Patientin wurden zwei FDG-speichernde mediastinale Befunde entdeckt, die in der CT bestätigt, jedoch aufgrund ihrer Größe (< 1cm Durchmesser) als nicht suspekt eingestuft wurden. Im Verlauf war ein weiterer Tumormarkeranstieg zu beobachten, die beiden mediastinalen Raumforderungen stellten sich in der Verlaufs-CT unverändert dar.

Bei 4 von 7 Patienten mit fraglich suspekten zervikalen bzw. mediastinalen PET-Befunden und bekanntem Verlauf nach der PET bleibt die Wertigkeit der Befunde unklar, im Verlauf

ergab sich jedoch kein Hinweis auf Tumorprogreß. Die Ursache dafür kann das schon im Abschnitt 4.4.3 angesprochene Problem der entzündlichen Lymphknoten sein. In der Studie von Musholt et al. (1997) waren die entzündlichen Lymphknoten die häufigste Ursache der falsch-positiven Befunde.

Bei 2 von 3 Patienten, bei denen das Calcitonin nur nach der Pentagastrin-Stimulation erhöht war, war die PET negativ. Hingegen fand sich ein positives Untersuchungsergebnis bei 4/5 Patienten mit erhöhtem basalem Calcitonin. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint die Wertigkeit der PET bei normalem basalem Calcitoninwert fraglich. Ähnliche Beobachtungen haben auch Brand-Meinz et al. (1998) gemacht. Die guten Resultate der FDG-PET in der Studie von Adams et al. (1995) lassen sich möglicherweise dadurch erklären, daß der basale Calcitoninwert bei allen Patienten deutlich erhöht war. Auch in dem von Simon et al. (1996) publizierten Fall der positiven FDG-PET war das Serum-Calcitonin deutlich pathologisch.

Zusammenfassend kann die FDG-PET in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms als eine zusätzliche diagnostische Option für Rezidivsuche und Lymphknotenstaging bei erhöhtem basalen Calcitonin und unauffälligen Resultaten übrigen bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden, die Treffsicherheit der Methode scheint jedoch eingeschränkt zu sein.

Der Stellenwert der FDG-PET in der Nachsorge der Patienten mit medullären Tumoren sollte im Vergleich mit anderen nuklearmedizinischen Methoden (z.B. $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA-, Anti-CEA-Antikörper-, ^{111}In -Octreotid-Szintigraphie) eingeschätzt werden. Außerdem wäre es interessant zu prüfen, ob zwischen dem basalen Serum-Calcitoninwert und den Resultaten der PET ein Zusammenhang besteht.

5 Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem radioaktiv markiertem Glucoseanalogon ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG-PET) erlaubt eine Darstellung des Tumorgewebes, wenn der Tumor einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweist. Die FDG-PET wird in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Erhöhung des Tumormarkers Thyreoglobulin und negativem ¹³¹I-Scan eingesetzt. Der Stellenwert der Methode wird auch bei medullärem Schilddrüsenkarzinom diskutiert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert von FDG-PET in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms zu bewerten und die Indikationen zur Untersuchung zu präzisieren. Dafür wurden 70 Patienten (58 mit differenzierten und 12 mit medullären Tumoren), bei denen insgesamt 115 PET-Untersuchungen erfolgten, retrospektiv analysiert.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Die klinische Wertigkeit der PET konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Aufgrund der positiven Untersuchungsergebnisse erfolgten insgesamt 20 Operationen, in 3 Fällen wurde eine perkutane Strahlentherapie eingesetzt. Bei 2 Patienten wurde ein Zweittumor entdeckt. Bei histologischer Verifizierung der Resektate ergaben sich richtig-positive Befunde der PET bei 16 von 20 Herdbefunden. Falsch-positive und falsch-negative PET-Befunde fanden sich jeweils in 2 Fällen. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Ergebnisse von dem unter stimuliertem TSH gemessenen Tg-Wert: bei Patienten mit Tg > 20 µg/l fanden sich FDG-speichernde Herde in 90 % der Erstuntersuchungen, mit Tg 10-20 µg/l in 75 % und bei Tg < 10 µg/l in 47 %. Histologisch gesicherte Befunde fanden sich überwiegend bei Tg > 10 µg/l. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, eine PET-Untersuchung bei Tg > 10 µg/l durchzuführen. Bei niedrigerem Tg erscheint die PET insbesondere bei suspekten Befunden anderer Verfahren sinnvoll zu sein. Als eine Indikation zur PET sollte auch das Vorliegen nur gering iodavider Herden bei Tg-Erhöhung angesehen werden: bei 11 von 15 Patienten mit fraglichen bzw. als nicht suspekt bewerteten Befunden der ¹³¹I-Szintigraphie war die PET positiv, in 9 Fällen davon fanden sich gleichzeitig FDG- und ¹³¹I-speichernde Befunde. Die Halssonographie war sensibler als die PET im Bereich der Schilddrüsenloge und bei einzelnen Lymphknoten, die Richtigkeit deren Befunde ist jedoch unklar. Im Kehlkopfbereich ergab die PET mehr falsch-positive Befunde. Im Bereich des Halses und oberen Mediastinums zeigte sie eine höhere Sensitivität im Vergleich mit CT bzw. MRT. Im Lungenbereich waren die PET und

die Thorax-CT insgesamt übereinstimmend. Vielversprechend erscheint der Einsatz der PET in der Verlaufskontrolle: in den PET-Verlaufsuntersuchungen, die bei 9 Patienten nach Entfernung eines FDG-speichernden Tumorrezidives erfolgten, wurde bei 4 dieser Patienten ein Tumorrezidiv entdeckt, das in 2 Fällen operativ entfernt und in 2 Fällen mit einer perkutanen Radiatio therapiert wurde. Die Ergebnisse der PET-Kontrollen nach der Strahlentherapie wurden in den beiden Fällen im Verlauf bestätigt.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Die FDG-PET war bei 9 von 12 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom positiv. Die PET hat einen diagnostischen Zugewinn bei 3 dieser Patienten gebracht. Bei 4 von 7 Patienten blieben die suspekten PET-Befunde im Verlauf unklar. Die positiven Untersuchungsergebnisse fanden sich überwiegend bei erhöhtem basalem Calcitoninwert.

Die hier erhobenen Ergebnisse belegen, daß die Indikation zur FDG-PET in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gezielt in Bezug auf vorliegende Untersuchungsbefunde gestellt werden sollte. Die FDG-PET sollte vor allem eingesetzt werden bei:

- 1) Tg-Erhöhung $> 10 \mu\text{g/l}$ bei negativen oder fraglich pathologischen Befunden der ^{131}I -Szintigraphie als erster diagnostischer Schritt
- 2) positiven Resultaten der Voruntersuchung für die Verlaufskontrolle
- 3) Zustand nach operativer Entfernung eines FDG-speichernden Tumorgewebe für die Therapiekontrolle

Die Untersuchung sollte insbesondere auch dann bei Tg-Erhöhung $< 10 \mu\text{g/l}$ durchgeführt werden, wenn suspekte Befunde einer anderen bildgebenden Untersuchung vorliegen. Die FDG-PET kann für die Therapiekontrolle nach perkutaner Radiatio nützlich sein.

Die FDG-PET kann als eine zusätzliche diagnostische Option auch in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden. Die Indikation zur FDG-PET erscheint jedoch nur dann sinnvoll, wenn die Tumorlokalisation mit üblichen bildgebenden Methoden nicht gelungen ist und das basale Serum-Calcitonin im pathologischen Bereich liegt.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams S, Baum RP, Hertel A, Niesen A, Schumm-Draeger PM, Usadel KH, Hör G (1995) Ganzkörper Fluor-18-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET zum Nachweis okkult metastasierter Schilddrüsenkarzinome. Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten. 12 Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Heidelberg
2. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G et al. (1991) Non-invasive grading of musculoskeletal tumors using PET. J Nucl Med 32: 1508-1511
3. Adler LP, Blair HF, Williams RP, Pathria MN, Makley JT, Joyce MJ et al. (1990) Grading of liposarcomas with PET using [¹⁸F] FDG. J Comp Ass Tomography 14: 960-962
4. Akslen LA, Glatte E (1992) Second malignancies in thyroid cancer patients: a population-based survey of 3658 cases from Norway. Eur J Cancer 28: 491-495
5. Al-Nafisi N, Driedger AA, Costes G (1998) FDG PET imaging of recurrent or metastatic I-131 negative papillary thyroid carcinoma. J Nucl Med 39: 258 P
6. Arning G, Ehrenheim Ch, Schober O, Hundeshagen H (1987) ¹³¹J-speichernde pulmonale und ossäre Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei niedrigem Serum-Thyreoglobulinspiegel - Ausnahme in der Tumornachsorge? Nuklearmedizin 26: 139-142
7. Austin JR, El-Naggar AK, Goepfert H (1996) Thyroid cancers II. Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. Otol Clin North Am 29: 611-626
8. AWMF online (03.01.98) Leitlinie zur Radioiod-Therapie (RITh) bei differenzierten (papillären, follikulären) Schilddrüsenkarzinomen. Dt.Ges.f.Nuklearmedizin, awmf@uni-duesseldorf.de
9. Bakheet SMB, Powe J (1998) Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose uptake in rheumatoid arthritis-associated lung disease in a patient with thyroid cancer. J Nucl Med 39: 234-238

10. Baylin SB (1974) Medullary carcinoma of the thyroid gland: use of biochemical parameters in detection and surgical management of the tumor. Surg Clin North Am 54: 309-321
11. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH (1988) Manual for staging of cancer, 3d ed. Philadelphia, JB Lippincott
12. Benker G, Reineres Ch, Krause U, Bamberg H, Reinwein D (1988) Schilddrüsenkarzinome – aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien. Internist 29:564-569
13. Berding G, Hüfner M, Georgi P (1992) Thyreoglobulin, ¹³¹J-Ganzkörperszintigraphie und Risikofaktoren in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 31: 32-37
14. Biedermann M, Bares R, Grün B, Dohmen BM, Sabri O, Friedberg C, Büll U (1994) KST und Onkoszintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 34: 87-91
15. Blount CL, Dworkin HJ (1996) F-18 FDG uptake by recurrent Hürthle cell carcinoma of the thyroid using high-energy planar scintigraphy. Clin Nucl Med 21: 831-833
16. Botsch H, Schulz E, Lochner B (1979) Serum-Thyreoglobulinbestimmung zur Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Dtsch med Wochenschr 104: 1072-1074
17. Böttger Th, Klupp J, Sorger K, Junginger Th (1991) Therapie und Prognose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Med Klin 86: 8-14
18. Brandt-Mainz K, Müller SP, Gorges R, Saller B, Bockisch A (1998) Positronenemissionstographie mit Fluor-18-FDG in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 39: A24
19. Brendel AJ, Guyot M, Jeandot R, Lambert B, Lefort G, Roger P, Candry M (1989) Tc-99m-MIBI imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma (DTC) J Nucl Med 30: 743
20. Brenner W, Bohuslavizki KH, Klutmann S, Henze E (1997) Diagnostic value of currently available tumor markers in thyroid cancers. Radiol Oncol 31: 18-20

21. Briele B, Hotze A, Kropp J, Bockisch A, Overbeck B, Grünwald F et al. (1991) Vergleich von ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 30: 115-124
22. Carril JM, Quirce R, Serrano J, Banzo J, Jimenez-Bonilla JF, Tabuenca O, Barquin RG (1997) Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 38: 686-692
23. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS, Slizofski WJ (1995) Clinical utility of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. Eur J Nucl Med 22: 1330-1338
24. Di Chiro G, De La Paz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH et al. (1982) Glucose utilisation of cerebral gliomas measured by [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology 32: 1323-1329
25. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1997) FDG-PET in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Wann ist ein Einfluß auf das diagnostische und therapeutische Outcome zu erwarten? Nuklearmedizin; 36: K 215
26. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1998) Follow-up of differentiated thyroid cancer: what is the value of FDG and a Sestamibi in the diagnostic algorithm? Nuklearmedizin 37: 6-11
27. Dralle H, Schwarzrock R, Lang W et al. (1985) Comparison of histology and immunochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. Acta Endocrinol (Copenh) 108: 504-510
28. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W (1995) ^{18}F FDG-Ganzkörper-PET bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Flipflop im Speichermuster von ^{18}F FDG und ^{131}J . Nuklearmedizin 34: 127-134
29. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W (1996) Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide-uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 37: 1468-1472

30. Frank-Raue K, Bihl H, Dörr U, Buhr H, Ziegler R, Raue F (1995) Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 42: 31-37
31. Fridrich L, Messa C, Landoni C, Moncayo R, Kendler D, Lucignani G et al. (1994) PET/[F-18]FDG and I-131 scintigraphy in patients with thyroid carcinoma (ThC) Eur J Nucl Med 2: 780
32. Galloway RJ, Smallridge RC (1996) Imaging in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 25: 93-113
33. Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Casara D, Betterle C, Piccolo M (1986) Critical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total body scan: results in 291 patients with thyroid cancer. Eur J Nucl Med 11: 333-335
34. Goldmann ND, Coniglio JU, Falk SA (1996) Thyroid cancers I. Papillary, follicular and Hürthle cell. Otolaryngol Clin North Am 29: 593-609
35. Grauer A, Blind E (1992) Tumor markers for the medullary thyroid carcinoma. Recent Results Cancer Res 125: 55-81
36. Grünwald F, Schamburg A, Bender H, Klemm E, Menzel Ch, Bultmann T et al. (1996) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 23: 312-319
37. Grünwald F, Menzel C, Palmedo H, Bender H, Willkomm P, Ruhlmann J et al. (1997) FDG-PET oder MIBI zum Nachweis Radiojod-negativer Tumorlokalisation bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen? - Bericht über 54 Fälle. Nuklearmedizin 36: V 32
38. Grünwald F, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M et al. (1998) FDG-PET in Therapie und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome - Ergebnisse einer multizentrischen Studie. Nuklearmedizin 37: A23
39. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser Ch, Hang D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S et al. (1991) Glucose uptake, perfusion and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. J Nucl Med 32: 1548-1555

40. Hanke JP, Feine U, Müller-Schaunenburg W (1995) Klinische Wertigkeit der Ganzkörper PET Untersuchung mit ¹⁸FDG bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen. J Nucl Med 36, A 112: V 78
41. Harmer CL, Mc Cready VR (1996) Thyroid cancer: differentiated carcinoma. Cancer Treat Rev 22: 161-177
42. Hartung T, Büchler M, Grimm S et al. (1994) Correlation of increased FDG-uptake and elevated expression of glucose transporter 1 gene in human pancreatic carcinoma. Eur J Nucl Med 21: S17
43. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL (1993) Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. J Nucl Med 34: 414-419
44. Hilditch ThE, Connell JMC, Elliott AT, Murray Th, Reed NS (1986) Poor results with technetium-99m (V) DMSA and iodine-131 MIBG in the imaging of medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 27: 1150-1153
45. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, de Vijlder JJM (1986) Role of thallium-201 total-body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. J Nucl Med 27: 1854-1857
46. Hüfner M, Reiners Ch (1986) Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 111: 1732-1734
47. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoschikai T, Fukamura T et al. (1991) Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Nucl Med 32: 1655-1660
48. ICRP Publication 53 (1988) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford, Pergamon Press
49. Joensuu H, Ahonen A (1987) Imaging of metastases of thyroid carcinoma with Fluorine-18-Fluorodesoxyglucose. J Nucl Med 28: 910-914
50. Kosuda Sh, Hisaaki Y, Katayama M, Yokokawa T, Kusano Sh, Yamamoto O (1995) Technetium-99m tetrofosmin and technetium-99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 23: 1218-1220

51. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T (1992) Instrumental distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33: 1972-1980
52. Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SWJ, Bruining HA, Mulder AH, Oei HY, Krenning EP (1993) In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1413-1417
53. Lawson M, Duick D, Bandy D, Chen K, Koleske S, Palant A (1995) Comparison of F-18 FDG and Tl-201 for detection of recurrent metastatic differentiated thyroid cancers. *J Nucl Med* 36: 203P
54. Lawson M, Seabold JE, Kirchner PT, Bishop HA, Gupta NC, Chen K et al. (1998) Strengths and weaknesses of F-18 FDG-PET in the follow-up of high risk thyroid cancer patients with negative diagnostic I-131 scans. *J Nucl Med* 39: 19P
55. Leisner B, Degelmann G, Dirr W, Kanitz W, Büll U, Langhammer H et al. (1982) Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960-1980. Stellenwert der perkutaner Nachbestrahlung bei differenzierten Karzinomen. *Dtsch Med Wochenschr* 107: 1702-1707
56. Lietzenmayer R, Müller-Berg M, Thelen MH, Dohmen BM, Müller-Schauenburg W, Bares R (1998) Verlaufskontrolle der Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 37: A 23, V80
57. Lorberboym M, Murthy S, Mechanick JJ, Bergman D, Morris JC, Kim Ch K (1996) Thallium-201 and iodine-131 scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37: 1487-1491
58. Lorenzen J, Beese M, Mester J, Brumma K, Beyer W, Clausen M (1998) Der Röntgenthorax: Routineindikation in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms? *Nuklearmedizin* 37: 208-212
59. Lubin E, Mechlis-Frisch S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A et al. (1994) Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 35: 257-262

60. Mann et al. (1997) in Ziegler R, Landgraf R, Müller OA, von zur Mühlen A (Hrsg) Rationelle Therapie in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag, S 81-95
61. Martin E, Köster C, Ehrenheim Ch, Burchert W, Oetting G, Hundeshagen H (1995) 18 FDG-PET, 131 J-Szintigraphie und MRT-Ergebnisse in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. J Nucl Med 36, A 112: V 77
62. Mazzaferi EL, Robyn J (1996) Postsurgical management of differentiated thyroid carcinoma. Otolaryngol Clin North Am 29: 637-662
63. Meier CA, Braveman LE, Ebner SA et al. (1994) Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). J Clin Endocrinol Metab 78: 188-196
64. Minn H , Joensuu H, Ahonen A, Klemi P (1988) Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Cancer 61: 1776-1781
65. Minn H, Clavo AC, Grenmann R, Wahl RL (1995) In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. J Nucl Med 36: 252-258
66. Moley JF (1995) Medullary thyroid cancer. Surg Clin North Am 75: 405-421
67. Musholt ThJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF (1997) Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. Surgery 122: 1049-1061
68. Nemec J, Nyvltova O, Blazek T, Vicek P, Racek P, Novak Z et al. (1995) Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m- methoxyisobutylisonitrile. Eur J Nucl Med 23: 69-71
69. Okada J, Yoshikawa K, Itami M; Imaseki K, Uno K, Itami J et al. (1992) Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. J Nucl Med 33: 325-329
70. Okazumi Sh, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H et al. (1992) Evaluation of liver tumors using fluorine 18-fluorodeoxyglucose PET:

- characterisation of tumor and assessment of effect of treatment. J Nucl Med 33: 333-339
71. Oyen WJG, Mudde AH, van den Broek WJM, Cerstens FHM (1995) Metastatic follicular carcinoma of the thyroid: reappearance of radioiodine uptake. J Nucl Med 36: 613-615
 72. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ (1994) Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 79: 98-105
 73. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B (1997) Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie, 3. Aufl. BMV, Berlin
 74. Pfeilschifter J (1998) Medikamentöse Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen. Tumordiagn Ther 19: 79-85
 75. Ramanna L, Waxman A, Braunstein G (1991) Thallium-201 scintigraphy in differentiated thyroid cancer: comparison with radioiodine scintigraphy and serum thyroglobulin determinations. J Nucl Med 32: 441-446
 76. Raue F, Winter J, Frank-Raue K, Lorenz D, Herfarth Ch, Ziegler R (1989) Diagnostic procedure before reoperation in patients with medullary thyroid carcinoma. Horm Metab Res Suppl 21: 31-34
 77. Raue F, Späth-Röger M, Winter J, Benker G, Buhr P, Dorn R et al. (1990) Register für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland. Med Klin 85: 113-116
 78. Raue F. (1992) Postsurgical follow-up and management. Recent Results in Cancer Research 125: 197-210
 79. Reiners Ch (1992) Imaging methods for medullary thyroid cancer. Recent Results Cancer Res 1990; 125: 125-136
 80. Reiners Ch Endokrine Organe. In: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners Ch, Schober O (1994) Nuklearmedizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S 157-202
 81. Reiners Ch, Reimann J, Schaffer R, Baum K, Becker W et al. (1984) Das metastasierende differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Diagnostische Treffsicherheit

- des Thyreoglobulin-RIA im Vergleich zur ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie. ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed 141: 306-313
82. Reske SN (1998) Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie. Dt Ärztebl 95: C-1370-1372
83. Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF (1996) Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996 35: 42-52
84. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G et al. (1996) Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med 23: 1641-1674
85. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundström H, Glimelius B (1995) Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 36: 1790-1796
86. Ross DS (1990) Long-term management of differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab North Am 19: 719-739
87. Samaan NA, Schultz PN, Haynie ThP, Ordonez NG (1985) Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. J Clin Endocrinol Metab 60: 376-380
88. Samaan NA, Schulz PN, Hickey R (1988) Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. J Clin Endocrinol Metab 67: 801-805
89. Scheidhauer K, Dietlein M, Voth E, Thiessen P, Schicha H (1997) Kann 99mTc-MIBI-SPECT 18FDG-PET im Follow-up differenzierter Schilddrüsenkarzinome ersetzen ? Nuklearmedizin 36: K 216
90. Schmidt D, Herzog H, Langen KJ, Müller-Gärtner HW (1994) Glucose metabolism in thyroid cancer metastases. Exp Clin Endocrinol 102: 51-54
91. Schmutzler C, Brtko J, Bienert K, Köhrle J (1996) Effects of retinoids and role of retinoic acid receptors in human thyroid carcinomas and cell lines derived therefrom. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104: 16-19

92. Schönberger J, Rüschoff J, Meyringer R, Marienhagen J, Hofstädter F, Eilles C (1997) Überexpression des Glucosatransporters 1 als Zeichen höherer Malignität in Schilddrüsenkarzinomen. Eine immunhistochemische Studie. Nuklearmedizin 36: A 97
93. Shimaoka K, Takeuchi Sh, Pickren JW (1967) Carcinoma of thyroid associated with other primary malignant tumors. Cancer 20: 1000-1005
94. Simon D, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Röher HD (1996) Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104: 13-15
95. Simon GH, Nitzsche EU, Laubenberger JJ, Einert A, Moser E (1996) PET imaging of recurrent medullary thyroid cancer. Nuklearmedizin 35: 102-104
96. Simpson WJ (1990) Radioiodine and radiotherapy in the management of thyroid cancers. Otolaryngol Clin North Am 23: 509-521
97. Sisson JC, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL (1993) Uptake of 18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. J Clin Endocrinol Metab 77: 1090-1094
98. So Y, Chung JK, Lee DS, Lee MC, Cho BY, Koh CS (1998) FDG-PET can localize metastatic sites of differentiated thyroid carcinoma in I-131 scan negative patients. J Nucl Med 39: 257 P
99. Sophocleous S, Ehrenheim Ch, Fischer J, Hundeshagen H (1997) Das low-risk-Schilddrüsenkarzinom - Therapie, Nachsorge und Prognose. Nuklearmedizin 36: 93-102
100. Strauss LG, Conti PS (1991) The applications of PET in clinical oncology. J Nucl Med 32: 623-648
101. Tisell LE, Dilley WG, Wells SA (1996) Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. Surgery 119: 34-39
102. Tonami N, Hisada K (1980) ²⁰¹Tl-scintigraphy in postoperative detection of thyroid cancer: a comparative study with ¹³¹I. Radiology 136: 461-464

103. Tubiana M (1982) Thyroid cancer. In: Beckers C (ed) Thyroid diseases, Pergamon Press, Paris, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt, p. 187-227
104. Ugur Ö, Kostakoglu L, Cüler N, Caner B, Uyasal U, Elahi N et al. (1996) Comparison of ^{99m}Tc (V)-DMSA, ^{201}Tl and ^{99m}Tc -MIBI - imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. Eur J Nucl Med 23: 1367-1371
105. van Herle AJ, Agater ML, Padua DN et al. (1990) Effects of 13 cis-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular cells (UCLA RO 82 W-1) in vitro. J Clin Metabol 71: 755-763
106. Warburg O (1931) The metabolism of tumors. Smith RR, New York, p. 129-161
107. Wegener OH (1992) Ganzkörpercomputertomographie, 2. Aufl., Blackwell Wissenschaft, Berlin
108. Wienhard K, Wagner R, Heiss DW (1989) PET. Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer Verlag, Berlin
109. Wienhard K, Eriksson L, Grootenck S, Gasey M, Pietzyk U, Heiss WD (1992) Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. J Comput Assist Tomogr 16: 804-813
110. Willich N, Wendt T (1994) External radiation therapy of thyroid carcinoma. Exp Clin Endocrinol 102: 67-70
111. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Kernrumpf D, Berger HG, Reske SN (1990) Overexpression of facilitated glucose transporter genes in human cancer. Biochem Biophys Res Commun 170: 223-230
112. Ziegler R (1992) Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical features and diagnosis. Recent Results Cancer Res 125: 91-104

7. Anhang

Tab. 13 Speicherungstyp von Herden bei Patienten mit deutlich iodaviden Befunden. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Untersuchungen war in allen Fällen nicht größer als 3 Monate (* Bei dem Patienten Nr. 52 wurde auch eine multiple ossäre Metastasierung des Prostatakarzinoms entdeckt). Abkürzungen: bds. - beidseits, HWS - Halswirbelsäule, li. - links, LK - Lymphknoten, LWS - Lendenwirbelsäule, MB - Mehrbelegung, Med. - Mediastinum, oss. - ossär, re. - rechts, SD - Schilddrüse.

Pat. Nr.	¹³¹ I+, ¹⁸ FDG-	¹³¹ I+, ¹⁸ FDG+	¹³¹ I-, ¹⁸ FDG+
16	MB in der re. SD-Loge, MB pulmonal. re.	–	–
11		MB pulmonal bds.	–
18	SD-Rest supraclavikulär bds.	–	Nicht suspekter MB Scapula re., MB Becken, MB retrosternal (Thymus)
28	MB oss. (Sacrum)	–	–
34	LK-MB zervikal li., MB pulmonal bds.	MB Leber, mult.MB pulmonal, LK-MB zervikal re.	–
38	–	MB in der SD-Loge	LK-MB med infraklavikulär li.
52	MB re. Niere/Nebenniere	MB ob Med/Lunge	LK-MB zervikal re.*
56	–	MB jugulär	MB oss. HWS/BWS

Tab. 14 Speicherungstyp von Herden bei Patienten mit gering intensiven iodaviden Befunden. Mit Ausnahme des Patienten Nr. 45, lag der zeitliche Abstand zwischen den beiden Untersuchungen innerhalb von 2 Monaten. (* RI-Speicherung in der Stelle, wo schon einst iodavide Herde darstellbar waren, ± perkutane Radiatio in der Vorgeschichte). Abkürzungen: bds. - beidseits, li. - links, LK - Lymphknoten, MB - Mehrbelegung(en), oss. – ossär, re. – rechts, SD – Schilddrüse.

Pat. Nr.	¹³¹ I-speichernde Herde	¹³¹ I und FDG-speichernde Herde	FDG-speichernde Herde
4	–	MB li..Niere *	MB SD-Loge re., LK zervikal, MTS ossär
5	–	MB SD-Loge re.±.	MTS pulmonal
17	–	MB SD-Loge li..	–
19	MB SD-Loge ±	MB mediastinal re. ±	5 MTS pulmonal
21	MB SD-loge re.	–	–
25	MB SD-Loge li.*	MB SD-Loge re. *	–
26	–	MB mediastinal	–
29	MB SD-Loge	–	–
30	MB SD-Loge	–	LK zervikal re.
33	–	MB SD-Loge re.*	MB SD-Loge li..
41	MTS mediastinal, MTS Leber	–	MB SD-Loge li., LK zervikal re. ±
44	MB mittlere Oesophagusdrittel	–	–
45	–	MB SD-Loge *	LK mediastinal re.
46	–	MB SD-Loge *	–
57	MB mediastinal	–	MB SD-Loge, MTS pulmonal

Tab. 15 Pulmonale Befunde verschiedener bildgebender Methoden. Es werden nur Befunde im Lungenbereich in Betracht gezogen. Thorax-CT, Röntgen und ¹³¹I-Scan wurden innerhalb von 3 Monaten vor oder nach der PET durchgeführt. Im Klammern wird der zeitliche Abstand der Untersuchung von dem Zeitpunkt der PET in Monaten angegeben. Abkürzungen: bds. – beidseits, MTS - Metastase, ob. Med. - oberes Mediastinum, o.B. – ohne pathologischen Befund, pul. - pulmonal, re. - rechts, RF -Raumforderung.

Pat. Nr.	Thorax-CT	Thorax-Röntgen	RI-Szintigraphie	PET
5	diffuse pulmonale Metastasierung (0,5)	–	o.B. (0)	multiple MTS pulmonal
9	–	o.B. (0)	o.B. (0)	MTS pulmonal bds. (hilusnah)
10	o.B. (1)	o.B. (1)	–	MTS pulmonal/hilär re.
11	–	–	fragliche gering intensive MB über die Lungen (0)	MTS hilär re./ MTS Oberlappen bds.
14	pulmonale MTS bds., die größte MTS im rechten Unterlappen (0)	pulmonale MTS im re. Unterlappen(0)	–	MTS pulmonal im re Unterlappen
16	–	–	MTS pulmonal re. (3)	o.B.
19	o.B. (0), 3 Mon. nach der PET: RF 2 cm re. Mittellappen	o.B. (0)	o.B. (0)	MTS pulmonal re.
20	–	o.B. (2)	o.B. (2)	MTS pulmonal re.
33	MTS pulmonal bds. (1)	–	o.B. (0)	MTS pulmonal bds.
34	–	–	MTS pulmonal bds (0)	multiple MTS pulmonal
35	Progreß der bek. pulmonalen MTS (1)	–	o.B. (0)	multiple MTS pulmonal
42	V.a.pulmonale MTS bds. (0)	–	–	MTS pulmonal bds.
43	V.a. pulmonale MTS (1)	–	o.B (0,5)	o.B.
52	–	–	gering intensive MB ob. Med/Lunge(1)	MTS pulmonal re.
53	V.a. pulmonale MTS bds. (0,5)	–	o.B. (2)	o.B.
57	–	RF pulmonal im re. Unterlappen (1)	o.B.(0)	MTS pulmonal bds.

Tab. 16 Ossäre Befunde verschiedener bildgebender Methoden. Im Klammern wird ein zeitlicher Abstand der Untersuchung von dem Zeitpunkt der PET im Monaten angegeben (soweit bekannt). Abkürzungen: BWS – Brustwirbelsäule, DD – Differentialdiagnose, HWS – Halswirbelsäule, LWS – Lendenwirbelsäule, LK - Lymphknoten, MTS – Metastase(n), MB - Mehrbelegung(en), o.B. - ohne pathologischen Befund, Rö – Röntgen, RF - Raumforderung.

Pat. Nr.	Röntgen	CT, MRT	Skelettszintigraphie	PET
8	–	–	kleiner Herd in der ca. 7. Rippe re. (1)	nicht suspektr MB im Rippenbereich re. DD:Trauma/Infektion
11	–	–	MB 6. Rippe li., supraorbital re. (7)	o.B.
29	Thorax-Rö: o.B. (2)	–	MB 1. Rippe li. (2)	o.B.
33	Thorax-Rö: RF in der 10. Rippe (unbekannt)	–	–	o.B.
43	–	CT: o.B. (0,5); Myelographie und CT nach der PET (7): MTS im LWK 3	–	multiple ossäre MTS
44	Rö Hüfte links: o.B. (0)	–	MB Acetabulum li. (0)	o.B.
48	Thorax-Rö: o.B. (2)	–	–	ossäre MTS im Sternum
49	Rö HWS, Hüfte, Sternum: Defekt des re. Trochanter Major (1)	–	MB Sternum, HWS, Femur (1)	o.B.
53	Rö BWS, LWS, Schädel: o.B. (0)	MRT: RF BWK 2/3, V.a. ossäre MTS (0,5)	MB Schädelkalotte li., BWS, LWS (0)	MB vor der HWK 5-6, DD:LK-MTS/ ossäre MTS
58	Thorax-Rö: o.B. (0)	–	Bekannte MB 8. Rippe li., unverändert im Vergleich zum Vorbefund (1,5)	o.B.

Tab. 17 Ergebnisse der PET-Untersuchungen und Krankheitsverlauf bei 9 operierten Patienten. Abkürzungen: bds. - beidseits, DD - Differentialdiagnose, FNP - Feinnadelpunktion, Hist. - Histologie, i.B. - im Bereich, li. - links, med. - mediastinal, MTS - Metastase, o.B. - ohne pathologischen Befund, ob. Med. - oberes Mediastinum, pul. - pulmonal, re. - rechts, RF - Raumforderung, TSH↑ - TSH-Stimulation, TSH↓ - TSH-Suppression, zerv. - zervikal.

Pat. Nr.	1.PET-Untersuchung	Operation	2.PET-Untersuchung	Verlauf	3.PET-Untersuchung	Verlauf	4.PET-Untersuchung	Verlauf	5.(6.) PET-Untersuchung
13	05/94 MB med., DD Granulozytom Tg6,1µg/l;TSH↑	07/94 Zytologie: Granulozytom, keine Malignität	02/95 MB med. – rückläufig, MB zerv. li. Tg22µg/l;TSH↑	04/95 LK-Exstirpation zerv. li., Hist: o.B.	11/95 MB zerv. li., MB li.Scapula Tg 12,2µg/l; TSH↑	1/96 LK-Exstirpation Hist:o.B. 04/96 Scapulo- tomie: MTS	07/96 gering intensive MB Scapula Tg3,9µg/l;TSH↓	01/97 CT- Thorax: RF med.	5.1/97 neue MB in der Scapula Tg12,2µg/l;TSH↓ 6.10/97Tg 75µg/l
17	03/94 MB i.B. der li. SD-Loge Tg1,6µg/l;TSH↑	04/94 Exstirpation des Lokalrezidives	06/95 o.B. 02/95 Tg nicht nachweisbar	01/96 Halssono: RF i.B. der li. SD-Loge Tg14,6µg/l;TSH↓	03/96 Lokalrezidiv li.	04/96 Exstirpation des Lokalrezidives	06/96 o.B. Tg nicht nachweisbar	1/98 Tg 2,8µg/l; TSH↓	–
22	01/94 MB i.B. der re. SD-Loge Tg30µg/l;TSH↑	03/94 Exstirpation des Lokalrezidives	11/94 o.B. Tg 2,5µg/l; TSH↑	12/95 Halssono: echoarme RF Tg11µg/l; TSH ↑	12/95 o.B.	06/97 Halssono: St.idem Tg1,6µg/lTSH↓	–	–	–
25	9/97 MB i.B. der re.SD-Loge Tg39µg/l; TSH↑	11/97 Exstirpation der LK-MTS re., o.B. in der SD-Loge	12/97 MB i.B. der re. SD-Loge Tg20µg/l;TSH↑	1/98 Halssono+CT: suspekte RF re. zerv. Tg2µg/l; TSH↓	–	3/98 FNP: keine Malignität der RF re. zerv. Tg1,6µg/l; TSH↓	–	–	–
30	09/95 MB zerv.re. Tg21µg/l; TSH↑	01/96 Exstirpation der LK-MTS	10/96 o.B.	10/97 Halssono: o.B. Tg<1µg/l; TSH↓	–	–	–	–	–

Tab. 17 Ergebnisse der PET-Untersuchungen und Krankheitsverlauf bei 9 operierten Patienten (Fortsetzung).

Pat. Nr.	1.PET-Untersuchung	Operation	2.PET-Untersuchung	Verlauf	3.PET-Untersuchung	Verlauf	4.PET-Untersuchung	Verlauf	5.(6.) PET-Untersuchung
35	04/94 MB i.B. der SD-Loge, multiple MB pul., MB zerv li. Tg90µg/l; TSH↑	09/94 Exstirpation des Lokalrezidives	11/94 MB i.B. d. SD-Loge+zerv.li MB pul., MB oss. (Becken) Tg80µg/l;TSH↓	01/95 CT Hals: Lokalrezidiv 1-3/95 perkutane Radiatio der Halsregion	06/95 Rückgang des Lokalrezidives, Progredienz der pul. MTS Tg37µg/l; TSH↓	01/96 die Patientin verstarb an den Folgen der pul. Metastasierung	—	—	—
40	01/96 MB zerv.li., mehrere nicht suspekte MB zerv. bds. Tg94µg/l; TSH↑	02/95 radikale Neck-dissection Histologie: LK-MTS li.	05/96 li. zerv. o.B., MB zerv. re., MTS pul. Tg3,5µg/l; TSH↑	05-11/96 CTThorax/Hals: o.B. Halssono:o.B.	11/96 o.B. Tg nicht nachweisbar	11/97 Tg<1µg/l; TSH↓	—	—	—
45	01/96 MB zerv./med. li. Tg24µg/l; TSH↑	02/96 palliative Tumoresektion li. paratracheal	06/96 Befund-progredienz Tg40µg/l;TSH↑	08-09/96 perkutane Radiatio der Halsregion	12/96 Befundregredienz Tg1,5µg/l; TSH↓	12/96 Halssono: Rückgang der RF	03/97 Status idem Tg nicht nachweisbar	12/97 Tg1µg/l TSH↓	—
59	2/97 2 MB zerv. re. Tg78µg/l; TSH↑	03/97 Exstirpation der LK-MTS	06/97 o.B. Tg nicht nachweisbar; +TSH↓	—	—	—	—	—	—

8. Abbildungen

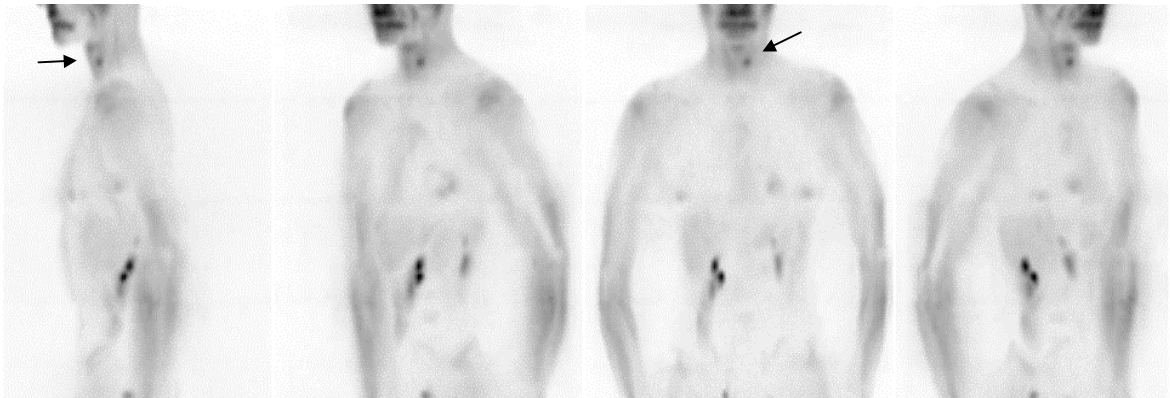


Abb. 5 Bei dieser 25-jährigen Patientin mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und Serum-Tg von 95 µg/l unter TSH-Stimulation zeigte die Halssonographie eine echoreiche Struktur links zervikal. Der ^{131}I -Scan war unauffällig. Die FDG-PET zeigt eine mäßiggradige, fokale Nuklidmehrbelegung zervikal links (→). Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastase des papillären Schilddrüsenkarzinoms (Patient Nr. 40).



Abb. 6 39-jährige Patientin mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom. Die sonographische Verlaufskontrolle zeigte eine suspekte linkszervikale Raumforderung. Das Tg war nicht nachweisbar. Die ^{131}I -Szintigraphie zeigte eine fragliche diskrete Aktivitätsmehranreicherung etwa im Bereich des sonographischen Befundes. Die ^{99}Tc MIBI-Szintigraphie sowie die CT waren unauffällig. Die FDG-PET zeigt eine deutliche fokale Nuklidmehrbelegung im Halsbereich links (→), histologisch als Lokalrezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms verifiziert (Patient Nr. 17).

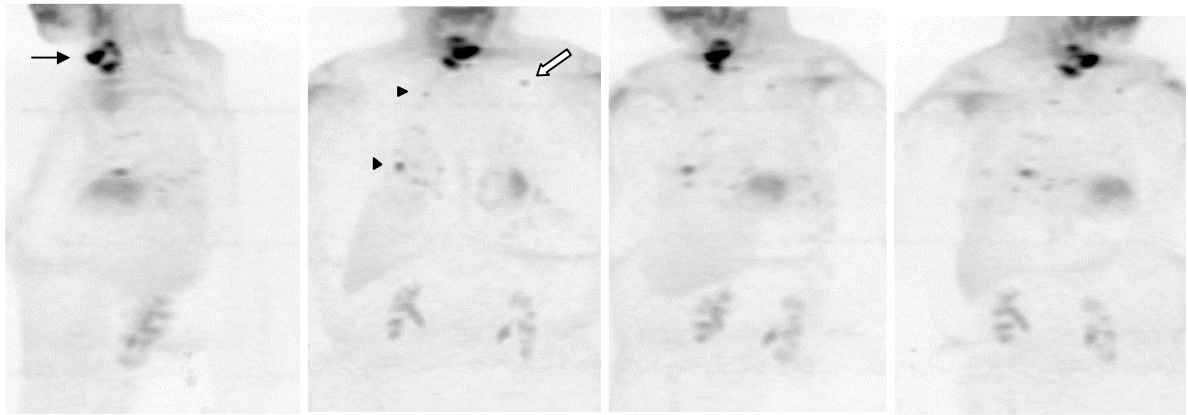


Abb. 7 Bei dieser 73-jährigen Patientin mit papillärem Schilddrüsenkarzinom war die ^{131}I -Szintigraphie trotz des Tg-Anstiegs auf $90\text{ }\mu\text{g/l}$ unter TSH-Stimulation unauffällig. Die Halssonographie zeigte jedoch zwei echoarme Lymphknoten links zervikal. Die FNP ergab einen suspekten Befund. Die FDG-PET zeigt kräftige, umschriebene Nuklidmehranreicherungen zervikal/jugulär beidseits ($\rightarrow$), eine geringgradige, fokale Mehrbelegung supraklavikulär links ($\hookrightarrow$) sowie multiple pulmonale Herde mit geringer bis mäßiger Speicherungsintensität ($\blacktriangleright$). Die operative Revision des Halses mit Histologie des Resektates ergab ein Lokalrezidiv. Die Patientin verstarb 2 Jahren nach der Erstuntersuchung an den Folgen der pulmonalen Metastasierung (Patient Nr. 35).

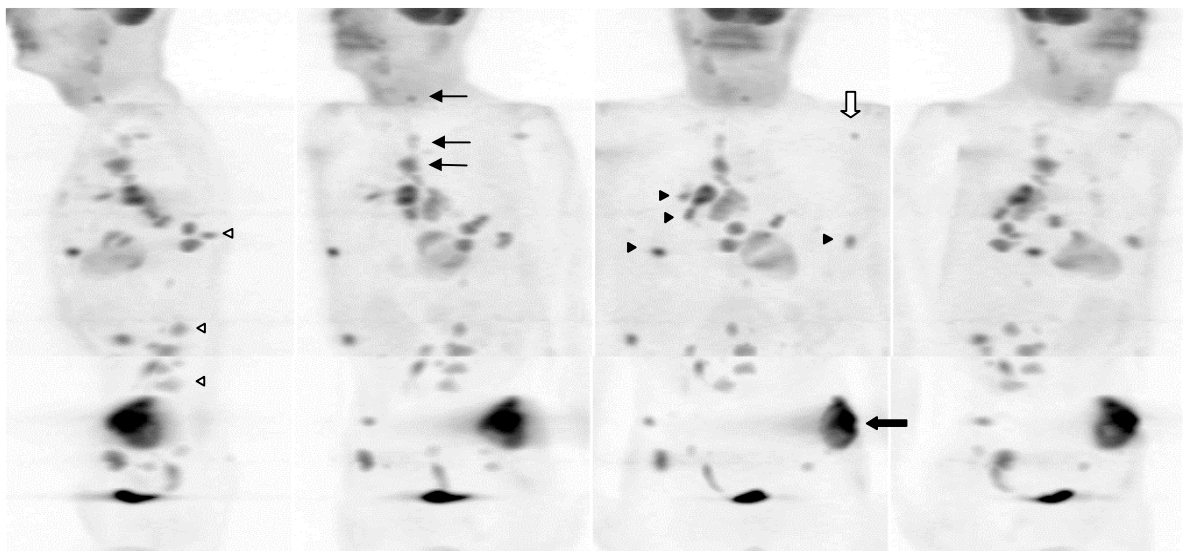


Abb. 8 57-jähriger Patient mit bekannten ossären und pulmonalen Filiae des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Tg $1303\text{ }\mu\text{g/l}$ unter TSH-Suppression. Die FDG-PET zeigt zum Teil intensive, multiple Nuklidmehranreicherungen im Hals, Mediastinum ($\rightarrow$), in der linken Axilla ($\hookrightarrow$), im Rippen- und Lungenbereich beidseits ($\blacktriangleright$), in der BWS und LWS ($\blacktriangleright$) sowie im Beckenbereich mit einem kräftig mehrbelegten Schwerpunkt ($\rightarrow$) im Os ilium links (Patient Nr. 50).

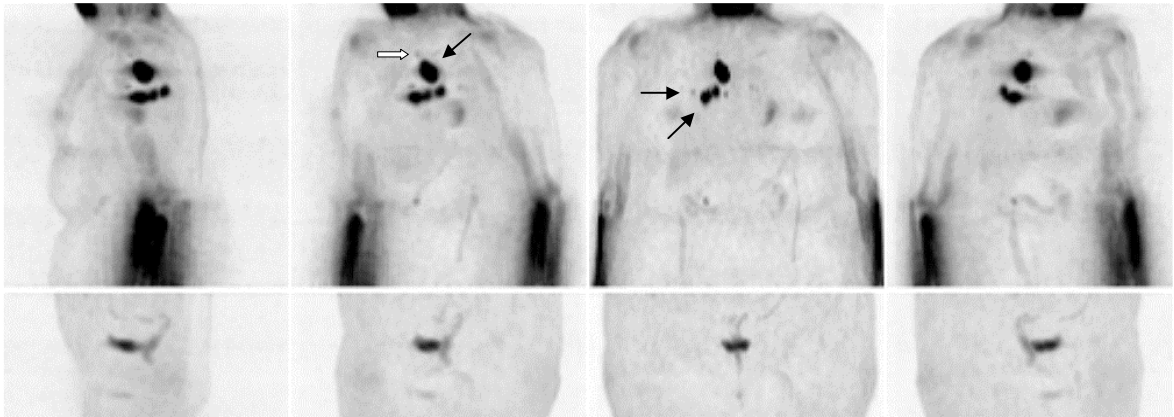


Abb. 9 62-jährige Patientin mit grobinvasivem papillärem Schilddrüsenkarzinom, die eine Operation und ablative Radioiodtherapie vor 5 Jahren mit anschließender perkutaner Radiatio des Halses und oberen Mediastinums erhalten hatte. Tg 17 µg/l unter TSH-Stimulation. Die ^{131}I -Szintigraphie zeigte keine sicher pathologischen Befunde. Die Halssonographie und die Röntgenuntersuchung des Thorax waren unauffällig. Die FDG-PET zeigt multiple, zum Teil kräftige Nuklidmehrbelegungen pulmonal rechts (→) sowie eine geringgradige Aktivitätsmehranreicherung infraklavikulär/retrosternal, ebenfalls rechts (⇐). Die im Verlauf erfolgten CT-Untersuchungen waren zunächst negativ. Jahre später wurden die Befunde histologisch gesichert (Patient Nr. 19).

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Clausen für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Abteilung durchzuführen.

Herrn Priv. Doz. Dr. J. Mester spreche ich meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit aus.

Mein besonders herzlicher Dank gebührt Frau Dr. med. B. Schlüter, die mich mit viel Engagement und Geduld in der Methodik der PET einwies und der ich viele entscheidenden Anregungen zum Thema der Arbeit - und darüber hinaus - verdanke.

Für das kritische Lesen des Manuskriptes und zahlreiche wertvolle Hinweise möchte ich mich bei Herrn Dr. med. K. H. Bohuslavizki bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Fr. P. Böge für ihre Hilfestellung bei der Reproduktion der Abbildungen.

Für wertvolle Ratschläge bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift möchte ich Herrn J. Rado danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, deren Unterstützung und Verständnis mir sehr geholfen haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Mykhaylo (Michail) Plotkin
Geburtsdatum	21.01.72
Geburtsort	Saporoshje, Ukraine
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	ukrainisch

Schulbildung

1978 – 1981	Grundschule
1981 – 1986	Mittelschule
1986 – 1990	Medizinische Fachschule

Studium

09/90 – 06/96	Studium der Humanmedizin an der Staatlichen Medizinischen Universität Saporoshje
06/96	Medizinisches Staatsexamen (Diplom mit Auszeichnung)

Sonstiges

09/96	Einreise nach Deutschland
12/96 – 05/97	Intensivsprachkurs Deutsch Rackow-Schule, Hamburg
06/97 – 02/98	Berufsintegrationskurs für Ärzte Rackow-Schule, Hamburg

Berufstätigkeit

12/97 – 02/98	Praktikum in der Abteilung für Kardiologie Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
seit 04/98	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin (Bereich Nuklearmedizin) an der Medizinischen Universität zu Lübeck

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmitteln 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, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben