

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerhard Adam

Die Wertigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in der Dignitätsbestimmung des Schilddrüsenknotens

Dissertation

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

vorgelegt von:

Oktavian Daniel Tomczyk
aus Göttingen

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 27.07.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Janos Mester

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Franz Rinninger

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE VON SCHILDDRÜSENKNOTEN.....	5
1.2 PATIENTENANAMNESE.....	6
1.3 KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....	6
1.4 SCHILDDRÜSENLTRASCHALL.....	6
1.5 LABORCHEMISCHE TESTUNG.....	9
1.6 Tc-99M-PERTECHNETAT-SZINTIGRAFIE.....	10
1.7 FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE.....	11
1.8 LIMITATIONEN DER FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE.....	12
1.9 Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE.....	13
1.10 WEITERE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR DIGNITÄTSBESTIMMUNG KALTER SCHILDDRÜSENKNOTEN.....	15
1.11 GRUNDSÄTZLICHE THERAPIEPRINZIPIEN BEI PATIENTEN MIT SCHILDDRÜSENCARCINOMEN.....	15
1.12 ZIELSETZUNG.....	17
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 STUDIENDESIGN.....	20
2.2 ETHIKKOMMISSION.....	20
2.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	20
2.4. METHODISCHE VORGEHENSWEISE ZUR SELEKTION DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	20
2.5. DOKUMENTATION DER MEDIZINISCHEN DATEN.....	21
2.6. ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG.....	23
2.7. LABORWERTBESTIMMUNG.....	23
2.8. Tc-99M-PERTECHNETAT-SZINTIGRAFIE.....	24
2.9. FEINNADEL PUNKTION.....	24
2.10. Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE.....	25
2.11. HISTOLOGIE.....	26
2.12. NACHSORGE.....	27
2.13. STATISTISCHE METHODEN.....	27
3. ERGEBNISSE	29
3.1. DESKRIPTION DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	29
3.2. PATIENTENALTER UND GESCHLECHT.....	29
3.3. DESKRIPTION DER HISTOLOGIE UND DER NACHSORGE.....	31
3.4. LABORPARAMETER: TSH-SPIEGEL.....	32
3.5. KNOTENANZAHL UND KNOTENDURCHMESSER IN DER SONOGRAFIE.....	33
3.6. SONOGRAPHISCHE MALIGNITÄTSCHARAKTERISTIKA.....	35
3.7. Tc-99M-PERTECHNETAT-SZINTIGRAFIE.....	37
3.8. FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE.....	38
3.9. Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE IM HISTOLOGISCH GESICHERTEN PATIENTENKOLLEKTIV.....	39
3.9.1. MISMATCH-METHODE.....	39
3.9.2. NODULÄR-PARANODULÄRE METHODE.....	40
3.9.3. TRAPPING-METHODE.....	41
3.10. Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE IM NACHSORGEKOLLEKTIV.....	42
3.11. CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS MIT GESICHERTEM MALIGNOM.....	43

3.12. DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE INNERHALB EINER DIAGNOSTISCHEN KASKADE	44
4. DISKUSSION	46
4.1. EINFÜHRENDE ANMERKUNGEN	46
4.2. PATIENTENKOLLEKTIV.....	46
4.3. SCHILDDRÜSENULTRASCHALL.....	47
4.4. LABORCHEMISCHE TESTUNG UND Tc-99M-PERTECHNETAT-SZINTIGRAFIE.....	51
4.5. FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE	52
4.6. GEEIGNETE PRÄSELEKTION DER PATIENTEN FÜR DIE Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE	54
4.7. DIAGNOSTISCHER STELLENWERT DER Tc-99M-MIBI-SZINTIGRAFIE	55
4.8. VERGLEICH DER VISUELLEN AUSWERTEMETHODEN.....	63
4.9. FALSCH-NEGATIVE SOWIE FALSCH-POSITIVE BEFUNDE.....	67
4.10. VORSCHLAG FÜR EINEN NEUEN DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS BEI DER DIGNITÄTSBEURTEILUNG VON SCHILDDRÜSENKNOTEN.....	71
4.11. LIMITATIONEN DER STUDIE.....	73
4.12. STÄRKEN DER STUDIE	74
4.13. SCHLUSSFOLGERUNG.....	75
5. ZUSAMMENFASSUNG	77
6. SUMMARY	78
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	79
8. LITERATURVERZEICHNIS	80
9. DANKSAGUNG	96
10. LEBENS LAUF	97
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	98

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie von Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten werden als diskrete Läsionen definiert, die sich vom umgebenden Schilddrüsengewebe unterscheiden. Werden Schilddrüsenknoten zufällig in einem bildgebenden Verfahren wie dem Ultraschall oder dem CT entdeckt, so werden diese Inzidentalome genannt (Haugen et al. 2016).

Schilddrüsenknoten treten in der Allgemeinbevölkerung häufig auf: Etwa 3% bis 7% der Allgemeinbevölkerung hat palpable Schilddrüsenknoten (Gharib et al. 2010b). In Deutschland konnten in der Papillon-Studie mittels Ultraschall bei etwa 23 % der erwachsenen Bevölkerung Schilddrüsenknoten detektiert werden (Reiners et al. 2003). Andere Studien berichten von Inzidentalom-Prävalenzen bis zu 70% (Ezzat 1994; Guth et al. 2009).

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten hängt von der Bevölkerungsstruktur ab: Hohes Alter, weibliches Geschlecht, Iodmangel und eine hohe Strahlenexposition stellen Risikofaktoren dar (Dean und Gharib 2008). Einer dänischen Bevölkerungsstudie zufolge können selbst kleine Erhöhungen der Iodzufuhr die Prävalenz sowohl einer Struma als auch von Schilddrüsenknoten verringern (Laurberg et al. 2006).

Schilddrüsenknoten können sowohl benigne als maligne (Schilddrüsenkarzinome und Sekundärmalignome) sein. Die Malignitätswahrscheinlichkeit ist insbesondere bei im Tc-99m-Perchnetat-Szintigramm hypofunktionellen Knoten erhöht, beträgt jedoch auch nur etwa 5 % (Hegedüs 2004).

In den letzten Jahren steigt die Inzidenz neu entdeckter Schilddrüsenkarzinome an. Dies ist vorwiegend durch den zunehmenden Einsatz sowie einer verbesserten Ultraschalltechnik zu erklären. Jedoch gibt es Hinweise, dass andere Gründe wie eine veränderter Iodierungsstatus und eine erhöhte Strahlenexposition in der Bevölkerung eine Rolle bei der steigenden Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen spielen könnten (Perros et al. 2014).

Das primäre Ziel bei der Evaluation von Schilddrüsenknoten ist es nach Anwendung der diagnostischen Kette, maligne Knoten frühzeitig zu erkennen bzw. auszuschließen. Mittels eines sicheren Malignomausschlusses lassen sich eine Überdiagnostik und Überbehandlung vermeiden. Bei Malignitätsverdacht lässt sich mittels einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie die Prognose eines potentiellen Schilddrüsenkarzinoms entscheidend verbessern (Haugen et al. 2016). Die derzeit zur Verfügung stehenden noninvasiven Maßnahmen reichen für eine akkurate Dignitätsabschätzung von Schilddrüsenknoten nicht aus. In den

folgenden Kapiteln werden in Anlehnung an die aktuellsten Leitlinien die einzelnen diagnostischen Schritte bei der Evaluation herdförmiger Schilddrüsenläsionen dargestellt.

1.2 Patientenanamnese

Die Anamnese spielt bei der initialen klinischen Evaluation von Schilddrüsenknoten eine wichtige Rolle. Hinweise für ein erhöhtes Malignitätsrisiko stellen ein Patientenalter unter 20 bzw. über 60 Jahren dar, ein schnelles Knotenwachstum, eine vorausgegangene Bestrahlung der Halsregion sowie eine positive Familienanamnese bezüglich Schilddrüsenkarzinomen (Perros et al. 2014). Zudem dient die Familienanamnese der Erfassung von eventuellen familiären Tumorsyndromen wie der multiple endokrine Neoplasie oder dem Cowden-Syndrom (AWMF: S2-Leitlinien. 2012), die im Zusammenhang mit Schilddrüsenmalignität stehen können. Des Weiteren sollten Patienten mit Schilddrüsenknoten nach Symptomen einer Hypo- sowie einer Hyperthyreose befragt werden (Paschou et al. 2017). Zusätzlich ist es wichtig, nach möglichen Kompressionssymptomen wie Stimmveränderungen, Heiserkeit, Schluckstörungen oder Dyspnoe zu fragen (Gharib et al. 2010b). Letztere können hinweisend für eine maligne, herdförmige Läsion in der Schilddrüse sein und eine zügige Therapieeinleitung erfordern (Mitchell et al. 2016).

Die meisten Schilddrüsenknoten sind jedoch asymptomatisch, sodass Symptommfreiheit keinen Malignitätsausschluss erlaubt (Gharib et al. 2010a).

1.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung setzt sich aus der Palpation des gesamten Schilddrüsenorgans, einzelner Schilddrüsenknoten als auch der cervicalen Lymphknoten zusammen. Hinweise für Malignität stellen eine feste Konsistenz des Schilddrüsenknotens, eine verringerte Schluckverschieblichkeit und cervicale Lymphadenopathie dar (AWMF: S2-Leitlinien. 2012; Perros et al. 2014). Patienten mit singulären Schilddrüsenknoten haben ein ähnlich hohes Malignitätsrisiko wie Patienten mit multinodulärer Struma (Gharib et al. 2010a).

Zwar liefert die körperliche Untersuchung erste Hinweise auf Malignität, die Genauigkeit der Palpation ist jedoch gering (Ross et al. 2016), sodass weitere diagnostische Schritte bei der Evaluation von Schilddrüsenknoten unerlässlich sind.

1.4 Schilddrüsenultraschall

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Detektion sowie zur Malignitätsbewertung von Schilddrüsenknoten. Der Ultraschall bietet die Vorteile, dass er

leicht verfügbar, schnell durchführbar, noninvasiv, kostengünstig ist und es keine nennenswerten Kontraindikationen gibt (Russ et al. 2017; Schmidt 2016a). Mithilfe der Sonografie lassen sich umschriebene morphologische Veränderungen im Schilddrüsengewebe sowie der umliegenden Lymphknoten mit deutlich höherer Spezifität und Sensitivität als in der körperlichen Untersuchung detektieren (Wiest et al. 1998). Allerdings gibt die sonografische Bildgebung keine Auskunft über den Funktionszustand der Schilddrüse. Bei Anwendung der Schilddrüsenultraschalluntersuchung sollten die Anzahl, Lage und Größe der Knoten sowie ggf. vorhandene Malignitätszeichen suspekter Schilddrüsen- oder Lymphknoten dokumentiert werden (Maia et al. 2011).

Es hat sich gezeigt, dass diverse Sonografiecharakteristika mit einem erhöhten Malignitätsrisiko von Schilddrüsenknoten korrelieren; zu den typischen malignitätssuspekten Sonografieparametern gehören: Mikrokalzifikationen, Echoarmut, irreguläre Begrenzung, fehlender Halosaum, solider Aufbau, intranoduläre Perfusion, Tiefe größer als Breite (s. Abb.1) (Moon et al. 2012; Pfestroff und Luster 2015; Maia et al. 2011). Die Sensitivitäten, Spezifitäten, Genauigkeiten, positiven sowie negativen prädiktiven Werte variieren für die einzelnen Malignitätscharakteristika je nach Studie stark (Frates et al. 2005; Rago und Vitti 2008; Verburg 2013). Die diagnostische Performance der Schilddrüsenultraschalluntersuchung scheint sich durch die Kombination mehrerer Malignitätszeichen zu verbessern (Frates et al. 2005; Haugen et al. 2016; Horvath et al. 2009; Russ et al. 2017). Studien haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms unabhängig von der Anzahl sowie Größe der Knoten in der Schilddrüse ist (Frates et al. 2005; Papini et al. 2002).

Basierend auf den malignitätssuspekten Sonografiecharakteristika wurden in den letzten Jahren mehrere Klassifizierungssysteme entwickelt. Die TIRADS-Klassifikation unterteilt, in Anlehnung an die BIRADS-Klassifikation von Brustdrüsenläsionen, die Schilddrüsenknoten in die Malignitätskategorien 1-6: Horvath et al. empfehlen eine Biopsie der Schilddrüsenknoten mit der Kategorie 4-5 (Horvath et al. 2009). Durch die Anwendung der TIRADS-Klassifikation ist eine genaue Malignitätsabschätzung und Präselektion für die Feinnadelbiopsie möglich, sodass die TIRADS-Einteilung inzwischen von der Leitlinie der europäischen Schilddrüsengesellschaft (ETA) übernommen wurde. Diese beinhaltet 11 Empfehlungen, in denen in Abhängigkeit des morphologischen Musters und der Knotengröße in der Sonografie eine Präselektion für die FNA vorgeschlagen wird (Russ et al. 2017). Der Gebrauch der TIRADS-ETA-Leitlinie wurde neuerdings durch eine große, multizentrische Studie validiert, bei der sich zufriedenstellende diagnostische Werte mit einer Sensitivität von 93 % und einem NPV von 97 % ergaben (Trimboli et al. 2019). Allerdings hat sich die Anwendung des TIRADS-Systems aufgrund der hohen Komplexität im klinischen Alltag nicht ubiquitär durchgesetzt (Pfestroff und Luster 2015).

Die ATA hat ein weiteres Klassifizierungssystem entwickelt, mit den Kategorien: hoher, moderater, geringer, sehr geringer Malignitätsverdacht und benigner Befund. Je nach Höhe des Malignitätsverdachts und der Knotengröße wird eine zytologische Abklärung des malignitätssuspekten Schilddrüsenknotens empfohlen (Haugen et al. 2016). Hingegen empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, dass jeder neu diagnostizierte Schilddrüsenknoten >1cm zuerst mittels Tc-99m-Perchnetat szintigrafiert werden sollte (Dietlein et al. 2014). Eine Feinnadelbiopsie wird bei allen hypofunktionellen Knoten aufgrund der erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit empfohlen (Brandt-Mainz und Moka 2008). Zudem sollten auch indifferente Knoten punktiert werden, bspw. bei vorhandenen Malignitätszeichen im Sonogramm, da sich insbesondere kleine maligne Knoten innerhalb einer Struma funktionell indifferent darstellen können (Führer und Schmid 2010). Die Punktion eines Schilddrüsenknotens sollte auch dann erfolgen, wenn ipsilateral malignitätssuspekte Lymphknoten identifiziert werden, wobei suspekter Lymphknoten sich inhomogen, kalzifiziert, zystisch, entrundet oder vergrößert darstellen (Frates et al. 2005; Haugen et al. 2016).

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung liefert wichtige Hinweise für die Malignität, allerdings ist eine weitere szintigrafische und insbesondere zytologische Abklärung essenziell, um die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenknotens besser vorhersagen zu können.

Abb. 1: Sonografische Malignitätscharakteristika (Schenke et al. 2015):

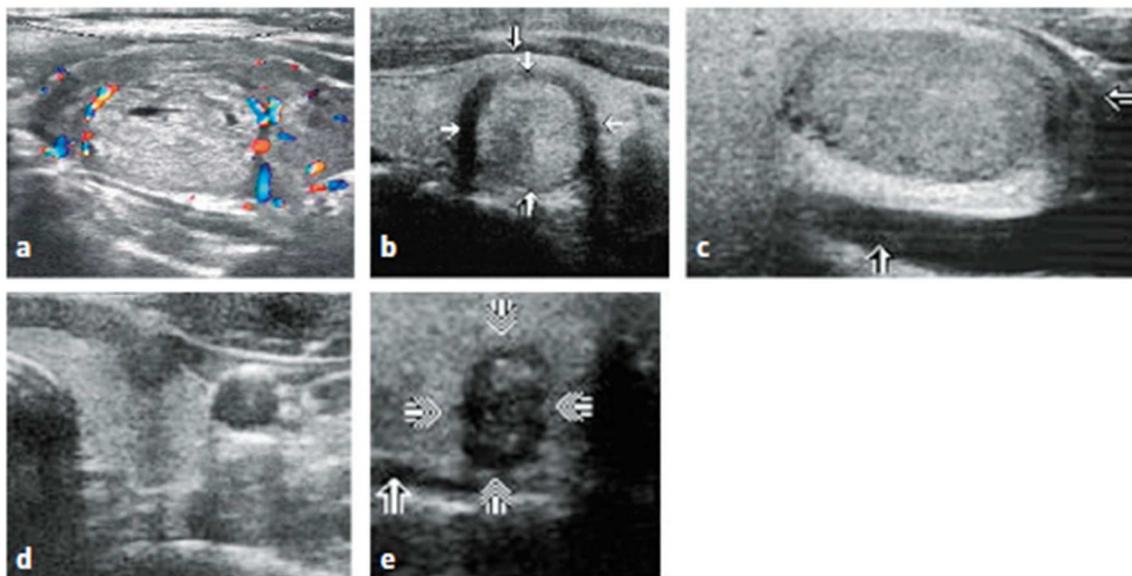


Abbildung 1: a) keine Malignitätszeichen, b) solider Knoten, c) echoarmer, solider Knoten, d) echoarmer, solider Knoten mit unregelmäßigem Randsaum, e) echoarmer, solider Knoten mit unregelmäßigem Randsaum, Mikrokalkifikationen, und Tiefe > Breite. Histologisch zeigten sich ausschließlich die Knoten d) und e) maligne.

1.5 Laborchemische Testung

Mehrere Laborparameter, die hinweisend für die Malignitätsabschätzung sein können, stehen zur Verfügung. Dazu gehört die Bestimmung des TSH, Calcitonin sowie ggf. der Antikörper (Gharib et al. 2010a), deren diagnostische Rolle im folgenden Kapitel erläutert wird.

Eine TSH-Messung sollte initial bei allen Patienten mit neu diagnostizierten Schilddrüsenknoten erfolgen (Gharib et al. 2010b; Haugen et al. 2016; Mitchell et al. 2016). Liegt der TSH-Wert außerhalb des Normbereichs, sollten die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 und ggf. die Antikörper TRAK und TPO bestimmt werden zur Abklärung der Ursache für die Schilddrüsenfunktionsstörung (Gharib et al. 2010a). Mehrere Studien haben gezeigt, dass höhere TSH-Werte mit einem höheren Malignitätsrisiko für Schilddrüsenknoten vergesellschaftet sind (Baser et al. 2016; Boelaert et al. 2006).

Calcitonin ist ein weiterer Laborparameter, der bei der Evaluation von Schilddrüsenknoten bestimmt werden kann. Es handelt sich um einen Tumormarker, der beim medullären Schilddrüsenkarzinom, der C-Zell-Hyperplasie und einigen anderen Erkrankungen erhöht sein kann (Paschou et al. 2017). Werte > 50 pg/ml machen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom wahrscheinlich (Haugen et al. 2016). Bei moderat erhöhten Calcitonin-Werten kann die diagnostische Aussagekraft für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mittels eines Pentagastrin-Tests erhöht werden (AWMF: S2-Leitlinien. 2012; Paschou et al. 2017). Es hat sich herausgestellt, dass die Bestimmung von Calcitonin zu einer früheren Detektion von medullären Schilddrüsenkarzinomen führen kann. Zudem scheint die Bestimmung des Laborparameters kostengünstig zu sein (Paschou et al. 2017). Allerdings basieren die Studienergebnisse auf retrospektiven Daten und auf Pentagastrin-Stimulationstests, die in vielen Staaten nicht verfügbar sind. Ein generelles Calcitonin-Screening für Patienten mit neu entdeckten Schilddrüsenknoten ist daher umstritten. Die ATA empfiehlt die Bestimmung von Calcitonin in ausgewählten Patientenfällen, bei denen ein erhöhtes Serum-Calcitonin das diagnostische oder therapeutische Vorgehen ändern würde (Haugen et al. 2016).

Eine Serum-Thyreoglobulin-Messung zur präoperativen Malignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten wird nicht empfohlen. Thyreoglobulin ist ein unspezifischer Marker, der bei unterschiedlichen benignen wie malignen Schilddrüsenenerkrankungen erhöht sein kann und präoperativ somit kein Hinweis für Malignität liefert. Nach totaler Thyreoidektomie aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms weisen erhöhte Thyreoglobulin-Werte hingegen auf ein Rezidiv hin (AWMF: S2-Leitlinien. 2012; Haugen et al. 2016; Perros et al. 2014).

1.6 Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie

Die Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie ist ein nuklearmedizinisches diagnostisches Verfahren, mithilfe dessen sich ein Funktionstopogramm der Schilddrüse erstellen lässt.

Schilddrüsenknoten können sich in der Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie hypofunktionell (kalt), isofunktionell (indifferent) oder hyperfunktionell (warm bzw. heiß) darstellen (Haugen et al. 2016). Die Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie bietet den Vorteil, dass sie ubiquitär verfügbar, zügig durchführbar, sicher und verträglich ist (Pfestroff und Luster 2015). Es handelt sich um eine diagnostische Untersuchung mit einer sehr hohen Sensitivität und einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert (Lumachi et al. 2004; Lumachi et al. 2010). Ein mittels Tc-99m-Perchnetat szintigrafierter, hyperfunktioneller Knoten schließt ein Schilddrüsenkarzinom mit größter Wahrscheinlichkeit aus, sodass eine weitere zytologische Abklärung zur Dignitätsabschätzung nicht erforderlich ist (Rosen und Stone 2006). Kalte Knoten weisen hingegen ein erhöhtes Malignitätsrisiko auf und sollten daher der Feinnadelbiopsie zugeführt werden (Schmidt 2016a).

Die Auflösungsgrenze der Schilddrüsenszintigrafie liegt bei etwa 10 mm, daher sollten nur Knoten ab dieser Größe szintigrafiert werden. Kleine Knoten knapp über 10 mm können sich bei großen Strumen aufgrund von Volumeneffekten des vergrößerten Schilddrüsengewebes ggf. indifferent darstellen (Führer und Schmid 2010) und sollten bei erhöhtem Malignitätsverdacht in der Sonografie zytologisch abgeklärt werden.

In Deutschland wird eine Schilddrüsenszintigrafie mittels Tc-99m-Perchnetat für alle neuen detektierten Schilddrüsenknoten mit einer Größe > 1 cm empfohlen (Dietlein et al. 2014). Dagegen spricht die ATA-Leitlinie die Empfehlung aus, dass nur hyperthyreote Patienten szintigrafiert werden sollten (Haugen et al. 2016).

Die Anwendung der amerikanischen ATA-Leitlinie erscheint in einem Iodmangelgebiet wie in Deutschland aufgrund des höheren Anteils follikulärer, autonomer Adenome mit normwertigem TSH (Chami et al. 2014) problematisch (Görges et al. 2011). Solitäre Adenome stellen sich im Tc-99m-Perchnetat-Szintigramm meist autonom und damit heiß dar und heiße Knoten wiederum bergen ein vernachlässigbar geringes Malignitätsrisiko (David et al. 1995). Wird ohne Kenntnis der Tc-99m-Perchnetat-Bildgebung in einen autonomen Knoten direkt punktiert, ist das Risiko der zytologischen Diagnose einer follikulären Neoplasie gegeben (Chami et al. 2014), die eine definitive operative Abklärung erforderlich macht (Sathekge et al. 2001). Dabei stellen sich nur 20% der follikulären Neoplasien histologisch maligne dar (Schmidt 2016a). Eine zytologische Unterscheidung zwischen follikulären Adenomen und follikulären Carcinomen ist präoperativ jedoch nicht möglich (Schmid und Reiners 2011). In Iodmangelgebieten wie Deutschland erscheint somit eine TSH-unabhängige Durchführung der Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie für Knoten > 1

cm empfehlenswert. Durch das Unterlassen einer FNP bei einer relativ hohen Anzahl hyperfunktioneller, autonomer Knoten, lässt sich die hohe Anzahl an überflüssigen Thyreoidektomien senken.

Die routinemäßige Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie erlaubt zusammenfassend insbesondere in Iodmangelgebieten eine bessere Präselektion der Schilddrüsenknoten für die Feinnadelaspirationszytologie, erhöht im Sinne des Bayes-Theorems den positiven prädiktiven Wert der diagnostischen Kette und senkt die Rate an unnötigen diagnostischen Operationen (Schicha et al. 2009). Daher erscheint die Durchführung der Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie bei allen erstmalig diagnostizierten Knoten ab einer Größe von 1 cm sinnvoll.

Kalte (und ggf. indifferente) Schilddrüsenknoten bedürfen zur weiteren Dignitätsabklärung einer Feinnadelaspirationszytologie.

1.7 Feinnadelaspirationszytologie

Die Feinnadelaspirationsbiopsie ist ein sicheres, genaues und günstiges Verfahren zur Detektion maligner Schilddrüsenläsionen. Dank Ultraschall-Steuerung kann durch eine gezielte Punktion der Schilddrüsenknoten die Genauigkeit der Untersuchung weiter verbessert werden (Perros et al. 2014). Um ein diagnostisches Ergebnis zu erhalten, sind 2-4 Proben je punktiertem Schilddrüsenknoten notwendig (Hegedüs 2004).

Die Einführung der Feinnadelaspirationszytologie führte zu einem deutlichen Rückgang an Thyreoidektomien um 50% und zu einer Kostensenkung um 25%, verglichen mit dem vorherigen diagnostischen Standard (Hegedüs 2004).

Komplikationen wie Hämatome, Schmerzen oder Reizungen des N. laryngeus recurrens sind selten und meistens nicht schwerwiegend (Rosen und Stone 2006). In einer kürzlich publizierten Studie von Cordes et al. gaben nur 8% von 205 Patienten Nebenwirkungen nach Feinnadelpunktion an. Kein einziger Patient berichtete über Nebenwirkungen, die über einen Zeitraum von zwei Wochen persistierten (Cordes et al. 2018).

Für die Einteilung der zytologischen Ergebnisse einer Feinnadelbiopsie existieren mehrere Klassifikationssysteme; das italienische, das britische RCPATH-Klassifikationssystem und das amerikanische Bethesda-System (Cibas und Ali 2009; Lobo et al. 2011; Nardi et al. 2014). Das Bethesda-System ist am weitesten verbreitet und teilt sich in sechs Kategorien auf: I: nicht diagnostisch, II: benigne, III: Atypie unklarer Signifikanz, IV: (Verdacht auf) follikuläre Neoplasie, V: Verdacht auf Malignität, VI: maligne (Cibas und Ali 2009). Jede zytologische Kategorie ist mit einem empirisch bestimmten Malignitätsrisiko assoziiert und impliziert eine weitere diagnostische oder therapeutische Vorgehensweise (s. Tab. 1).

Tab. 1: Bethesda-Klassifikation zur Dokumentation der thyreoidalen Zytopathologie (Cibas und Ali 2009)

Zytologische diagnostische Kategorie	Malignitätsrisiko	Procedere
I: nicht diagnostisch	1–4%	Repunktion
II: benigne	0–3%	Regelmäßige Nachsorge
III: Atypie unklarer Signifikanz	5–15%	Repunktion
IV: (Verdacht auf) follikuläre Neoplasie	15–30%	Diagnostische Lobektomie
V: Verdacht auf Malignität	60–75%	Totale Thyreoidektomie
VI: maligne	97–99%	Totale Thyreoidektomie

Vor der Durchführung einer Feinnadelpunktion ist eine gezielte Präselektion von Schilddrüsenknoten notwendig, da es ansonsten zu einer deutlichen Zunahme an Feinnadelpunktionen kommen würde. In der Folge würde sich die in Deutschland ohnehin hohe Rate an unnötigen Schilddrüsenoperationen weiter erhöhen (Schmid und Reiners 2011). Die Arbeitsgruppe von Schicha et al. empfiehlt eine Präselektion mittels sonografischen Malignitätskriterien und mittels einer TSH-unabhängig durchgeführten Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie (Schicha et al. 2009). Hingegen empfiehlt die ATA eine Feinnadelpunktion für Knoten mit entsprechender Größe sowie sonografischem Malignitätsmuster.

1.8 Limitationen der Feinnadelaspirationszytologie

Die Feinnadelaspirationszytologie ermöglicht in den meisten Fällen eine sichere Dignitätsabschätzung von Schilddrüsenknoten, zeigt jedoch einige diagnostische Grenzen.

Obwohl die Feinnadelpunktion eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist, kann ein sog. „sampling error“ in seltenen Fällen zu falsch-negativen Befunden führen. Daher ist es wichtig, Patienten mit benignem zytologischem Ergebnis einer Nachsorge zuzuführen und bei klinischem oder sonografischem Malignitätsverdacht ggf. zu rebiopsieren (Schmid und Reiners 2011).

Mithilfe der Feinnadelbiopsie lassen sich klassische papilläre Carcinome mit einer großen Sicherheit identifizieren, die Feinnadelbiopsie stößt jedoch an ihre Grenzen bei der Erkennung von follikulären Carcinomen sowie papillären Carcinomen follikulären Typs (Bongiovanni et al. 2016). Es ist zytologisch nicht möglich, follikuläre Carcinome von follikulären Adenomen zu unterscheiden. Dies ist darin begründet, dass diese beiden Tumorentitäten nur durch eine kapsuläre bzw. vaskuläre Invasion im Gewebeverband zu differenzieren sind (Wong et al. 2018). Die zytologische Diagnose einer follikulären Neoplasie muss derzeit somit histologisch abgeklärt werden.

Neuerdings stellen molekulare Marker einen vielversprechenden Ansatz dar, um die Dignität von follikulären Läsionen präoperativ zu bestimmen (Bongiovanni et al. 2016; Haugen et al. 2016). Darüber hinaus sehen einige Autoren in diesem definierten Patientenkollektiv ein

potenzielles Einsatzgebiet für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Campennì et al. 2016; Giovanella et al. 2010; Piccardo et al. 2016; Saggiorato et al. 2009).

Eine weitere Limitation der Feinnadelaspirationszytologie stellt die relativ hohe und untersucherabhängige Rate an nichtdiagnostischen Resultaten dar: Bis zu 32% der Punktionen sind nichtdiagnostisch. Zudem ist eine gezielte Punktion von Schilddrüsenknoten bei anatomisch schwer zugänglicher Lage oder in multinodulären Strumen nicht immer möglich (Yordanova et al. 2017). Des Weiteren kann bei einigen Patienten aufgrund einer antikoagulatorischen Medikation eine Punktion nicht durchgeführt werden (Feldkamp et al. 2016).

In diesen klinischen Situationen könnte eine weitere gezielte diagnostische Abklärung potenziell einen großen diagnostischen Mehrwert bieten bei der präoperativen Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Schilddrüsenläsionen.

1.9 Tc-99m-MIBI-Szintigrafie

Die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie hat als potenzieller Baustein in der sequenziellen Diagnostik von Schilddrüsenknoten den Zweck, die Rate an diagnostischen Thyreoidektomien mit benigner Histologie zu senken, ohne dabei Schilddrüsenmalignome zu übersehen. Das Anwendungsgebiet könnte möglicherweise bei unklaren zytologischen Befunden, anatomisch schwer punktierbaren Knoten oder multinodulären Strumen liegen (Bucerius et al. 2012).

Bei Tc-99m-MIBI-Komplexen handelt es sich um lipophile Kationen niedriger Valenz. Das Radiopharmakon wurde ursprünglich für die Beurteilung der Myokarddurchblutung entwickelt (Chiu et al. 1990). Bereits früh wurde erkannt, dass Tc-99m-MIBI in bestimmten Fällen im Tumorgewebe angereichert wird (Piwnica-Worms und Holman 1990). Dadurch wurde die Nutzung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bereits frühzeitig bei der Erkennung von Bronchialcarcinomen, Nebenschilddrüsenadenomen und Schilddrüsenkarzinomen getestet (Muller 1987; Piwnica-Worms und Holman 1990). Die ersten Forschungsstudien, die den Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei der Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten untersuchten, wurden etwa zeitgleich 1993 von der polnischen Arbeitsgruppe um Szybiński (Szybiński et al. 1993) und der ungarischen Arbeitsgruppe um Földes (Földes et al. 1993) veröffentlicht.

Tc-99m-MIBI wird generell in den Mitochondrien der Zellen akkumuliert und ist zur Darstellung von mitochondrienreichem Gewebe geeignet. Der tumorbiologische Hintergrund stellt eine vermehrte mitochondriale Akkumulation von Tc-99m-MIBI dar bei negativeren Transmembranpotentialen von Mitochondrien (Piwnica-Worms et al. 1990). Darüber hinaus

könnten Desmoplasien, Zellproliferationen und aktive Transportmechanismen einen wichtigen Beitrag zur Tc-99m-MIBI-Akkumulation leisten (Sarıkaya et al. 2001). Eine verstärkte Retention des Tracers scheint im Zusammenhang zu stehen mit einer geringeren Menge am Multidrug-Resistance-Protein (Saggiorato et al. 2009).

Die empfohlene Dosis für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie beträgt 370-740 MBq. Die Durchführung und die Interpretation sind derzeit jedoch nicht standardisiert. Es können Single-Phase- und Dual-Phase-Protokolle angewendet und zusätzlich zu den planaren Aufnahmen SPECT-Bilder angefertigt werden (Brandt-Mainz und Moka 2008; Bucerius et al. 2012). Die Interpretation der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie kann semiquantitativ oder visuell erfolgen. Bei Anwendung der visuellen Auswertemethode kann die vermehrte Retention des Tracers im abzuklärenden Knotens bewertet werden bzw. die Akkumulation verglichen mit paranodulärem Schilddrüsengewebe bzw. mit dem Tc-99m-Per technet-Szintigramm (Schmidt 2016b) (s. Abb. 2).

Abb. 2: Beispiel für einen kalten Schilddrüsenknoten mit positivem Tc-99m-MIBI-Befund (institutseigene Szintigramme)

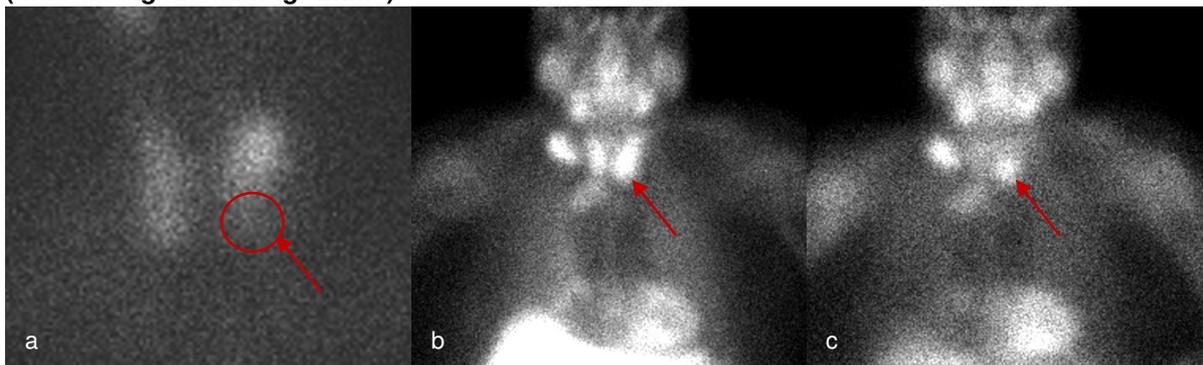


Abbildung 2: a) Tc-99m-Per technet-Szintigrafie, b) Tc-99m-MIBI-Szintigrafie nach 10 min; c) Tc-99m-MIBI-Szintigrafie nach 120 min. Kalter Schilddrüsenknoten links-caudal (a) mit hyperintenser Anreicherung in beiden Tc-99m-MIBI-Szintigrammen, verglichen mit umliegendem Gewebe und der Tc-99m-Per technet-Szintigrafie. Tracer-Retention in Spätaufnahme (b)(c) (s. rote Pfeile sowie roten Kreis). Histologisch ergab sich ein papilläres Carcinom (pT4, pN1).

Trotz verschiedener bislang durchgeführter Studien zur Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ist die klinische Wertigkeit der Methode nicht abschließend geklärt. Eine offizielle, an eine arzneimittelrechtliche Zulassung geknüpfte eindeutige Empfehlung existiert nicht (Schmidt 2016b), sodass es sich bei dieser Indikation um einen Off-Label-Use handelt. Zudem hat die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bislang keinen Einzug in die Leitlinien gefunden (Verburg et al. 2016). Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass unterschiedliche Primärstudien sowie Metaanalysen angesichts der heterogenen Methodik zu teilweise gegensätzlichen Ergebnissen kommen (Kim et al. 2018; Treglia et al. 2013).

1.10 Weitere diagnostische Verfahren zur Dignitätsbestimmung kalter Schilddrüsenknoten

201-Thallium wurde als Tracer ebenso wie Tc-99m-MIBI ursprünglich in der Myokardszintigrafie eingesetzt. Es stellte sich heraus, dass 201-Tl ähnlich wie Tc-99m-MIBI in malignem Gewebe akkumuliert (Bucerius et al. 2012). Infolgedessen wurden seit 1977 viele Studien zum Stellenwert der 201-Tl-Szintigrafie in der Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten durchgeführt (Harada et al. 1980, 1980; Tonami et al. 1977; Tonami et al. 1978); die Ergebnisse waren auch in aktuelleren Studien uneinheitlich (Erdil et al. 2000; Kim et al. 2006; Lee et al. 2006; Maki et al. 2003). Ein Nachteil der 201-Tl-Szintigrafie war die hohe Strahlenbelastung und die niedrige Auflösung. Die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bot gegenüber der 201-Tl-Szintigrafie vorteilhaftere radiopharmakologische Eigenschaften, sodass 201-Tl als Tracer zur Evaluation kalter Schilddrüsenknoten nicht mehr angewendet wird (Bucerius et al. 2012).

Die FDG-PET/CT ist ein relativ teures bildgebendes Verfahren, dessen Prinzip auf dem erhöhten Glucosemetabolismus von malignem Gewebe basiert. Es wurde für viele onkologische Fragestellungen angewendet, zuletzt auch bei der Detektion von Schilddrüsenkarzinomen (Bucerius et al. 2012). Mehrere Studien attestieren der FDG-PET/CT einen hohen negativen prädiktiven Wert, allerdings variieren die Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert stark (Geus-Oei et al. 2006; Giovanella et al. 2011; Kim et al. 2007; Piccardo et al. 2016; Sager et al. 2015). Zudem hat eine multivariate Analyse von Deandreis gezeigt, dass die FDG-PET/CT gegenüber dem Schilddrüsenultraschall keinen diagnostischen Mehrwert bietet (Deandreis et al. 2012). Daher ist die Anwendung der FDG-PET/CT-Technik für die Dignitätsbestimmung kalter Schilddrüsenknoten von den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Hingegen hat die FDG-PET/CT einen festen Stellenwert in der Detektion 131-I-negativer Metastasen (Haugen et al. 2016).

1.11 Grundsätzliche Therapieprinzipien bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen

Die vorliegende Arbeit widmet sich ausschließlich der diagnostischen Evaluation von Schilddrüsenknoten zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen in der Schilddrüse. Daher soll im Folgenden nur kurz auf die grundsätzlichen Therapieprinzipien bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen eingegangen werden.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome stellen mit 90% die häufigsten Schilddrüsenkarzinome dar; sie werden in papilläre sowie follikuläre Carcinome unterteilt (Herold 2019). Als therapeutischer Standard galt bislang die totale Thyreoidektomie mit anschließender

postoperativer Radioiodtherapie für alle differenzierte Schilddrüsenkarzinome über 1 cm (Cooper et al. 2009; Perros 2007). Der neuesten Leitlinie der ATA und der neuesten Leitlinie der BTA nach kann bei mittelgroßen Tumoren zwischen 1 cm bis 4 cm eine Lobektomie ohne Radioiodtherapie erwogen werden (Haugen et al. 2016; Perros et al. 2014). Dagegen konstatiert die European Association of Nuclear Medicine (EANM), dass für ein solches zurückhaltendes therapeutisches Vorgehen die Evidenz nicht ausreichend ist. Die EANM empfiehlt weiterhin eine komplette Thyreoidektomie mit Radioiodtherapie für alle differenzierte Schilddrüsenkarzinome über 1 cm (Verburg et al. 2016). Einigkeit herrscht wiederum darüber, dass eine Lobektomie bei papillären Microcarcinomen (unter 1 cm) ausreichend ist (Haugen et al. 2016; Perros et al. 2014; Verburg et al. 2016). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich durch eine exzellente Prognose sowie eine sinkende Mortalität aus - trotz steigender Inzidenz (Lebastchi und Callender 2014).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome stellen etwa 5% aller Schilddrüsenkarzinome dar (Herold 2019, S. 767). Sie kennzeichnen sich durch eine Calcitoninerhöhung, die sich häufig bereits vor dem Auftreten einer detektierbaren nodulären Verdichtung zeigt (AWMF: S2-Leitlinien. 2012). 75% der medullären Schilddrüsenkarzinome treten sporadisch auf, 25% familiär. Familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome sind im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie häufig mit weiteren Tumorsyndromen wie dem Phäochromozytom oder dem Hyperparathyreoidismus assoziiert, sodass bei initialem Verdacht der laborchemische Ausschluss dieser Krankheitsentitäten empfohlen wird (Mitchell et al. 2016). Die Thyreoidektomie ist die einzige kurative Therapieoption, da medulläre Schilddrüsenkarzinome keinen Iodmetabolismus aufweisen und eine Radioiodtherapie somit nicht indiziert ist (AWMF: S2-Leitlinien. 2012). Die Prognose ist sehr variabel und abhängig vom Stadium des Tumors (Kloos et al. 2009).

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome stellen mit 2 bis 5% aller Schilddrüsenmalignomen eine Rarität dar; allerdings gehen etwa 50% aller Todesfälle durch ein Schilddrüsenkarzinom auf anaplastische Carcinome zurück (McIver et al. 2001). Primäres Ziel ist es, den kleinen Anteil an Patienten zu identifizieren mit lokalisiertem Erkrankungsstadium und gutem Allgemeinzustand, die von einer chirurgischen Schilddrüsenresektion und adjuvanten Maßnahmen profitieren könnten (Mitchell et al. 2016). Das Therapiekonzept ist fast immer palliativ. Die Prognose ist sehr schlecht, die mittlere Überlebensdauer beträgt wenige Monate (Lebastchi und Callender 2014).

Selten können maligne Läsionen in der Schilddrüse der histologischen Diagnose eines Lymphoms entsprechen. Therapie der Wahl ist, insbesondere bei B-Zell-Lymphomen, eine (Radio)Chemotherapie; eine Thyreoidektomie wird nur in ausgewählten Fällen empfohlen. Die Prognose ist abhängig vom jeweiligen Subtyp. Zudem können maligne Knoten in der

Schilddrüse in seltenen Fällen Metastasen anderer Organe, insb. des Nierenzell-, Bronchial- und Mammacarcinoms entsprechen; die Therapie und Prognose sind abhängig vom Primärtumor, die beste Prognose weist das thyreoidal metastasierte Nierenzellcarcinom auf (AWMF: S2-Leitlinien. 2012; Grünwald und Derwahl 2014, S. 42–43).

1.12 Zielsetzung

Schilddrüsenknoten treten häufig in der Allgemeinbevölkerung auf, sind jedoch nur selten maligne (Burman und Wartofsky 2015). Gemäß den aktuellen Leitlinien der DGAV, der ATA und der AACE/AME/ETA sollten bei neu diagnostizierten Schilddrüsenknoten zuerst eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine laborchemische Testung durchgeführt werden (AWMF: S2-Leitlinien. 2012; Haugen et al. 2016; Gharib et al. 2010a). Im Anschluss sollte der Schilddrüsenknoten sonografisch untersucht und nach dem Vorliegen von Malignitätskriterien beurteilt werden. Die DGN und EANM empfehlen bei allen neu aufgetretenen Schilddrüsenknoten > 1cm eine Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie (Dietlein et al. 2014; Verburg et al. 2016). Dies wird dadurch begründet, dass in Iodmangelgebieten, wie das in den meisten europäischen Ländern der Fall ist, ein normales TSH das Vorhandensein eines autonomen Schilddrüsenknotens mit sehr geringer Malignitätswahrscheinlichkeit nicht ausschließt. Zudem ist mittels der gezielten Punktion von kalten Schilddrüsenknoten eine bessere Präselektion für die Feinnadelbiopsie möglich (Schicha et al. 2009; Verburg et al. 2016). Dabei stellt die Feinnadelbiopsie den Goldstandard in der präoperativen Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten dar. Allerdings ist eine gezielte Punktion von Schilddrüsenknoten bei multinodulärer Struma nicht immer möglich. Zudem ist bis zu 32% der zytologischen Ergebnisse nichtdiagnostisch (Yordanova et al. 2017). Darüber hinaus zeigt sich in vielen Fällen eine follikuläre Neoplasie als unbestimmter zytologischer Befund. In diesen Fällen könnte die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie entscheidende diagnostische Informationen zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Läsionen in der Schilddrüse liefern.

Das Ziel der gesamten diagnostischen Maßnahmen ist es, Schilddrüsenknoten mit einer zumindest moderaten oder besser hohen Malignitätswahrscheinlichkeit, präoperativ sicher zu identifizieren und der operativen Therapie zuführen. Hingegen sollte bei Schilddrüsenknoten ohne diagnostischem Malignitätshinweis die Malignitätswahrscheinlichkeit so weit abgesenkt worden sein, dass eine Nachsorge ohne invasive Eingriffe vertretbar ist. Eine bessere präoperative Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen hat das Potenzial, die hohe Rate an Operationen mit postoperativ benignem histologischem Ergebnis deutlich zu senken, ohne dabei Malignome zu übersehen. Dadurch ließen sich die Komplikationen des chirurgischen Eingriffes wie ein

postoperativer Hypoparathyreoidismus oder eine Recurrensparese vermeiden (AWMF: S2-Leitlinien. 2012).

Durch die leitliniengerechte, sequenzielle Anwendung der gängigen diagnostischen Maßnahmen lässt sich die anfangs geringe Prätestwahrscheinlichkeit mittels Bayes-Theorems auf eine moderate Posttestwahrscheinlichkeit anheben (vgl. Tomczyk 2017). In diesem Zusammenhang attestieren die meisten Studien der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie einen hohen negativen prädiktiven Wert, jedoch schwanken die Literaturangaben zum positiven prädiktiven Wert enorm (vgl. Campenni et al. 2016; Farate et al. 2017; Giovanella et al. 2016; Leidig-Bruckner et al. 2012). Letzteres ist möglicherweise dadurch zu begründen, dass die Methodik der einzelnen Studien stark variiert, einige Autoren führen eine Single-Phase-Szintigrafie, andere eine Dual-Phase-Szintigrafie mit unterschiedlichen Akquisitionszeiten durch. Je nach Studie wird die MIBI-Traceraufnahme im Knoten mit dem paranodulären Gewebe bzw. mit der Perchnetat-Traceraufnahme verglichen bzw. das Retentionsverhalten bestimmt (vgl. Erdil et al. 2000; Giovanella et al. 2010; Sager et al. 2015): Aufgrund der Heterogenität in der Methodik sind die Ergebnisse der einzelnen Studien nur bedingt miteinander vergleichbar und die Wertigkeit von Metaanalysen ist ebenfalls limitiert.

Daher ist es das Ziel des Promotionsprojektes anhand einer retrospektiven Datenerhebung folgende Fragestellungen zu untersuchen, die in der Diskussion und insbesondere der Schlussfolgerung (Kap. 4.13.) beantwortet werden sollen:

- Welche visuelle Methode liefert die vielversprechendsten Ergebnisse für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie? Die noduläre Tc-99m-MIBI-Anreicherung
 - 1.) verglichen mit der nodulären Tc-99m-Perchnetat-Anreicherung?
 - 2.) verglichen mit der paranodulären Tc-99m-MIBI-Anreicherung?
 - 3.) in der Spätaufnahme verglichen mit der nodulären 99m-Tc-MIBI-Anreicherung in der Frühaufnahme (Trapping-Verhalten)?
- Kann der aus der Literatur bekannte hohe negative prädiktive Wert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bestätigt werden?
- Kann der positive prädiktive Wert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auf ein Niveau angehoben werden, welches eine histologische Abklärung rechtfertigt?
- Welches klinische Setting erscheint geeignet für die Durchführung der Tc-99m-MIBI-Bildgebung?
- Lassen sich mittels der visuellen Methode ähnliche Ergebnisse erzielen wie mit den aus der Literatur bekannten semiquantitativen Analyseverfahren?

- Lässt sich die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung steigern, wenn nur Knoten mit einer bestimmten Größe berücksichtigt werden?
- Welchen Einfluss haben die Ergebnisse der anderen diagnostischen Untersuchungen auf die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenknotens?
- Inwiefern ist eine gezielte Präselektion von Patienten vor Durchführung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie möglich?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie, bei der bereits angelegte Patientendaten retrospektiv erhoben und anschließend nach definierten Kriterien prospektiv neu ausgewertet wurden.

2.2 Ethikkommission

Das Einholen eines Ethikvotums war nicht erforderlich, da es sich bei der vorliegenden Promotionsarbeit um eine retrospektive Studie handelt, bei der die Patientendaten nach der primären Datenerhebung vollständig anonymisiert wurden.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Juli 2010 bis zum 31. Dezember 2016 in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eine Tc-99m-MIBI-Schilddrüsenszintigrafie zur Dignitätsprüfung kalter Schilddrüsenknoten erhalten haben und bei denen eine vollständige Dokumentation der Bildgebung vorlag (Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in Früh- und Spätaufnahme, Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie, Schilddrüsenonografie). Patienten, die eine Tc-99m-MIBI-Szintigrafie zur Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Das Vorliegen eines FNA-Befundes war kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden nur Patienten in die Datenbank aufgenommen, bei denen entweder eine postoperative Histologie dokumentiert wurde oder ein Follow-Up von zumindest 12 Monaten vorlag. Die Histologie und das Follow-Up stellten somit die relevanten diagnostischen Endpunkte der Studie dar.

(Für Patienten, die vom 01.07.2016 bis zum 31.12.2016 mittels Tc-99m-MIBI szintigrafiert wurden, stellte die Histologie den einzigen diagnostischen Endpunkt dar aufgrund des kurzen Zeitraumes von unter 12 Monaten zwischen den Zeitpunkten der Tc-99m-MIBI-Bildgebung und der Datenerhebung.)

2.4. Methodische Vorgehensweise zur Selektion des Patientenkollektivs

Aus der Centricity RIS-i 5.0 Datenbank wurden zuerst alle Patienten ausgewählt, die im gewählten Zeitraum eine MIBI-Szintigrafie für die Diagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen oder Schilddrüsenknoten erhalten haben. Das

Patientenkollektiv wurde für den untersuchten Zeitraum (07/2010-12/2016) jährlich gruppiert und mittels Aktenrecherche der Indikation entsprechend in zwei Gruppen aufgeteilt: Nebenschilddrüsen- oder Schilddrüsendiagnostik. Für die Promotionsarbeit wurden ausschließlich Patienten mit der Indikation Schilddrüsenknoten eingeschlossen. Anschließend wurden die Patientendaten gesichtet, d.h. die Bildgebung (MIBI-Szintigrafie in Früh- und Spätaufnahme, Pertechnetat-Szintigrafie, Schilddrüsenultraschall) und die Befunde (z.B. Arztbriefe, Pathologie-Befunde zur Feinnadelpunktion und Operation). Zur Sichtung der Daten wurden neben Centricity RIS-i 5.0 die Programme Cerner Soarian Clinicals 4.01, xServ.4 und insbesondere für die Bildgebung Centricity Universal Viewer 6.0 benutzt. Nach der primären Datenerhebung wurden alle Patienten mit vollständiger Bilddokumentation und definiertem Endpunkt in die Studie aufgenommen. Insgesamt ergab sich folgendes Patientenkollektiv:

Tab. 2: Anzahl der Patienten im Rahmen der Datenerhebung (nach Jahren gruppiert)

Anzahl Patienten mit:	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Summe
Planarer Tc-99m-MIBI-Bildgebung	34	89	115	123	229	276	153	1019
Indikation: Schilddrüsenknoten	12	44	83	88	194	205	68	694
Vollständiger Bilddokumentation	6	37	71	71	173	194	64	616
Zytologischem Befund	2	28	29	38	103	138	27	365
Histologischem Befund	0	5	8	16	31	36	8	104
Dokumentierter Nachsorge (≥12 Mon.)	3	12	16	9	35	25	4	104
Eingeschlossene Patienten	3	17	24	25	66	61	12	208

2.5. Dokumentation der medizinischen Daten

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten erhoben:

Laborwerte:

- TSH und Calcitonin

FNA- und Histologie-Befunde:

- Datum der FNA und Tage nach Tc-99m-MIBI-Szintigrafie
- Bethesda-Kategorie
- Datum der OP und Tage nach Tc-99m-MIBI-Szintigrafie
- Ort der OP
- Einteilung Histologie nach zuvor gewählten Kategorien (s. Kap. 2.11.)
- bei Neoplasien: Tumorgröße
- bei Malignomen: Tumorstadium
- Datum der letzten Nachsorge und Monate nach Tc-99m-MIBI-Szintigrafie
- Einteilung Nachsorge in unauffällig und ggf. abklärungsbedürftig

Sonografische Bildgebung (Neuauswertung):

- Schilddrüsenvolumen
- Anzahl identifizierter Knoten
- Lokalisation, Maße und Volumen des oder der Zielknoten
- funktionelle Darstellung der Zielknoten im Tc-99m-Per technat-Szintigramm
- Vorliegen von sechs zuvor definierten Malignitätskriterien (s. Kap. 2.6.)
- Einteilung von Schilddrüsenknoten in suspekt bzw. unauffällig

Tc-99m-Per technat- und Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Neuauswertung):

- Datum der Tc-99m-Per technat-Szintigrafie und Tage nach Tc-99m-MIBI-Szintigrafie
- Applizierte Aktivität bei den beiden Szintigrafien
- Aufnahmezeitpunkte bei den beiden Szintigrafien (bei Tc-99m-MIBI-Szintigrafie zusätzliche Differenzierung in planare Früh- und Spätaufnahme sowie MIBI-SPECT)
- Kontrastvergleich der Traceraufnahme zwischen der Tc-99m-Per technat- und Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im Zielknoten (Mismatch, kein Mismatch)
- Kontrastvergleich der Traceraufnahme zwischen dem Zielknoten und dem paranodulären Schilddrüsen Gewebe in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (hypointens, isointens, hyperintens)
- Kontrastvergleich der Traceraufnahme zwischen der Früh- und Spätaufnahme im Zielknoten in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Washout, konstante Traceraufnahme, Trapping)

Nach Erfassung der Primärdaten in den Patientenakten wurde mithilfe des Programms Microsoft Excel 2010 eine Patientenliste mit komplett anonymisierten Daten erstellt. Die Patientenliste erhielt alle erhobenen bzw. neu ausgewerteten medizinischen Daten, jedoch keine Stammdaten der jeweiligen Patienten oder sonstige Informationen, die eine Zuordnung der medizinischen Daten mit den entsprechenden Patienten ermöglicht hätten. Insbesondere war der Rückschluss von einer Fallnummer auf die entsprechenden Patienten (Pseudonymisierung) nicht mehr möglich.

Im Folgenden wird die Methodik der einzelnen Schritte von der diagnostischen Kette erläutert. Darüber hinaus wird detailliert erklärt, welche Daten erhoben wurden und insbesondere wie diese ausgewertet wurden. Schließlich werden die Häufigkeiten einzelner dokumentierter Werte vorgestellt und ggf. mithilfe von Häufigkeitstabellen veranschaulicht.

2.6. Ultraschalluntersuchung

Dokumentiert wurden die Knotenanzahl, die Ausmaße der jeweiligen Knoten (Tiefe x Breite x Länge), die sonografischen Malignitätskriterien, die Echostruktur des Schilddrüsengewebes, das Schilddrüsenvolumen und der Lymphknotenstatus. Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) (Dietlein et al. 2014) wurden alle Knoten über 1 cm mittels Tc-99m-Perchnetat szintigrafiert. Zusätzlich wurden auch Knoten unter 1 cm szintigrafiert, falls diese morphologisch suspekt erschienen oder das klinische Gesamtbild ein erhöhtes Risiko für ein malignes Geschehen vermuten ließ. Es wurden Linearschallköpfe mit einer Frequenz von mindestens 7,5 MHz verwendet. Die Untersuchung wurde in reklinierter Kopfhaltung in transversaler und longitudinaler Ebene durchgeführt (GE Logiq™ P6, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A).

Im Rahmen der Dissertation wurden aus dem sonografischen Befund Daten zur Knotenanzahl, den Ausmaßen der jeweiligen Knoten (Tiefe x Breite x Länge) und dem Schilddrüsenvolumen erhoben. Aus den Ausmaßen für die jeweiligen Knoten wurde das Volumen der jeweiligen Knoten unter Annahme eines Rotationsellipsoids errechnet: $\text{Volumen} = 0,5 \times \text{Tiefe} \times \text{Breite} \times \text{Länge}$ (Grünwald und Derwahl 2014, S. 82). Zusätzlich wurden sechs zuvor definierte Malignitätskriterien dokumentiert. Diese wurden jedoch nicht aus dem Befund erhoben, sondern anhand der digital vorhandenen Bilddaten neu ausgewertet. Bei den sechs definierten Malignitätskriterien handelt es sich um: Echoarmut (EA), unscharfe Begrenzung (UB), fehlender Halosaum (fH), Makro-/Mikrokalk (MK), Tiefe>Breite (TB) und Binnenvaskularisation (BV). Schilddrüsenknoten mit mindestens zwei positiven Malignitätskriterien werden als suspekt und damit abklärungsbedürftig erachtet. Ausgewählt wurden die sonografischen Malignitätskriterien in Anlehnung an die Übersichtsarbeit von Pfestroff und Luster (Pfestroff und Luster 2015) sowie an die neue amerikanische Leitlinie der ATA (Haugen et al. 2016).

2.7. Laborwertbestimmung

In der Abteilung für Nuklearmedizin wurde den Patienten durch die medizinischen Fachangestellten Blut abgenommen. Dafür wurden 21-Gauge-Flügelkanülen und Serum-Blutentnahmeröhrchen verwendet. Nach Desinfektion des Hautbereiches, in dem die Kanüle injiziert werden sollte, wurde die Kanüle in die oberflächlichen Venen im Bereich der Ellenbeuge oder des Handgelenks eingestochen. Durch Herausziehen des Stempels konnte mittels des entstehenden Unterdrucks das Blut in den Röhrchen gesammelt werden. Die abgenommenen Blutproben wurden an das Zentrallabor gesendet. Je nach Patienten wurde die Bestimmung folgender Werte angeordnet: TSH, Calcitonin, TRAK, TPO-Ak, Tg. Für den

Fall, dass mehrere TSH- bzw. Calcitonin-Werte vorlagen, wurde der Laborwert mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur MIBI-Untersuchung dokumentiert.

2.8. Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie

Entsprechend der Leitlinien wurden alle sonografisch detektierten Knoten über 1 cm mittels Tc-99m-Per technetat szintigrafiert (Dietlein et al. 2014). In einigen Fällen wie einem sonografisch erhöhtem Malignitätsverdacht oder einer auffälligen Anamnese wurden auch kleinere Knoten szintigrafisch untersucht.

Die planaren Szintigramme wurden in Sitzenlage aufgenommen, meist 10 min nach Applikation von 35-95 MBq Tc-99m-Per technetat. Die Szintigrafie wurde an einer Kleinfeld Gammakamera (Syngula™/Digi 37, Medical Imaging Eletronics, MiE GmbH, Seth, Deutschland) mit einem Low-Energy-Kollimator hoher Auflösung durchgeführt.

Die Knoten wurden in folgende Kategorien ausgewertet: In kalt und damit malignitätsverdächtig, in indifferent bzw. in warm und in heiß. Zudem wurden die applizierte Aktivität sowie der Aufnahmezeitpunkt p.i. dokumentiert (s.o.)

2.9. Feinnadelpunktion

Alle Knoten, die sich in der Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie hypofunktionell darstellten, wurden punktiert. Zusätzlich wurden indifferente bzw. warme Knoten (in Ausnahmefällen auch heiße Knoten) punktiert, wenn diese sonografisch abklärungsbedürftig erschienen bzw. es einen begründeten Verdacht für eine erhöhte Malignitätswahrscheinlichkeit gab (z.B. Malignome in der Vorgeschichte).

Die Feinnadelpunktion erfolgte Ultraschall-gesteuert mithilfe einer 21-Gauge-Kanüle in reklinierter Kopfhaltung. Falls in der Sonografie eine eindeutige Definition des Zielknotens nicht möglich war, wurde der im Tc-99m-Per technetat-Szintigramm auffällige punktiert. Nach Einstich der Hohlneedle wurden die Gewebezellen in einer 20ml-Spritze durch Unterdruck angesaugt und auf einem Objektträger aufgetragen und ausgestrichen. Es erfolgte eine Feuchtfixation in alkoholischer Lösung. In der Regel erfolgte der Einstich während einer Feinnadelpunktion mindestens zweifach.

Anschließend wurde das Material in das Institut für Pathologie am UKE eingeschickt. In der Pathologie wurde das Material zytologisch untersucht. Jeder Befund wurde vom pathologischen Institut nach der international empfohlenen Bethesda-Klassifikation (Bongiovanni et al. 2012) wie folgt eingeteilt: nicht diagnostisch (Bethesda 1), benigne (Bethesda 2), Atypien unklarer Signifikanz (Bethesda 3), (Verdacht auf) follikuläre Neoplasie

(Bethesda 4), Verdacht auf Malignität (Bethesda 5), maligne (Bethesda 6). Fehlende Klassifikationen wurden anhand des Befundtextes nachträglich erhoben.

Insgesamt lag bei 57,2% (186 von 325) der eingeschlossenen Knoten ein FNP-Befund vor. Bei Schilddrüsenknoten mit FNP-Befund lag in 13,4 % (25 von 186) der Fälle eine zweifache, in 0,5 % (1 von 186) eine dreifache Punktion desselben Knotens vor. Lagen mehrere FNP-Befunde vor, so war das Resultat der Zytologie stets gleich bzw. ein Teil der Punktionen war nicht-diagnostisch und der andere Teil wurde in eine bestimmte Bethesda-Kategorie eingeteilt. In letzterem Fall wurde die FNP entsprechend der diagnostischen Kategorie (Bethesda 2-6) gewertet. Kein einziger der mehrfach punktierten Knoten hatte FNP-Befunde, die sich widersprechen würden (z.B. ein malignes und benignes Ergebnis).

2.10. Tc-99m-MIBI-Szintigrafie

Bei Schilddrüsenknoten, deren Dignität nach Anwendung der diagnostischen Kette unklar blieb, wurde eine Tc-99m-MIBI-Szintigrafie durchgeführt. Es wurden ein oder mehrere Zielknoten definiert.

Die planaren und SPECT-Szintigramme wurden in Rückenlage aufgenommen, 10 min und ca. 120 min nach Applikation von 356-810 MBq Tc-99m-MIBI. Somit wurden für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie eine Früh- und Spätaufnahme erstellt (2-Phasen-Szintigrafie). Die Szintigrafie wurde mit einer Zweikopf-Gammakamera (E.CAM™ variable angle oder Symbia™ T, Siemens Medical Systems, Inc., Hoffman Estates, IL, U.S.A.) mit einem Low-Energy-Kollimator hoher Auflösung durchgeführt.

Die Auswertung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie erfolgte unabhängig durch eine nuklearmedizinische Assistenzärztin sowie durch mich als medizinischen Doktoranden. Bei fehlender Übereinstimmung wurde unter Mitwirkung einer erfahrenen nuklearmedizinischen Fachärztin ein gemeinsamer Konsens erzielt.

Die Tc-99m-MIBI-Tracerakkumulation im Knoten wurde separat verglichen mit dem Pertechnetat-Szintigramm, dem paranodulären Gewebe und die Spätaufnahme mit der Frühaufnahme. Eine erhöhte Tc-99m-MIBI-Tracerakkumulation im Knoten wurde als malignitätsverdächtig bewertet. Im Folgenden werden die acht verschiedenen visuellen Auswertemethoden detailliert aufgelistet:

1.) Mismatch-Methode

M1: MIBI-Uptake (Frühaufnahme) > TcO4-Uptake gilt als positiv

M2: MIBI-Uptake (Spätaufnahme) > TcO4-Uptake gilt als positiv

2.) Nodulär-paranoduläre Methode

N1a: MIBI-Uptake im Knoten \geq MIBI-Uptake im umliegend. Gewebe (früh) gilt als positiv

N1b: MIBI-Uptake im Knoten > MIBI-Uptake im umlieg. Gewebe (früh) gilt als positiv

N2a: MIBI-Uptake im Knoten \geq MIBI-Uptake im umlieg. Gewebe (spät) gilt als positiv

N2b: MIBI-Uptake im Knoten > MIBI-Uptake im umlieg. Gewebe (spät) gilt als positiv

3.) Trapping-Methode

T1: MIBI-Uptake (Spätaufnahme) \geq MIBI-Uptake (Frühaufnahme) gilt als positiv

T2: MIBI-Uptake (Spätaufnahme) > MIBI-Uptake (Frühaufnahme) gilt als positiv

2.11. Histologie

Alle Patienten mit einer OP-Indikation, die einer OP zugestimmt haben, wurden hemi- bzw. total thyreoidektomiert. Ein positiver MIBI-Befund im Falle eines Mismatch-Befundes, eines hyperintensiven Knotens oder eines Trapping-Befundes stellte eine OP-Indikation dar. In einigen Fällen wurde eine alleinige Traceranreicherung in der Frühaufnahme als Indikation für eine Operation gewertet. Weitere OP-Indikationen stellten ein positiver FNP-Befund (Bethesda-Kategorie 3-6), ein in der Nachsorge stark größenprogredienter oder sonografisch auffälliger Knoten oder der Wunsch des Patienten dar. Die Wahl des OP-Verfahrens war abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie dem Alter des Patienten, dem Malignitätsverdacht, der thyreoten Stoffwechsellage, den Begleiterkrankungen und den Präferenzen der Chirurgen sowie des Patienten. Im Falle einer Entscheidung für eine Hemithyreoidektomie wurde bei einem Carcinom zweizeitig die Schilddrüse entfernt (Ausnahme: mikropapilläres Carcinom).

Für die histologische Diagnosesicherung wurde während der OP eine Gewebeprobe entnommen und zur Schnellschnittuntersuchung in das Institut für Pathologie eingeschickt. Anschließend wurde das Gewebe in Paraffin eingebettet und makroskopisch sowie mikroskopisch mittels einer Hämatoxylin-Färbung untersucht. Der histologische Befund wurde dem jeweiligen, sonografisch abgrenzbaren Knoten zugeordnet sowie nach den folgenden Merkmalen kategorisiert:

- Kolloidknoten (Kategorie 1), chronische-lymphozytäre Thyreoiditis (2), subakute Thyreoiditis (3), klassisches follikuläres Adenom (4), HC-Adenom (5), follikuläres Carcinom (6), papilläres Carcinom (7), medulläres Carcinom (8), anaplastisches Carcinom (9), Malignom anderen Ursprungs (10), sonstige Histologie (11)

Die histologischen Befunde wurden abschließend als benigne (Kat. 1-5) und maligne (Kat. 6-10) klassifiziert.

Tab. 3: Häufigkeitstabelle mit den in die Studie inkludierten OP-Zentren

Krankenhaus	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	89	86,4%
Schön Klinik Eilbek	13	12,6%
Krankenhaus Reinbek	1	1,0%
Gesamt	103	100,0%

Die meisten der im operierten Patientenkollektiv eingeschlossenen Patienten wurde in der Klinik für Visceral- und Allgemein Chirurgie des UKE operiert (89/103, 86,4%), ein Teil der Patienten in der Schön Klinik Eilbek (13/103, 12,6%), ein Patient im Krankenhaus Reinbek (1,0%) und bei einem Patienten war dies nicht eruierbar (s. Tab. 3).

2.12. Nachsorge

Die Nachsorge stellte neben der Histologie einen weichen diagnostischen Endpunkt dar. Im Rahmen der Forschungsarbeit wurde die Nachsorge in einen abklärungsbedürftigen bzw. unauffälligen Befund eingeteilt.

Die Nachsorge in Form von Anamnese, Laborwertmessungen, sonografischen Verlaufskontrollen, ggf. einer Tc-99m-Perchnet-Szintigrafie und ggf. einer weiteren Feinnadelpunktion wurde bei allen Patienten regelmäßig durchgeführt, bei denen der Malignitätsverdacht für eine Schilddrüsenknoten so gering war, dass eine Operation nicht gerechtfertigt wäre. Das Ziel der Nachsorge war es, die Schilddrüsenknoten zu identifizieren, die trotz einer anfänglich geringen Malignitätswahrscheinlichkeit ein erhöhtes Risiko für ein Malignom beherbergten. War ein Schilddrüsenknoten stark größenprogredient oder wurde sonografisch auffällig, wurde er biopsiert. Falls die Biopsie benigne war, galt dieser Knoten als unauffällig. Zeigte die Biopsie ein anderes Ergebnis bzw. konnte der Knoten nicht biopsiert werden (z.B. bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulantien oder einer schwer zugänglichen dorsalen Lage), galt dieser Knoten als abklärungsbedürftig. Folglich wurde dem Patienten eine Operation empfohlen.

In der Regel fand die Nachsorge alle 12 Monate statt, bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Malignitätsrisiko 6 Monate nach der letzten Kontrolle.

2.13. Statistische Methoden

Sämtliche erhobenen Daten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.

Bei kontinuierlichen Variablen wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima, Mediane und Quartile bestimmt. Zudem wurden die stetigen Variablen zugunsten einer größeren Übersichtlichkeit in medizinisch sinnvolle Klassen eingeteilt. Anschließend wurde mittels induktiver statistischer Methoden ein möglicher Zusammenhang zwischen den

betreffenden Variablen, z.B. TSH-Wert, und dem diagnostischen Endpunkt getestet. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-Test verwendet zwischen den Gruppen maligne vs. benigne, ggf. auch zwischen maligne vs. suspekt und maligne vs. unauffällig. Der Mann-Whitney-Test bot den Vorteil, dass keine Voraussetzungen an eine (approximierte) Normalverteilung erfüllt werden mussten, die bei der geringen malignen Fallzahl von n=12 Patienten nur schwer hätten erfüllt werden können.

Für ordinal- und nominalskalierte Variablen, darunter die Resultate der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie, wurde eine Häufigkeitstabelle erstellt. Zudem wurden Kreuztabellen in Abhängigkeit der diagnostischen Endpunkte maligne Histologie, benigne Histologie, suspekta Nachsorge und unauffällige Nachsorge erstellt. Die statistische Signifikanz wurde unter Zuhilfenahme des exakten Tests nach Fischer überprüft.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ festgesetzt. Damit galten alle Zusammenhänge mit $p\leq 0.05$ als statistisch signifikant und führten zur Ablehnung der Nullhypothese. Zusammenhänge mit $p>0.05$ galten als statistisch nicht signifikant; in diesem Fall wurde die Nullhypothese beibehalten.

Die statistische Auswertung fand getrennt für die knotenzentrierte und patientenzentrierte Analyse statt.

Das zentrale Ziel der Forschungsarbeit war es, die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie zu testen in Anbetracht der unterschiedlichen Auswertemethoden. Dafür wurden die diagnostischen Parameter Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Genauigkeit bestimmt. Dabei wurden Sensitivität (SE) und Spezifität (SP) wie folgt bestimmt:

$$SE = TPR = TP / (TP + FN)$$

$$SP = TNR = TN / (TN + FP)$$

mit TPR=Richtig-Positiv-Rate, TNR=Richtig-Negativ-Rate, TP=Anzahl Richtig-Positiver, FN=Anzahl Falsch-Negativer, TN= Anzahl Richtig-Negativer, FP= Anzahl Falsch-Positiver (Metz 1978). Ein (hoch-) sensitiver Test ermöglichte es eine Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, ein (hoch-) spezifischer Test eine Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit zu bestätigen.

Für die Durchführung der statistischen Auswertung wurden die Softwares SPSS 22 für Windows 7 (bzw. SPSS 24 für Windows 10) (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) und XL STAT BioMed (Excel) für Windows 10 angewendet. Dabei wurden beinahe alle Berechnungen mittels SPSS durchgeführt. Ausgenommen davon war die Erstellung von Vierfeldertafeln zur Berechnung diagnostischer Parameter wie Sensitivität und Spezifität. Diese wurden mithilfe von XL STAT BioMed berechnet.

3. Ergebnisse

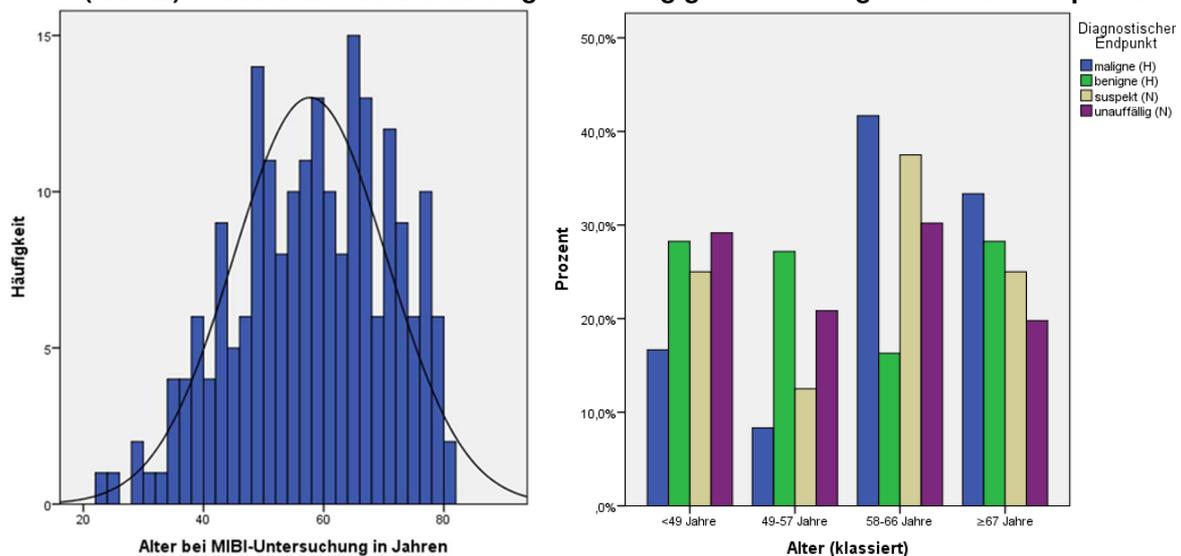
3.1. Deskription des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 208 Patienten in die Studie einbezogen mit einer im UKE durchgeführter Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Einschlusskriterium waren eine verfügbare postoperative Histologie bzw. eine dokumentierte Nachsorge von mindestens 12 Monaten sowie eine vollständige Bildgebung.

104 Patienten konnten eine postoperative Histologie aufweisen, bei zusätzlichen 104 Patienten wurde eine Nachsorge von mindestens 12 Monaten dokumentiert.

3.2. Patientenalter und Geschlecht

Abb. 3 (links): Altersverteilung beim gesamten untersuchten Patientenkollektiv
Abb. 4 (rechts): Klassierte Altersverteilung in Abhängigkeit vom diagnostischen Endpunkt



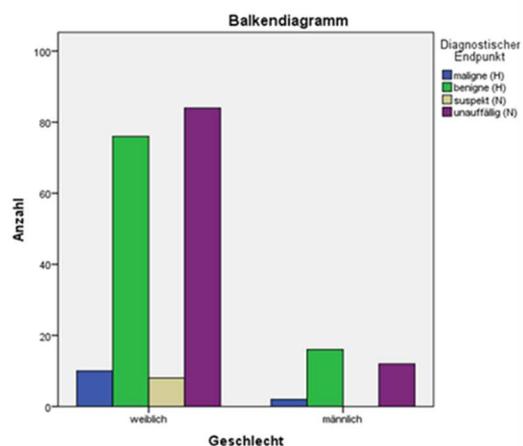
Die 208 im gesamten Kollektiv eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 57,7 Jahre ($\pm 12,8$ Jahre) alt (Median: 58 Jahre). Für die vier diagnostischen Endpunkte maligne Histologie, benigne Histologie, suspekter Nachsorge und unauffälliger Nachsorge ergab sich ein Durchschnittsalter von jeweils 63,9 Jahren, 56,8 Jahren, 57,9 Jahren und 57,9 Jahren. Es ergab sich folgende Altersstreuung innerhalb des Patientenkollektivs: Der jüngste Patient war 23 Jahre alt, der älteste Patient war 81 Jahre alt. Es ergab sich eine annähernde Normalverteilung bezüglich des Patientenalters mit 99 von 208 Patienten (47,6%) zwischen dem 49. und dem 66. Lebensjahr (s. Abb. 3).

In Abb. 4 wurden die Patienten in folgende Alterskategorien eingeteilt: 58 von 208 Patienten (27,9%) waren zwischen 23 und 48 Jahre, 47 von 208 Patienten (22,6%) zwischen 49 und 57 Jahre, 52 von 208 Patienten (25,0%) zwischen 58 und 66 Jahre und 51 von 208

Patienten (24,5%) zwischen 67 und 81 Jahre alt. Im operierten Patientenkollektiv wiesen 2 von 28 Patienten (7,1%) ein Schilddrüsenmalignom auf in der Alterskategorie unter 49 Jahre, 1 von 26 Patienten (3,8%) in der Kategorie zwischen 49 und 57 Jahre, 5 von 20 Patienten (25,0%) in der Kategorie zwischen 58 und 66 Jahre und 4 von 30 Patienten (13,3%) in der Kategorie über 66 Jahre (s. Abb. 4)

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten maligner Fälle ($p=0.104$, Mann-Whitney-Test). Das Patientenalter hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die Dignität von Schilddrüsenknoten.

Tab. 4 (links): Anzahl Patienten mit jeweiligem diagnostischem Endpunkt und Geschlecht
Abb. 5 (rechts): Verteilung Geschlecht in Abhängigkeit vom diagnostischen Endpunkt



Diagnostischer Endpunkt	Geschlecht	
	weiblich	männlich
maligne Histologie	10	2
benigne Histologie	76	16
suspekte Nachsorge	8	0
unauffällige Nachsorge	84	12
Gesamt	178	30

178 von 208 Patienten (85,6%) im untersuchten Kollektiv waren weiblich. Im operierten Patientenkollektiv hatten 10 von 86 Frauen (11,6%) und 2 von 18 Männern (11,1%) einen malignen histologischen Befund. Im Nachsorgekollektiv hatten 8 von 92 Frauen (8,7%) und keiner von 12 Männern (0,0%) eine abklärungsbedürftige Nachsorge (s. Abb. 5, Tab. 4). Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem für das Geschlecht relativen Malignitätsrisiko ($p=1.000$, Fisher-Test).

3.3. Deskription der Histologie und der Nachsorge

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung histologischer Diagnosen im operierten Patientenkollektiv

Histologische Diagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Relativer Anteil je nach Dignität	Relativer Anteil je nach Ätiologie
Kolloidknoten	63	60,6%	88,4% (benigne)	67,3% (degenerativ-entzündlich)
chr.-lymphoz. Thyreoiditis	5	4,8%		
Thyreoiditis de Quervain	2	1,9%		
follikuläres Adenom	20	19,2%		
Hürthle-Zell-Adenom	2	1,9%		
follikuläres Carcinom	1	1,0%	11,6% (maligne)	32,7% (neoplastisch)
papilläres Carcinom	10	9,6%		
Lymphom	1	1,0%		
Gesamt	104	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 6: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der histologischen Kategorie (patientenbasiert)

Histologische Diagnose	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme): M1	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme): M2	MIBI nodulär > MIBI paranod. (spät): N2b	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh): T1
Kolloidknoten	36/63 (57%)	26/63 (41%)	19/63 (30%)	31/63 (49%)
chr.-lymphoz. Thyreoiditis	3/5 (60%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	5/5 (100%)
Thyreoiditis de Quervain	1/2 (50%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
follikuläres Adenom	19/20 (95%)	14/20 (70%)	12/20 (60%)	15/20 (75%)
Hürthle-Zell-Adenom	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
follikuläres Carcinom	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
papilläres Carcinom	7/10 (70%)	6/10 (60%)	7/10 (70%)	9/10 (90%)
Lymphom	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Insgesamt	70/104 (67%)	53/104 (51%)	44/104 (42%)	64/104 (62%)

63 von 104 Patienten (60,6%) zeigten in der postoperativen Histologie kolloidale Knoten, 5 Patienten (4,8%) eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis sowie 2 Patienten (1,9%) eine Thyreoiditis de Quervain. Somit litten 70 von 104 Patienten (67,3%) an einer degenerativ-entzündlichen Schilddrüsenerkrankung.

Von den Patienten mit postoperativ benignen neoplastischen Knoten hatten 20 Patienten (19,2%) ein follikuläres Adenom und 2 Patienten (1,9%) ein Hürthle-Zell-Adenom. Unter den Patienten mit malignen Schilddrüsenläsionen befanden sich 10 Patienten (9,6%) mit einem papillären Carcinom, 1 Patient mit einem follikulären Carcinom (1,0%) und ein weiterer Patient mit einem Lymphom (1,0%). Medulläre oder anaplastische Schilddrüsenkarzinome waren in unserem Kollektiv nicht existent.

Insgesamt wiesen 34 von 104 Patienten (32,7%) eine neoplastische Schilddrüsenerkrankung auf; die Malignomprävalenz betrug 11,6% (s. Tab. 5).

Schilddrüsenknoten mit dem postoperativen Befund einer degenerativ-entzündlichen Erkrankung, wozu Kolloidknoten, eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis und eine Thyreoiditis de Quervain gehören, zeigten sich methodenabhängig in 24-40 von 70 Fällen (34%-57%) Tc-99m-MIBI-szintigrafisch positiv. Bei einem klassischen follikulären Adenom oder einem Hürthle-Zell-Adenom betrug die methodenabhängige Tc-99m-MIBI-Positiv-Rate 14-21 von 22, entsprechend 64%-95%. Somit war die Wahrscheinlichkeit für einen positiven

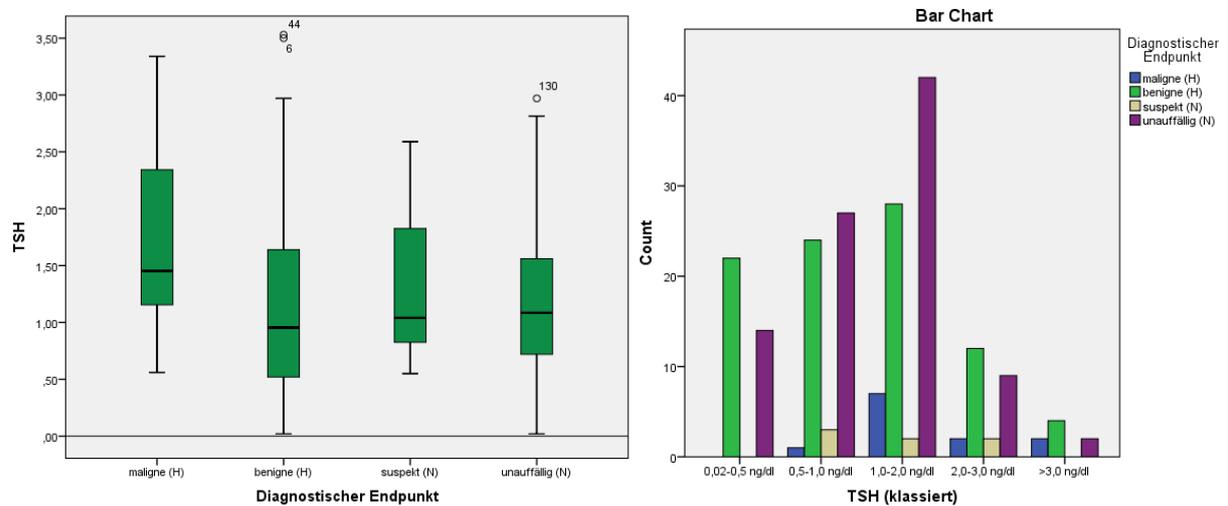
MIBI-Befund bei Adenomen 1,5-1,9-fach höher als bei degenerativ-entzündlichen Erkrankungen. Bei einem Schilddrüsenmalignom betrug die methodenabhängige Tc-99m-MIBI-Positiv-Rate 8-11 von 12, entsprechend 67%-92% (s. Tab. 6).

Im Nachsorge-Kollektiv hatten 96 von 104 Patienten (92,3%) eine unauffällige Nachsorge, 8 Patienten (7,7 %) wiesen eine suspekta Nachsorge auf (zur Definition einer suspekten Nachsorge s. Kap. 2.12).

3.4. Laborparameter: TSH-Spiegel

Abb. 6 (links): Boxplot mit TSH-Level je nach diagnostischem Endpunkt

Abb. 7 (rechts): Balkendiagramm mit klassierter TSH-Level-Verteilung in Abhängigkeit vom diagnostischen Endpunkt



Tab. 7: Häufigkeitsverteilung klassierter TSH-Werte je nach diagnostischem Endpunkt

TSH [mU/l]	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekta Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
0,02-0,5	0	22	0	14	36
0,5-1,0	1	24	3	27	55
1,0-2,0	7	28	2	42	79
2,0-3,0	2	12	2	9	25
>3,0	2	4	0	2	8
nicht dokumentiert	0	2	1	2	5
Summe	12	92	8	96	208

Bei 203 von 208 Patienten (97,6%) konnte der präoperative TSH-Wert erhoben werden. Der TSH betrug im Mittel $1,24 \text{ mU/l} \pm 0,96 \text{ mU/l}$ (Median: $1,08 \text{ mU/l}$). Der höchste erhobene Wert betrug $7,14 \text{ mU/l}$ und der geringste Wert $0,02 \text{ mU/l}$ (Detektionsschwelle im UKE). Die TSH-Laborwerte zeigten eine leicht rechtsschiefe Verteilung; 104 von 208 Patienten (50,0%) wiesen einen TSH-Wert zwischen $0,61 \text{ mU/l}$ und $1,63 \text{ mU/l}$ auf.

Der mittlere TSH-Wert betrug $1,76 \text{ mU/l}$ in der malignen Gruppe, $1,19 \text{ mU/l}$ in der benignen Gruppe, $1,35 \text{ mU/l}$ in der Gruppe mit suspekter Nachsorge und $1,21 \text{ mU/l}$ in der Gruppe mit unauffälliger Nachsorge (s. Abb. 6 und 7). Einen TSH-Wert unter $1,0 \text{ mU/l}$ hatten 1 von 12

Patienten (8,3%) im histologisch malignen Kollektiv, 46 von 92 Patienten (50,0%) im histologisch benignen Kollektiv, 3 von 8 Patienten (37,5%) mit suspekter Nachsorge und 41 von 96 Patienten (42,7%) mit unauffälliger Nachsorge. Im operierten Patientenkollektiv hatten 0 von 22 Patienten (0,0%) mit einem TSH < 0,5 mU/l eine maligne Diagnose, im Nachsorgekollektiv hatten 0 von 14 Patienten (0,0%) eine suspekte Nachsorge (s. Tab. 7).

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den TSH-Werten im malignen Kollektiv, verglichen mit den TSH-Laborwerten im benignen Kollektiv ($p=0.019$, Mann-Whitney-Test) und verglichen mit den TSH-Werten im unauffälligen Kollektiv ($p=0.021$, Mann-Whitney-Test).

Höhere TSH-Werte hingen somit signifikant häufiger mit Schilddrüsenmalignität zusammen.

Es konnten im Rahmen der statistischen Auswertung keine erhöhten Calcitonin-Spiegel im malignen Kollektiv detektiert werden ($p=0.406$, Mann-Whitney-Test).

3.5. Knotenanzahl und Knotendurchmesser in der Sonografie

Tab. 8: Abhängigkeit des diagnostischen Endpunktes von der Knotenanzahl (patientenbasiert)

Knotenanzahl	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
1	3	20	1	28	52
2	1	21	3	16	41
3	2	19	0	19	40
4 – 8	5	22	4	31	62
nicht dokumentiert	1	10	0	2	13
Summe	12	92	8	96	208

Tab. 9: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Anzahl der Knoten (patientenbasiert)

Anzahl Schilddrüsenknoten	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme): M1	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme): M2	MIBI nodulär > MIBI paranod. (spät): N2b	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh): T1
1	24/52 (46%)	11/52 (21%)	10/52 (20%)	25/52 (49%)
2	17/41 (41%)	12/41 (29%)	9/41 (22%)	21/41 (51%)
3	20/40 (50%)	16/40 (40%)	11/40 (28%)	23/40 (58%)
4 - 8	25/62 (40%)	15/62 (24%)	15/62 (24%)	25/62 (40%)
nicht dokumentiert	6/13 (46%)	5/13 (38%)	4/13 (31%)	8/13 (62%)
Insgesamt	92/208 (44%)	59/208 (28%)	49/208 (24%)	102/208 (49%)

52 Patienten (25%) wiesen eine uninoduläre Thyreoidea/Struma auf, bei 143 Patienten (69%) lag eine multinoduläre Thyreoidea/Struma vor (s. Tab. 8). Die durchschnittliche Knotenanzahl betrug 2,8 ($\pm 1,7$), wobei der Patient mit der maximalen Knotenanzahl 8 Knoten aufwies. Für die vier diagnostischen Endpunktgruppen maligne Histologie, benigne Histologie, suspekter Nachsorge und unauffälliger Nachsorge betrug die durchschnittliche Knotenanzahl jeweils 3,2, 2,8, 3,0 und 2,8. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Knoten zwischen malignen und benignen Knoten ($p=0.470$, Mann-Whitney-Test).

Patienten mit solitären Schilddrüsen wiesen methodenabhängig in 10-25 von 52 Fällen (20%-49%) einen positiven Tc-99m-MIBI-Befund auf. Patienten mit mindestens zwei Schilddrüsenknoten hatten in 35-69 Fällen (25%-48%) einen Tc-99m-MIBI-szintigrafisch positiven Befund (s. Tab. 9).

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Knotenanzahl und der Tc-99m-MIBI-Positivität für die vier untersuchten Methoden M1, M2, N2b und T1 ($p > 0.05$, Mann-Whitney-Test).

Die Anzahl der Schilddrüsenknoten eines Patienten hatte somit keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Tc-99m-MIBI-Befund.

Tab. 10: Abhängigkeit des diagnostischen Endpunktes vom Knotendurchmesser (knotenbasiert)

Knotendurchmesser	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
< 1,0 cm	0	5	0	11	16
1,0 cm – 1,5 cm	4	28	6	64	102
1,5 cm – 2,0 cm	2	36	0	35	73
2,0 cm – 4,0 cm	3	49	5	31	88
> 4,0 cm	2	13	1	1	17
nicht dokumentiert	1	19	0	10	30
Summe	12	150	12	152	326

Tab. 11: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Knotengröße (knotenbasiert)

Knotengröße	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme): M1	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme): M2	MIBI nodulär > MIBI paranod. (spät): N2b	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh): T1
< 1,0 cm	2/16 (13%)	2/16 (13%)	2/16 (13%)	6/16 (38%)
1,0 cm - 1,5 cm	24/102 (24%)	15/102 (15%)	10/102 (10%)	42/102 (41%)
1,5 cm - 2,0 cm	19/73 (26%)	9/73 (12%)	11/73 (15%)	31/73 (42%)
2,0 cm – 4,0 cm	46/88 (52%)	29/88 (33%)	18/88 (21%)	41/88 (47%)
≥ 4,0 cm	12/17 (71%)	10/17 (59%)	10/17 (59%)	10/17 (59%)
nicht dokumentiert	13/30 (43%)	13/30 (43%)	9/30 (30%)	18/30 (60%)
Insgesamt	116/326 (36%)	78/326 (24%)	60/326 (18%)	148/326 (45%)

16 der 326 Schilddrüsenknoten (4,9%) waren kleiner als 1 cm, 17 Knoten (5,2%) waren größer als 4 cm. 263 Schilddrüsenknoten hatten einen Durchmesser von 1,0 cm bis 4,0 cm (s. Tab. 10). Die durchschnittliche Knotengröße betrug 19,9 mm ($\pm 9,9$ mm), wobei der kleinste Knoten mit 6,6 mm und der größte Knoten mit 70,0 mm vermessen wurde. Für die vier diagnostischen Endpunktgruppen maligne Histologie, benigne Histologie, suspekter Nachsorge und unauffälliger Nachsorge betragen die Knotendurchmesser jeweils 24,8 mm, 22,8 mm, 19,6 mm und 16,9 mm. Mittels der Knotengröße ließen sich maligne von benignen Knoten nicht unterscheiden ($p = 0.902$, t-Test).

Die MIBI-Positiv-Raten betragen methodenabhängig für Knoten < 1 cm 13% (2 von 16 Knoten positiv), für Knoten zwischen 1 cm - 4 cm 14,8%-33,8% (39-89 von 263 positiv) und für Knoten > 4 cm 59%-71% (10-12 von 17 Knoten positiv) für die Methoden M1, M2 und N2b. Bei Anwendung der Methode T1 zeigten sich 6 von 16 Knoten < 1 cm (38%), 114 von

263 Knoten zwischen 1 und 4 cm (43%) und 10 von 17 Knoten > 4 cm (59%) positiv in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (s. Tab. 11).

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Knotengröße bei Anwendung der Mismatch-Methoden M1 und M2 sowie der nodulär-paranodulären Methode N2b ($p=0.000$, t-Test), nicht jedoch bei Anwendung der Trapping-Methode T1 ($p=0.194$, t-Test).

Größere Knoten führten somit signifikant häufiger zu einem positiven Tc-99m-MIBI-Befund in den Mismatch-Methoden und der nodulär-paranodulären Methode.

3.6. Sonographische Malignitätscharakteristika

Tab. 12: Abhängigkeit des diagnostischen Endpunktes von den einzelnen sonographischen Malignitätszeichen (knotenbasiert)

Sonographisches Malignitätszeichen	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
Echoarmut	9/12 (75%)	52/150 (35%)	2/12 (17%)	48/152 (32%)	111/326 (34%)
Unschärfe Begrenzung	3/12 (25%)	25/150 (17%)	3/12 (25%)	32/152 (21%)	63/326 (19%)
Fehlender Halosaum	1/12 (8%)	24/150 (16%)	5/12 (42%)	43/152 (28%)	73/326 (22%)
Mikro-/Makrokalk	2/12 (17%)	13/150 (9%)	2/12 (17%)	10/152 (7%)	27/326 (8%)
Tiefe > Breite	1/12 (8%)	13/150 (9%)	2/12 (17%)	14/152 (9%)	30/326 (9%)
Binnenvaskularisation	6/12 (50%)	24/150 (16%)	2/12 (17%)	21/152 (14%)	53/326 (16%)
nicht dokumentiert	2/12 (17%)	21/150 (14%)	0/12 (0%)	9/152 (6%)	31/326 (10%)

111 von 326 Schilddrüsenknoten (34%) zeigten sich sonografisch echoarm, 73 Knoten (22%) ein fehlendes Halo, 63 Knoten (19%) waren unscharf begrenzt, 53 Knoten (16%) hatten eine verstärkte Binnenvaskularisation, 30 Knoten (9%) eine Konfiguration mit größerer Tiefe als Breite und 27 Knoten (8%) wiesen Mikro- oder Makrokalk auf. Unter den malignen Knoten fanden sich 9 von 12 echoarme Knoten (75%) und 6 von 12 binnenvaskularisierte Knoten (50%). Unter den benignen Knoten fanden sich 52 von 150 echoarme Knoten (35%) und 24 von 150 Knoten binnenvaskularisierte Knoten (16%) (s. Tab. 12)

Es ergaben sich folgende Sensitivitäten, Spezifitäten, PPV und NPV für folgende Malignitätszeichen: Für die Echoarmut: 81,8%, 59,7%, 14,8% und 97,5%. Für die unscharfe Begrenzung: 27,3%, 80,6%, 10,7% und 92,9%. Für den fehlenden Halosaum: 9,1%, 81,4%, 4,0% und 91,3%. Für Mikro- und Makrokalk: 18,2%, 89,9%, 13,3% und 92,8%. Für Tiefe > Breite: 9,1%, 89,9%, 7,1% und 92,1%. Für Binnenvaskularisation: 54,5%, 81,4%, 20,0% und 95,5%. Das sonografische Malignitätszeichen mit dem höchsten PPV und NPV stellten somit jeweils die Binnenvaskularisation und Echoarmut dar.

Ausschließlich mit den sonografischen Malignitätszeichen Echoarmut ($p=0.010$, Fisher-Test) und Binnenvaskularisation ($p=0.013$, Fisher-Test) ließen sich maligne von benignen Läsionen differenzieren.

Tab. 13: Abhängigkeit des diagnostischen Endpunktes von der Anzahl sonographischer Malignitätszeichen (knotenbasiert)

Anzahl sonographischer Malignitätszeichen	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
0	0	42	3	40	85
1	3	43	4	54	104
2	4	28	3	34	69
3	1	13	2	14	30
4	2	2	0	1	5
5	0	1	0	0	1
nicht dokumentiert	2	21	0	9	32
Summe	12	150	12	152	326

Tab. 14: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Anzahl sonographischer Malignitätszeichen (knotenbasiert)

Anzahl Malignitätszeichen	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme)	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme)	MIBI nodulär > MIBI paranodulär (spät)	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh)
0	36/85 (42%)	20/85 (24%)	13/85 (15%)	35/85 (41%)
1	35/104 (34%)	23/104 (22%)	15/104 (14%)	49/104 (47%)
2	19/69 (28%)	14/69 (20%)	14/69 (20%)	31/69 (45%)
3	11/30 (37%)	6/30 (20%)	7/30 (23%)	13/30 (43%)
4	4/5 (80%)	4/5 (80%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)
5	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
nicht dokumentiert	11/32 (34%)	11/32 (34%)	8/32 (25%)	17/32 (53%)
Insgesamt	116/326 (36%)	78/326 (24%)	60/326 (18%)	148/326 (45%)

85 von 326 Schilddrüsenknoten (26,1%) zeigten sich sonografisch frei von Malignitätszeichen, 104 Knoten (31,9%) wiesen ein sonografisches Malignitätskriterium auf, bei 105 Knoten (32,2%) fanden sich zwei bis maximal fünf Malignitätszeichen. Unter den malignen Knoten fand sich kein Knoten von 12, der frei von sonografischen Malignitätscharakteristika war (0,0%), 3 von 12 Knoten (25,0%) wiesen ein Malignitätskriterium auf und 6 von 12 Knoten (50,0%) zwei bis fünf Malignitätskriterien. Unter den benignen Knoten fanden sich 42 von 150 Knoten (28,0%) ohne Malignitätszeichen, 43 von 150 Knoten (28,7%) mit einem Malignitätskriterium und 44 von 150 Knoten (29,3%) mit zwei bis fünf Malignitätskriterien (s. Tab. 13).

Wurde das Vorhandensein von mindestens zwei sonografischen Malignitätskriterien als positiv gewertet, fanden sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 63,6%, 65,9%, 13,7% und 95,5%. Bei Wertung von bereits einem vorliegenden Malignitätszeichen als positiv, ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100,0%, 32,6%, 10,3% und 100,0%. Ausschließlich bei Wertung von bereits einem Malignitätszeichen als positiv, konnten maligne von benignen Knoten unterschieden werden (p=0.032, Fisher-Test).

Schilddrüsenknoten ohne Malignitätszeichen zeigten sich methodenabhängig in 13-36 von 85 Fällen (15%-42%) Tc-99m-MIBI-szintigrafisch positiv. Bei Vorhandensein eines Malignitätszeichens betrug die methodenabhängige Tc-99m-MIBI-Positiv-Rate 15-49 von 104, entsprechend 14%-47%, bei zwei bis fünf Malignitätskriterien 24-47 von 105, entsprechend 22,9%-44,8% (s. Tab. 14).

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl Malignitätszeichen und der MIBI-Positivität in den vier untersuchten Verfahren M1, M2, N2b und T1 ($p > 0.05$, Mann-Whitney-Test).

Die Anzahl der Malignitätszeichen hatte somit keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein positives MIBI-Ergebnis.

3.7. Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie

Tab. 15: Abhängigkeit des diagnostischen Endpunktes von der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie (patientenbasiert)

Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
Kalt	12	73	7	62	154
Indifferent bis warm	0	17	0	0	17
Heiß	0	1	0	0	1
unter szintigr. Nachweisgrenze	0	1	1	34	36
Summe	12	92	8	96	208

In der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie zeigte sich bei 154 Patienten (74,0%) mindestens ein kalter Schilddrüsenknoten, bei 17 Patienten (8,2%) ausschließlich indifferente oder warme Knoten und bei 1 Patienten (0,5%) war der Zielknoten heiß. Bei 36 Patienten (17,3%) erreichte der Zielknoten mit einer Größe von unter 1 cm nicht die szintigrafische Nachweisgrenze: Eine Auswertung der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie wurde bei diesen Patienten im Rahmen dieser Forschungsarbeit nicht vorgenommen.

Im operierten Patientenkollektiv waren alle 12 postoperativ malignen Knoten (100 %) szintigrafisch kalt, während die 18 indifferenten, warmen und heißen Knoten allesamt postoperativ benigne waren (100 %) (s. Tab. 15). Für die Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie ergab sich eine Sensitivität, Spezifität, NPV sowie PPV von jeweils 100,0 %, 19,8 %, 100,0 % und 14,1 %. Es fand sich ein tendenzieller, wenn auch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie und Malignität ($p = 0.09$, Fisher-Test),

Tab. 16: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie (patientenbasiert)

Ergebnis der Tc-99m-Perthchnetat-Szintigrafie	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme): M1	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme): M2	MIBI nodulär > MIBI paranod. (spät): N2b	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh): T1
kalt	79/154 (51%)	52/154 (34%)	38/154 (25%)	84/154 (55%)
Indifferent/warm	8/17 (47%)	6/17 (35%)	7/17 (41%)	7/17 (41%)
heiß	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)
unter sz. Nachweisgr. (1cm)	5/34 (15%)	1/34 (3%)	2/34 (6%)	10/34 (29%)
digitale Bilder fehlend	0/2 (0%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Insgesamt	92/208 (44%)	59/208 (28%)	49/208 (24%)	102/208 (49%)

Die Rate MIBI-positiver Befunde betrug bei Patienten mit kalten Knoten methodenabhängig zwischen 25% und 55%. Bei Patienten mit ausschließlich indifferenten, warmen oder heißen Knoten fand sich ein positiver MIBI-Befund in 35% bis 47% der Fälle. 52 von 154 Patienten

(34%) mit kalten und 6 von 18 Patienten (33%) mit indifferenten bis heißen Schilddrüsenknoten zeigten einen positiven MIBI-Befund mittels der Mismatch-Methode in der Spätaufnahme (M2) (s. Tab. 16). Es stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie und der Tc-99m-MIBI-Positivität heraus ($p > 0.05$, Fisher-Test) für die vier untersuchten Verfahren (Mismatch-Methoden M1/M2, nodulär-paranoduläre Methode N2b, Trapping-Methode T1).

Das Ergebnis der Tc-99m-Pertheneat-Bildgebung hatte somit keinen Einfluss auf den Befund der Tc-99m-MIBI-Bildgebung.

3.8. Feinnadelaspirationszytologie

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung der zytologischen Ergebnisse je nach diagnostischem Endpunkt (knotenbasiert)

Zytologisches Ergebnis [Bethesda]	Maligne Histologie	Benigne Histologie	Suspekte Nachsorge	Unauffällige Nachsorge	Summe
nicht diagnostisch (I)	2	11	1	8	22
benigne (II)	3	57	6	78	144
Atypie unklarer Signifikanz (III)	0	1	0	1	2
(V.a.) folliculäre Neoplasie (IV)	1	11	0	0	12
V.a. Malignität (V)	2	1	0	0	3
maligne (VI)	2	1	0	0	3
nicht punktiert	2	68	5	65	140
Summe	12	150	12	152	326

Von den 186 punktierten Knoten (57,1%) der insgesamt 326 Schilddrüsenknoten wiesen 144 Knoten (44,2%) eine benigne Zytologie auf. 22 Knoten (6,7%) waren nicht diagnostisch. Bei 20 Knoten (6,1%) fand sich ein operationsbedürftiger Befund.

Im Nachsorgekollektiv waren 93 von 94 punktierten Knoten benigne oder nicht diagnostisch. Ein Knoten zeigte eine atypische Zytologie (s. Tab. 17)

Bei Wertung der Bethesda-Kategorien III und IV als suspekt, fand sich in unserer Studie eine Sensitivität von 62,5% für die Feinnadelaspirationszytologie. Für die Spezifität, NPV und PPV zeigten sich jeweils folgende Werte: 80,3%, 95,0% und 26,3%. Mittels der Feinnadelaspirationszytologie ließen sich maligne von benignen Knoten signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0.017$, Fisher-Test).

Tab. 18: Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität vom zytologischen Befund (knotenbasiert)

Befund der Feinnadelaspirationszytologie (Bethesda)	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Frühaufnahme): M1	MIBI > TcO ₄ ⁻ (Spätaufnahme): M2	MIBI nodulär > MIBI paranod. (spät): N2b	MIBI (spät) ≥ MIBI (früh): T1
nicht diagnostisch (I)	10/22 (45%)	5/22 (23%)	5/22 (23%)	10/22 (45%)
benigne (II)	47/144 (33%)	31/144 (22%)	21/144 (15%)	60/144 (42%)
Atypie unkl. Signifikanz (III)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
folliculäre Neoplasie (IV)	7/12 (58%)	6/12 (50%)	6/12 (50%)	7/12 (58%)
V.a. Malignität (V)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	2/3 (67%)
maligne (VI)	2/3 (67%)	0/3 (0%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)
nicht vorhanden	47/140 (34%)	34/140 (24%)	24/140 (17%)	66/140 (47%)
Insgesamt	116/326 (36%)	78/326 (24%)	60/326 (18%)	148/326 (45%)

Die Rate an MIBI-positiven Befunden bei zytologisch als benigne eingestuften Schilddrüsenknoten lag methodenabhängig zwischen 15% und 42%. Mit der Methode N2b (nodulär-paranodulär) waren 21 von 144 zytologisch als benigne eingestuften Schilddrüsenknoten (15%) szintigrafisch positiv.

Bei den suspekten bis malignen zytologischen Kategorien III bis VI lag die Rate an MIBI-positiven Befunden methodenabhängig zwischen 40% und 60%. Mit der Methode N2b waren 10 von 20 Knoten (50%) szintigrafisch positiv.

Die Rate an MIBI-positiven Befunden lag bei den nicht diagnostischen oder nicht punktierten Knoten methodenabhängig zwischen 18% und 45%. Mit der Methode N2b waren MIBI-szintigrafisch 29 von 162 Knoten (18%) positiv (s. Tab. 18).

Es stellte sich für die Mismatch-Methode M1 (Frühaufnahme) und die paranodulär-noduläre Methode N2b ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Feinnadelaspirationszytologie und der Tc-99m-MIBI-Positivität heraus ($p=0.02$ und $p=0.00$, Mann-Whitney-Test) und ein tendenzieller, nicht signifikanter Zusammenhang bei der Mismatch-Methode M2 (Spätaufnahme) und der Trapping-Methode T1 ($p=0.09$ und $p=0.11$, Mann-Whitney-Test).

Ein zytologischer Befund steigerte mit höherer Bethesda-Kategorie (II bis VI) folglich die Wahrscheinlichkeit für einen positiven MIBI-Befund signifikant bzw. tendenziell.

3.9. Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im histologisch gesicherten Patientenkollektiv

3.9.1. Mismatch-Methode

Tab. 19: Diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mittels Mismatch-Methode im histologisch gesicherten Patientenkollektiv

Visuelle Auswertemethode	SE	SP	PPV	NPV	GE	RN	FN	RP	FP	p
Frühaufnahme: MIBI > Pert. (M1)	75,0%	33,7%	12,9%	91,2%	36,4%	31	3	9	61	0.747
Spätaufnahme: MIBI > Pert. (M2)	66,7%	51,1%	15,1%	92,2%	52,9%	47	4	8	45	0.359

Tabelle 19: Pert.: Pertechnetat; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; GE: Genauigkeit; RN: Richtig-Negative; FN: Falsch-Negative; RP: Richtig-Positive; FP: Falsch-Positive; p: p-Wert nach Fischer

Unter den Patienten mit malignen Schilddrüsenläsionen fand sich bei 9 von 12 Patienten (75,0%) mittels der Mismatch-Methode M1 ein positiver Tc-99m-MIBI-Szintigrafie-Befund und bei 8 von 12 Patienten (66,7%) mittels der Mismatch-Methode M2. Unter den Patienten mit benignen Schilddrüsenläsionen wiesen 61 von 92 Patienten (66,3%) mittels der Mismatch-Methode M1 eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie und 45 von 92 Patienten (48,9%) mittels der Mismatch-Methode M2 (s. Tab. 19).

Entsprechend ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 75,0%, 33,7%, 12,9% und 91,2% für die Methode M1 und 66,7%, 51,1%, 15,1% und 92,2% für die Methode M2.

Sowohl mittels der Mismatch-Methode in der Frühaufnahme M1 ($p=0.747$, Fisher-Test) als auch mittels der Mismatch-Methode in der Spätaufnahme M2 ($p=0.359$, Fisher-Test) ließen sich maligne von benignen Knoten nicht unterscheiden.

3.9.2. Nodulär-paranoduläre Methode

Tab. 20: Diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mittels nodulär-paranodulärer Methode im histologisch gesicherten Patientenkollektiv

Visuelle Auswertemethode	SE	SP	PPV	NPV	GE	RN	FN	RP	FP	p
Früh: MIBI im Knoten \geq MIBI umliegend (N1a)	75,0%	16,3%	10,5%	83,3%	23,1%	15	3	9	77	0.432
Früh: MIBI im Knoten $>$ MIBI umliegend (N1b)	33,3%	63,0%	10,5%	90,6%	59,6%	58	8	4	34	1.000
Spät: MIBI im Knoten \geq MIBI umliegend (N2a)	75,0%	33,7%	12,9%	91,2%	38,5%	31	3	9	61	0.747
Spät: MIBI im Knoten $>$ MIBI umliegend (N2b)	75,0%	62,0%	20,5%	95,0%	63,5%	57	3	9	35	0.026

Tabelle 20: SE: Sensitivität; SP: Spezifität; GE: Genauigkeit; RN: Richtig-Negative; FN: Falsch-Negative; RP: Richtig-Positive; FP: Falsch-Positive; p: p-Wert nach Fischer

Die nodulär-paranoduläre Methode wurde für die Frühaufnahme (N1a und N1b) sowie für die Spätaufnahme (N2a und N2b) angewendet. Bei der Auswertung wurden isointense Knoten methodenabhängig als maligne (N1a und N2a) oder als benigne (N1b und N2b) gewertet.

Mithilfe der Methode N1a hatten 9 von 12 Patienten mit malignen Schilddrüsenknoten (75,0%) und 77 von 92 Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten (83,7%) eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Bei Methode N1b fand sich bei 4 von 12 Patienten mit malignen Schilddrüsenknoten (33,3%) und bei 34 von 92 Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten (37,0%) ein positiver Tc-99m-MIBI-Szintigrafie-Befund. Mithilfe der Methode N2a hatten 9 von 12 Patienten mit malignen Schilddrüsenknoten (75,0%) und 61 von 92 Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten (66,3%) eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Bei Methode N2b fand sich bei 9 von 12 Patienten mit malignen Schilddrüsenknoten (75,0%) und bei 35 von 92 Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten (38,0%) ein positiver Tc-99m-MIBI-Befund (s. Tab. 20).

Entsprechend ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 75,0%, 16,3%, 10,5% und 83,3% für die Methode N1a, von 33,3%, 63,0%, 10,5% und 90,6% für die Methode N1b, von 75,0%, 33,7%, 12,9% und 91,2% für die Methode N2a und von 75,0%, 62,0%, 20,5% und 95,0% für die Methode N2b.

Ausschließlich die Anwendung der nodulär-paranodulären Methode in der Spätaufnahme bei Wertung isointenser Knoten als negativ (N2b) erlaubte eine signifikante Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten ($p=0.026$, Fisher-Test).

3.9.3. Trapping-Methode

Tab. 21: Diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mittels Trapping-Methode im histologisch gesicherten Patientenkollektiv

Visuelle Auswertemethode	SE	SP	PPV	NPV	GE	RN	FN	RP	FP	p
MIBI (Spätaufnahme) \geq MIBI (Frühaufnahme) (T1)	91,7%	42,4%	17,2%	97,5%	48,1%	39	1	11	53	0.027
MIBI (Spätaufnahme) $>$ MIBI (Frühaufnahme) (T2)	58,3%	76,1%	24,1%	93,3%	74,0%	70	5	7	22	0.034

Tabelle 21: SE: Sensitivität; SP: Spezifität; GE: Genauigkeit; RN: Richtig-Negative; FN: Falsch-Negative; RP: Richtig-Positive; FP: Falsch-Positive; p: p-Wert nach Fischer

Die Trapping-Methode bediente sich des Vergleichs zwischen Spät- und Frühaufnahme: In der Trapping-Methode T2 wurde ein gesteigerter nodulärer Uptake von der Früh- zur Spätaufnahme als positiv bewertet. In der Trapping-Methode T1 wurde zusätzlich ein konstanter nodulärer Uptake zwischen der Früh- und Spätaufnahme als positiv bewertet.

Unter den Patienten mit malignen Schilddrüsenläsionen zeigte sich bei 11 von 12 Patienten (91,7%) mittels der Trapping-Methode T1 eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie und bei 7 von 12 Patienten (58,3%) mittels der Trapping-Methode T2. Unter den Patienten mit benignen Schilddrüsenläsionen zeigte sich bei 53 von 92 Patienten (57,6%) mittels der Trapping-Methode T1 eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie und bei 22 von 92 Patienten (23,9%) mittels der Trapping-Methode T2 (s. Tab. 21).

Entsprechend ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 91,7%, 42,4%, 17,2% und 97,5% für die Methode T1 und 58,3%, 76,1%, 24,1% und 93,3% für die Methode T2.

Sowohl die Trapping-Methode T1 ($p=0.027$, Fisher-Test) als auch die Trapping-Methode T2 ($p=0.034$, Fisher-Test) erlaubte eine signifikante Unterscheidung zwischen malignen und benignen Knoten.

3.10. Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im Nachsorgekollektiv

Tab. 22: Diagnostische Wertigkeit einzelner Auswerteverfahren der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im Nachsorgekollektiv

Visuelle Auswertemethode	SE	SP	PPV	NPV	GE	RN	FN	RP	FP	p
Früh: MIBI im Knoten \geq MIBI umliegend (N1a)	75,0%	31,3%	8,3%	93,8%	34,6%	30	2	6	66	1.000
Spätaufnahme: MIBI > Pert. (M2)	12,5%	94,8%	16,7%	92,9%	88,5%	91	7	1	5	0.389
Spät: MIBI im Knoten \geq MIBI umliegend (N2a)	37,5%	60,4%	7,3%	92,1%	58,7%	58	5	3	38	1.000
MIBI (Spätaufnahme) \geq MIBI (Frühaufnahme) (T1)	37,5%	63,5%	7,9%	92,4%	61,5%	61	5	3	35	1.000

Tabelle 22: Pert.: Pertechnetat; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; GE: Genauigkeit; RN: Richtig-Negative; FN: Falsch-Negative; RP: Richtig-Positive; FP: Falsch-Positive; p: p-Wert nach Fisher

Mithilfe der Methode N1a hatten 6 von 8 Patienten mit suspekten Schilddrüsenknoten (75,0%) und 66 von 96 Patienten mit unauffälligen Schilddrüsenknoten (68,8%) ein positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Bei Methode N1b fand sich bei 1 von 8 Patienten mit abklärungsbedürftigen Schilddrüsenknoten (12,5%) und bei 5 von 96 Patienten mit unauffälligen Schilddrüsenknoten (5,2%) ein positiver Tc-99m-MIBI-Szintigrafie-Befund. Mithilfe der Methode N2a hatten 3 von 8 Patienten mit suspekten Schilddrüsenknoten (37,5%) und 38 von 96 Patienten mit unauffälligen Schilddrüsenknoten (39,6%) eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Bei Methode N2b fand sich bei 3 von 8 Patienten mit abklärungsbedürftigen Schilddrüsenknoten (37,5%) und bei 35 von 96 Patienten mit unauffälligen Schilddrüsenknoten (36,5%) ein positiver Tc-99m-MIBI-Szintigrafie-Befund (s. Tab. 22).

Entsprechend ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 75,0%, 31,3%, 8,3% und 93,8% für die Methode N1a, von 12,5%, 94,8%, 16,7% und 92,9% für die Methode M2, von 37,5%, 60,4%, 7,3% und 92,1% für die Methode N2a und von 37,5%, 63,5%, 7,9% und 92,4% für die Methode T1.

Mit keiner der untersuchten vier Methoden N1a, M2, N2a und T1 gelang eine Differenzierung zwischen suspekten und unauffälligen Knoten im Nachsorgekollektiv ($p > 0.05$, Fisher-Test).

3.11. Charakteristika des Patientenkollektivs mit gesichertem Malignom

Tab. 23: Charakteristika der 12 Schilddrüsenmalignome, sortiert nach Knotengröße

Pat.	Histologie mit TNM-Stadium	TSH [mU/l]	Knoten-größe [mm]	Sonographische Malignitäts-zeichen	TcO ₄ -Szinti	FNA [Bethesda]	MIBI n.> MIBI par. (s): N2b	MIBI (s) ≥ MIBI (f): T1	MIBI (s) > MIBI (f): T2
1	PTC pTx	3,3	50,6	BV	kalt	4	pos.	pos.	neg.
2	FTC pT2	0,6	45,0	EA	kalt	k.A.	pos.	pos.	pos.
3	PTC pT4	1,1	34,7	EA, MK	kalt	2	pos.	pos.	pos.
4	PTC pT3	1,4	34,2	EA, UB, MK, BV	kalt	2	pos.	pos.	pos.
5	Lymphom	1,2	22,3	EA, BV	kalt	1	pos.	pos.	pos.
6	PTC pT3	1,1	19,8	EA, UB	kalt	6	pos.	pos.	pos.
7	PTC pT1	3,3	15,4	EA	kalt	5	neg.	pos.	neg.
8	PTC pT1	2,5	13,6	EA, TB, BV	kalt	6	pos.	pos.	neg.
9	PTC pT1	2,2	13,0	k.A.	kalt	k.A.	neg.	neg.	neg.
10	PTC pT1	1,5	12,9	EA, BV	kalt	5	pos.	pos.	pos.
11	PTC pT1	1,6	11,4	EA, UB, FH, BV	kalt	1	pos.	pos.	pos.
12	PTC pT1	1,5	k.A.	k.A.	kalt	2	neg.	pos.	neg.

Tabelle 23: PTC=papilläres Schilddrüsenkarzinom; FTC=follikuläres Schilddrüsenkarzinom; k.A.=keine Angabe; EA=Echoarmut; UB=unregelmäßige Begrenzung; FH=fehlender Halosaum; MK=Mikro-/Makrokalk; TB=Tiefe>Breite; BV=Binnenvaskularisation; TcO₄-Szinti=Tc-99m-Perthetnetat-Szintigrafie; FNA [Bethesda]=zytologisches Ergebnis der FNA, klassifiziert nach Bethesda; n.=nodulär; par.=paranodulär; (f)=früh; (s)=spät

Bei 12 der 104 Patienten (11,5%) mit Thyreoidektomie und konsekutiver Histologie fand sich ein Schilddrüsenmalignom. In 10 Fällen (9,6%) handelte es sich um ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, in 1 Fall (1,0%) um ein follikuläres Carcinom und in 1 weiteren Fall (1,0%) um ein Lymphom. Unter den 11 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hatten 6 Patienten (54,5%) einen Tumor im pT1-Stadium, 1 Patient (9,1%) mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom im pT2-Stadium, 2 Patienten (18,2%) im pT3-Stadium, 1 Patient (9,1%) im pT4-Stadium und 1 Patient (9,1%) mit unbekanntem Tumorstadium.

Die 11 Patienten mit dokumentierter Knotengröße wiesen einen durchschnittlichen Knotendurchmesser von 24,8 mm (±13,4 mm) auf (Minimum: 11,4 mm; Maximum: 50,6 mm). 10 von 10 Patienten (100,0%) mit dokumentierten sonografischen Malignitätszeichen zeigten mindestens ein sonografisches Malignitätskriterium. 11 von 12 Patienten (91,7%) wiesen einen TSH-Wert über 1,0 mU/l auf. Der maligne Schilddrüsenknoten stellte sich bei 12 von 12 Patienten (100,0%) hypofunktionell dar in der Tc-99m-Perthetnetat-Szintigrafie. Von den 10 Patienten mit punktierten Schilddrüsenknoten hatten 5 (50,0%) eine suspekte oder maligne Zytologie (Bethesda 3-6), 3 (30,0%) eine benigne Zytologie (Bethesda 2) und 2 (20,0%) ein nicht diagnostisches Resultat (Bethesda 1).

Es ergaben sich im malignen Patientenkollektiv folgende MIBI-Positiv-Raten: Mittels Methode N2b hatten 9 von 12 Patienten ein positives Ergebnis, bei Methode T1 11 Patienten und bei Methode T2 7 Patienten (s. Tab. 23). Daraus resultierten für die Methoden N2b, T1 und T2 Falsch-Negativ-Raten von jeweils 25,0%, 8,3% und 41,7%.

3.12. Diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie innerhalb einer diagnostischen Kaskade

Tab. 24: Sequenzielle diagnostische Testung zur Präselektion des Patientenkollektivs (patientenbasiert)

Histologie	Thyreoidaler Funktionsstatus		Summe
	TSH ≥ 0,5 mU/l	TSH < 0,5 mU/l	
maligne	12	0	12
benigne	68	22	90
Summe	80	22	102



Histologie	Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie		Summe
	Kalt	indifferent/ warm/heiß	
maligne	12	0	12
benigne	56	11	67
Summe	68	11	79



Histologie	Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Methode N2b)		Summe
	hyperintens	iso-/ hypointens	
maligne	9	3	12
benigne	21	35	56
Summe	30	38	68
PPV & NPV	30,0%	92,1%	/

In Anlehnung an die Studie der Kölner Arbeitsgruppe von Schicha (Schicha et al. 2009) wurde die diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei einem präselektierten Patientenkollektiv patientenbasiert (s. Tab. 24) und knotenbasiert (s. Tab. 25) ausgewertet und der PPV und NPV bestimmt.

Im operierten Patientenkollektiv stand der TSH-Wert bei 102 von 104 Patienten (98,1%) zur Verfügung. 12 von 12 Patienten (100,0%) mit malignen Knoten und 68 von 90 Patienten (75,6%) mit benignen Knoten hatten einen TSH ≥ 0,5 mU/l. Bei Wertung eines TSH ≥ 0,5 mU/l als positiv hätten 80 von 102 Patienten (78,4%) einen positiven TSH-Befund. Für die weitere sequenzielle Diagnostik mittels Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie wurden nur Patienten mit einem erhöhten TSH-Wert betrachtet.

Bei 79 von 80 Patienten (98,8%) konnte das Ergebnis der Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie erhoben werden. Bei 12 von 12 Patienten (100,0%) mit malignen Knoten und bei 56 von 67 Patienten (83,6%) mit benignen Knoten zeigte sich der Zielknoten Tc-99m-Per technetat-szintigrafisch kalt (hypofunktionell). Bei Wertung hypofunktioneller Knoten als positiv hätten 68 von 79 Patienten (86,1%) einen positiven Befund in der Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie. Für die weitere sequenzielle Diagnostik mittels Tc-99m-MIBI-Szintigrafie wurden nur Patienten mit einem positiven Resultat in der Tc-99m-Per technetat-Szintigrafie betrachtet.

Bei 68 von 68 Patienten (100,0%) konnte das Ergebnis der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie erhoben werden. Bei 9 von 12 Patienten (75,0%) mit malignen Knoten und bei 21 von 56 Patienten (37,5%) mit benignen Knoten zeigte sich der Zielknoten Tc-99m-MIBI-szintigrafisch hyperintens. Bei Wertung von im Vergleich zum paranodulären Gewebe hyperintensere Knoten als positiv hätten 30 von 68 Patienten (44,1%) ein positives Resultat in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei Anwendung der visuellen Auswertemethode N2b (s. Tab. 24).

Es ergab sich ein PPV von 30,0% und ein NPV von 92,1% nach Anwendung der mehrstufigen Diagnostik.

Tab. 25: Sequenzielle diagnostische Testung zur Präselektion des Patientenkollektivs (knotenbasiert)

Histologie	Sonografische Malignitätsparameter		Summe
	≥1 Malignitätszeichen	keine Malignitätszeichen	
maligne	10	0	10
benigne	87	42	129
Summe	97	42	139



Histologie	Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Methode N2b)		Summe
	hyperintens	iso-/hypointens	
maligne	8	2	10
benigne	28	59	87
Summe	36	61	97
PPV & NPV	22,2%	96,7%	/

Im operierten Patientenkollektiv konnten die sonografischen Malignitätsparameter bei 139 von 162 Knoten (85,8%) erhoben werden. 10 von 10 malignen Knoten (100,0%) und 87 von 129 benignen Knoten (67,4%) zeigten ein bis fünf Malignitätszeichen. Bei Wertung von Schilddrüsenknoten mit mindestens einem sonografischen Malignitätszeichen als positiv hätten 97 von 139 Knoten (69,8%) einen positiven Ultraschall-Befund. Für die weitere sequenzielle Diagnostik mittels Tc-99m-MIBI-Szintigrafie wurden nur Patienten mit einem positiven Ultraschall-Befund betrachtet.

Bei 97 von 97 Knoten (100,0%) konnte das Ergebnis der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie erhoben werden. Bei 8 von 10 malignen Knoten (80,0%) und bei 28 von 87 benignen Knoten (32,2%) zeigte sich der betroffene Knoten Tc-99m-MIBI-szintigrafisch hyperintens. Bei Wertung von im Vergleich zum paranodulären Gewebe hyperintensere Knoten als positiv hätten 36 von 97 Knoten (37,1%) ein positives Resultat in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei Anwendung der visuellen Auswertemethode N2b (s. Tab. 25).

Es ergab sich ein PPV von 22,2% und ein NPV von 96,7% nach Anwendung der mehrstufigen Diagnostik.

4. Diskussion

4.1. Einführende Anmerkungen

Anhand unserer Ergebnisse soll im vorliegenden Diskussionsteil der Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei der Dignitätsprüfung von Schilddrüsenknoten erörtert und in Beziehung zur einschlägigen Literatur gesetzt werden. Insbesondere ist es das Ziel, eine visuelle Auswertemethode zu bestimmen, die die besten diagnostischen Werte liefert bei der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Knoten. Es soll überprüft werden, ob der aus der Literatur bekannte hohe NPV (Farate et al. 2017; Hurtado-López und Martínez-Duncker 2007; Riazi et al. 2014; Wale et al. 2014) bestätigt werden kann und ob der PPV sich auf ein Level steigern lässt, bei dem ein operatives Vorgehen gerechtfertigt ist. Zudem werden falsch-negativ und falsch-positiv befundene Szintigramme diskutiert.

Des Weiteren werden die diagnostischen Werte für die anderen Untersuchungen aus der diagnostischen Kette besprochen sowie der Einfluss einzelner diagnostischer Untersuchungen auf die Anzahl Tc-99m-MIBI-positiver Befunde. Ferner wird kritisch analysiert, ob sich das Patientenkollektiv vor Durchführung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie besser selektieren lässt, um die gefühlt zu hohe Rate an Operationen mit benigner Histologie zu senken.

4.2. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass die Patienten im malignen und benignen operierten Kollektiv sowie im unauffälligen und abklärungsbedürftigen Kollektiv ein ähnliches Alter ohne signifikanten Unterschied aufwiesen. Das mittlere Alter betrug 63,9 Jahre für Patienten mit Schilddrüsenmalignomen, 56,8 Jahre für Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen, 57,9 Jahre für Patienten mit suspekter Nachsorge und 57,9 Jahre für Patienten mit unauffälliger Nachsorge. Damit decken sich unsere Ergebnisse mit den Resultaten der meisten Autoren (Asif et al. 2015; Do et al. 2014; Mendelson et al. 2009), wobei in einigen Studien auch widersprüchliche Ergebnisse auftraten: In zwei Studien zeigte sich, dass junge Patienten unter 45 Jahren besonders häufig maligne Läsionen in der Schilddrüse aufwiesen (Alfonso et al. 2011; Raza et al. 2008), in zwei anderen Studie zeigte sich das exakte Gegenteil (Sands et al. 2011; Strazisar et al. 2010) und einer Übersichtsarbeit wurden ein besonders junges Alter unter 30 Jahren und ein besonders hohes Alter über 60 Jahren als prädiktive Faktoren für Schilddrüsenmalignität identifiziert (Ross et al. 2016).

Der Großteil unserer Patienten war weiblich (85,6%). Dies deckt sich mit den Literaturdaten und wird dadurch begründet, dass das gehäufte Auftreten von Schilddrüsenknoten bei Frauen auf hormonelle Einflüsse, insbesondere auf Östrogen und Progesteron, zurückzuführen sein könnte. Es hat sich ergeben, dass das Neuauftreten und Wachstum von Schilddrüsenknoten mit einer Schwangerschaft und Multiparität assoziiert ist (Popoveniuc und Jonklaas 2012). Bezüglich der Malignomprävalenz ergab sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten: 11,6% der Frauen und 11,1% der Männer wiesen ein Schilddrüsenmalignom auf. Während die meisten der untersuchten Studien ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Malignitätsrisiko eines Schilddrüsenknotens fanden (Khan et al. 2016; Mendelson et al. 2009; Raza et al. 2008; Strazisar et al. 2010), zeigte sich bei drei wissenschaftlichen Arbeiten ein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht (Alfonso et al. 2011; Burman und Wartofsky 2015; Sands et al. 2011) und bei einer großen Bevölkerungsstudie mit über 200.000 Patienten ein erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht (Iribarren et al. 2001).

Auf Grundlage unserer Forschungsergebnisse und der widersprüchlichen Literaturdaten sehen wir das Alter und das Geschlecht nicht als prädiktive Faktoren für Schilddrüsenmalignität.

Die Malignomprävalenz von 11,6% in unserer Studie steht im Einklang mit zwei Forschungsarbeiten von zwei Arbeitsgruppen aus Köln und Hanau: Theißen und Schenke berichteten mit 11,0% und 14,5% von ähnlichen Malignitätsraten (Schenke et al. 2014; Theissen et al. 2009). Die Malignomprävalenz einer neueren deutschen Studie aus Frankfurt war verglichen mit unserer beinahe identisch (11,8%) (Reinisch et al. 2017). Wir gehen daher davon aus, dass unser Patientenkollektiv eine typische nuklearmedizinische Einrichtung in Deutschland repräsentiert.

4.3. Schilddrüsenultraschall

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Knotenanzahl und dem Auftreten von Malignität: 3 von 23 operierten Patienten (13,0%) mit solitären Knoten und 8 von 70 operierten Patienten (11,4%) mit einer multinodulären Struma hatten postoperativ einen malignen Befund. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit den Resultaten vieler älterer und neuerer Studien überein (Bouhabel et al. 2012; Frates et al. 2006; Sachmechi et al. 2000; Yong et al. 2017), die belegen, dass das Malignitätsrisiko nicht von der Knotenanzahl abhängt.

Frates hat gezeigt, dass die Malignitätswahrscheinlichkeit pro Knoten mit der Anzahl der Knoten sinkt, sodass die Gesamtmalignitätswahrscheinlichkeit innerhalb des Schilddrüsenorgans für den Patienten gleich bleibt (Frates et al. 2006). Zudem zeigte sich,

dass der untersuchende Arzt fast einen Drittel (Frates et al. 2006) bzw. die Hälfte (Yong et al. 2017) der Schilddrüsenkarzinome übersehen würde, wenn er nur den dominanten Knoten innerhalb einer multinodulären Struma punktiert. Daher sollten laut einer Studie aus Singapur (Yong et al. 2017) die Empfehlungen der ATA umgesetzt werden, wonach jeder sonografisch suspekter Knoten ab einer bestimmten Größe punktiert werden sollte (Haugen et al. 2016).

Neben den genannten Studien gibt es Arbeiten, die Hinweise liefern, dass das Malignitätsrisiko in multinodulären Strumen insbesondere in Iodmangelgebieten etwas geringer sein könnte: So zeigte eine Metaanalyse von Brito, dass Malignome bei Patienten mit mindestens zwei Knoten mit einem Odds Ratio von 0,8 signifikant leicht seltener vorkamen als bei Patienten mit solitären Knoten (Brito et al. 2013).

In unserer Studie hatte die Knotenanzahl keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Tc-99m-MIBI-Befund, was vermutlich durch die äquivalente Verteilung von Schilddrüsenmalignomen bei Patienten mit solitären und multinodulären Strumen zu erklären ist.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Knotengröße zwischen malignen (durchschnittlich 24,8 mm) und benignen Knoten (durchschnittlich 22,8 mm). Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit zwei großen retrospektiven Studien und einer kleineren prospektiven Studie, die zum Ergebnis führten, dass die Knotengröße nicht mit der Dignität im Zusammenhang steht (Chung et al. 2019; Kiernan und Solórzano 2017; Papini et al. 2002). Bei den Studien von Chung und Kamran zeigte sich bei der Analyse der einzelnen histologischen Subtypen bezüglich der Knotengröße jedoch eine gleichgesinnte Korrelation für follikuläre Schilddrüsenkarzinome und eine inverse Korrelation für papilläre Carcinome (Chung et al. 2019; Kamran et al. 2013). Die Gründe hierfür könnten darin liegen, dass für die histologische Diagnose eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms eine vaskuläre bzw. kapsuläre Invasion vorliegen muss und diese erst ab einer bestimmten Tumorgröße erkennbar ist, wohingegen bereits die zytologische Diagnose kleinerer papillärer Carcinome meist unproblematisch ist. Zudem könnten die meisten papillären Schilddrüsenkarzinome meist kleiner ausfallen, weil sie langsamer wachsen, im Gegensatz zu follikulären Adenomen, die nach maligner Transformation schnell zu wachsen anfangen können (Chung et al. 2019; Kamran et al. 2013). Im Unterschied zu den drei eingangs erwähnten Studien waren bei Kamran Knoten > 2 cm postoperativ signifikant häufiger maligne, die Differenz in der Malignomprävalenz war mit <5% jedoch gering. Aufgrund des in den meisten Studien fehlenden Nachweises eines echten Zusammenhanges zwischen Knotengröße und dem Dignitätsverhalten sieht Brito den Vorschlag der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (Haugen et al. 2016) kritisch, die Indikation zur Feinnadelpunktion

vom sonografischen Malignitätsmuster und der jeweiligen Knotengröße abhängig zu machen (Brito et al. 2016).

In unserer Studie fand sich in 3 von 4 untersuchten visuellen Auswertemethoden eine hochsignifikante Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität von der Knotengröße. Dies steht im Widerspruch zu Theissens wissenschaftlicher Arbeit, der einen Zusammenhang erstaunlicherweise nicht fand (Theissen et al. 2009). Wir gehen davon aus, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie, ähnlich wie die Tc-99m-Pertheneetat-Szintigrafie ein begrenztes Auflösungsvermögen aufweist und sich das mit Tc-99m markierte Radiopharmakon MIBI bei kleinen Knoten nicht suffizient anreichert, um als positiv erkannt zu werden in der visuellen Analyse. Dadurch könnten falsch-negative Befunde generiert werden. Bislang ist ein Knotengröße-Schwellenwert für die Tc-99m-MIBI-Bildgebung nicht definiert, jedoch wurden in vielen Studien nur Knoten > 1 cm eingeschlossen (Giovanella et al. 2010; Giovanella et al. 2016; Mezosi et al. 1999; Piccardo et al. 2016; Riazi et al. 2014; Sager et al. 2015; Saggiorato et al. 2009). In unserem operierten Patientenkollektiv ergab sich ein Cutoff von 1,6 cm (s. Kap. 4.9.), oberhalb dessen keine falsch-negativen Befunde in den meisten Auswertemethoden mehr vorkamen (s. Kap. 4.8.). In zwei Studien wurde mit 1,5 cm ein ähnlicher Cutoff wie der von uns ermittelte für den Patienteneinschluss eingesetzt (Campenni et al. 2016; Demirel et al. 2003), Campenni konnte in seiner Forschungsarbeit damit hervorragende Resultate erzielen. Größere Knoten > 4 cm waren in unserer Studie hingegen methodenunabhängig zum Großteil Tc-99m-MIBI-positiv (59%-71% der Fälle), was dafür sprechen könnte, dass Volumeneffekte eine Rolle spielen könnten bei der Entstehung falsch-positiver Befunde (s. Kap. 4.8.).

In unserer Studie hat sich die Echoarmut als der mit Abstand sensitivste Parameter (81,8%) erwiesen, die beiden Parameter Makro-/Mikrokalk und Tiefe > Breite zeigten mit 90,9% die höchste Spezifität. Im Gegensatz zu Maia, der Mikrokalk und eine irreguläre Begrenzung als größte Malignitätsprädiktoren identifizierte (Maia et al. 2011), konnte in unserer Studie nur mittels der Echoarmut und der Binnenvaskularisation maligne von benignen Knoten signifikant unterschieden werden.

Wir entschlossen uns bei der visuellen Auswertung des Schilddrüsenultraschalls dazu, einzelne sonografische Malignitätsparameter zu dokumentieren anstelle eines komplexen Klassifikationssystems wie TIRADS (Horvath et al. 2009). Wir halten das TIRADS-System zwar für valide und hilfreich bei der prognostischen Einschätzung der Dignität, jedoch für im klinischen Alltag wenig praxistauglich und komfortabel. Kwak konzipierte eine Studie mit dem Vorschlag eines vereinfachten TIRADS-Systems, bei dem nur die fünf Parameter solider Aufbau, Echoarmut, unregelmäßige Begrenzung, Mikrokalk und Tiefe > Breite ausgewertet wurden (Kwak et al. 2011). Dabei hat sich gezeigt, dass die Auswertung einzelner

sonografischer Parameter eine ebenso solide Abschätzung ermöglichte, welche Knoten einer FNP zugeführt werden sollten (Kwak et al. 2011). Zwei weitere Studien stellten dar, dass die Bewertung von bereits vier sonografischen Malignitätszeichen dank einer hohen Sensitivität von 87,0%-91,7% eine sichere Vorauswahl für die FNP ermöglicht (Moon et al. 2012; Tae et al. 2007). Bezüglich der einzelnen Sonografieparameter lässt sich konstatieren, dass sich studienabhängig eine große Schwankungsbreite in der diagnostischen Performance ergibt: So zeigt sich bei der Echoarmut eine Sensitivität zwischen 26,5% und 87,1% und eine Spezifität zwischen 43,4% und 94,5% (Frates et al. 2005).

Gamme fand heraus, dass kein einziges sonografisches Malignitätszeichen eine Sensitivität sowie Spezifität von jeweils über 63% aufwies (Gamme et al. 2017), was im Einklang mit unseren Ergebnissen steht. Die besten diagnostischen Werte konnte in unserer Studie mit der Echoarmut erzielt werden bei einer Sensitivität von 81,8% und Spezifität von 59,7%. Vielmehr erscheint das Auftreten einzelner sonografischer Malignitätszeichen lediglich das Malignitätsrisiko zu erhöhen, welches dann aber mittels Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie, FNP und ggf. weiterer Untersuchungen wie der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie oder der molekularen Testung abgeklärt werden muss. Andererseits lässt sich durch das Fehlen jeglicher sonografischer Malignitätszeichen das Malignitätsrisiko derart absenken, dass wir eine Verlaufskontrolle ohne durchgeführter Tc-99m-Perchnetat-Szintigrafie und ohne einer FNP - entgegen der DGN-Verfahrensweisung für die Schilddrüsenszintigrafie (Dietlein et al. 2014) - für gerechtfertigt halten.

In der von uns durchgeführten Studie hat sich gezeigt, dass eine signifikante Unterscheidung zwischen malignen und benignen Knoten mittels Sonografie nur dann möglich ist, wenn Knoten mit bereits einem sonografischen Malignitätszeichen als verdächtig gelten und somit der FNP zugeführt werden. Dadurch erhielten wir eine hervorragende Sensitivität und NPV von 100,0%.

Zu einem ähnlichen Ergebnis, dass Knoten ab einem sonografischen Malignitätsparameter der FNP zugeführt werden sollten, kam Kwak. Die koreanische Arbeitsgruppe entwickelte anhand von fünf sonografischen Malignitätszeichen ein vereinfachtes, für Kliniker leichter anwendbares TIRADS-System, bei dem Knoten mit einem Malignitätszeichen aufgrund einer Malignitätswahrscheinlichkeit von 3,3% in die TIRADS-Gruppe 4 eingeteilt wurden (Notwendigkeit zur weiteren diagnostischer Abklärung mittels FNP) (Kwak et al. 2011). Dagegen empfiehlt die AACE/AME/ETA-Leitlinie eine FNP erst bei Vorhandensein von zwei sonografischen Malignitätszeichen durchzuführen, da das Malignitätsrisiko erst bei dem parallelen Auftreten von zwei Parametern deutlich erhöht sei (Gharib et al. 2010a). Im Unterschied zu unseren Ergebnissen erhielt Pathirana eine 100,0%-ige Sensitivität, wenn nur Knoten mit vier Scoring-Punkten (entsprechend zwei sonografischen Malignitätszeichen)

als maligne eingestuft wurden (Pathirana et al. 2016). Unsal plädiert nach Durchführung einer ROC-Analyse sogar dafür, Knoten erst ab drei sonografischen Malignitätszeichen zu punktieren trotz einer sehr niedrigen Sensitivität von 51,7% (Unsal et al. 2017). Wir halten dieses Vorgehen jedoch angesichts von fast der Hälfte übersehener Malignome für nicht vertretbar im klinischen Kontext. Der Schilddrüsenultraschall sollte als First-Line-Diagnostik insbesondere einen sicheren Malignomausschluss ermöglichen durch eine entsprechende visuelle Auswertung mit hoher Sensitivität.

In allen erwähnten Studien zeigte sich, ähnlich wie bei unserer Forschungsarbeit, eine konsekutive Erhöhung der Malignitätswahrscheinlichkeit bei Hinzukommen neuer sonografischer Malignitätszeichen.

In unserer vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Malignitätszeichen und der Wahrscheinlichkeit für einen positiven Tc-99m-MIBI-Befund. Dies könnte daran liegen, dass unser operiertes Patientenkollektiv eine geringe Malignomprävalenz aufwies und im Nachsorgekollektiv ein schnelles Knotenwachstum und nicht das Hinzukommen eines neuen Malignitätszeichens der häufigste Grund für die Einteilung in die Kategorie suspekter Nachsorge war. Immerhin waren die Tc-99m-MIBI-Szintigramme bei Knoten mit mindestens vier Malignitätszeichen mit 50-67% der Fälle methodenunabhängig häufiger positiv als bei Knoten mit weniger Malignitätszeichen (17%-44%).

4.4. Laborchemische Testung und Tc-99m-Per technetate-Szintigrafie

Wir konnten in unserer wissenschaftlichen Arbeit einen signifikant höheren TSH von 1,76 mU/l in der malignen Gruppe zeigen, vgl. mit einem Wert von 1,19 mU/l in der benignen Gruppe und 1,21 mU/l in der unauffälligen Nachsorge-Gruppe. Kein einziger von 12 Patienten (0,0%) mit einem postoperativ bestätigten Schilddrüsenmalignom war zum Zeitpunkt der Tc-99m-MIBI-Untersuchung hyperthyreot (TSH < 0,5 mU/l), während dies bei 22 von 92 Patienten (23,9%) mit einer postoperativ benignen Schilddrüsenerkrankung der Fall war. Die Höhe des TSH-Wertes korrelierte somit mit der Malignitätswahrscheinlichkeit. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten mehrerer Forschungsstudien überein (Baser et al. 2016; Boelaert et al. 2006; Chiu et al. 2012; Dorange et al. 2011; Zafón et al. 2015). Es wird vermutet, dass das Hypophysenhormon TSH eine Rolle spielt als Wachstumsfaktor bei der Entstehung und dem Wachstum von Schilddrüsenmalignomen (Baser et al. 2016).

In unserer Studie erhielten wir mittels der Tc-99m-Per technetate-Szintigrafie keine falsch-negativen Resultate, sodass sich eine Sensitivität und ein NPV von 100,0% ergaben. Dies unterstreicht den Stellenwert der bildgebenden Untersuchung bei der Ausschlussdiagnostik von Schilddrüsenmalignomen. Bei einem indifferenten, warmen oder heißen Knoten scheint

die Malignitätswahrscheinlichkeit derart abgesenkt, dass diese Knoten nur in Ausnahmefällen weiter zytologisch abgeklärt werden sollten. Die Spezifität der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie verbleibt mit 19,8% allerdings sehr gering, sodass bei einem kalten Knoten weitere diagnostische Untersuchungen wie die Feinnadelaspirationszytologie angeschlossen werden sollten. Aus der Literatur ist bekannt, dass kalte Knoten ein erhöhtes Malignitätsrisiko von etwa 5% aufweisen (Hegedüs 2004), indifferente, warme oder heiße Knoten jedoch sehr selten maligne sind. So waren in den Studien von Lumachi nur 4 von 96 bzw. 3 von 61 malignen Knoten iso-/hyperfunktionell, entsprechend erreichte die Sensitivität einen hervorragenden Wert von 95,8% bzw. 95,0% (Lumachi et al. 2004; Lumachi et al. 2010). In einer früheren Studie der ungarischen Arbeitsgruppe von Földes ergab sich im Einklang mit unseren Forschungsergebnissen sogar kein einziger falsch-negativer Befund in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie (Földes et al. 1993).

Interessanterweise stellten sich kalte Knoten in unserer Studie, ähnlich wie bei Földes (Földes et al. 1993), nicht signifikant häufiger positiv dar in der Tc-99m-MIBI-Bildgebung. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass positive Befunde in der Tc-99m-Pertheneat-Bildgebung bei einem PPV von lediglich 14,1% zum Großteil zu gutartigen Histologien führten und im Zusammenhang damit relativ häufig zu negativen Tc-99m-MIBI-Befunden.

Insgesamt sehen wir hochnormale TSH-Level sowie hypofunktionelle Knoten als prädiktive Faktoren für Schilddrüsenmalignität an. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass wir nicht stratifiziert haben, ob beide Faktoren durch das Auftreten von autonomen Schilddrüsenknoten einen Zusammenhang aufweisen oder ob es sich um unabhängige Risikofaktoren handelt.

4.5. Feinnadelaspirationszytologie

Es ergaben sich in unserer Forschungsstudie 3 falsch-negative Befunde von 8 malignen Knoten mit diagnostischer Zytologie, sodass die Sensitivität lediglich 62,5% betrug. Die suboptimale Sensitivität erklären wir uns dadurch, dass insbesondere bei kleinen Knoten oder Knoten mit dorsaler anatomischer Lage die Gefahr besteht, die Läsion während der Punktion nicht zu treffen. Zudem können auch bei gezielter Knotenpunktion potenzielle Tumorzellen nicht miterfasst werden, wenn zufällig Anteile des Knotens punktiert werden, die nicht maligne sind.

Unsere Ergebnisse reihen sich in die Resultate der Übersichtsarbeit von Tee und der großen retrospektiven Studie von Machała ein, die von einer Sensitivität von 66% bzw. 60% berichteten (Machała et al. 2018; Tee et al. 2007). Fueyo fand in einer prospektiven Studie an 417 Patienten überraschenderweise heraus, dass Patienten mit zytologisch benignem Ergebnis zu 38% postoperativ ein Malignom aufwiesen (Rabal Fueyo et al. 2018). Die

Gründe für die falsch-negativen Ergebnisse könnten laut Machała darin liegen, dass die Feinnadelaspirationszytologie auf Grenzen stößt bei der korrekten Erkennung follikulärer Muster sowie der Diagnose cystischer papillärer Carcinome und papillärer Microcarcinome (Machała et al. 2018). Unsere Spezifität war mit 80,3% gut, aber nicht ganz so hoch wie bei Machała mit 98,1%. Der PPV war in unserer wissenschaftlichen Arbeit mit 26,3% nur moderat angesichts einer niedrigen Malignomprävalenz von 11,6% im operierten Patientenkollektiv.

Schmid empfiehlt für eine verbesserte Performance der Feinnadelaspirationszytologie zudem einen breiteren Einsatz der Dünnschichtzytologie, da dadurch die Präparate standardisierter vorliegen würden (Schmid und Reiners 2011). Eventuell kann eine zeitnahe Repunktion erwogen werden bei erhöhtem klinischen oder sonografischen Malignitätsverdacht und einer Zytologie ohne maligne Zellen. Eine zeitnahe erneute Punktion zytologisch benigner Knoten ist bereits Standardempfehlung der BTA aufgrund der hohen Falsch-Negativ-Rate (Perros et al. 2014; Wale et al. 2014).

Alle Patienten mit einer follikulären Neoplasie oder Malignität(sverdacht) in der Zytologie wurden in unserem Institut aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos von 15-99% (Cibas und Ali 2009) einer Thyreoidektomie zugeführt. Einige Autoren schlagen bei einer unbestimmten Zytologie jedoch vor, zum Malignitätsausschluss weitere diagnostische Untersuchungen wie molekulare Marker (Haugen et al. 2016) oder die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (Boi et al. 2003; Campenni et al. 2016; Giovanella et al. 2016; Piccardo et al. 2016; Saggiorato et al. 2009) durchzuführen. Der Grund hierfür liegt darin, dass auch bei einer atypischen Zytologie bzw. einer zytologisch follikulären Neoplasie der Großteil der postoperativen Befunde mit mindestens 70% benigne (Cibas und Ali 2009) verbleibt. Mittels einer molekularen Testung bzw. der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie könnte die Dignität von thyreoidalen Läsionen möglicherweise in Zukunft präoperativ vorhergesagt werden.

Zudem hat sich gezeigt, dass mit steigender diagnostischer Bethesda-Kategorie sich die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Tc-99m-MIBI-Befund signifikant bzw. tendenziell erhöht. Dies erklären wir durch den linearen Anstieg des Malignitätsrisikos von einer benignen (Bethesda II) hin zu einer malignen (Bethesda VI) Zytologie (Bongiovanni et al. 2012).

Somit tragen insbesondere die höheren Bethesda-Kategorien über eine entsprechende Erhöhung des Malignitätsrisikos dazu bei, die Rate an unnötigen Operationen mit benigner Zytologie zu senken. Bei einem benignen Ergebnis erscheint eine Nachsorge trotz einiger falsch-negativer Befunde ausreichend, da bei schnellem Knotenwachstum oder klinischer Auffälligkeit eine schnelle Diagnose mittels Repunktion oder Tc-99m-MIBI-Szintigrafie möglich ist. Insbesondere bei nicht diagnostischen und nicht punktierbaren Knoten und ggf.

auch bei follikulären Neoplasien könnte eine Tc-99m-MIBI-Bildgebung nützlich sein, deren Performance im Kapitel 4.7. diskutiert wird.

4.6. Geeignete Präselektion der Patienten für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Höhe des TSH-Wertes mit dem Malignitätsrisiko korreliert (Baser et al. 2016; Boelaert et al. 2006). Wir konnten ebenso zeigen, dass hyperthyreote Patienten stets benigne Läsionen und Patienten mit hochnormalem TSH ein erhöhtes Risiko aufwiesen. Es erscheint jedoch schwierig, einen Grenzwert zu definieren, da Schilddrüsenmalignome auch bei niedrigen TSH-Werten vorkommen können (Gul et al. 2009), wenn auch seltener. Wir schlussfolgern aus unseren Ergebnissen, dass hyperthyreote Patienten tendenziell ein konservativeres Management erhalten sollten als Patienten mit hochnormalen TSH-Werten.

Chami und Görge haben gezeigt, dass eine TSH-unabhängige Durchführung der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie in Iodmangelgebieten wie Deutschland zur Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten sinnvoll ist (Chami et al. 2014; Görge et al. 2011), auch die europäische nuklearmedizinische Fachgesellschaft (EANM) plädiert für die TSH-unabhängige Nutzung der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie (Verburg et al. 2016). Unsere Ergebnisse scheinen dies zu bestätigen, da sich durch die Anwendung der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie bei euthyreoten Patienten und der ausschließlichen Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei kalten Knoten der PPV der diagnostischen Kette auf ein relativ gutes Niveau von 30 % anheben lässt. Wir empfehlen daher die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auf kalte Knoten zu beschränken und halten für indifferente Knoten eine reine Nachsorge in den allermeisten Fällen für ausreichend. Kein einziger Patient mit Pertheneat-szintigrafisch isofunktionellem Knoten wies postoperativ ein Malignom auf. Treglia konnte in einer Meta-Analyse zeigen, dass das restriktive Anwenden der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auf kalten Knoten die Spezifität von 45,7% auf 62,8% deutlich erhöht, ohne signifikanten Abfall der Sensitivität (85,1% auf 82,1%) (Treglia et al. 2013).

Die amerikanische Schilddrüsengesellschaft (ATA) empfiehlt weitere diagnostische Untersuchungen von Schilddrüsenknoten wie die FNP oder die Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie nur bei einem auffälligen Ultraschallbefund (Haugen et al. 2016). Dem schließt sich die britische Leitlinie an: Ein Erscheinungsbild im Ultraschallbild, das einen benignen Schilddrüsenknoten suggeriert, benötigt keine weiteren diagnostischen Untersuchungen wie die FNA, es sei denn es besteht ein statistisch erhöhtes Malignitätsrisiko (Perros et al. 2014). In unserem histologischen war keine einzige herdförmige Läsion in der Schilddrüse

postoperativ maligne, wenn der Ultraschallbefund frei von sonografischen Malignitätszeichen war.

Die Entwickler des klassischen sowie des vereinfachten TIRADS-Klassifikationssystems kamen zu dem Schluss, dass es sicher sei, Schilddrüsenknoten ohne sonografisch erhöhtem Malignitätsverdacht direkt der regelmäßigen Nachsorge zuzuführen (Horvath et al. 2009; Kwak et al. 2011). Wir empfehlen aufgrund unserer Ergebnisse und der soliden Datenlage, Schilddrüsenknoten ohne sonografischem Malignitätsverdacht direkt einem Follow-Up zuzuführen. Dagegen halten wir - entgegen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Dietlein et al. 2014) - es für wenig ratsam, jeden Knoten > 1 cm mittels Tc-99m-Perchnetat zu szintigrafieren, um daraus folgende weitere diagnostische Untersuchungen bis hin zu diagnostischen Thyreoidektomien bei minimaler Malignitätswahrscheinlichkeit zu vermeiden. Dies steht im Einklang Schichas Publikation, Schilddrüsenläsionen bereits anhand von sonografischen Malignitätskriterien zu präselektieren (Schicha et al. 2009).

Durch die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ausschließlich an sonografisch malignitätssuspekten (Nachweis von mindestens 1 Malignitätszeichen) und in der Tc-99m-Perchnetat-Bildgebung ausschließlich hypofunktionellen Knoten und unter Zuhilfenahme des TSH-Wertes für das weitere diagnostische Prozedere lässt sich die Rate der bislang gefühlt zu hohen Anzahl unnötiger Thyreoidektomien deutlich senken, ohne dabei tatsächliche Malignome zu übersehen.

4.7. Diagnostischer Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie

Die Anwendung der sequenziellen Diagnostik hat eine optimale präoperative Differenzierung benignen und malignen thyreoidaler Läsionen zum Ziel. Während wir in den vorherigen Kapiteln auf Grundlage unserer Studienergebnisse und im Vergleich zur einschlägigen Literatur die Rolle der einzelnen Untersuchungen der traditionellen diagnostischen Kette diskutierten und den Einfluss dieser Untersuchungen auf die Tc-99m-MIBI-Bildgebung erörterten, analysieren wir im Folgenden den diagnostischen Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie.

Wir sehen das Anwendungsgebiet für eine Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im klinischen Setting einer nichtdiagnostischen FNA bzw. nicht punktierbarer Schilddrüsenknoten bzw. in Abhängigkeit des individuellen Patientenrisikos nach sorgfältiger Abwägung der Optionen diagnostische Thyreoidektomie, molekulare Testung oder Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auch bei zytologisch atypischen Knoten oder bei einer follikulären Neoplasie (s. Kap. 4.10.). Den besonderen Stellenwert im Malignomausschluss konnten wir durch den hohen NPV (93,3 bis 97,5%) bestätigen. Allerdings war der PPV vergleichsweise gering (17,2 bis 24,1%), was

zum einem durch die geringe Malignomprävalenz (11,6%) und zum anderen durch die suboptimale Spezifität (42,4 bis 76,1%) zu erklären ist. Dennoch rechtfertigt unserer Ansicht nach ein von uns erzielter PPV von 17,2% bis 24,1% gegenwärtig eine histologische Abklärung.

Yordanova erzielte in einer kürzlich publizierten Studie einen noch etwas besseren PPV: Die vielversprechendsten Ergebnisse lieferte die Trapping-Methode U2 (vergleichbar mit unserer Trapping-Methode T2) mit einem PPV von 32% und einem NPV von 89% (Yordanova et al. 2017). Allerdings betrug die Sensitivität der U2-Methode bei Yordanova lediglich 27%. Dies bedeutet aus der Sicht eines einzelnen Patienten, dass im Falle eines tatsächlichen Schilddrüsenmalignoms die Wahrscheinlichkeit eines übersehenen histologisch malignen Befundes 73% beträgt, was wir aus ethischer Sicht für nicht vertretbar halten angesichts einer Reduktion der Lebenserwartung von durchschnittlich 13,8 Jahren bei einem nicht erkannten Schilddrüsenkarzinom (Wale et al. 2014). Unsere Sensitivität war in den signifikanten Methoden N2b, T1 und T2 moderat bis sehr gut bei jeweils 75,0%, 91,7% und 58,3% (vgl. Kap. 4.8.). Die Ergebnisse unserer Studie stehen im Einklang mit der Forschungsarbeit von Leidig-Bruckner, die an einem großen Patientenkollektiv ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie erhielt mit einer Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV von 88,2%, 35,5%, 95,1% und 17,4% bei Anwendung der visuellen Auswertemethode (Leidig-Bruckner et al. 2012). Erstaunlicherweise fiel die Sensitivität mit 38,5% für die FNA bei Leidig-Bruckner noch geringer als bei uns (62,5%) aus, weshalb die Autorin sich für eine kombinierte Anwendung von FNA und Tc-99m-MIBI-Szintigrafie aussprach. Falsch-positive Befunde in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie waren in 68% der Fälle auf follikuläre Adenome zurückzuführen (Leidig-Bruckner et al. 2012). Zwei weitere deutsche Studien konnten den hohen NPV der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (97,2% bzw. 91,7%) und damit den Stellenwert als Carcinomausschlussdiagnostik bestätigen. Allerdings fiel der PPV wie in unserer Studie vergleichsweise gering aus (18,9% bzw. 15,6%) (Schenke et al. 2014; Theissen et al. 2009). Interessanterweise wurden isointense Knoten in der Arbeitsgruppe von Theissen et al. als MIBI-negativ eingestuft, bei Schenke aufgrund der hohen Malignomprävalenz hingegen als MIBI-positiv. In unserer Studie führte die Einstufung isointenser Knoten als MIBI-negativ zu vorteilhafteren Ergebnissen beim Vergleich nodulärer mit paranodulärer Anreicherung (bessere Spezifität, NPV und PPV bei gleicher Sensitivität, vgl. Methoden N2a und N2b).

Die Arbeitsgruppe um Schenke konnte eine Überlegenheit der SPECT-Technik gegenüber der planaren Szintigrafie zeigen (Schenke et al. 2014). Wir haben in unserer Studie den potenziellen diagnostischen Zugewinn durch die SPECT-Technik nicht quantifiziert, empfanden die Zuhilfenahme der dreidimensionalen SPECT-Bilder bei unklaren planaren Szintigrammen jedoch als hilfreich. Bereits eine vorausgehende Studie von Listewnik konnte zeigen, dass mittels Washout-Methode ausgewertete SPECT/CT-Bilder klarer und leichter zu

lesen waren als planare Aufnahmen und Mehranreicherungen des Tracers in einigen Patienten erst mittels SPECT-Technik dargestellt werden konnten (Listewnik et al. 2010).

In einer neueren Studie von Schenke konnte eine substantielle Übereinstimmung in der Interobserver-Variabilität bei der visuellen Auswertung der planaren Tc-99m-MIBI-Szintigrafie gezeigt werden. Die Interobserver-Variabilität ließ sich durch Anwendung der SPECT-Technik von einem substantiellen Niveau ($\kappa=0,76$) auf ein fast perfektes Niveau ($\kappa=0,8$) steigern (Schenke et al. 2019). Dahingegen zeigte sich bei Baumgarten erst bei Ärzten mit mindestens fünf Jahren Erfahrung in der Nuklearmedizin eine substantielle Übereinstimmung bei der Befundung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ($0,61 \leq \kappa \leq 0,76$), nicht jedoch bei Berufsanfängern (mittelmäßig; $0,47 \leq \kappa \leq 0,61$) (Baumgarten et al. 2017). Die Befundung in unserer Forschungsstudie erfolgte durch eine nuklearmedizinische Assistenzärztin und durch mich als medizinischen Promovenden; eine abweichende Befundinterpretation wurde in unserer Studie durch Konsensbildung unter Zuhilfenahme einer erfahrenen nuklearmedizinischen Fach- und Oberärztin gelöst. Wir gehen somit von validen Ergebnissen bei der Interpretation des bildgebenden Verfahrens aus, einschließlich der Interpretation eingangs unklarer Befunde.

Die frühesten Studien zur Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten mittels der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie wurden durch die polnisch-ungarischen Arbeitsgruppen um Földes und Szybiński durchgeführt. Während Szybiński in einer kleinen Studie mit 16 Patienten eine Genauigkeit von 85% für die Differenzierung zwischen malignen und benignen Knoten gemessen hat und die Tc-99m-MIBI-Bildgebung in dieser frühen Studie als hilfreich beschrieb (Szybiński et al. 1993), zeigte sich das nuklearmedizinische Verfahren bei Földes als nicht spezifisch für Schilddrüsenmalignität (Földes et al. 1993). Bei Kresnik ermöglichte die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie eine gute Unterscheidung zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Schilddrüsenenerkrankungen, eine Unterscheidung zwischen Schilddrüsenadenomen und Malignomen war mittels der bildgebenden Untersuchung jedoch nicht möglich (Kresnik et al. 1997). Interessanterweise konnte Mezosi einige Jahre später anhand eigener Studienergebnisse ebenso zeigen, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung spezifischer bei der Erkennung von Neoplasien als bei der Erkennung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist (100% vs. 72%). Dennoch konnte Mezosi anhand einer Sensitivität, PPV und NPV von 83%, 43% und 94% schlussfolgern, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei der Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten effektiv genutzt werden kann (Mezosi et al. 1999). Wir konnten in unserer Studie ebenso eine Häufung Falsch-Positiver bei Schilddrüsenadenomen feststellen mit einer 1,5-1,9-fachen Risikoerhöhung für einen positiven MIBI-Befund im Falle eines Adenoms gegenüber anderen benignen Schilddrüsenenerkrankungen (s. Kap. 3.3.).

In Sundrams wissenschaftlicher Arbeit waren 11 von 14 differenzierten Schilddrüsenkarzinomen isointens mittels Tc-99m-MIBI und nur 1 Knoten hyperintens, woraus Sundram ableitete, dass hyperintense Knoten einem Follow-Up ohne Thyreoidektomie zugeführt werden können (Sundram und Mack 1995). Die Empfehlung von Sundram erscheint nachvollziehbar angesichts kaum vorhandener Studien zum Publikationszeitpunkt von 1995, ist allerdings aus heutiger Sicht nicht mehr haltbar, da keine einzige nach 1995 publizierte und uns bekannte Studie zeigen konnte, dass hyperintense Knoten eine abgesenkte Malignitätswahrscheinlichkeit aufweisen. Die Ergebnisse von Sundram können eher als Hinweis gesehen werden, dass Uneinigkeit darüber besteht, ob isointense Läsionen als tendenziell benigne oder maligne gewertet werden sollten (vgl. Kap 4.8.).

Hurtado-Lopez verglich die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mit der Frozen-Section-Biopsie und der FNA und kam zu dem Ergebnis, dass die nuklearmedizinische Bildgebung im Zusammenhang mit der Frozen-Section-Biopsie bei einem nicht diagnostischen oder unbestimmten zytologischen Resultat ein hilfreiches 2nd-Line-Verfahren darstellt. Aufgrund einer Sensitivität und NPV von 100% für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie und einer Spezifität und PPV von 100% für die Frozen-Section-Biopsie, empfahl die mexikanische Arbeitsgruppe folgendes Vorgehen: Patienten mit einem negativen MIBI-Befund können mit Sicherheit einem Follow-Up und Patienten mit positivem MIBI-Befund können einer Frozen-Section-Biopsie zugeführt werden mit einer konsekutiven Lobektomie bei negativem Ergebnis und einer Thyreoidektomie bei positivem Ergebnis der Frozen-Section-Biopsie (Hurtado-López et al. 2004).

Riazi verglich die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mittels sieben visuellen Auswertemethoden und drei semiquantitativen Analysen. Die besten Werte mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100%, 78,3%, 31,3% und 100% erhielt die iranische Arbeitsgruppe bei Wertung iso- und hyperintensiver Knoten in der Spätaufnahme als positiv (vergleichbar mit unserer Methode N2a). Erstaunlicherweise zeigte sich die semiquantitative Analyse in dieser Studie der visuellen nodulär-paranodulären Methode tendenziell unterlegen (Riazi et al. 2014), im Gegensatz zu den Ergebnissen der meisten anderen Autoren (Campennì et al. 2016; Giovanella et al. 2016; Saggiorato et al. 2009). Bei Sharma erwies sich das bildgebende Tc-99m-MIBI-Verfahren ebenso als erfolgreich, bei Verwendung des Radiouptake-Ratio mit einer Sensitivität und Spezifität von 84,4% und 95,5% (Sharma et al. 2004). Die guten diagnostischen Werte sind bemerkenswert, weil Sharma die Schwellenwerte für die semiquantitative Analyse nicht individuell für sein Patientenkollektiv ermittelte, sondern einen pauschalen Cutoff von 1 als Trennwert zwischen benignen und malignen Läsionen annahm. Hätte Sharma mittels ROC-Analyse einen studieneigenen Schwellenwert ermittelt wie in anderen wissenschaftlichen Arbeiten

(Campenni et al. 2016; Saggiorato et al. 2009), ließen sich die gemessenen diagnostischen Werte vermutlich noch übertreffen. Möglicherweise hat die semiquantitative Analyse mit Bestimmung des Radiouptake-Ratios ein ähnliches Potential wie die Berechnung des Retentions- oder Washout-Index. Giovanella testete die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie erfolgreich in einem Patientenkollektiv mit nicht diagnostischer Zytologie mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100%, 88%, 27% und 100% (Giovanella et al. 2010), wobei der niedriger PPV durch die geringe Malignomprävalenz von 4% zu erklären ist. Das Autorenteam um Giovanella errechnete, dass die Anzahl unnötiger OPs dank der Tc-99m-MIBI-Bildgebung in ihrer Studie von 71 auf 8 Fälle reduziert werden könnte. Entgegen unserer Ergebnisse (s. Kap. 4.8.) waren bei Giovanella Frühaufnahmen ebenso signifikant wie Spätaufnahmen (Giovanella et al. 2010).

In zwei weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie erfolgreich benigne und maligne Knoten voneinander unterscheiden kann (Demirel et al. 2003; Erdil et al. 2000). Erdil konnte zeigen, dass neben Tc-99m-MIBI auch 201-Tl zuverlässig maligne und benigne Herdbefunde erkennt, allerdings wird 201-Tl aufgrund der höheren Strahlenbelastung, schlechteren Verfügbarkeit und schlechteren Lagerung (Kresnik et al. 1997) heute kaum verwendet. Es hat sich gezeigt, dass die Bestimmung des semiquantitativen Retentions-Index mit einer Sensitivität von 94,7% und Spezifität von 92,5% gegenüber den Spätaufnahmen (Delayed Ratios) und den Frühaufnahmen (Early Ratios) überlegen ist (Erdil et al. 2000). Bei Demirel lieferte der nodulär-paranoduläre Vergleich mit Wertung hyperintensiver Knoten als positiv die besten Werte hinsichtlich der Ausschlussdiagnostik mit einer Sensitivität und Spezifität von 89% und 82%. Im Vergleich zur Schilddrüsenangiografie mit Radionukliden erwies sich die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie jedoch als unterlegen (Demirel et al. 2003).

Zwei südafrikanische Studien verglichen die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Bildgebung mit der Schilddrüsensonografie und der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie und erhielten eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100%, 70%, 65% und 100% (Farate et al. 2017) bzw. von 91%, 77%, 66% und 96 % (Satheke et al. 2001). Diese Studien sind insbesondere deshalb interessant, weil im ländlichen Südafrika follikuläre Schilddrüsenkarzinome eine höhere Prävalenz als papilläre Schilddrüsenkarzinome aufweisen und sich die Tc-99m-MIBI-Bildgebung als nützlich erwiesen hat. Es ist daher davon auszugehen, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung nicht nur die in unserem Kollektiv prädominanten papillären Carcinome (10 papilläre Carcinome bei 1 follikulären Carcinom und 1 Lymphom) zuverlässig erkennt, sondern auch follikuläre Carcinome. Farate und Satheke schlussfolgerten, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie als hilfreiches diagnostisches Verfahren komplementär zur Schilddrüsensonografie und Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie eingesetzt werden sollte (Farate et al. 2017; Satheke et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe zweier italienischer Endokrinologen konnte zeigen, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie die Dignität von Hürthle-Zell-Läsionen nicht vorhersagen kann (Boi et al. 2003; Saggiorato et al. 2009). Bei Boi betrug die Häufigkeit positiver MIBI-Befunde in einem Kollektiv von 24 Patienten mit ausschließlich onkozytären Knoten 66,7% in malignen und 55,5% in benignen Läsionen ohne signifikanten Unterschied (Boi et al. 2003); bei Saggiorato war in der visuellen Analyse onkozytärer Läsionen zwar die Sensitivität mit 100% hoch, aber die enorm hohe Falsch-Positiv-Rate bei einer Spezifität von 9,1% erlaubte keine signifikante Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdbefunden (Saggiorato et al. 2009). Wir gehen davon aus, dass sich unsere diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie verbessern ließe, wenn onkozytäre Läsionen ausgeschlossen wären. Allerdings schlüsselten wir follikuläre Neoplasien nicht in onkozytäre und nicht-onkozytäre Läsionen auf, weshalb wir den Effekt in unserer Studie nicht quantifizieren können.

Zwei wissenschaftliche Arbeitsgruppen verglichen die Rolle der Tc-99m-MIBI-Bildgebung mit der FDG-PET/CT-Technik und kamen zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Während Piccardo der PET/CT-Technik eine Überlegenheit attestierte gegenüber der Tc-99m-MIBI-Bildgebung (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von PET vs. MIBI von 94% vs. 56%, 58% vs. 52%, 37% vs. 23% und 98% vs. 82%) (Piccardo et al. 2016), zeigte sich bei Sager die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie spezifischer gegenüber des PET/CT-Verfahrens (76,4% vs. 52,9%) bei gleicher Sensitivität (85,7%). Sager plädierte für die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie nicht nur aufgrund der guten diagnostischen Werte, sondern auch aufgrund der besseren Verfügbarkeit und der geringeren Kosten im Gegensatz zum PET/CT (Sager et al. 2015). Die Autorengruppe von Piccardo führte unterschiedliche Ursachen für die niedrigen diagnostischen Werte in ihrer Studie an (vgl. Kap. 4.9.) und vertrat die Auffassung, die gemessene Sensitivität von 52% unterschätze methodenbedingt möglicherweise die wirkliche Bedeutung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei der Ausschlussdiagnostik maligner Knoten (Piccardo et al. 2016).

Mehrere Autoren konnten zeigen, dass sich die Genauigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie durch Anwendung der semiquantitativen Methode deutlich verbessern lässt (Campenni et al. 2016; Giovanella et al. 2016; Saggiorato et al. 2009). Die Arbeitsgruppe von Campenni erzielte mittels Berechnung des Washout-Index bei einem großen Kollektiv von 105 Patienten mit unbestimmter Zytologie die vielversprechendsten Ergebnisse mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100%, 90,9%, 80% und 100%. Spezifität und PPV konnten noch weiter verbessert, wenn Hürthle-Zell-Adenomen von der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ausgeschlossen werden wurden (PPV und Spezifität 100%) (Campenni et al. 2016). Giovanella konnte zeigen, dass im Falle von follikulären Neoplasien insbesondere bei der semiquantitativen Analyse die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie (positiver Likelihood-Ratio von 12,35) der molekularen Testung (positiver Likelihood-Ratio von 1,74) deutlich überlegen ist,

die Arbeitsgruppe erzielte mittels der semiquantitativen Methode beinahe optimale Werte mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100%, 96%, 88% und 100% (Giovanella et al. 2016). . Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse sollte laut Campenni die Einführung der semiquantitativen Analyse an jedem nuklearmedizinischen Institut erwogen werden (Campenni et al. 2016). Nachteile der semiquantitativen Methode sind jedoch, dass diese aufwändiger und zumindest teilweise vom Benutzer sowie von den technischen Geräten abhängig ist sowie jedes Institut eigene Schwellenwerte im Vorfeld der Anwendung ermitteln sollte. Daher bedienen wir uns der visueller Auswertemethoden für die Interpretation der MIBI-Befunde.

Wale präsentierte in einer Metaanalyse eine hohe Sensitivität (96%) und, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, einen hohen NPV (97%) der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie, bei moderater Spezifität und PPV (46% und 34%). Aufgrund der hohen Falsch-Negativ-Rate benigner und nicht diagnostischer Zytologien von bis zu 17% auf der einen Seite und der vielversprechenden Sensitivität und NPV der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auf der anderen Seite, empfiehlt die britische Arbeitsgruppe zum sicheren Malignomausschluss eine regelmäßige Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei nicht diagnostischen und benignen Zytologien (Wale et al. 2014). Wir halten die in unserer Studie ermittelte hohe Falsch-Negativ-Rate benigner Zytologien von 37,5% auch für problematisch, empfehlen allerdings nur ein engmaschigeres Follow-Up bei Hochrisikopatienten mit benigner Zytologie, da eine Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei allen Patienten mit zytologisch als benigne eingestuften Knoten zu einer deutlichen Zunahme unnötiger Thyreoidektomien führen würde angesichts der niedrigen Spezifität des nuklearmedizinischen Verfahrens (42,4% mit T1).

Darüber hinaus zeigte die britische Arbeitsgruppe, dass sich mittels der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie Kosten einsparen lassen gegenüber einer erneuten Punktion von Knoten mit nichtdiagnostischer bzw. benigner FNA. Die Lebenserwartung wurde durch Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie hingegen kaum beeinflusst (Wale et al. 2014). Heinzl konnte ebenso zeigen, dass sich mittels der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie gegenüber der molekularen Testung (Afirma ©) deutlich Kosten in Höhe von 1847€ - 2101€ pro Patient einsparen lassen können (basierend auf dem deutschen Krankenversicherungssystem) (Heinzl et al. 2014). Zudem schien die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im diagnostischen Algorithmus die Lebenserwartung der Patienten von 34,1 auf 34,3 Jahre leicht, aber signifikant zu verlängern, sodass sich Heinzl für eine Aufnahme der Tumorszintigrafie in die Leitlinien aussprach (Heinzl et al. 2014). Eine der Gründe, wieso die Tc-99m-MIBI-Bildgebung bislang kein Bestandteil einer Leitlinie ist, könnte daran liegen, dass eine offizielle Zulassung kostspielig ist und bei einem seit Jahrzehnte angewendeten Radiopharmakon mit abgelaufenem Patent kein kommerzielles Interesse an einer offiziellen Zulassung besteht (Verburg et al. 2014). Dabei könnten neben dem gezeigten diagnostischen Nutzen die von

Wale und Heinzl nachgewiesenen Kosteneinsparungen besonders interessant sein für die weltweiten Gesundheitssysteme, die über begrenzte finanzielle Ressourcen verfügen (Verburg et al. 2014).

Zwei weitere aktuelle Metaanalysen konnten die hohe Sensitivität (87% bzw. 85%) bestätigen (Kim et al. 2018; Treglia et al. 2013). Die Spezifität ließ sich bei Treglia durch Anwendung der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie auf alleinig kalte Knoten verbessern (62,8% vs. 45,7%), ohne signifikanten Abfall der Sensitivität (82,1% vs. 85,1%). Wir konnten in unserer Studie keine relevante Änderung der SP feststellen; allerdings verbesserte sich der PPV, wenn nur kalte Knoten mittels ^{99m}Tc-MIBI szintigrafiert wurden (auf 19,6% bis 26,9%). Dies erklären wir damit, dass kein einziger postoperativ maligner Schilddrüsenknoten in der ^{99m}Tc-Perchnetat-Szintigrafie indifferent, warm oder heiß war. Während Treglia aus den Ergebnissen schlussfolgerte, dass die Anwendung der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie in der sequentiellen Diagnostik für die Dignitätsabschätzung kalter Schilddrüsenknoten hilfreich und empfehlenswert ist, stufte Kim das Verfahren aufgrund der Ergebnisse des LR-Scattergramms und der laut Kim relativ geringen Odds Ratio von 24 als wenig nützlich ein. Allerdings sind die Voraussetzungen, die Kim mit einer Nützlichkeit an einen diagnostischen Test stellte, mit einem positiven Likelihood-Ratio > 10 und ein negativem Likelihood-Ratio < 0,1 sehr hoch und werden von etablierten medizinischen Untersuchungen der diagnostischen Kette wie der Schilddrüsenultraschalluntersuchung ebenso nicht vollumfänglich erreicht (Migda et al. 2018). Der von Kim ermittelte positive Likelihood-Ratio von 4,0 und negative Likelihood-Ratio von 0,17 sind zumindest als moderat zu werten (Henderson et al. 2013), insbesondere angesichts der Herausforderung die seltenen Schilddrüsenkarzinome inmitten der unzähligen Schilddrüsenknoten korrekt zu identifizieren. Daher ist die von Kim ermittelte gepoolte Sensitivität und Spezifität von 87% und 78% bereits als diagnostischer Erfolg zu werten, auch wenn eine weitere Optimierung der ^{99m}Tc-MIBI-Bildgebung angestrebt werden sollte, um die Trennschärfe in der Diagnostik zwischen benignen und malignen Läsionen weiter zu erhöhen. Sowohl bei Kim als auch bei Treglia zeigte sich studienabhängig eine erstaunliche Variabilität der diagnostischen Werte, über deren Gründe die Autoren einige Vermutungen geäußert haben, ohne die Gründe für die Heterogenität abschließend klären zu können (Kim et al. 2018; Treglia et al. 2013) (s. Kap. 4.9.).

Hurtado-Lopez analysierte in einem Review neun Studien und kam zu dem Ergebnis, dass die ^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie mit einem NPV von 100% einen Malignomausschluss erlaubt. Lediglich bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen, die aber aufgrund ihres aggressiven Tumorwachstums leicht zu diagnostizieren seien, wäre die diagnostische Untersuchung nicht aussagekräftig. Aufgrund einer hohen Falsch-Positiv-Rate von 67,5% schlägt Hurtado-Lopez vor, Patienten mit einem positiven MIBI-Befund nicht direkt zu operieren, sondern eine weitere Diagnostik anzuschließen (Hurtado-López und Martínez-Duncker 2007), z.B. eine

Frozen-Section-Biopsie (Hurtado-López et al. 2004). Im Einklang mit unseren Ergebnissen und den Resultaten von Treglia (Treglia et al. 2013) empfiehlt Hurtado-Lopez, die Tc-99m-MIBI-Bildgebung auf kalte Knoten zu beschränken (Hurtado-López und Martínez-Duncker 2007). In einem aktuellen Review-Artikel stufte Rager die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie als hilfreiche 2nd-Line-Prozedur ein und empfiehlt eine entsprechende Implementation in zukünftige Leitlinien (Rager et al. 2019).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass unsere Ergebnisse in weitgehender Übereinstimmung mit der Literatur durch den hohen NPV und die hohe Sensitivität die besondere Bedeutung der Tc-99m-MIBI-Bildgebung bei dem Ausschluss von Schilddrüsenmalignomen belegen. Zudem lässt sich methodenabhängig eine moderate Spezifität erzielen, der PPV verbleibt jedoch begrenzt. Die visuellen Auswertemethoden mit den besten diagnostischen Werten stellen die Trapping-Methode T1 und die nodulär-paranoduläre Methode N2b dar (vgl. Kap. 4.8.). Bei letzterer Methode ist eine gewisse Häufung falsch-negativer Befunde für Knoten unter 1,6 cm zu beobachten, sodass betroffene Hochrisikopatienten ein engmaschigeres Follow-Up erhalten sollten (vgl. Kap. 4.3.). Das klinische Setting, für das wir die Tc-99m-MIBI-Bildgebung empfehlen, ist eine nicht durchführbare oder nicht diagnostische FNA und ggf. auch bei atypischer Zytologie bzw. follikulärer Neoplasie. Die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie kann durch restriktive Anwendung auf sonografisch malignitätsverdächtige und kalte Knoten unter Berücksichtigung des TSH-Wertes weiter verbessert werden (vgl. Kap. 4.6.). Die Literatur weist auf einen diagnostischen Zugewinn bei Anwendung der SPECT-Technik hin. Die Wertigkeit des bildgebenden Verfahrens scheint Literaturdaten zufolge bei den meisten zytologischen Typen hoch zu sein, ausgenommen bei Hürthle-Zell-Läsionen. Neuesten Studien zufolge verdichten sich die Hinweise, dass das größte Potential der Tc-99m-MIBI-Bildgebung bei Durchführung in der SPECT-Technik und Nutzung der semiquantitativen Analyse liegen könnte.

4.8. Vergleich der visuellen Auswertemethoden

Bei der Evaluation der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ist es entscheidend, einerseits der Fragestellung nachzugehen, ob das genannte nuklearmedizinische Verfahren maligne und benigne Läsionen zuverlässig erkennt und andererseits, welche Auswertemethode die vorteilhaftesten Ergebnisse produziert. Eine besondere diagnostische Herausforderung bei der Interpretation der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie besteht darin, dass weder standardisierte Protokolle (Yordanova et al. 2017) noch eine offizielle, an eine arzneimittelrechtliche Zulassung geknüpfte eindeutige Empfehlung existieren (Verburg et al. 2014). Da wir für unsere Studie keine semiquantitative Methode verwendeten, gehen wir vorwiegend auf die visuelle Methode ein. Es wird vermutet, dass eine unterschiedliche Interpretation der MIBI-

Befunde neben unterschiedlichen technischen Parametern einen Grund für die in diversen Studien erzielten heterogenen diagnostische Werte darstellt (Kim et al. 2018; Treglia et al. 2013).

In unserer Studie haben wir die Mismatch-Methode in der Früh- (M1) und Spätaufnahme (M2), die nodulär-paranoduläre Methode in der Früh- (N1a, N1b) und Spätaufnahme (N2a, N2b) sowie die Trapping-Methode als Vergleich zwischen Früh- und Spätaufnahme (T1, T2) untersucht. Bei der nodulär-paranodulären Methode wurden isointense Knoten in der Methode N1a und N2a als positiv und in N1b und N2b als negativ gewertet, bei der Trapping-Methode ein konstanter Uptake von Früh- zur Spätaufnahme in der Methode T1 als positiv und in T2 als negativ. Es hat sich gezeigt, dass die Mismatch-Methode zwischen benignen und malignen Läsionen nicht unterscheiden kann ($p >> 0.05$). Möglicherweise liegt dies daran, dass bereits eine leichte Anreicherung von Tc-99m-MIBI gegenüber einer Minderspeicherung von Tc-99m-Pertheneat zu einem positiven Befund mit einer konsekutiven hohen Anzahl falsch-positiver Befunde führt (61 (M1) bzw. 45 (M2) Falsch-Positive von 92 benignen Läsionen). Unsere Ergebnisse zur Mismatch-Methode stehen jedoch im Gegensatz zu den Resultaten von mehreren Studien, die einen signifikanten Zusammenhang fanden bei Nutzung der Mismatch-Methode (Giovanella et al. 2010; Hurtado-López et al. 2004; Leidig-Bruckner et al. 2012).

Zudem fand sich in unserer Studie, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung in allen Frühaufnahmen Malignome und benigne Herdbefund nicht erkennen kann, da die Spezifität bzw. Sensitivität in der Methode M1, N1a und N1b sehr niedrige Werte zwischen 16,3% bis 33,7% aufwies. Diese Ergebnisse stellen eine Übereinstimmung dar mit der Studie von Erdil und Saggiorato, in der selbst bei Anwendung der semiquantitativen Analyse eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Knoten in den Frühaufnahmen der Tumorszintigrafie nicht möglich war (Erdil et al. 2000; Saggiorato et al. 2009). Eine weitere Studie zeigte, dass das Verfahren bei Anwendung der visuellen Analyse mittels nodulär-paranodulärer Methode in der Frühaufnahme unbrauchbar war (Yordanova et al. 2017). Interessanterweise zeigte sich bei Giovanella kein Unterschied zwischen Früh- und Spätaufnahmen, sodass die schweizerische Autorengruppe eine Single-Phasen-Szintigrafie 30 min p.i. für ausreichend hielt (Giovanella et al. 2010).

Dahingegen hat sich der Gebrauch der nodulär-paranodulären Methode in der Spätaufnahme in unserer Studie als nützlich erwiesen, die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie konnte erfolgreich zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden ($p < 0.05$), allerdings nur bei Wertung isointenser Knoten als negativ. Dies steht im Einklang mit Theissen wissenschaftlicher Arbeit, in der sich unter den MIBI-szintigrafisch isointensen Knoten kein einziges Schilddrüsenmalignom befand bei 16 postoperativ benignen Befunden (Theissen et

al. 2009), jedoch im Widerspruch zu Schenkes Studie, bei der isointense Knoten sowohl in planarer als auch in tomografischer Technik eine ähnliche Malignomprävalenz wie hyperintense Knoten aufwiesen (Schenke et al. 2014). Bei Riazi führte die Wertung von in der Spätaufnahme isointenser Knoten als malignitätsverdächtig zum bezogen auf die Ausschlussdiagnostik bestem Ergebnis verglichen mit sechs weiteren visuellen Auswertemethoden mit einer Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV von 100,0%, 78,3%, 100,0% und 31,3% (Riazi et al. 2014), bei Sundram waren 11 von 14 differenzierten Schilddrüsencarcinomen isointens (Sundram und Mack 1995). Dahingegen führte bei Demirel die Bewertung von alleinig hyperintensiven Knoten in der Spätaufnahme (MIBI-Methode 2, vergleichbar mit unserer Methode N2b) zu sehr guten diagnostischen Werten mit einer Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV von 89%, 82%, 57% und 97% (Demirel et al. 2003). Die Literaturergebnisse zur Wertung isointenser Knoten im nodulär-paranodulären Vergleich erscheinen somit widersprüchlich. In unserer vorliegenden Studie veränderte die Wertung isointenser Knoten als Zeichen von Gutartigkeit zwar nicht die Sensitivität (75% bei 3 Falsch-Negativen von 12 malignen Knoten), steigerte jedoch deutlich die Spezifität von 33,7% auf 62,0%. Durch Wertung mittels Tc-99m-MIBI bestimmter isointenser Knoten als negativ ließe sich entsprechend unserer Ergebnisse die Anzahl falsch-positiver Befunde von 61 auf 35 senken und damit die Zahl unnötiger Operationen nach positiver Tc-99m-MIBI-Szintigrafie beinahe halbieren (-40%).

Die Trapping-Methode zeigte sich sowohl in der Methode T1 als auch in T2 signifikant ($p < 0.05$). Die Methode T1 bot gegenüber T2 eine deutlich bessere Sensitivität von 91,7% gegenüber 58,3%. Damit war T1 mit nur 1 falsch-negativem Befund beinahe fehlerfrei in der Detektion von malignen Läsionen. Allerdings führte die Anwendung der Methode T1 zu einer gegenüber T2 gesteigerten Falsch-Positiv-Rate von 23,9% auf 57,6%, sodass die Mehrzahl der postoperativ benignen Befunde fälschlicherweise als positiv gewertet wurden (53 Falsch-Positive auf 92 benigne Läsionen). Dennoch halten wir die Methode T1 für empfehlenswerter als T2 angesichts der höheren Sensitivität und NPV (97,5% vs. 93,3%), da die Konsequenzen eines übersehener Schilddrüsencarcinoms mit einer Reduktion der Lebenserwartung um etwa 14 Jahre (Wale et al. 2014) unserer Ansicht nach schwerer wiegen als die Komplikationen der Operation (vgl. Kap. 4.9.). Dies steht im Gegensatz zu Yordanova Interpretation, die die Methode U2 (vergleichbar mit unserer Trapping-Methode T2) für vorteilhafter gegenüber U1 (entsprechend T1) hielt aufgrund des höheren PPV von 32% gegenüber 14%. Allerdings sehen wir die Empfehlung zur Anwendung der Methode U2 kritisch angesichts der dramatisch niedrigen Sensitivität von 27% (Yordanova et al. 2017) mit einer hohen Anzahl übersehener maligner Befunde.

Andere Autoren, die sich einer Kombination der nodulär-paranodulären Methode und der Trapping-Methode bedienten, konnten ebenso zeigen, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung

erfolgreich maligne von benignen Läsionen differenzieren kann (Farate et al. 2017; Sathekge et al. 2001). Als Malignitätskriterium galt dabei ein im Knoten gegenüber dem paranodulären Gewebe gesteigerter Uptake mit Retention von der Früh- zur Spätaufnahme (Farate et al. 2017; Sathekge et al. 2001). Die sehr vielversprechenden Ergebnisse der semiquantitativen Auswertemethode bedienten sich ebenso der Analyse des Retentionsverhaltens von Tc-99m-MIBI durch die Berechnung des Washout- (Campenni et al. 2016; Giovanella et al. 2016) bzw. Retentions-Index (Erdil et al. 2000; Saggiorato et al. 2009). Campenni konnte zeigen, dass der Washout-Index gegenüber dem bereits erfolgreich getesteten Retentions-Index (Erdil et al. 2000; Saggiorato et al. 2009) sogar überlegen ist (Campenni et al. 2017).

Die herausragenden Ergebnisse der semiquantitativen Analyse mittels Trapping-Methode sowie die guten Ergebnisse in der visuellen Analyse in unserer Studie sowie in der Literatur können als Hinweise dafür gewertet werden, dass in der Trapping-Methode das größte Potential liegt. Daher empfehlen wir die bevorzugte Anwendung der Trapping-Methode für die visuelle Analyse der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie; mit Wertung des konstanten Uptakes als positiv (T1). Da die Methode T1 den Nachteil einer hohen Falsch-Positiv-Rate mit sich zieht, schlagen wir als Alternative die Verwendung der nodulär-paranodulären Methode N2b vor, bei der sich eine gute Kombination aus Sensitivität (75,0%) und Spezifität (62,0%) ergeben hat mit moderatem PPV (20,5%). Bei Anwendung der nodulär-paranodulären Methode gilt es jedoch zu beachten, dass wir im Gegensatz zur Trapping-Methode eine Abhängigkeit der MIBI-Positivität von der Knotengröße nachweisen konnten, sodass MIBI-negative Knoten unterhalb einer Größe von 1,6 cm (s. Kap. 4.3.) zumindest eines engmaschigeren Follow-Ups bedürfen, um die Wahrscheinlichkeit für übersehene maligne Befunde zu minimieren.

Bei Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie im Nachsorgekollektiv hat sich gezeigt, dass das bildgebende Verfahren in den vier untersuchten visuellen Auswertemethoden N1a, M2, N2a und T1 keine zusätzliche prognostisch verwertbare Information geliefert hat. In der Spätaufnahme war die Sensitivität mit 12,5% bis 37,5% inakzeptabel gering und in der Frühaufnahme war die Spezifität äußerst gering mit 31,3%. Insgesamt ergab sich in 3 von 4 Auswertemethoden ein geringerer PPV (7,3%-8,3%) als die Malignomprävalenz im operierten Patientenkollektiv, was die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in der regulären Nachsorge nicht empfehlenswert erscheinen lässt. Eine Erklärung für die Ergebnisse im Nachsorgekollektiv mag darin liegen, dass bei den 8 als abklärungsbedürftig eingestuften Knoten ein schnelles Knotenwachstum im Ultraschall, das Hinzukommen neuer sonografischer Malignitätszeichen oder ein bei Repunktion suspektes bis malignes zytologisches Ergebnis (Bethesda III-VI) und nicht eine positive Tc-99m-MIBI-Szintigrafie die Gründe für die Einstufung als abklärungsbedürftig waren. Auf Grundlage unserer Daten empfehlen wir die leitliniengerechte Anwendung sonografischer Kontrollen mit einer ggf.

erneuten Punktion des Zielknotens für Patienten, die dem Follow-Up zugeführt wurden (Haugen et al. 2016), und raten von der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in der Nachsorge ab.

4.9. Falsch-negative sowie falsch-positive Befunde

Bei der Evaluation der diagnostischen Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie ist es entscheidend, die Häufigkeit und die Gründe für falsche Befunde zu analysieren. Falsch-positive Befunde können zu unnötigen Schilddrüsenoperationen führen mit der Gefahr einer Recurrensparese und damit verbundener Heiserkeit, einer Nebenschilddrüsenunterfunktion mit Substitutionspflicht von Calcium und Vitamin D sowie einer lebenslangen Substitution von Levothyroxin (Ernandes Neto et al. 2012). Falsch-negative Befunde können besonders schwerwiegend sein mit einer Reduktion der Lebenserwartung nach Erstdiagnose von 34,5 auf 20,7 Jahre im Falle eines übersehenen Schilddrüsenkarzinoms (Wale et al. 2014). Durch eine kritische Analyse der Ursachen für falsche Befunde kann die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Bildgebung in Zukunft weiter verbessert werden und damit sowohl die Anzahl der überflüssigen Thyreoidektomien samt operativer Komplikationen als auch die Anzahl übersehener Schilddrüsenkarzinome minimiert werden.

Bei der Betrachtung der falsch-negativen Befunde gilt es zu beachten, dass sich diese in einer niedrigen Sensitivität und einem niedrigen NPV und falsch-positive Befunde in einer niedrigen Spezifität und einem niedrigen PPV widerspiegeln. Im Gegensatz zur Sensitivität und Spezifität sind der PPV und des NPV jedoch zusätzlich von der Krankheitsprävalenz abhängig (Weiss und Rzany 2008) sowie von der Patientenselektion durch die diagnostische Voruntersuchungen. Schicha konnte zeigen, dass bei sehr geringer Malignomprävalenz ein hoher NPV wenig Aussagekraft haben kann (Schicha et al. 2009), um die Rolle in der Ausschlussdiagnostik zu beurteilen. Daher sollte neben dem NPV stets auf die prävalenzunabhängige Sensitivität geachtet werden. Andererseits erscheint ein PPV von 32% wie bei Yordanova (Yordanova et al. 2017) oder von 24,1% wie bei uns mittels der Trapping-Methode T2 bereits nicht mehr gering, sondern moderat angesichts der geringen Ausgangswahrscheinlichkeit für Schilddrüsenkrebs (Malignomprävalenz von 13,7% bei Yordanova bzw. 11,6% in unserer Studie).

Die im Folgenden analysierten möglichen Ursachen für falsch-negative und falsch-positive Befunde sind teils durch eigene Ergebnisse gut belegt (Abhängigkeit von der Knotengröße, mangelnde Restriktion auf kalte und sonografisch suspekten Knoten, Neigung von Adenomen zur Akkumulation von Tc-99m-MIBI, Wahl der jeweiligen visuellen Auswertemethode und der Interpretationskriterien; s.u.). Die Ursachen für die falsch befundeten Szintigramme können in dieser Studie jedoch abschließend geklärt werden, es ergeben sich aber bei teils fundierter Datenlage erste, wertvolle Hinweise, warum die Histologie gehäuft ein konträres

Ergebnis liefert als das bildgebende Verfahren mittels Tc-99m-MIBI. Angesichts der außerordentlichen Relevanz, die Rate an korrekten Diagnosen mittels Tc-99m-MIBI in Zukunft zu erhöhen und damit die Wertigkeit des Verfahrens zu steigern, sollen die in unserer Studie ermittelten Hinweise für falsche Befunde hier aufgeführt werden. In großen, prospektiven Studien können die hier aufgestellten Hypothesen überprüft werden.

Eine wesentliche Quelle für sowohl falsch-negative wie auch falsch-positive Befunde in der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie sehen wir in der Abhängigkeit der Untersuchung von der Knotengröße. In 3 von 4 untersuchten visuellen Auswertemethoden (M1, M2, N2b) fand sich eine hochsignifikante Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Positivität vom Knotendurchmesser, mit einem höheren Anteil positiver Befunde bei steigendem Knotendurchmesser. Es stellt sich die Frage, ab welcher Knotengröße die Durchführung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie empfehlenswert ist angesichts des begrenzten Auflösungsvermögens der Gammakameras. Bei der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie beträgt die Auflösungsgrenze 1 cm (Dietlein et al. 2014). Daher wählten einige Autoren einen Cutoff von 1,0 cm als Einschlusskriterium für ihre Studien (Giovanella et al. 2016; Mezosi et al. 1999; Piccardo et al. 2016; Riazi et al. 2014; Sager et al. 2015). Giubbini ging einen Schritt weiter und stellte die Frage, ob die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie überhaupt einen klinischen Wert bei der Befundung von Knoten zwischen 0,5 cm und 1,5 cm hat (Giubbini und Bertagna 2014). Zwei Autoren schlossen nur Patienten mit Knoten über 1,5 cm ein (Campenni et al. 2016; Demirel et al. 2003), Campenni konnte in seiner Studie nach Ausschluss von Hürthle-Zell Läsionen eine hervorragende Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% erreichen. In unserer Studie erscheint es auffällig, dass ab einer Knotengröße von 1,6 cm in zwei der drei signifikanten Auswerteverfahren N2b und T1 keine Falsch-Negativen und für T2 nur 1 falsch-negatives Ergebnis von 6 Schilddrüsenmalignomen vorkamen. Unterhalb einer Knotengröße von 1,6 cm waren 3 bzw. 1 bzw. 4 der 6 malignen Läsionen MIBI-szintigrafisch falsch-negativ. Unser kleines malignes Kollektiv erlaubt keine endgültigen Rückschlüsse, es kann jedoch angenommen werden, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung für Knoten unter 1,6 cm zumindest in einigen visuellen Auswertemethoden nicht immer einen sicheren Malignomausschluss erlaubt und daher bei kleineren Knoten unter 1,6 cm und negativem MIBI-Befund in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil (s. Kap. 4.10.) ein engmaschigeres Follow-Up zu erwägen ist.

Durch den Zusammenhang zwischen Knotengröße und MIBI-Positivität ergaben sich bei uns nicht nur mehr falsch-negative Befunde bei kleinen Knoten, sondern auch mehr falsch-positive Befunde bei größeren Knoten. So waren größere Knoten über 4 cm methodenunabhängig zum Großteil Tc-99m-MIBI-positiv (59%-71% der Fälle). Möglicherweise lassen sich vermehrt positive Befunde bei großen Knoten durch Volumeneffekte erklären, z.B. aufgrund einer vermehrten mitochondrialen Expression in einem neoplastischen oder degenerativ-entzündlichen Gewebe (vgl. Kap. 1.9.).

Interessanterweise konnte Theissen nicht zeigen, dass die Knotengröße einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für einen positiven MIBI-Befund hatte (Theissen et al. 2009), während der Einfluss in unserer visuellen Analyse M1, M2 und N2b hochsignifikant war ($p=0.000$). In der Trapping-Methode T1 fand sich jedoch kein Zusammenhang zur Knotengröße ($p=0.194$), sodass wir die Anwendung dieser Methode bei der Bewertung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie empfehlen.

Piccardo argumentierte, dass die von seiner Arbeitsgruppe erzielten niedrigen diagnostischen Werte für die Sensitivität von 56% und Spezifität von 52% durch die reine Anwendung visueller Auswertemethoden und durch die unselektive Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auch bei indifferenten Knoten zu erklären sind (Piccardo et al. 2016). Auch Treglia konnte zeigen, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bessere Ergebnisse bei alleiniger Anwendung auf kalte Knoten liefert mit deutlicher Verbesserung der Spezifität von 45,7% auf 62,8%, ohne signifikanten Abfall der Sensitivität (85,1% auf 82,1%) (Treglia et al. 2013). Im Einklang mit Piccardo und Treglia konnten wir zeigen, dass sich durch die Restriktion der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie auf kalte Knoten die Anzahl falsch-positiver Befunde senken lässt, ebenso konnten wir demonstrieren, dass eine Selektion von Schilddrüsenknoten für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie basierend auf dem TSH-Wert sowie auf der Schilddrüsenultraschalluntersuchung zu einem weiteren Rückgang der falsch-positiven Befunde führt. Zwei Studien haben gezeigt, dass die Anwendung der semiquantitativen Analyse zu einer Verbesserung der Genauigkeit (Accuracy) von 78% auf 94% bzw. von 87% auf 98% führt (Giovanella et al. 2016; Saggiorato et al. 2009). Wir gehen davon aus, dass die semiquantitative Analyse durch Berechnung der ROI-Counts einen genaueren Vergleich von Früh- und Spätaufnahme ermöglicht (Washout- bzw. Retentions-Index) als dies durch die visuelle Betrachtung möglich ist und sehen auf Grundlage unserer Ergebnisse in der visuellen Analyse und der hervorragenden Resultate zur semiquantitativen Analyse in der Literatur großes Potential in der semiquantitativen Methode für die Dignitätsabschätzung in der Zukunft.

Die vergleichsweise höhere Sensitivität von 85,7% bei Sager (Sager et al. 2015) erklärte Piccardo durch die durchschnittlich größere Schilddrüsenknoten (32 mm vs. 24 mm) sowie größeren Schilddrüsenkarzinome (30 mm vs. 23 mm) (Piccardo et al. 2016), was plausibel erscheint, angesichts des von uns entdeckten Zusammenhangs zwischen der Knotengröße und der Tc-99m-MIBI-Positivität.

Zwei Meta-Analysen haben gezeigt, dass die Variabilität der diagnostischen Werte für die Tc-99m-MIBI-Bildgebung enorm ist mit einer Spannweite von 19-95% für die Sensitivität und von 20-100% für die Spezifität. Das parallele Auftreten sehr vielversprechender und sehr enttäuschender Ergebnisse für die Tc-99m-MIBI-Bildgebung führen die Autoren möglicherweise auf Unterschiede in den technischen Aspekten, Auswertemethoden,

Einschlusskriterien, Patientengröße und einem möglichen Publication Bias zurück (Kim et al. 2018; Treglia et al. 2013). Allerdings zeigte sich einer Meta-Regressionsanalyse kein Hinweis auf eine Variabilität der Ergebnisse durch unterschiedliche Befundungskriterien sowie im Funnel Plot kein Hinweis für einen Publication Bias (Kim et al. 2018), sodass die Gründe für die Heterogenität der diagnostischen Werte nicht abschließend geklärt werden konnten.

Bei Kresnik waren Schilddrüsenadenome so häufig MIBI-positiv, dass ein positiver MIBI-Befund eher die Wahrscheinlichkeit für einen Schilddrüsenadenom als für ein Schilddrüsenkarzinom erhöhte. Tc-99m-MIBI erschien eher bei Schilddrüsenläsionen mit hohem Differenzierungsgrad und eher bei Neoplasien als bei Schilddrüsenmalignomen allein zu akkumulieren (Kresnik et al. 1997). Auch bei Mezosi war die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie spezifischer für Neoplasien als für differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Die diagnostischen Werte für die Detektion von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen waren mit einer Sensitivität und Spezifität von 83% und 72% jedoch gut genug, dass Mezosi eine Anwendung zur Dignitätsprüfung empfehlen konnte (Mezosi et al. 1999). Hingegen waren bei Kresnik zudem 7 der 12 Schilddrüsenkarzinome MIBI-negativ, davon 2 papilläre Mikrokarzinome und 1 undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom, sodass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung als nicht nützlich gewertet werden konnte (Kresnik et al. 1997). In unserer Studie ergab sich bei postoperativ festgestellten Schilddrüsenadenomen ebenso eine gehäufte Anzahl falsch-positiver Befunde. Die Wahrscheinlichkeit für einen positiven MIBI-Befund lag bei klassischen follikulären Adenomen und insbesondere bei Hürthle-Zell-Adenomen um 1,5-1,9-fach höher als bei degenerativ-entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen (s. Kap. 3.3.).

Bei Sundram waren - ebenso wie bei Kresnik - hyperintense Läsionen nicht spezifisch für Schilddrüsenmalignome, sondern kamen häufiger bei benignen Läsionen vor (Sundram und Mack 1995). In der Studie der ungarischen Arbeitsgruppe von Földes war die Tc-99m-MIBI-Bildgebung nicht in der Lage, die Dignität von Schilddrüsenknoten präoperativ zu bestimmen: Alle hyperintensiven Knoten waren postoperativ benigne (Földes et al. 1993). Im Gegensatz dazu waren in unserer Forschungsstudie nur eine Minderheit von 37% bzw. 38% postoperativ benignen Knoten in der nodulär-paranodulärer Methode N1b und N2b hyperintens; zudem konnten wir zeigen, dass die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in drei Auswertemethoden (N2b, T1, T2) signifikant Schilddrüsenmalignität von benignen Läsionen präoperativ differenzieren kann.

Boi und Saggiorato haben gezeigt, dass die diagnostische Performance geringer ist, wenn ins Patientenkollektiv Hürthle-Zell-Läsionen eingeschlossen wurden: Bei den beiden italienischen Autoren waren die Ergebnisse allesamt nicht signifikant für Hürthle-Zell-Läsionen (Boi et al. 2003; Saggiorato et al. 2009). Möglicherweise minderte dieser Zusammenhang auch die diagnostischen Werte unserer Tc-99m-MIBI-Szintigrafie, jedoch

können wir dies nicht mit Sicherheit konstatieren, da wir die zytologische Kategorie „follikuläre Neoplasie“ nicht weiter in onkozytäre und nicht-onkozytäre Läsionen aufschlüsselten.

Bei Schenke lieferte die SPECT-Technik nur einen hypointensen, falsch-negativen Befund bei 11 papillären Carcinomen (Schenke et al. 2014). Bei unserer Forschungsstudie wurde die SPECT-Szintigrafie nur in ausgewählten Fällen bei unklaren Befunden zur Interpretation hinzugezogen, eine von der planaren Szintigrafie getrennte Auswertung führten wir jedoch nicht durch. In Anlehnung an die Studien von Schenke und Listewnik ist davon auszugehen, dass sich der Anteil falscher Befunde reduzieren ließe durch eine regelmäßige Anwendung der SPECT-Technik (Listewnik et al. 2010; Schenke et al. 2014).

Hurtado-López zeigte, dass die Tc-99m-MIBI-Bildgebung keine anaplastischen Carcinome erkennt (dafür aber medulläre Carcinome) (Hurtado-López und Martínez-Duncker 2007). In unserem malignen Patientenkollektiv ergaben sich jedoch keine Patienten mit anaplastischen oder medullären Schilddrüsenkarzinomen, auch waren die Calcitonin-Werte allesamt normwertig. Der Grund hierfür liegt sicherlich an der Seltenheit dieser Schilddrüsenkarzinome, die maximal 10% aller malignen herdförmigen Läsionen im Schilddrüsenorgan ausmachen (Herold 2019).

Insgesamt sehen wir die Gründe für das Auftreten von falsch-positiven und falsch-negativen Befunden in unserer Studie in der Abhängigkeit der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie von der Knotengröße, im vermutlichen Einschluss von Hürthle-Zell-Läsionen in unsere Studie, im hohen Anteil von follikulären Adenomen im benignen Kollektiv, in der fehlenden Restriktion des bildgebenden Verfahrens auf sonografisch malignitätsverdächtige bzw. kalte bzw. Knoten mit einer bestimmten Zytologie und in der mangelnden Objektivierbarkeit der visuellen Methode.

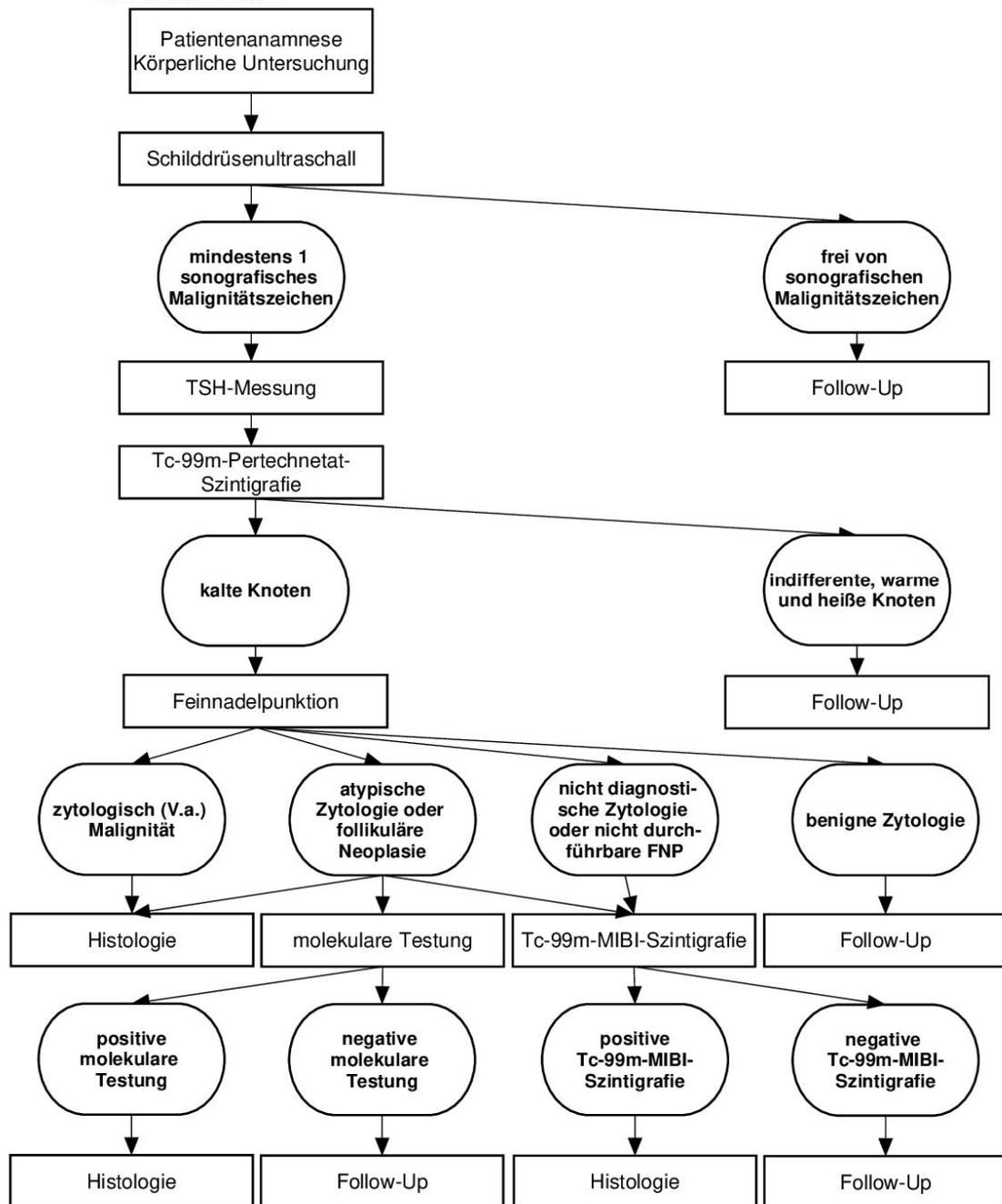
4.10. Vorschlag für einen neuen diagnostischen Algorithmus bei der Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten

In Anlehnung an internationale Leitlinien, an die Vielzahl diskutierter wissenschaftlicher Originalarbeiten sowie Meta-Analysen und in Anlehnung an die Resultate unserer retrospektiven Studie präsentieren wir einen Vorschlag für einen neuen diagnostischen Algorithmus, dargestellt als Flussdiagramm (s. Abb. 8). Im Folgenden erfolgen einige Anmerkungen zum vorliegenden Flussdiagramm, die ausführlichen Erläuterungen zum Vorschlag für die einzelnen diagnostischen Schritte finden sich allesamt in den einzelnen Kapiteln des Ergebnis- und Diskussionsteils:

1. Bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren wie eine vorausgegangene Halsbestrahlung in der Kindheit oder palpatorisch derbe, nicht verschiebliche Knoten ggf. invasivere Maßnahmen erwägen.
2. Der Schilddrüsenultraschall kann nach folgenden sechs Malignitätsparametern ausgewertet werden: Echoarmut, unregelmäßige Begrenzung, fehlender Halosaum, Mikrokalk, Tiefe > Breite und Binnenvaskularisation.
3. Der TSH-Wert kann als modulierender Faktor für das weitere diagnostische Vorgehen angesehen werden. Hochnormale TSH-Level erhöhen den Malignitätsverdacht. Niedrige TSH-Werte, insbesondere bei einem hyperthyreoten Stoffwechsel machen ein Schilddrüsenmalignom unwahrscheinlicher und rechtfertigen tendenziell ein konservativeres Management.
4. Eine weitere Diagnostik bei indifferenten Knoten ist nur in Ausnahmefällen empfehlenswert, z.B. bei Knoten < 1 cm oder klinisch, sonografisch oder laborchemisch deutlich erhöhtem Malignitätsverdacht (erhöhtes individuelles Risikoprofil).
5. Bei einer benignen Zytologie kann aufgrund der bei uns festgestellten erhöhten Falsch-Negativ-Rate bei erhöhtem individuellem Risikoprofil eine Repunktion erwogen werden.
6. Bei einer atypischen Zytologie oder follikulären Neoplasie kann in Abhängigkeit der Verfügbarkeit der diagnostischen Untersuchungen, der Patientenpräferenz und des individuellen Risikoprofils wahlweise eine molekulare Testung oder eine Tc-99m-MIBI-Bildgebung durchgeführt werden bzw. direkt eine histologische Abklärung mittels einer diagnostischen Thyreoidektomie erfolgen.
7. Bei der Auswertung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie sollte aufgrund der hohen Sensitivität das Trapping-Verfahren T1 verwendet werden mit Wertung eines konstanten oder erhöhten Uptakes von Früh- zur Spätaufnahme als positiv.
8. Alternativ kann aufgrund einer besseren Spezifität auch die nodulär-paranoduläre Methode N2b genutzt werden. Zu beachten gilt, dass wir bei der nodulär-paranodulären Auswertung - im Gegensatz zur Trapping-Methode -eine gewisse Häufung falsch-negativer Befunde für Knoten unter 1,6 cm feststellen konnten, sodass Patienten mit erhöhtem individuellem Risikoprofil und negativem MIBI-Befund eines engmaschigeren Follow-Ups bedürfen.

Unsere Ergebnisse sind in einem Patientenkollektiv einer norddeutschen, universitären Einrichtung entstanden. Es ist zu beachten, dass Unterschiede im Patientenkollektiv, z.B. in Primärzentren oder in Regionen ohne ehemaligen Iodmangel, eine andere diagnostische Strategie erfordern können. Zudem sind größere prospektive Studien notwendig zur Verifizierung der einzelnen diagnostischen Schritte.

Abbildung 8: Vorschlag für einen neuen diagnostischen Algorithmus beim Management von Schilddrüsenknoten



4.11. Limitationen der Studie

Wichtigste Limitation unserer Studie war die relativ geringe Anzahl Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen trotz eines insgesamt großen Patientenkollektivs. Aufgrund der geringen Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten ist diese Einschränkung jedoch typisch für Studien, die die Bedeutung bildgebender Verfahren bei der Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten untersuchten (Piccardo et al. 2016). Eine weitere Limitation der Studie war das retrospektive Design. Idealerweise müssten alle

Patienten mit Tc-99m-MIBI-Schilddrüsenszintigrafie histologisch abgeklärt oder zumindest einer über mehrere Jahre dauernden Nachsorge zugeführt werden zur Minimierung potenzieller Bias. Eine histologische Abklärung wäre jedoch insbesondere bei benigner Zytologie und negativem MIBI-Befund und folglich sehr geringer Malignitätswahrscheinlichkeit ethisch nicht vertretbar (vgl. Leidig-Bruckner et al. 2012).

Zudem haben wir nicht nur Patienten mit nicht diagnostischer bzw. nicht vorhandener Zytologie mittels Tc-99m-MIBI untersucht, sondern auch Patienten mit benigner Zytologie. Dies ist durch erhöhte Sicherheitsbedürfnis der Patienten zu erklären, ein Malignom mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Darüber hinaus haben wir den Einfluss des SPECT-Verfahrens auf die diagnostische Aussagekraft nicht untersucht. Darüber hinaus wurde die Rolle der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei Anwendung der semiquantitativen Analyse mittels eingezeichneter ROIs nicht untersucht. Des Weiteren hatten wir keine Patienten mit medullären oder anaplastischen Carcinomen; daher konnten wir keine Aussage tätigen zum Tracerverhalten von Tc-99m-MIBI bei diesen Tumorentitäten.

4.12. Stärken der Studie

Zu den Stärken unserer Studie gehörte die verhältnismäßig hohe Anzahl von Patienten im gesamten Nachsorge- und OP-Kollektiv.

Eine weitere besondere Stärke bestand in der detaillierten Aufschlüsselung der Befundung in acht verschiedene visuelle Auswertemethoden. Dabei war es dank der Zwei-Phasen-Szintigrafie bei unserer Forschungsstudie möglich, Früh- und Spätaufnahmen zu vergleichen. Somit konnte exakt die Methode bestimmt werden, die die wertvollsten Informationen für die Dignitätsabschätzung generierte. Uns ist nur eine Studie bekannt, bei der eine ebenso hohe Anzahl an visueller Auswertemethoden verglichen wurde, um die diagnostische Performance der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie zu testen (Yordanova et al. 2017).

Die Befundung der Tc-99m-MIBI-Szintigramme erfolgte stets verblindet gegenüber den klinischen Patienteninformationen, den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und insbesondere der Histologie. Unklare Tc-99m-MIBI-Szintigramme wurde unter Mithilfe einer erfahrenen Fachärztin für Nuklearmedizin im Konsens gelöst.

Eine besondere Stärke der Forschungsstudie war die Ermittlung des Einflusses von Befunden einzelner diagnostischer Untersuchungen auf die Wahrscheinlichkeit für MIBI-Positivität. Die Ergebnisse lieferten wertvolle Hinweise, dass die Resultate der Tc-99m-MIBI-Bildgebung nicht nur von der Histologie, sondern auch von anderen Faktoren wie dem Knotendurchmesser abhingen. Dank der statistischen Auswertung und Interpretation von Daten aus anderen diagnostischen Untersuchungen konnten wir nach Anwendung des

Bayes-Theorems einen Vorschlag machen für eine bessere Vorauswahl von Patienten für die Tc-99m-MIBI-Bildgebung.

Die Malignomprävalenz sowie das gehäufte Auftreten von papillären Carcinomen im malignen Kollektiv entsprachen den Ergebnissen anderer deutscher Studien, sodass wir von einem typischen Patientenkollektiv für nuklearmedizinische Einrichtungen in Deutschland ausgehen (Reinisch et al. 2017; Schenke et al. 2014; Theissen et al. 2009).

4.13. Schlussfolgerung

Die präsentierten Ergebnisse bestätigen durch den sehr hohen NPV den bedeutsamen Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie beim Carcinomausschluss kalter Schilddrüsenknoten. Außerdem erscheint ein operatives Vorgehen bei positivem Befund dank eines PPV von etwa 20% vertretbar.

Wir empfehlen die Anwendung der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie mittels des Vergleichs von Früh- und Spätaufnahmen (Wertung eines konstanten Uptakes als positiv, T1) oder alternativ mittels des Vergleichs nodulärer und paranodulärer Anreicherung (Wertung isointenser Knoten als negativ, N2b).

Das Anwendungsgebiet der Tc-99m-MIBI-Bildgebung sehen wir im klinischen Setting einer nichtdiagnostischen FNA, nicht punktierbaren Schilddrüsenknoten und ggf. bei einer atypischen Zytologie oder follikulären Neoplasie. Zudem hat sich gezeigt, dass im malignen Kollektiv alle Patienten einen TSH $\geq 0,5$ mU/l aufwiesen und die Zielknoten mindestens ein sonografisches Malignitätscharakteristikum sowie eine Minderspeicherung in der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie zeigten. Daher empfehlen wir eine gezieltere Präselektion der Patienten auf Basis der Schilddrüsenultraschalluntersuchung und der Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie für die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie. Auch sollte dem TSH-Wert ein Stellenwert in der Risikoevaluation von Schilddrüsenknoten zukommen. Dank erhöhter Prätestwahrscheinlichkeit lässt sich der PPV dadurch auf ein relativ respektables Niveau von über 30% anheben, der ein operatives Vorgehen rechtfertigt. Patienten mit indifferenten Knoten oder Knoten ohne sonografische Malignitätszeichen könnten anstelle einer Tc-99m-MIBI-Szintigrafie hingegen primär ein Follow-Up erhalten.

In unserer Forschungsstudie hat sich gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen positiven MIBI-Befund in der nodulär-paranodulären Auswertemethode hochsignifikant mit dem Knotendurchmesser korreliert war und sich für Knoten $< 1,6$ cm gehäuft falsch-negative Befunde fanden. Daher empfehlen wir entweder die Anwendung der Trapping-Methode T1, bei der sich ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt hat oder für Patienten mit kleinen bzw.

mittelgroßen Knoten bis zu 1,6 cm und einem negativen MIBI-Befund in der nodulär-paranodulären Methode N2b eine engmaschige Nachsorge.

Prospektive Studien werden benötigt, um den positiv prädiktiven Wert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie in der Dignitätsevaluation kalter Schilddrüsenknoten weiter zu verbessern und damit die Quote an Operationen mit benignem histologischem Ergebnis weiter zu senken. Neuesten Literaturdaten zufolge könnte die Nutzung semiquantitativer Analysen noch vielversprechender sein als die von uns verwendeten visuellen Auswertemethoden. Für eine großflächigere Implementation der semiquantitativen Auswertemethoden könnten institutsübergreifende Forschungsstudien mit standardisierter institutsunabhängiger Schwellenwert-Bestimmung von entscheidender Bedeutung sein.

Bis dahin verbleibt die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei Nutzung geeigneter visueller Analysen und nach Ausschöpfung der traditionellen diagnostischen Kette ein sehr hilfreiches 2nd-Line-Verfahren bei der Dignitätsabschätzung herdförmiger Läsionen in der Schilddrüse.

5. Zusammenfassung

Die Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten stellt ein sehr häufiges klinisches Problem dar. Nach Anwendung der traditionellen diagnostischen Kette, bestehend aus insbesondere der Schilddrüsenultraschallsonografie und Tc-99m-Pertheneat-Szintigrafie, ermöglicht die Feinnadelpunktion meist eine Dignitätsabschätzung der Schilddrüsenknoten. Allerdings ist ein Teil der Ergebnisse nicht diagnostisch bzw. zeigt eine zelluläre Atypie oder follikuläre Neoplasie. Zudem ist die Biopsie nicht immer durchführbar bei Multinodularität, einer dorsalen Lage oder simultaner Gerinnungsmedikation. In diesem klinischen Setting könnte die Tc-99m-MIBI-Szintigrafie einen potenziell bedeutsamen Beitrag leisten. Ziel der Studie war es, zum einen die Rolle der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie bei der Dignitätsbestimmung von Knoten zu evaluieren und zum anderen die visuelle Auswertemethode zu identifizieren, die die effektivste Differenzierung zwischen malignen und benignen Knoten ermöglicht.

208 Patienten wurden retrospektiv untersucht, davon 104 mit postoperativer Histologie und 104 mit dokumentierter Nachsorge von mindestens 12 Monaten. Die Tc-99m-MIBI-Szintigramme von 208 Patienten wurden visuell nach acht verschiedenen Methoden ausgewertet: MIBI vs. Pertheneat in der Früh- und Spätaufnahme (Mismatch-Methoden M1 und M2), MIBI nodulär vs. MIBI paranodulär in der Früh- und Spätaufnahme (nodulär-paranoduläre Methoden N1a, N1b und N2a, N2b) sowie MIBI nodulär in Spät- vs. Frühaufnahme (Trapping-Methoden T1 und T2).

Die Malignomprävalenz betrug 11,5%. Für die paranoduläre Methode N2b und die Trapping-Methode T1 ergaben sich jeweils folgende diagnostische Werte für die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV: 75,0%, 62,0%, 20,5% und 95,0% für die Methode N2b, 91,7%, 42,4%, 17,2% und 97,5% für die Methode T1. Der PPV erhöhte sich bei Anwendung auf hypofunktionelle, sonografisch malignitätsverdächtige Knoten. Ausschließlich mittels der Trapping-Methoden T1 und T2 sowie der paranodulären Methode N2b gelang eine signifikante Unterscheidung zwischen malignen und benignen Knoten ($p < 0.05$, Fisher-Test).

Der hohe NPV bestätigt den Stellenwert der Tc-99m-MIBI-Szintigrafie als Ausschlussdiagnostikum. Bei der visuellen Befundung erlaubten der nodulär-paranoduläre Vergleich der Tc-99m-MIBI-Akkumulation in der Spätaufnahme sowie der Vergleich zwischen Früh- und Spätaufnahmen die bestmögliche Dignitätsabschätzung der Schilddrüsenknoten. Durch einen negativen MIBI-Befund lässt sich die Malignitätswahrscheinlichkeit derart absenken, dass ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt ist. Das Malignitätsrisiko ist bei einem positiven MIBI-Befund nicht sehr hoch, lässt sich allerdings bei alleiniger Anwendung auf hypofunktionelle und sonografisch malignitätsverdächtige Knoten auf ein moderates Niveau steigern.

6. Summary

The assessment of dignity in thyroid nodules is a frequently encountered clinical problem. After application of the traditional diagnostic chain, consisting of particularly thyroid ultrasonography and Tc-99m-pertechnetate scintigraphy, fine-needle biopsy mostly allows to predict dignity in thyroid nodules. However, part of the results is non-diagnostic and show a cellular atypia or follicular neoplasia, respectively. Moreover, a biopsy is not always feasible in the case of multinodularity, a dorsal location or simultaneous anticoagulant medication. In this clinical setting, Tc-99m-MIBI scintigraphy could potentially offer a significant contribution. The aim of the study was on the one hand, to evaluate the role of Tc-99m-MIBI imaging in predicting malignancy in patients with thyroid nodules and on the other hand, to identify the exact visual method enabling the most effective differentiation between malignant and benign nodules.

208 patients were retrospectively enrolled, 104 with postoperative histology and 104 with documented minimum follow-up of 12 months. The scintigrams of 208 patients were visually analysed using eight different methods: MIBI vs. pertechnetate in early and late images (mismatch method M1 and M2), MIBI nodular vs. paranodular in early and late images (nodular-paranodular method N1a, N1b and N2a, N2b) as well as MIBI nodular in late images vs. early images (trapping method T1 and T2).

The prevalence of malignancy was 11,6%. The nodular-paranodular method N2b and the trapping method T1 showed the following diagnostic values for sensitivity, specificity, PPV and NPV: 75,0%, 62,0%, 20,5% and 95,0% for the method N2b, 91,7%, 42,4%, 17,2% and 97,5% for the method T1. A higher PPV could be achieved when cold nodules were considered, which were suspicious for malignancy on ultrasonography. Exclusively with the trapping method T1 and T2 and the nodular-paranodular method N2b a significant discrimination between malignant and benign nodules could be reached ($p < 0.05$, Fisher test).

The high NPV confirms the value of Tc-99m-MIBI scintigraphy to rule out malignancy. Considering visual analysis, a comparison of nodular and paranodular Tc-99m-MIBI accumulation in the late images as well as a comparison between early and late images enables to predict malignancy in thyroid nodules at the best possible rate. A negative Tc-99m-MIBI finding considerably decreases the probability of malignancy so that a conservative approach can be justified. The risk of malignancy is even with a positive Tc-99m-MIBI finding not high, though can be increased to a moderate level when hypofunctional nodules, which are suspicious for malignancy on ultrasonography, are considered.

7. Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AME	Associazione Medici Endocrinologi
ATA	American Thyroid Association
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BTA	British Thyroid Association
CT	Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ETA	European Thyroid Association
FDG-PET/CT	F-18-Positronen-Emissions- und Computertomographie
FNA/FNP	Feinnadelaspiration/Feinnadelpunktion (Zytologie)
LR	Likelihood Ratio
M1/M2/N1a/N1b/N2a/N2b	verschiedene visuelle Auswertemethoden, s. S. 25-26
NPV	negativ prädiktiver Wert
OP	Operation
PPV	positiv prädiktiver Wert
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1/T2	verschiedene visuelle Auswertemethoden, s. S. 25-26
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
U1/U2	von Yordanovas Arbeitsgruppe angewandte Trapping-Methoden (Yordanova et al. 2017)
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
XL STAT BioMed	Excel-Add-On zur statistischen Datenanalyse in den Biowissenschaften

8. Literaturverzeichnis

Alfonso, Edgar; Sanabria, Alvaro; Castillo, Mario (2011): Surgeons overestimate the risk of malignancy in thyroid nodules, evaluation of subjective estimates using a bayesian analysis.

In: *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud* 31 (4), S. 590–598. DOI:

10.1590/S0120-41572011000400014.

Asif, Faiza; Ahmad, Muhammad Riaz; Majid, Arshia (2015): Risk Factors for Thyroid Cancer in Females Using a Logit Model in Lahore, Pakistan. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 16 (15), S. 6243–6247. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.15.6243.

AWMF: S2-Leitlinien. (2012): Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen.

Online verfügbar unter

https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, zuletzt geprüft am 02.08.2019.

Baser, Husniye; Topaloglu, Oya; Tam, Abbas Ali; Evranos, Berna; Alkan, Afra; Sungu, Nuran et al. (2016): Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system. In: *Endocrine* 53 (2), S. 520–529. DOI: 10.1007/s12020-016-0919-4.

Baumgarten, Justus; Happel, Christian; Ackermann, Hanns; Grünwald, Frank (2017): Evaluation der Intra- und Inter observerübereinstimmung von^{99m}Tc-MIBI-Szintigraphien bei hypofunktionellen Knoten. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 56 (4), S. 132–138. DOI: 10.3413/Nukmed-0869-16-12.

Boelaert, K.; Horacek, J.; Holder, R. L.; Watkinson, J. C.; Sheppard, M. C.; Franklyn, J. A. (2006): Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (11), S. 4295–4301. DOI: 10.1210/jc.2006-0527.

Boi, F.; Lai, M. L.; Deias, C.; Piga, M.; Serra, A.; Uccheddu, A. et al. (2003): The usefulness of ^{99m}Tc-SestaMIBI scan in the diagnostic evaluation of thyroid nodules with oncocyctic cytology. In: *European journal of endocrinology* 149 (6), S. 493–498. DOI: 10.1530/eje.0.1490493.

Bongiovanni, M.; Trimboli, P.; Rossi, E. D.; Fadda, G.; Nobile, A.; Giovanella, L. (2016): DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: High-yield thyroid fine-needle aspiration cytology: an update focused on ancillary techniques improving its accuracy. In: *European journal of endocrinology* 174 (2), R53-63. DOI: 10.1530/EJE-15-0817.

- Bongiovanni, Massimo; Spitale, Alessandra; Faquin, William C.; Mazzucchelli, Luca; Baloch, Zubair W. (2012): The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. In: *Acta cytologica* 56 (4), S. 333–339. DOI: 10.1159/000339959.
- Bouhabel, Sarah; Payne, Richard J.; Mlynarek, Alex; Hier, Michael; Caglar, Derin; Tamilya, Michael (2012): Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant? In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 41 (2), S. 119–123.
- Brandt-Mainz, K.; Moka, D. (2008): Schilddrüsenmalignität und Szintigrafie. In: *Tumordiagn u Ther* 29 (05), S. 258–264. DOI: 10.1055/s-2008-1027880.
- Brito, Juan P.; Singh-Ospina, Naykky; Gionfriddo, Michael R.; Maraka, Spyridoula; Espinosa De Ycaza, Ana; Rodriguez-Gutierrez, Rene et al. (2016): Restricting ultrasound thyroid fine needle aspiration biopsy by nodule size: which tumors are we missing? A population-based study. In: *Endocrine* 51 (3), S. 499–505. DOI: 10.1007/s12020-015-0713-8.
- Brito, Juan P.; Yarur, Andres J.; Prokop, Larry J.; McIver, Bryan; Murad, Mohammad Hassan; Montori, Victor M. (2013): Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 23 (4), S. 449–455. DOI: 10.1089/thy.2012.0156.
- Bucerius, Jan; Ahmadzadehfar, Hojjat; Biersack, H. J. (2012): 99mTc-sestamibi. Clinical applications. Berlin: Springer.
- Burman, Kenneth D.; Wartofsky, Leonard (2015): CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. In: *N Engl J Med* 373 (24), S. 2347–2356. DOI: 10.1056/NEJMcp1415786.
- Campennì, A.; Siracusa, M.; Ruggeri, R. M.; Laudicella, R.; Pignata, S. A.; Baldari, S.; Giovanella, L. (2017): Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 6147. DOI: 10.1038/s41598-017-06603-3.
- Campennì, Alfredo; Giovanella, Luca; Siracusa, Massimiliano; Alibrandi, Angela; Pignata, Salvatore A.; Giovinazzo, Salvatore et al. (2016): (99m)Tc-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Cytology. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 26 (8), S. 1101–1109. DOI: 10.1089/thy.2016.0135.
- Chami, Rayan; Moreno-Reyes, Rodrigo; Corvilain, Bernard (2014): TSH measurement is not an appropriate screening test for autonomous functioning thyroid nodules: a retrospective study of 368 patients. In: *European journal of endocrinology* 170 (4), S. 593–599. DOI: 10.1530/EJE-13-1003.

- Chiu, Harvey K.; Sanda, Srinath; Fechner, Patricia Y.; Pihoker, Catherine (2012): Correlation of TSH with the risk of paediatric thyroid carcinoma. In: *Clinical endocrinology* 77 (2), S. 316–322. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04383.x.
- Chiu, M. L.; Kronauge, J. F.; Piwnica-Worms, D. (1990): Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblasts. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 31 (10), S. 1646–1653.
- Chung, Sae Rom; Baek, Jung Hwan; Choi, Young Jun; Sung, Tae-Yon; Song, Dong Eun; Kim, Tae Yong; Lee, Jeong Hyun (2019): The relationship of thyroid nodule size on malignancy risk according to histological type of thyroid cancer. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 284185119875642. DOI: 10.1177/0284185119875642.
- Cibas, Edmund S.; Ali, Syed Z. (2009): The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19 (11), S. 1159–1165. DOI: 10.1089/thy.2009.0274.
- Cooper, David S.; Doherty, Gerard M.; Haugen, Bryan R.; Hauger, Bryan R.; Kloos, Richard T.; Lee, Stephanie L. et al. (2009): Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19 (11), S. 1167–1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- Cordes, Michael; Schmidkonz, Christian; Horstrup, Karen; Weppler, Matthias; Kuwert, Torsten (2018): Feinnadelaspirationsbiopsien von Schilddrüsenknoten - Systematische Analyse von unerwünschten Ereignissen und möglichen prädisponierenden Risikofaktoren. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 57 (6), S. 211–215. DOI: 10.3413/Nukmed-0981-18-06.
- David, Elizabeth; Rosen, Irving B.; Bain, Jerald; James, Jacqueline; Kirsh, Joel C. (1995): Management of the hot thyroid nodule. In: *The American Journal of Surgery* 170 (5), S. 481–483. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)80334-1.
- Dean, Diana S.; Gharib, Hossein (2008): Epidemiology of thyroid nodules. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 22 (6), S. 901–911. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
- Deandreis, Desiree; Al Ghuzlan, Abir; Auperin, Anne; Vielh, Philippe; Caillou, Bernard; Chami, Linda et al. (2012): Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 22 (2), S. 165–172. DOI: 10.1089/thy.2011.0255.

Demirel, Koray; Kapucu, Ozlem; Yücel, Cem; Ozdemir, Hakan; Ayvaz, Göksun; Taneri, Ferit (2003): A comparison of radionuclide thyroid angiography, (99m)Tc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 30 (5), S. 642–650. DOI: 10.1007/s00259-003-1124-2.

Dietlein, M.; Eschner, W. Lassmann M.; Verburg F.A.; Luster, M. (DGN Geschäftsstelle) (2014): Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). DGN-Handlungsempfehlung 031-011, zuletzt geprüft am 30.07.2019.

Do, Bao Anh; Payne, Richard J.; Bastianelli, Mark; Mlynarek, Alex M.; Tamilia, Michael; Hier, Michael; Forest, Veronique-Isabelle (2014): Is age associated with risk of malignancy in thyroid cancer? In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 151 (5), S. 746–750. DOI: 10.1177/0194599814547503.

Dorange, Anne; Triau, Stéphane; Mucci-Hennekinne, Stéphanie; Bizon, Alain; Laboureau-Soares, Sandrine; Illouz, Frédéric et al. (2011): An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. In: *Annales d'endocrinologie* 72 (6), S. 513–521. DOI: 10.1016/j.ando.2011.07.032.

Erdil, T. Y.; Ozker, K.; Kabasakal, L.; Kanmaz, B.; Sönmezoglu, K.; Atasoy, K. C. et al. (2000): Correlation of technetium-99m MIBI and thallium-201 retention in solitary cold thyroid nodules with postoperative histopathology. In: *European journal of nuclear medicine* 27 (6), S. 713–720.

Ernandes Neto, Miguel; Tagliarini, José Vicente; López, Bárbara Estefania; Padovani, Carlos Roberto; Marques, Mariângela de Alencar; Castilho, Emanuel Cellice; Mazeto, Gláucia Maria Ferreira da Silva (2012): Fatores que influenciam nas complicações das tireoidectomias. In: *Braz. j. otorhinolaryngol.* 78 (3), S. 63–69. DOI: 10.1590/S1808-86942012000300012.

Ezzat, Shereen (1994): Thyroid Incidentalomas. In: *Arch Intern Med* 154 (16), S. 1838. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420160075010.

Farate, Abubakar; Gutta, Aadil A.; Graaf, Karien de; Mdaka, Trevor (2017): Evaluation of hypofunctioning thyroid nodules with technetium-99m MIBI and ultrasonography. In: *S. Afr. j. radiol.* 21 (1), S. 735. DOI: 10.4102/sajr.v21i1.1099.

Feldkamp, Joachim; Führer, Dagmar; Luster, Markus; Musholt, Thomas J.; Spitzweg, Christine; Schott, Matthias (2016): Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (20), S. 353–359. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353.

Földes, I.; Lévy, A.; Stotz, G. (1993): Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. In: *European journal of nuclear medicine* 20 (4), S. 330–333.

Frates, Mary C.; Benson, Carol B.; Charboneau, J. William; Cibas, Edmund S.; Clark, Orlo H.; Coleman, Beverly G. et al. (2005): Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. In: *Radiology* 237 (3), S. 794–800. DOI: 10.1148/radiol.2373050220.

Frates, Mary C.; Benson, Carol B.; Doubilet, Peter M.; Kunreuther, Elizabeth; Contreras, Maricela; Cibas, Edmund S. et al. (2006): Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (9), S. 3411–3417. DOI: 10.1210/jc.2006-0690.

Führer, D.; Schmid, K. W. (2010): Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom? In: *Der Internist* 51 (5), S. 611–619. DOI: 10.1007/s00108-009-2500-1.

Gamme, Gary; Parrington, Tyler; Wiebe, Edward; Ghosh, Sunita; Litt, Brendan; Williams, David C.; McMullen, Todd P. W. (2017): The utility of thyroid ultrasonography in the management of thyroid nodules. In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 60 (2), S. 134–139. DOI: 10.1503/cjs.010316.

Geus-Oei, Lioe-Fee de; Pieters, Gerlach F. F. M.; Bonenkamp, Johannes J.; Mudde, Aart H.; Bleeker-Rovers, Chantal P.; Corstens, Frans H. M.; Oyen, Wim J. G. (2006): 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 47 (5), S. 770–775.

Gharib, H.; Papini, E.; Paschke, R.; Duick, D. S.; Valcavi, R.; Hegedüs, L.; Vitti, P. (2010a): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. In: *Journal of endocrinological investigation* 33 (5 Suppl), S. 1–50.

Gharib, H.; Papini, E.; Paschke, R.; Duick, D. S.; Valcavi, R.; Hegedüs, L.; Vitti, P. (2010b): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. In: *Journal of endocrinological investigation* 33 (5), S. 287–291. DOI: 10.3275/7048.

Giovanella, L.; Campenni, A.; Treglia, G.; Verburg, F. A.; Trimboli, P.; Ceriani, L.; Bongiovanni, M. (2016): Molecular imaging with (99m)Tc-MIBI and molecular testing for

mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43 (6), S. 1018–1026. DOI: 10.1007/s00259-015-3285-1.

Giovanella, Luca; Suriano, Sergio; Maffioli, Marco; Ceriani, Luca (2011): 18FDG-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. In: *Clinical endocrinology* 74 (5), S. 644–648. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04005.x.

Giovanella, Luca; Suriano, Sergio; Maffioli, Marco; Ceriani, Luca; Spriano, Giuseppe (2010): (99m)Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. In: *Head & neck* 32 (5), S. 607–611. DOI: 10.1002/hed.21229.

Giubbini, Raffaele; Bertagna, Francesco (2014): 99mTc-MIBI imaging in thyroid nodules: is it useful? In: *Endocrine* 46 (1), S. 1–2. DOI: 10.1007/s12020-013-0051-7.

Görges, Rainer; Kandrör, T.; Kuschnerus, S.; Zimny, M.; Pink, R.; Palmedo, H. et al. (2011): Szintigraphisch mehranreichernde Schilddrüsenknoten gehen überwiegend mit normwertigem TSH einher. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 50 (5), S. 179–188. DOI: 10.3413/nukmed-0386-11-02.

Grünwald, Frank; Derwahl, Karl-Michael (Hg.) (2014): Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Berlin: Lehmanns Media (Henning informiert).

Gul, K.; Di Ri Koc, A.; Ki Yak, G.; Ersoy, P. E.; Ugras, N. S.; Ozdemi, D. et al. (2009): Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis. In: *Minerva endocrinologica* 34 (4), S. 281–288.

Guth, S.; Theune, U.; Aberle, J.; Galach, A.; Bamberger, C. M. (2009): Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. In: *European journal of clinical investigation* 39 (8), S. 699–706. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.

Harada, T.; Ito, Y.; Shimaoka, K.; Taniguchi, T.; Matsudo, A.; Senoo, T. (1980): Clinical evaluation of 201thallium chloride scan for thyroid nodule. In: *European journal of nuclear medicine* 5 (2), S. 125–130. DOI: 10.1007/bf00252471.

Haugen, Bryan R.; Alexander, Erik K.; Bible, Keith C.; Doherty, Gerard M.; Mandel, Susan J.; Nikiforov, Yuri E. et al. (2016): 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 26 (1), S. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.

Hegedüs, Laszlo (2004): Clinical practice. The thyroid nodule. In: *N Engl J Med* 351 (17), S. 1764–1771. DOI: 10.1056/NEJMcp031436.

Heinzel, Alexander; Müller, Dirk; Behrendt, Florian F.; Giovanella, Luca; Mottaghy, Felix M.; Verburg, Frederik A. (2014): Thyroid nodules with indeterminate cytology: molecular imaging with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) is more cost-effective than the Afirma gene expression classifier. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (8), S. 1497–1500. DOI: 10.1007/s00259-014-2760-4.

Henderson, Mark C.; Tierney, Lawrence M.; Smetana, Gerald W. (Hg.) (2013): The patient history: an evidence-based approach to differential diagnosis. 2nd edition. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Herold, Gerd (Hg.) (2019): Innere Medizin. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis ; eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Gerd Herold.

Horvath, Eleonora; Majlis, Sergio; Rossi, Ricardo; Franco, Carmen; Niedmann, Juan P.; Castro, Alex; Dominguez, Miguel (2009): An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (5), S. 1748–1751. DOI: 10.1210/jc.2008-1724.

Hurtado-López, Luis Mauricio; Arellano-Montaña, Sara; Torres-Acosta, Evelyn Migdalia; Zaldivar-Ramirez, Felipe Rafael; Duarte-Torres, Reyna Margarita; Alonso-De-Ruiz, Patricia et al. (2004): Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 31 (9), S. 1273–1279. DOI: 10.1007/s00259-004-1544-7.

Hurtado-López, Luis-Mauricio; Martínez-Duncker, Carlos (2007): Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100% of patients with hypofunctioning thyroid nodules. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 34 (10), S. 1701–1703. DOI: 10.1007/s00259-007-0490-6.

Iribarren, C.; Haselkorn, T.; Tekawa, I. S.; Friedman, G. D. (2001): Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. In: *International journal of cancer* 93 (5), S. 745–750. DOI: 10.1002/ijc.1377.

Kamran, Sophia C.; Marqusee, Ellen; Kim, Mathew I.; Frates, Mary C.; Ritner, Julie; Peters, Hope et al. (2013): Thyroid nodule size and prediction of cancer. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98 (2), S. 564–570. DOI: 10.1210/jc.2012-2968.

Khan, Muhammad Aleem; Khan, Kamran Hakeem; Shah, Sajid Ali; Mir, Kahkashan Ali; Khattak, Mubarik; Shahzad, Muhammad Faheem (2016): Risk Factors Associated with

Thyroid Carcinoma in North Pakistan. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 17 (1), S. 377–380. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.1.377.

Kiernan, Colleen M.; Solórzano, Carmen C. (2017): Bethesda Category III, IV, and V Thyroid Nodules: Can Nodule Size Help Predict Malignancy? In: *Journal of the American College of Surgeons* 225 (1), S. 77–82. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.002.

Kim, Jung Min; Ryu, Jin-Sook; Kim, Tae Yong; Kim, Won Bae; Kwon, Gui Young; Gong, Gyungyub et al. (2007): 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (5), S. 1630–1634. DOI: 10.1210/jc.2006-2311.

Kim, Seong-Jang; Kim, In-Ju; Kang, Yang-Ho; Kim, Yong-Ki (2006): Characterization of follicular thyroid nodules at fine needle aspiration biopsy using double phase thallium-201 imaging: comparison of visual and semiquantitative analyses. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 16 (12), S. 1243–1249. DOI: 10.1089/thy.2006.16.1243.

Kim, Seong-Jang; Lee, Sang-Woo; Jeong, Shin Young; Pak, Kyoungjune; Kim, Keunyoung (2018): Diagnostic Performance of Technetium-99m Methoxy-Iso-butyl-Isonitrile for Differentiation of Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 28 (10), S. 1339–1348. DOI: 10.1089/thy.2018.0072.

Kloos, Richard T.; Eng, Charis; Evans, Douglas B.; Francis, Gary L.; Gagel, Robert F.; Gharib, Hossein et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19 (6), S. 565–612. DOI: 10.1089/thy.2008.0403.

Kresnik, Ewald; Gallowitsch, Hans-Jürgen; Mikosch, Peter; Gomez, Iris; Lind, Peter (1997): Technetium-99m-MIBI Scintigraphy of Thyroid Nodules in an Endemic Goiter Area. In: *Journal of Nuclear Medicine* 38 (1), S. 62–65. Online verfügbar unter <http://jnm.snmjournals.org/content/38/1/62.short>.

Kwak, Jin Young; Han, Kyung Hwa; Yoon, Jung Hyun; Moon, Hee Jung; Son, Eun Ju; Park, So Hee et al. (2011): Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. In: *Radiology* 260 (3), S. 892–899. DOI: 10.1148/radiol.11110206.

Laurberg, Peter; Jørgensen, Torben; Perrild, Hans; Ovesen, Lars; Knudsen, Nils; Pedersen, Inge Bülow et al. (2006): The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. In: *European journal of endocrinology* 155 (2), S. 219–228. DOI: 10.1530/eje.1.02210.

- Lebastchi, Amir H.; Callender, Glenda G. (2014): Thyroid cancer. In: *Current problems in cancer* 38 (2), S. 48–74. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2014.04.001.
- Lee, J. K.; Liu, R. S.; Wu, S. Y.; Huang, W. S.; Chou, M. C. (2006): Thallium-201 scan in evaluating thyroid nodules following equivocal fine-needle aspiration cytology. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 45 (5), S. 201–205.
- Leidig-Bruckner, Gudrun; Cichorowski, Gerd; Sattler, Peter; Bruckner, Thomas; Sattler, Bernd (2012): Evaluation of thyroid nodules--combined use of (99m)Tc-methylisobutylnitrile scintigraphy and aspiration cytology to assess risk of malignancy and stratify patients for surgical or nonsurgical therapy--a retrospective cohort study. In: *Clinical endocrinology* 76 (5), S. 749–758. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04292.x.
- Listewnik, Maria H.; Birkenfeld, Bożena; Piwowarska-Bilska, Hanna; Cichoń-Bańkowska, Katarzyna; Iglińska-Wagner, Lidia; Watrak, Wanda et al. (2010): The application of SPECT/CT scintigraphy with MIBI-Tc^{99m} in the diagnosis of thyroid nodules - a preliminary report. In: *Endokrynologia Polska* 61 (5), S. 422–426.
- Lobo, Claudia; McQueen, Andrew; Beale, Tim; Kocjan, Gabrijela (2011): The UK Royal College of Pathologists thyroid fine-needle aspiration diagnostic classification is a robust tool for the clinical management of abnormal thyroid nodules. In: *Acta cytologica* 55 (6), S. 499–506. DOI: 10.1159/000333234.
- Lumachi, Franco; Fabbro, Micaela; Tregnaghi, Alberto; Antunovic, Lidija; Bui, Franco; Cecchin, Diego et al. (2010): Fine-needle aspiration cytology and (99m)Tc-pertechnetate scintigraphy together in patients with differentiated thyroid carcinoma. In: *Anticancer research* 30 (7), S. 3083–3086.
- Lumachi, Franco; Varotto, Lucia; Borsato, Simonetta; Tregnaghi, Alberto; Zucchetta, Pietro; Marzola, Maria Cristina et al. (2004): Usefulness of 99mTc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer. In: *Anticancer research* 24 (4), S. 2531–2534.
- Machała, Ewa; Sopiński, Jan; Iavorska, Iulia; Kołomecki, Krzysztof (2018): Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results. In: *Polski przegląd chirurgiczny* 90 (6), S. 1–5. DOI: 10.5604/01.3001.0012.4712.
- Maia, Frederico F. R.; Matos, Patrícia S.; Silva, Bradley P.; Pallone, Ana T.; Pavin, Elizabeth J.; Vassallo, José; Zantut-Wittmann, Denise E. (2011): Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. In: *Head & neck oncology* 3, S. 17. DOI: 10.1186/1758-3284-3-17.

- Maki, Kumi; Okumura, Yoshihiro; Sato, Shuhei; Yoneda, Atsuko; Kurose, Taichi; Iguchi, Toshihiro et al. (2003): Quantitative evaluation by Tl-201 scintigraphy in the diagnosis of thyroid follicular nodules. In: *Annals of nuclear medicine* 17 (2), S. 91–98.
- McIver, B.; Hay, I. D.; Giuffrida, D. F.; Dvorak, C. E.; Grant, C. S.; Thompson, G. B. et al. (2001): Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. In: *Surgery* 130 (6), S. 1028–1034. DOI: 10.1067/msy.2001.118266.
- Mendelson, Asher A.; Tamilia, Michael; Rivera, Juan; Hier, Michael P.; Sherman, Mark; Garfield, Natasha et al. (2009): Predictors of malignancy in preoperative nondiagnostic biopsies of the thyroid. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 38 (3), S. 395–400.
- Metz, Charles E. (1978): Basic principles of ROC analysis. In: *Seminars in Nuclear Medicine* 8 (4), S. 283–298. DOI: 10.1016/S0001-2998(78)80014-2.
- Mezosi, E.; Bajnok, L.; Gyory, F.; Varga, J.; Sztojka, I.; Szabo, J. et al. (1999): The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules. In: *European journal of nuclear medicine* 26 (8), S. 798–803.
- Migda, Bartosz; Migda, Michal; Migda, Marian S.; Slapa, Rafal Z. (2018): Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. In: *European radiology* 28 (6), S. 2380–2388. DOI: 10.1007/s00330-017-5230-0.
- Mitchell, A. L.; Gandhi, A.; Scott-Coombes, D.; Perros, P. (2016): Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. In: *The Journal of laryngology and otology* 130 (S2), S150-S160. DOI: 10.1017/S0022215116000578.
- Moon, Hee Jung; Sung, Ji Min; Kim, Eun-Kyung; Yoon, Jung Hyun; Youk, Ji Hyun; Kwak, Jin Young (2012): Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. In: *Radiology* 262 (3), S. 1002–1013. DOI: 10.1148/radiol.11110839.
- Muller, S. T. (1987): Imaging of malignant tumors with Tc-99m MIBI SPECT. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 28, S. 562.
- Nardi, Francesco; Basolo, Fulvio; Crescenzi, Anna; Fadda, Guido; Frasoldati, Andrea; Orlandi, Fabio et al. (2014): Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. In: *Journal of endocrinological investigation* 37 (6), S. 593–599. DOI: 10.1007/s40618-014-0062-0.
- Papini, E.; Guglielmi, R.; Bianchini, A. (2002): Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87, S. 1941–1946.

Paschou, Stavroula A.; Vryonidou, Andromachi; Goulis, Dimitrios G. (2017): Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. In: *Maturitas* 96, S. 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.002.

Pathirana, A. A.; Bandara, K. G. M. W.; Faleel, M. A.; Kuruppumullage, S. D.; Solangarachchi, N.; Rupasinghe, R. D. et al. (2016): A sonographic scoring system to assess the risk of thyroid malignancy. In: *The Ceylon medical journal* 61 (1), S. 32–34. DOI: 10.4038/cmj.v61i1.8268.

Perros, P. (2007): Guidelines for the management of thyroid cancer 2nd edition. Report of the Thyroid Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=DNQ4GJOA4wUC&oi=fnd&pg=PR5&dq=british+thyroid+cancer+2006&ots=I-auA_AQWZ&sig=IIAGnHnMVEKb5gU4ydGaDRHEP4U#v=onepage&q=british%20thyroid%20cancer%202006&f=false, zuletzt geprüft am 08.08.2019.

Perros, Petros; Boelaert, Kristien; Colley, Steve; Evans, Carol; Evans, Rhordi M.; Gerrard Ba, Georgina et al. (2014): Guidelines for the management of thyroid cancer. In: *Clinical endocrinology* 81 Suppl 1, S. 1–122. DOI: 10.1111/cen.12515.

Pfestroff, Andreas; Luster, Markus (2015): Wie werden Schilddrüsenknoten diagnostiziert? In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 140 (8), S. 565–572. DOI: 10.1055/s-0041-101539.

Piccardo, A.; Puntoni, M.; Treglia, G.; Foppiani, L.; Bertagna, F.; Paparo, F. et al. (2016): Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. In: *European journal of endocrinology* 174 (5), S. 693–703. DOI: 10.1530/EJE-15-1199.

Piwnica-Worms, D.; Holman, B. L. (1990): Noncardiac applications of hexakis(alkylisonitrile) technetium-99m complexes. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 31 (7), S. 1166–1167.

Piwnica-Worms, D.; Kronauge, J. F.; Chiu, M. L. (1990): Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. In: *Circulation* 82 (5), S. 1826–1838. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1826.

Popoveniuc, Geanina; Jonklaas, Jacqueline (2012): Thyroid nodules. In: *The Medical clinics of North America* 96 (2), S. 329–349. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.02.002.

Rabal Fueyo, Antonio; Vilanova Serra, Magdalena; Lerma Puertas, Enrique; Montserrat Esplugas, Enrique; Pérez García, José Ignacio; Mato Matute, Eugenia et al. (2018):

Diagnostic accuracy of ultrasound and fine-needle aspiration in the study of thyroid nodule and multinodular goitre. In: *Endocrinology, diabetes & metabolism* 1 (3), e00024. DOI: 10.1002/edm2.24.

Rager, Olivier; Radojewski, Piotr; Dumont, Rebecca A.; Treglia, Giorgio; Giovanella, Luca; Walter, Martin A. (2019): Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. In: *Gland surgery* 8 (Suppl 2), S118-S125. DOI: 10.21037/g.s.2019.03.06.

Rago, Teresa; Vitti, Paolo (2008): Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 22 (6), S. 913–928. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.016.

Raza, S. Naweed; Shah, Manish D.; Palme, Carsten E.; Hall, Francis T.; Eski, Spiro; Freeman, Jeremy L. (2008): Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 139 (1), S. 21–26. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.10.021.

Reiners, C.; Schumm-Draeger, P. M.; Geling, M.; Mastbaum, C.; Schönberger, J.; Laue-Savic, A. et al. (2003): Schilddrüsenultraschallscreening (Initiative Papillon). Bericht über 15 zufällig entdeckte Schilddrüsenkarzinome. In: *Der Internist* 44 (4), S. 412–419.

Reinisch, A.; Malkomes, P.; Habbe, N.; Bojunga, J.; Grünwald, F.; Badenhoop, K. et al. (2017): Guideline Compliance in Surgery for Thyroid Nodules – A Retrospective Study. In: *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 125 (05), S. 327–334. DOI: 10.1055/s-0042-113871.

Riazi, Ahmad; Kalantarhormozi, Mohammadreza; Nabipour, Iraj; Eghbali, Seyed S.; Farzaneh, Mohammadreza; Javadi, Hamid et al. (2014): Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the assessment of cold thyroid nodules: is it time to change the approach to the management of cold thyroid nodules? In: *Nuclear medicine communications* 35 (1), S. 51–57. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000013.

Rosen, Jennifer E.; Stone, Michael D. (2006): Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. In: *Journal of surgical oncology* 94 (8), S. 649–661. DOI: 10.1002/jso.20701.

Ross, DS.; Cooper, DS.; Mulder, JE. (2016): Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. Online verfügbar unter <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules>, zuletzt geprüft am 05.08.2019.

Russ, Gilles; Bonnema, Steen J.; Erdogan, Murat Faik; Durante, Cosimo; Ngu, Rose; Leenhardt, Laurence (2017): European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. In: *European thyroid journal* 6 (5), S. 225–237. DOI: 10.1159/000478927.

- Sachmechi, I.; Miller, E.; Varatharajah, R.; Chernys, A.; Carroll, Z.; Kissin, E.; Rosner, F. (2000): Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 6 (1), S. 5–7. DOI: 10.4158/EP.6.1.5.
- Sager, Sait; Vatankulu, Betul; Erdogan, Ezgi; Mut, Sanem; Teksoz, Serkan; Ozturk, Tulin et al. (2015): Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. In: *Endocrine* 50 (1), S. 138–145. DOI: 10.1007/s12020-015-0580-3.
- Saggiorato, Enrico; Angusti, Tiziana; Rosas, Rosy; Martinese, Morena; Finessi, Monica; Arecco, Federico et al. (2009): 99mTc-MIBI Imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 50 (11), S. 1785–1793. DOI: 10.2967/jnumed.109.064980.
- Sands, Noah B.; Karls, Shawn; Amir, Alexander; Tamilia, Michael; Gologan, Olga; Rochon, Louise et al. (2011): McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): "rating the risk," a novel predictive scheme for cancer risk determination. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 40 Suppl 1, S1-13.
- Sarikaya, A.; Huseyinova, G.; Irfanoğlu, M. E.; Erkmen, N.; Cermik, T. F.; Berkarda, S. (2001): The relationship between 99Tc(m)-sestamibi uptake and ultrastructural cell types of thyroid tumours. In: *Nuclear medicine communications* 22 (1), S. 39–44.
- Sathekge, M. M.; Mageza, R. B.; Muthuphei, M. N.; Modiba, M. C.; Clauss, R. C. (2001): Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. In: *Head & neck* 23 (4), S. 305–310.
- Schenke, S.; Zimny, M.; Rink, T.; Stahl, U.; Fritzel, M.; Klett, R. (2014): 99mTc-MIBI-Szintigraphie hypofunktioneller Schilddrüsenknoten. Vergleich von planarer und tomographischer Technik. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 53 (3), S. 105–110. DOI: 10.3413/Nukmed-0619-13-08.
- Schenke, Simone; Klett, Rigobert; Acker, Peter; Rink, Thomas; Kreissl, Michael C.; Zimny, Michael (2019): Interobserver-Übereinstimmung der planaren und SPECT Tc99m-MIBI-Szintigraphie bei der Beurteilung von hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 58 (3), S. 258–264. DOI: 10.1055/a-0894-4843.
- Schenke, Simone; Rink, T.; Zimny, M. (2015): TIRADS for sonographic assessment of hypofunctioning and indifferent thyroid nodules. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 54 (3), S. 144–150. DOI: 10.3413/Nukmed-0712-14-12.

- Schicha, Harald; Hellmich, M.; Lehmacher, W.; Eschner, Wolfgang; Schmidt, Matthias; Kobe, Carsten et al. (2009): Soll man alle Schilddrüsenknoten ≥ 1 cm punktieren? In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 48 (3), S. 79–83. DOI: 10.3413/nukmed-0313.
- Schmid, K. W.; Reiners, C. (2011): Wann ist die Feinnadelbiopsie der Schilddrüse am effektivsten? In: *Der Pathologe* 32 (2), S. 169–172. DOI: 10.1007/s00292-010-1413-z.
- Schmidt, D. (2016a): Sonografie von Schilddrüsenknoten. In: *Nuklearmediziner* 39 (03), S. 166–171. DOI: 10.1055/s-0042-102523.
- Schmidt, M. (2016b): MIBI-Szintigrafie bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. In: *Nuklearmediziner* 39 (03), S. 178–190. DOI: 10.1055/s-0042-102525.
- Sharma, Rajnish; Mondal, Anupam; Shankar, L. Ravi; Sahoo, M.; Bhatnagar, Parul; Sawroop, K. et al. (2004): Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. In: *Clinical nuclear medicine* 29 (9), S. 534–537. DOI: 10.1097/01.rlu.0000135008.16779.0e.
- Strazisar, Branka; Petric, Rok; Sesek, Manja; Zgajnar, Janez; Hocevar, Marko; Besic, Nikola (2010): Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. In: *Journal of surgical oncology* 101 (7), S. 582–586. DOI: 10.1002/jso.21526.
- Sundram, F. X.; Mack, P. (1995): Evaluation of thyroid nodules for malignancy using 99Tcm-sestamibi. In: *Nuclear medicine communications* 16 (8), S. 687–693. DOI: 10.1097/00006231-199508000-00011.
- Szybiński, Z.; Huszno, B.; Gołkowski, F.; Atneisha, A. (1993): Technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile in early diagnosis of thyroid cancer. In: *Endokrynologia Polska* 44 (4), S. 427–433.
- Tae, Hyun Jung; Lim, Dong Jun; Baek, Ki Hyun; Park, Woo Chan; Lee, Youn Soo; Choi, Jung Eun et al. (2007): Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 17 (5), S. 461–466. DOI: 10.1089/thy.2006.0337.
- Tee, Yoon Y.; Lowe, Adrian J.; Brand, Caroline A.; Judson, Rodney T. (2007): Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. In: *Annals of surgery* 246 (5), S. 714–720. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180f61adc.
- Theissen, P.; Schmidt, M.; Ivanova, T.; Dietlein, M.; Schicha, H. (2009): MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules--can it predict the dignity of the lesion? In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 48 (4), S. 144–152. DOI: 10.3413/nukmed-0240.

Tomczyk, Oktavian (2017): Möglichkeiten und Grenzen der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie in der Dignitätsprüfung des kalten Schilddrüsenknotens. Studienarbeit im Wahlpflichtmodul 10 des integrierten Modellstudiengangs Medizin iMED im Fach Nuklearmedizin. Klinik und Poliklinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin. Hamburg, zuletzt geprüft am 02.08.2019.

Tonami, N.; Bunko, H.; Hisada, K.; Michigishi, T.; Tada, A. (1977): Diagnosis of cold thyroid nodules by ²⁰¹Tl scintigraphy. In: *Radioisotopes* 26 (8), S. 530–534. DOI: 10.3769/radioisotopes.26.8_530.

Tonami, N.; Bunko, H.; Michigishi, T.; Kuwajima, A.; Hisada, K. (1978): Clinical application of ²⁰¹Tl scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. In: *Clinical nuclear medicine* 3 (6), S. 217–221. DOI: 10.1097/00003072-197806000-00004.

Treglia, Giorgio; Caldarella, Carmelo; Saggiorato, Enrico; Ceriani, Luca; Orlandi, Fabio; Salvatori, Massimo; Giovanella, Luca (2013): Diagnostic performance of (^{99m}Tc)-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. In: *Endocrine* 44 (1), S. 70–78. DOI: 10.1007/s12020-013-9932-z.

Trimboli, Pierpaolo; Ngu, Rose; Royer, Benedicte; Giovanella, Luca; Bigorgne, Claude; Simo, Ricard et al. (2019): A multicentre validation study for the EU-TIRADS using histological diagnosis as a gold standard. In: *Clinical endocrinology* 91 (2), S. 340–347. DOI: 10.1111/cen.13997.

Unsal, Ozlem; Akpınar, Meltem; Turk, Bilge; Ucak, Irmak; Ozel, Alper; Kayaoglu, Semra; Uslu Coskun, Berna (2017): Sonographic scoring of solid thyroid nodules: effects of nodule size and suspicious cervical lymph node. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 83 (1), S. 73–79. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.01.013.

Verburg, Frederik (2013): Schilddrüsendiagnostik in der guten klinischen Praxis. In: *Inn Med up* 01 (03/04), S. 177–187. DOI: 10.1055/s-0033-1344697.

Verburg, Frederik A.; Aktolun, Cumali; Chiti, Arturo; Frangos, Savvas; Giovanella, Luca; Hoffmann, Martha et al. (2016): Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43 (6), S. 1001–1005. DOI: 10.1007/s00259-016-3327-3.

Verburg, Frederik A.; Behrendt, Florian F.; Mottaghy, Felix M.; Heinzl, Alexander (2014): Cost-effectiveness of (^{99m}Tc)-MIBI in the evaluation of thyroid nodules for malignancy: a new lease of life for an old radiopharmaceutical? In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (1), S. 102–104. DOI: 10.1007/s00259-013-2583-8.

Wale, Anita; Miles, Kenneth A.; Young, Barnaby; Zammit, Charles; Williams, Anthony; Quin, John; Dizdarevic, Sabina (2014): Combined (99m)Tc-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially cost-effective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (1), S. 105–115. DOI: 10.1007/s00259-013-2546-0.

Weiss, Christel; Rzany, Berthold (2008): Basiswissen Medizinische Statistik. 4., überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Wiest, P. W.; Hartshorne, M. F.; Inskip, P. D.; Crooks, L. A.; Vela, B. S.; Telepak, R. J. et al. (1998): Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 17 (8), S. 487–496. DOI: 10.7863/jum.1998.17.8.487.

Wong, Rosemary; Farrell, Stephen G.; Grossmann, Mathis (2018): Thyroid nodules: diagnosis and management. In: *The Medical journal of Australia* 209 (2), S. 92–98. DOI: 10.5694/mja17.01204.

Yong, Jenica Su-Ern; Loh, Kwok Seng; Petersson, Bengt Fredrik; Thong, Mark (2017): Multinodular goiter: A study of malignancy risk in nondominant nodules. In: *Ear, nose, & throat journal* 96 (8), S. 336–342. DOI: 10.1177/014556131709600821.

Yordanova, Anna; Mahjoob, Soha; Lingohr, Philipp; Kalf, Jörg; Türler, Andreas; Palmedo, Holger et al. (2017): Diagnostic accuracy of 99mTcTc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. In: *Oncotarget* 8 (55), S. 94681–94691. DOI: 10.18632/oncotarget.21866.

Zafón, Carles; Obiols, Gabriel; Mesa, Jordi (2015): Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. In: *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion* 62 (1), S. 24–28. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.002.

9. Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Janos Mester für die freundliche Überlassung des Themas bedanken, für die Geduld und die investierte Zeit in die Betreuung der Promotionsarbeit. Ich bedanke mich für die konstruktiven Gespräche und die gute Zusammenarbeit während der gesamten Zeit der Promotion, die einen wesentlichen Anteil bei der erfolgreichen Beendigung der Promotion hatte.

Darüber hinaus danke ich Frau PD Dr. med. Ivayla Apostolova für die Unterstützung bei diversen Problemstellungen zur Planung des Dissertationsvorhabens, zur Erhebung der Daten und insbesondere bei der visuellen Auswertung der Perchnetat- und MIBI-Szintigrafien.

Bei Frau Heidi Kapfhammer möchte ich mich bedanken, dass sie mir bei der Auswertung der Sonografien sowie Szintigrafien stets zur Seite stand. Ich danke Frau Heidi Kapfhammer auch für die anregenden Diskussionen, die zum Voranschreiten der Doktorarbeit beitrugen.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Fendrich aus der Schön Klinik Eilbek bedanken für das Übersenden der histopathologischen Befunde, ohne die das ausgewertete Patientenkollektiv nicht so groß sein könnte.

Mein Dank gilt auch an Frau Dr. Rosemarie Plätke für die umfassende Beratung zu statistischen und mathematischen Fragen.

Ich danke ebenso allen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin am UKE für die Unterstützung bei organisatorischen Fragen und die angenehme Arbeitsatmosphäre während der Zeit der Datenerhebung.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums über den Zeitraum der Dissertation hinaus emotional und finanziell fortwährend unterstützt haben.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: