

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar

**Iod-131-SPECT/CT Hybridbildgebung im Vergleich zur planaren  
Iod-131-Ganzkörperszintigraphie nach Radioiodtherapie und  
in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem  
Schilddrüsenkarzinom**

Ingo Guido Einspieler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. M. Scheidhauer

2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 13.03.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.

Meiner Familie

***Inhaltsverzeichnis***

**Abkürzungsverzeichnis .....VI**

**1. Einleitung .....1**

**2. Grundlagen zum Schilddrüsenkarzinom .....2**

    2.1 Epidemiologie .....2

    2.2 Histologische Typen .....2

    2.3 Ätiologie .....3

        2.3.1 Strahlenexposition.....3

        2.3.2 Iodversorgung .....4

        2.3.3 Hormone.....4

**3. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom .....5**

    3.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom .....5

    3.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom .....6

    3.3 Symptome und klinische Befunde .....7

    3.4 Diagnostik .....7

        3.4.1 Sonographie.....7

        3.4.2 Farbkodierte Dopplersonographie.....7

        3.4.3 Ultraschall-Elastographie .....8

        3.4.4 Szintigraphie .....8

        3.4.5 Feinnadelaspirationszytologie .....9

    3.5 Staging .....11

    3.6 Therapie .....12

        3.6.1 Operation .....12

        3.6.2 Radioiodtherapie .....12

        3.6.3 Nachsorge.....14

**4. Hintergründe zu Iod-131 sowie zu den verwendeten  
Untersuchungstechniken .....16**

4.1 Das Radionuklid Iod-131 .....	16
4.2 Ganzkörperszintigraphie .....	17
4.3 SPECT/CT .....	18
<b>5. Zielsetzung .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
6.1 Studienaufbau .....	21
6.2 Patientenvorbereitung für Kameraaufnahmen .....	23
6.3 Aufnahmezeitpunkt.....	24
6.4 Befundauswertung .....	25
6.4.1 Bildbefundung: Planare Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT mit Iod-131 .....	26
6.5 Diagnosesicherung (Goldstandard).....	27
6.6 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperszintigraphie .....	28
6.7 Statistische Auswertung .....	29
6.7.1 Sensitivität/Spezifität .....	29
6.7.2 McNemar Test.....	29
6.7.3 Einfluss der SPECT/CT auf das weitere Therapiemanagement.....	31
<b>7. Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
7.1 Gruppe 1 (Patienten mit Bildgebung nach primärer Radioiodablation) .....	35
7.1.1 Sensitivität und Spezifität .....	35
7.1.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test.....	36
7.1.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement .....	36
7.1.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperszintigraphie .....	37
7.2 Gruppe 2 (Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge).....	40
7.2.1 Sensitivität und Spezifität .....	40
7.2.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test.....	41
7.2.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement .....	41
7.2.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperszintigraphie .....	42

7.3 Gruppe 3 (Patienten mit Bildgebung nach erneuter Radioiodtherapie).....	45
7.3.1 Sensitivität und Spezifität .....	45
7.3.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test.....	46
7.3.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement .....	46
7.3.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperszintigraphie .....	47
<b>8. Diskussion .....</b>	<b>50</b>
8.1 Sensitivität und Spezifität .....	51
8.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test und Goldstandard .....	54
8.3 Diagnostische Zusatzinformationen und Therapiemanagement .....	56
<b>9. Zusammenfassung .....</b>	<b>60</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XXI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>XXII</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>XXIV</b>

## *Abkürzungsverzeichnis*

%	Prozent
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cGy	Zentigrey
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DNA	deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose
FNA	fine needle aspiration = Feinnadelaspiration
GBq	Gigabequerel
GK	Ganzkörperszintigraphie
Gy	Gray
h	hour = Stunde
HCG	humanes Choriongonadotropin
hTg	humanes Thyreoglobulin
I	Iod
keV	Kiloelektronenvolt
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
L-Thyroxin	Levothyroxin
LK	Lymphknoten
Max.	Maximum
MBq	Megabequerel
MeV	Megaelektronenvolt
Min.	Minimum
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mod.	modifiziert
mSv	Millisievert
n	number of cases = Fallzahl
ng	Nanogramm
Nn.	Nervus
o.g.	oben genannt
p	Signifikanzniveau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pl.	planar
rTSH	rekombinantes Thyreoidea stimulierendes Hormon (Thyrogen)
SD	Schilddrüse
SD-CA	Schilddrüsenkarzinom
SPECT	single photon emission computed tomography = Einzelphotonenemissionscomputertomographie
STABW	Standardabweichung
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin (Synonyme: Thyroxin, Levothyroxin)
Tg	Thyreoglobulin (dasselbe wie hTg)
TN	Tumornachweis
TSH	thyroid stimulating hormone = Thyreoidea stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
UICC	Union internationale contre le cancer = internationale Vereinigung gegen Krebs
vs.	versus
WHO	world health organisation = Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

### ***1. Einleitung***

Das Schilddrüsenkarzinom stellt in den hochentwickelten Industriestaaten mit ca. 1% aller Karzinome (1,5% Frauen, 0,5% Männer) zwar eine relativ seltene Entität dar, ist aber unter den endokrinen Organen der häufigste maligne Tumor<sup>72,104</sup>. Den größten Teil der Schilddrüsenkarzinome machen dabei die papillären Karzinome aus, gefolgt von den follikulären, den medullären und den anaplastischen Karzinomen<sup>36</sup>. Papilläre und follikuläre Karzinome werden als sogenannte differenzierte Schilddrüsenkarzinome zusammengefasst.

Standardtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist die totale Thyreoidektomie in Kombination mit einer hochdosierten Radioiodtherapie und der nachfolgenden Suppressionstherapie mit L-Thyroxin<sup>16</sup>. Im Follow-up differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind die Verlaufskontrolle des humanen Thyreoglobulins (hTg) ohne und mit TSH-Stimulation, die Sonographie des Halses sowie die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie etabliert. Die Szintigraphie wird nach Thyreoidektomie und anschließender Radioiodablation zur Erkennung von Schilddrüsenrestgewebe sowie zur Detektion regionaler oder peripherer Metastasen verwendet. Zudem kommt sie beim Re-Staging (Lokalrezidive, Metastasen) und im weiteren Follow-up zum Einsatz<sup>17</sup>. Die Iod-131-Szintigraphie in üblicherweise planarer, zweidimensionaler Technik zeigt methodisch bedingt jedoch eine eingeschränkte anatomische Zuordnung von Iod-Speicherherden. Des Weiteren lassen sich entdifferenzierte und damit nicht mehr Iod-speichernde Metastasen nicht darstellen. Insgesamt führt dies zu einer Einschränkung der Sensitivität und Spezifität. Hier kann eine dreidimensionale Hybridbildgebung mittels SPECT und CT, d.h. die Korrelation von funktioneller und anatomischer Bildgebung, Bedeutung erlangen. In der vorliegenden Studie wird daher die Iod-131-SPECT/CT mit der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom verglichen.

## 2. Grundlagen zum Schilddrüsenkarzinom

### 2.1 Epidemiologie

Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne endokrine Tumor. In Deutschland steht es an 14. Stelle der Häufigkeit maligner Tumoren bei Frauen und an 15. Stelle bei Männern<sup>100</sup>. Eine Zunahme der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms kann man in den letzten Jahrzehnten beobachten<sup>13,27,76</sup>, am ehesten bedingt durch die Weiterentwicklung und zunehmende Verbreitung von Ultraschall, Punktionszytologie und Histologie. In Deutschland erkranken pro Jahr 20-30 Personen auf 1 Million Einwohner an einem malignen Schilddrüsentumor<sup>80</sup>. Eine Häufung des Auftretens findet sich um das 45. Lebensjahr, wobei Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen sind<sup>104</sup>.

In vielen Ländern ist die Mortalität von Frauen etwa doppelt so hoch wie bei den Männern. Sie liegt bei Männern zwischen 2 und 12, bei Frauen zwischen 4 und 28/Mio/Jahr<sup>27,73</sup>.

### 2.2 Histologische Typen

<p><b>I. Karzinome mit Follikelzellendifferenzierung</b></p> <p>A. Differenzierte Karzinome</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Papilläres Karzinom<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Konventionelle Form</li><li>▪ Varianten (insgesamt 15 nach<sup>115</sup>)</li><li>▪ Mischformen</li></ul></li><li>2. Follikuläres Karzinom<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Minimal-invasiv</li><li>▪ Grob-invasiv</li></ul></li><li>3. Karzinom NOS (not otherwise specified)</li></ol> <p>B. Gering differenziertes Karzinom</p> <p>C. Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom</p> <p><b>II. Karzinome mit C-Zell-Differenzierung</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Medulläres Karzinom<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Familiär</li><li>▪ (Neoplastische) C-Zell-Hyperplasie</li><li>▪ sporadisch</li></ul></li><li>2. Gemischte C-Zell-Follikelzell-Differenzierung</li></ol> <p><b>III. Andere primäre Schilddrüsenkarzinome</b></p>
---

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome mod. nach<sup>95,98</sup>

Die Karzinome, die mehr als 90% der malignen Schilddrüsentumoren ausmachen, sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die folgendermaßen aufgeteilt werden können: Man unterscheidet die von den Follikelzellen (auch Thyreozyten) ausgehenden Tumoren von den anaplastischen und den von den parafollikulären C-Zellen ausgehenden medullären Tumoren. Die differenzierten, von Thyreozyten ausgehenden Tumoren werden in follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome zusammengefasst. Sie sind die häufigsten in der Schilddrüse vorkommenden malignen Tumoren. Das papilläre Karzinom ist mit 50 bis 80% häufiger als das follikuläre Karzinom mit 20 bis 30%. Die Häufigkeit des medullären Karzinoms liegt bei 1 bis 12% , die des anaplastischen bei ca. 2-15% <sup>8,41,97</sup> .

### 2.3 Ätiologie

#### 2.3.1 Strahlenexposition

Schilddrüsenkarzinome sind meist sporadisch auftretend, nur selten familiär <sup>50</sup>. Die Entstehung der sporadischen Schilddrüsenkarzinome ist bis heute noch nicht ganz geklärt. Lediglich die Einwirkung ionisierender Strahlen – speziell in der Kindheit – gilt als gesicherter ätiologischer Faktor für die Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms <sup>79,84</sup> .

Ein Großteil der Erfahrungen zur Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen beim Menschen wurde mit Patienten erzielt, die als Kinder und Jugendliche wegen benignen Erkrankungen wie Akne, Lymphadenopathie, Thymus- und Tonsillenhypertrophie, Tinea capitis oder bösartigen Erkrankungen wie Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom mit externer Röntgenbestrahlung im Halsbereich therapiert wurden <sup>42,84</sup>. Bereits nach einer mittleren Schilddrüsendosis von 10 cGy steigt das Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom – es sinkt jedoch bei einer hohen Dosis von mehr als 15 Gy. Grund für die Abnahme ist wahrscheinlich ein induzierter Zelltod <sup>94</sup>. Die Latenz zwischen Strahlenexposition und Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms beträgt 5 bis 30 Jahre. Bei Exposition im Alter unter 5 Jahren scheint das Risiko für ein Karzinom am höchsten zu sein, im Erwachsenenalter ist es hingegen zu vernachlässigen <sup>79</sup>. Ein weiterer belegter Zusammenhang zwischen einer Strahlenexposition und dem Auftreten von Schilddrüsenkrebs zeigt sich durch das Reaktorunglück in Tschernobyl. Es fällt auf, dass vorwiegend Kinder, die zum Zeitpunkt des Reaktorunglücks unter 5 Jahre alt waren, später an einem Karzinom erkrankten <sup>42</sup> .

### 2.3.2 Iodversorgung

Auch die Iod-Aufnahme beeinflusst die histologische Verteilung der Schilddrüsenkarzinome<sup>23</sup>. Mit zunehmender Iod-Aufnahme überwiegen die papillären Karzinome gegenüber den follikulären Karzinomen<sup>23,31,80</sup>. Des Weiteren ist in den vergangenen Jahrzehnten ein Rückgang der anaplastischen Karzinome auf eine verbesserte Iod-Zufuhr zurückzuführen<sup>23</sup>.

In einem Review für den „International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders“ schreiben Delange und Lecomte, dass im Jahr 1990 in einem Drittel der Welt Iodmangel herrschte. Ferner stellen sie fest, dass der Ausgleich dieses Mangels zu einer gesteigerten Häufigkeit hauptsächlich von papillären Mikrokarzinomen geführt habe. Aufgrund der Umverteilungen zwischen den verschiedenen histologischen Typen hat sich die Prognose verbessert<sup>14</sup>.

### 2.3.3 Hormone

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) führt bei erhöhten Serumspiegeln zu einer Vergrößerung der Schilddrüse<sup>71,116</sup>. Es wird darüber diskutiert, ob eine chronische TSH-Stimulation als Risikofaktor für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen eine Rolle spielt. Vor allem während der Pubertät und der Schwangerschaft ist eine verstärkte TSH-Stimulation zu beobachten<sup>10,59,77</sup>. So kommt es bei gesunden Frauen während der Schwangerschaft zu einem TSH-Anstieg und zu einer Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens<sup>64</sup>. Darüber hinaus stimuliert das Hormon  $\beta$ -HCG, das in der frühen Schwangerschaft stark ansteigt und in seiner Aktivität TSH sehr ähnlich ist, das Schilddrüsenwachstum<sup>61</sup>. Zudem werden hauptsächlich in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen Östrogenrezeptoren nachgewiesen. Dies ist insofern wichtig, da Tierexperimente darauf hin deuten, dass Östrogene an der Entwicklung von Schilddrüsentumoren beteiligt sind<sup>65,108</sup>. Memon et al.<sup>64</sup> beschreiben, dass bei Frauen, die viele Kinder bekommen, ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Schilddrüsenkarzinoms besteht. Die These, dass Hormone Einfluss auf die Karzinominduktion haben, wird dadurch unterstützt, dass das Verhältnis von erkrankten Jungen und Mädchen im Kindesalter bei 1:1 liegt, ab der Pubertät aber das weibliche Geschlecht überwiegt<sup>22</sup>.

### **3. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom**

#### **3.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom**

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor mit charakteristischen Zellkernveränderungen. Diese stellen das primäre Diagnosemerkmal des papillären Karzinoms dar<sup>75</sup>. Die Zellkerne sind häufig auffallend hell und „milchglasartig“ sowie dachziegelartig übereinanderliegend mit Kernkerbungen und Zytoplasmainschlüssen<sup>6,75,115</sup>. Weiterhin kennzeichnend für papilläre Karzinome sind die geringe Mitoserate sowie die Psammomkörperchen (Mikrokalzifikationen), die sich in 50% der Fälle finden<sup>6,60,75,107</sup>.

Es gibt verschiedene Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms<sup>115</sup>:

- Mikrokarzinom mit einer Größe  $\leq 1$  cm
- Follikuläre Variante (Lindsay-Tumor)
- Onkozytäre Variante
- Diffus sklerosierende Variante
- Großzellige (tall cell) Variante
- Kolumnäre Variante
- weitere seltenere Typen

Alle histologischen Varianten können infiltrierend oder gekapselt wachsen. Invasiv wachsende papilläre Schilddrüsenkarzinome können z.B. im Falle eines Schilddrüsenkapseldurchbruchs zu hämatogener Metastasierung (häufig in die Lunge) führen<sup>42</sup>. Papilläre Karzinome metastasieren jedoch vorwiegend lymphogen, wobei die Überlebensraten nicht wesentlich negativ von einem Lymphknotenbefall beeinflusst werden. Allerdings hat eine Lymphknotenmetastasierung bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium pT4 einen ungünstigen Einfluss im Hinblick auf eine Fernmetastasierung<sup>21</sup>.

Papilläre Karzinome weisen meist eine sehr günstige Prognose mit 10-Jahresüberlebensraten von 80 bis 90% auf<sup>29,33,97</sup>. Die beste Prognose hat das Mikrokarzinom ohne Kapseldurchbruch, da in aller Regel der Patient durch eine Thyreoidektomie als geheilt gilt. Während insgesamt die gekapselte Form des papillären Schilddrüsenkarzinoms eine günstige Prognose aufweist, zählen zu den prognostisch ungünstigen Faktoren die onkozytäre, kolumnäre und die großzellige Variante, das

Tumorstadium IV mit extrathyroidaler Ausbreitung, eine früh auftretende Lungenmetastasierung sowie ein höheres Lebensalter (> 45 Jahre)<sup>87,96,115</sup>.

#### **3.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom**

Definitionsgemäß ist das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ein maligner epithelialer Tumor mit follikulärer Differenzierung ohne die Zellkernveränderungen des papillären Karzinoms<sup>75</sup>. Es besitzt wie die papillären Karzinome in der Regel die Fähigkeit zur Iod-Aufnahme<sup>4</sup>. Morphologisch ist das follikuläre Schilddrüsenkarzinom meist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Als entscheidendes Malignitätskriterium gelten Kapseldurchbrüche mit Infiltration in das umgebende Gewebe sowie Gefäßeinbrüche<sup>75</sup>.

Die 10-Jahres-Überlebensrate der follikulären Karzinome liegt bei 75 bis 80%<sup>63,80,90</sup>. Im Hinblick auf die Prognose ist eine Unterteilung in minimal invasive (gekapselt) und grob invasive follikuläre Karzinome wichtig. Die Metastasierung erfolgt beim follikulären Karzinom meist auf dem hämatogenen Weg in die Lunge und das Skelett, seltener in die Leber oder das Gehirn<sup>42</sup>. Während sich beim papillären Karzinom Fernmetastasen häufig synchron manifestieren, können diese bei follikulären Karzinomen metachron auch noch nach über 10 Jahren auftreten<sup>81</sup>. Rund 2/3 aller synchronen Fernmetastasen speichern Radioiod, während bei den metachronen Metastasen nur 1/3 speichert<sup>81</sup>.

Zu den besonderen Varianten des follikulären Karzinoms gehören die oxyphile bzw. onkozytäre Tumorform, das sogenannte „Hürthle-Zell-Karzinom“. Typisch für onkozytäre Karzinome ist, dass sie kein Radiojod aufnehmen, jedoch noch Thyreoglobulin bilden<sup>91</sup>. Das ist sowohl für die Therapie als auch für die Nachsorge von erheblicher Bedeutung, da Rezidive onkozytärer Karzinome durch Anstieg des Tumormarkers Thyreoglobulin erkennbar sind, jedoch nicht mit Radioiod diagnostiziert oder behandelt werden können. Die Prognose der onkozytären Karzinome ist mit einer 10-Jahresüberlebensrate von 50% bis 60% entsprechend relativ ungünstig<sup>91</sup>.

### **3.3 Symptome und klinische Befunde**

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome präsentieren sich meist nicht mit eindeutigen Frühsymptomen. Die Schilddrüsenfunktion wird durch ein Karzinom in der Regel nicht verändert, so dass die Untersuchung des Schilddrüsenstoffwechsels keine Hinweise auf einen malignen Prozess gibt. Ein Hormon bildendes Schilddrüsenkarzinom kommt sehr selten vor. Häufig zu beobachtende Befunde bei Schilddrüsenkarzinomen sind meist schmerzlos wachsende, solitäre oder seltener auch multiple Knoten innerhalb einer multinodösen Struma. Im fortgeschrittenen Stadium können Schluckbeschwerden, Heiserkeit, mangelnde Schluckverschieblichkeit durch Einwachsen in die Umgebung, derbe Konsistenz und eine Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten auftreten<sup>42</sup>.

### **3.4 Diagnostik**

#### **3.4.1 Sonographie**

Die Sonographie ist die primäre bildgebende Untersuchung in der Schilddrüsenabklärung. Sie ist preisgünstig, meist verfügbar und schnell durchführbar. Mit Hilfe des Ultraschalls lassen sich die Echostruktur (homogen, inhomogen) und die Echogenität (echogleich, echoarm, echofrei, echoreich) der Schilddrüse, benachbarte Strukturen und unklare Raumforderungen (diffuse, uni- oder multifokale Läsionen) im Halsbereich beurteilen. Ein echoarmer Knoten ohne Randsaum und evtl. Mikrokalk deutet auf einen malignen Tumor hin, infiltratives Wachstum ist beweisend<sup>38</sup>.

#### **3.4.2 Farbkodierte Dopplersonographie**

Eine Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik ist die farbkodierte Dopplersonographie. Sie ermöglicht eine Quantifizierung der Gewebekaskularisation sowie eine qualitative Beurteilung der Angioarchitektur. Die bisher verwendeten differentialdiagnostischen Kriterien der farbkodierten Dopplersonographie zur Abklärung von Schilddrüsenknoten sind die Quantifizierung der Perfusion des Knotens insgesamt, sowie die Verteilung der Perfusion im Knoten. Ivanac et. al<sup>43</sup> kategorisieren in einer Studie die Perfusion von Schilddrüsenknoten nach 5 Vaskularisationsmustern oder „pattern“:

Pattern 0: keine Vaskularisation

Pattern 1: minimale zentrale Vaskularisation ohne periphere ringförmige Vaskularisation

Pattern 2: periphere ringförmige Vaskularisation ohne oder mit minimaler zentraler Vaskularisation

Pattern 3: periphere ringförmige Vaskularisation und gering bis mäßig ausgeprägte Vaskularisation innerhalb des Knotens

Pattern 4: ausgeprägte zentrale Vaskularisation mit oder ohne peripherer ringförmiger Vaskularisation

Es zeigte sich, dass vor allem Knoten mit dem Vaskularisationmuster 1 und 2 mutmaßlich als benigne und Knoten, welche die Vaskularisationmuster 3 und 4 aufwiesen, als malignitätsverdächtig angesehen werden müssen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die farbkodierte Doppler-Sonographie für die Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten von Bedeutung sein kann.

#### **3.4.3 Ultraschall-Elastographie**

Hierbei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren. Dabei misst die Ultraschall-Elastographie die Elastizität, also die Härte des Schilddrüsengewebes, die ansonsten nur durch die Palpation möglich ist. Tumorgewebe ist in der Regel härter als gesundes Gewebe. Die „harten“ tumorverdächtigen Areale werden so aufgespürt. In einer Studie von Asteria et al. wird für die Ultraschall-Elastografie des Schilddrüsenkarzinoms von einer Sensitivität und Spezifität von 94,1% und 81% berichtet. Die Sensitivität scheint jedoch bei der Erkennung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms eingeschränkt zu sein, da es in seinen Eigenschaften dem benignen follikulären Adenom sehr ähnlich ist<sup>2</sup>.

#### **3.4.4 Szintigraphie**

Die Szintigraphie ist ein funktionell-morphologisches bildgebendes Untersuchungsverfahren. Für die Routineszintigraphie der Schilddrüse wird Tc-99m-Perchnetat verwendet. In Deutschland wird die Tc-99m-Szintigraphie vor allem zur primären Abklärung von Schilddrüsenknoten angewendet. In den USA hingegen spielt diese zur Knotenabklärung kaum eine Rolle da hier in der Regel, insbesondere bei Knoten > 1 cm, primär eine Feinnadelpunktion erfolgt<sup>12</sup>. In der Tc-99m-Szintigraphie ist der hypofunktionelle, sogenannte „kalte“ Knoten malignitätsverdächtig, d.h. ein Knoten, der im Vergleich zum umgebenden (gesunden) Schilddrüsengewebe eine niedrigere bis fehlende Speicherung des verabreichten Tracers aufweist<sup>7</sup>. Im Gegensatz dazu ist das

Maligntätsrisiko in den häufiger vorkommenden „warmen“ bzw. „heißen“ Knoten sehr gering <sup>57,58</sup>. Daher werden bei hypofunktionellen Knoten meist eine zytologische Abklärung mittels Feinnadelpunktion und gegebenenfalls eine Operation durchgeführt.

Auf Grund der fehlenden Organifizierung von Tc-99m-Perchnetat ist die Aufnahme in Schilddrüsen- und Tumorgewebe relativ gering. Deshalb sind in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, d.h. nach Operation und Radioiodtherapie, Iodisotope wie das Iod-131 nötig, um Metastasen oder Lokalrezidive in der planaren Ganzkörperszintigraphie darzustellen <sup>4</sup>.

#### **3.4.5 Feinnadelaspirationszytologie**

Ein etabliertes Verfahren zur Einschätzung der Dignität von Schilddrüsenknoten ist die Schilddrüsenpunktion. Sie wird bei Patienten mit größenprogredienten oder sonographisch auffälligen (Echoarmut, Hypervaskularisation, Mikrokalzifikationen, irreguläre Begrenzung) und insbesondere bei szintigraphisch kalten Knoten empfohlen <sup>34</sup>. Für die Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten zeigen Ravetto et al. in einer retrospektiven Studie mit insgesamt 37895 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 91,8% und 75,5%. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms erhöht sich bei Patienten mit „positiver“ Zytologie von 4% (= Wahrscheinlichkeit vor der Punktion für ein SD-CA) auf 90,7% <sup>78</sup>. Zytologisch lassen sich beispielsweise papilläre Karzinome, follikuläre Neoplasien und undifferenzierte Karzinome unterscheiden. Ein Problem stellen die follikulären Neoplasien dar, deren Dignität zytologisch nicht sicher bestimmbar ist. Aus diesem Grund beschränkt sich die zytologische Diagnostik hierbei auf die Feststellung einer "follikulären Neoplasie", ein Befund, der in aller Regel die weitere operative Abklärung zur Konsequenz hat. Die Unterscheidung eines follikulären Karzinoms gegenüber einem follikulären Adenom setzt den definitiven Nachweis eines Kapseldurchbruchs und/oder einer Gefäßinvasion voraus. Dieser ist nur im histologischen, jedoch nicht im zytologischen Präparat zu erkennen <sup>75</sup>.

In den Leitlinien bzw. Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften wie der AACE, AME, ATA und der ETA wird die Feinnadelpunktion als wichtigste Maßnahme zur primären Abklärung von Schilddrüsenknoten > 1 cm aufgeführt <sup>12,32,72</sup>. Eine Szintigraphie hingegen erfolgt in der Regel nur bei subnormalen TSH-Werten zur Klärung einer Autonomie. Eine Feinnadelpunktion aller Knoten > 1 cm ist in Ländern mit guter Iodversorgung und geringer Knotenprävalenz wie den USA nachvollziehbar, im

Iodmangelgebiet Deutschland<sup>68</sup> jedoch nicht sinnvoll. Hier ist die Häufigkeit von über 1 cm großen Knoten mit etwa 20 % in der erwachsenen Bevölkerung ca. fünfmal so hoch<sup>9,82,114</sup>. Bei unkritischer Anwendung der Feinnadelpunktion jeglicher Knoten  $\geq 1$  cm in Deutschland würde laut Schicha et al. auf Grund der geringen Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen unter der Zugrundelegung einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 85% für die Feinnadelpunktion der positive Vorhersagewert eines pathologischen Zytologiebefundes nur bei 1,5% liegen<sup>93</sup>. Dies wäre klinisch jedoch inakzeptabel. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass in Deutschland eine Selektion von Schilddrüsenknoten vor der Feinnadelaspirationszytologie mittels Sonographie und Szintigraphie zur Erhöhung der Prätest-Wahrscheinlichkeit nötig ist.

### 3.5 Staging

Grundlage für die Klassifikation bildet das UICC-System (Union Internationale Contre le Cancer) von 2010, welches auf dem TNM-System basiert (siehe Tabelle 2). Das TNM-System beschreibt die anatomische Ausdehnung der Erkrankung auf der Feststellung von 3 Grundlagen: **T**- Ausbreitung des Primärtumors, **N**- Fehlen oder Vorhandensein und Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen, **M**- Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Durch Hinzufügen von Ziffern wird das Ausmaß der malignen Erkrankung gezeigt<sup>117</sup>.

<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
<b>T1a</b>	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
<b>T1b</b>	Tumor mehr als 1, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
<b>T3</b>	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
<b>T4a</b>	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
<b>m</b>	Multifokale Tumoren, gleich welcher Histologie, sollen mit (m) gekennzeichnet werden, wobei die höchste T-Kategorie die Klassifikation bestimmt
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>pN0</b>	Selektive Lymphknotendissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N1a</b>	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal, paratracheal, prälaryngeal, Delphi-Lymphknoten)
<b>N1b</b>	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation 7. Auflage (UICC 2010)

## 3.6 Therapie

### 3.6.1 Operation

In Deutschland werden pro Jahr ca. 100000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt, davon etwa 90000 wegen einer benignen Struma nodosa und 3500 auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms<sup>15</sup>. Die Relation von Schilddrüseneingriffen wegen maligner Erkrankungen zu denjenigen bei benignen Erkrankungen liegt in Deutschland bei ca. 1:15<sup>18</sup>, in Italien und England hingegen bei 1:7<sup>88</sup> bzw. 1:5<sup>101</sup>.

Bei gesicherter Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgt in der Regel die vollständige Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion unter Schonung beider Nn. laryngei recurrentes und Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse. Bei palpatorisch oder sonographisch malignitätssuspekten lateralen Halslymphknoten wird eine systematische, ipsilaterale und gegebenenfalls eine kontralaterale Dissektion der lateralen Halslymphknoten durchgeführt. Die mediastinale Lymphknotendisektion wird stadienadaptiert ausgeführt<sup>52</sup>.

Bei papillären Mikrokarzinomen im Tumorstadium pT1aN0M0 und hier insbesondere bei Zufallsbefunden ist eine totale Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion nicht notwendig<sup>35,111</sup>.

### 3.6.2 Radioiodtherapie

Nach der Operation ist die Radioiodtherapie die wichtigste Therapieform des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Voraussetzung für die Behandlung mit Radioiod ist die Iodspeicherfähigkeit des Tumorgewebes. Im Gegensatz zu anaplastischen und medullären Karzinomen besitzt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom in der Regel die Fähigkeit zur Radioiodaufnahme. Normales Schilddrüsenengewebe speichert Radioiod meist stärker als differenziertes Schilddrüsentumorgewebe, so dass dieses immer komplett ausgeschaltet werden muss, bevor Radioiod später in der Nachsorge zur Diagnostik und zur Therapie des evtl. metastasierenden bzw. rezidivierenden differenzierten Karzinoms verwendet werden kann<sup>36</sup>. Indikationen für eine Radioiodtherapie nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sind beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom<sup>16</sup>:

- Ablation von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsenengewebe nach totaler oder subtotaler Thyreoidektomie

- Lokalrezidive, Lymphknoten- und Fernmetastasen, inoperable sowie nicht vollständig operativ entfernbare Tumoren
- nachweisbare oder ansteigende Thyreoglobulin-Titer (z.B. > 10 ng/ml unter TSH-Stimulation) ohne szintigraphische Radioiod-Speicherung sowie ohne Korrelat in der übrigen funktionellen und morphologischen Bildgebung (Sonographie der Halsweichteile, ggf. FDG-PET, CT-Thorax, MRT der Halsweichteile und des Mediastinums, Skelettszintigraphie, MRT des Knochenmarks), sofern keine höhergradige Knochenmarkdepression durch hohe akkumulierte Iod-131-Gesamtaktivitäten bzw. andere Therapien vorliegt.

Nach Thyreoidektomie eines Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom erfolgt in der Regel zunächst eine sogenannte ablativ Radioiodtherapie<sup>36</sup>. Sie dient der Zerstörung von normalem Schilddrüsenrestgewebe sowie der Therapie möglicher verbliebener Tumorzellen. Empirische Voraussetzung für eine ausreichende Radioiodaufnahme unter endogener Stimulation ist ein TSH-Spiegel von > 30 mU/l<sup>16</sup>. Dies ist meistens ca. 4 Wochen nach Thyreoidektomie ohne T4-Substitution der Fall<sup>36</sup>. Alternativ kann die Therapie auch unter exogener TSH-Stimulation mit rekombinatem humanen TSH durchgeführt werden<sup>16,36</sup>. Vor einer ablativen Radioiodtherapie wird 24 Stunden nach Gabe einer diagnostischen Aktivität an Iod-131 (37 MBq) der Uptake des Restschilddrüsenorgans gemessen. An diesem Uptake-Wert orientiert sich die therapeutische Aktivitätsmenge, die nach den Leitlinien 2 bis 5 GBq beträgt<sup>16</sup>. Zeigen sich sehr hohe Uptake-Werte als Hinweis auf größere Mengen von Restschilddrüsenorgans, ist gegebenenfalls eine Re-Operation zu diskutieren<sup>36</sup>.

Bei in der Nachsorge auftretenden Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kommt die Radioiodtherapie als spezifische systemische Strahlentherapie wieder zum Einsatz. Der zeitliche Ablauf ist weitgehend identisch mit der ablativen Radioiodtherapie, jedoch werden gemäß den Leitlinien 4 bis 11 GBq oder individuelle Aktivitäten verabreicht<sup>16</sup>.

#### 3.6.3 Nachsorge

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat im Allgemeinen eine sehr gute Prognose mit Langzeitüberlebensraten von über 90% <sup>62,94</sup>. Trotzdem ist eine konsequente Nachsorge notwendig, da auch in niedrigen Tumorstadien Metastasen auftreten können. Günstig für die Prognose sind eine totale Thyreoidektomie und die anschließende Radioiodablation. Nach dieser Therapie wird eine Schilddrüsenhormon-Substitution mit L-Thyroxin eingeleitet, um zum einen die nach Organentfernung resultierende Hypothyreose auszugleichen und um zum anderen eine Suppression des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH, Thyreotropin) zu erlangen, welches einen Wachstumsreiz für eventuell verbliebene gut- oder bösartige Schilddrüsenzellen darstellt. Die Substitutions- bzw. Suppressionstherapie muss lebenslang erfolgen <sup>72</sup>.

Der Erfolg einer Radioiodablation wird in der Regel 3 bis 6 Monate später unter TSH-Stimulation durch eine Iod-131-Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem nicht nachweisbaren Thyreoglobulin ( $< 2 \mu\text{g/l}$ ) über einen fehlenden oder minimalen Ioduptake der Restschilddrüse definiert <sup>16</sup>. Ergeben die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie und die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels nach Ablation übereinstimmend unauffällige Befunde und besteht klinisch und sonographisch kein Rezidivverdacht, kann stadienadaptiert in der weiteren Nachsorge auf die routinemäßige Durchführung der Radioioddiagnostik verzichtet werden. Bei High-risk-Patienten (TNM-Stadien pT3-4, jedes N1, jedes M1) wird in der Regel eine Kombination der Ganzkörperszintigraphie und der stimulierten Thyreoglobulin-Messung etwa 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre nach der Erfolgskontrolle der Iod-131-Ablation wiederholt <sup>17</sup>. Bei Nachweis von Iod-speichernden Metastasen werden die angeführten Untersuchungsabstände entsprechend verkürzt.

Eine besondere Rolle nimmt das Thyreoglobulin in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ein, da es ein sehr sensibler und spezifischer Marker zur Früherkennung von Tumorresten bzw. Lokalrezidiven und Metastasen ist <sup>106</sup>. Es ist ein Glykoprotein, das nur von den Schilddrüsenzellen produziert wird und eine Molekülgröße von 660 KD besitzt <sup>106</sup>. Nach erfolgreicher Ablation des Schilddrüsenrestgewebes fällt idealerweise die Serumkonzentration des Thyreoglobulins (Tg) unter die Nachweisgrenze. Im Follow-up kann somit das ansonsten physiologische Tg dann als Tumormarker eingesetzt werden, da Metastasen und Rezidive des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in der Regel noch Tg produzieren. Die Bestimmung der Tg-Serumkonzentration erfolgt mittels Radio- oder Enzymimmunoassay. Die neuesten sensitiven Assays auf Basis von Radioaktivität (RIA), Enzymen (ELISA), Fluoreszenz oder Chemolumineszenz erreichen

eine funktionelle Sensitivität von unter 1,0 ng/ml<sup>102</sup>. Die Sensitivität von Thyreoglobulin ist unter TSH-Stimulation deutlich höher, da die Produktion und die Freisetzung von Thyreoglobulin TSH-abhängig erfolgt<sup>19</sup>. Haugen et al.<sup>37</sup> beschreiben die diagnostische Sensitivität von Thyreoglobulin mit und ohne TSH-Stimulation unter Verwendung eines Schwellenwertes von 2 ng/ml als Beleg für verbliebenes Schilddrüsengewebe bzw. Tumorgewebe: unter TSH-suppressiver Therapie beträgt sie 22%, nach rhTSH-Gabe 52% und nach Schilddrüsenhormonentzug 56%, jeweils für Patienten ohne Hinweis auf extrazervikale Manifestationen. Bei Patienten mit Fernmetastasierung zeigten sich folgende Ergebnisse: 80% unter TSH-Suppression, 100% nach rhTSH und 100% nach Absetzen der Suppressionsmedikation.

Bei der Bestimmung von Tg führt die Anwesenheit von Tg-AK zu falsch niedrigen oder nicht nachweisbaren Tg-Werten. Deswegen darf ein niedriger Tg-Wert in einem autoantikörperhaltigen Serum nicht als unauffällig beurteilt werden. Zur Erkennung eines solchen Effekts mit falsch negativen oder niedrigen Tg-Werten wird die Durchführung des Wiederfindeversuchs, d.h. eine quantitative Messung einer definierten zu den Testproben hinzugegebenen Tg-Menge, sowie die Tg-AK-Bestimmung empfohlen<sup>102,121</sup>.

Die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin ist vor einer Schilddrüsenoperation bei Malignitätsverdacht nicht sinnvoll, da hohe hTg-Spiegel von 300-500 ng/ml auch bei Strumapatienten mit gutartigen Knoten beobachtet werden. Thyreoglobulin-Spiegel über 500 ng/ml sind jedoch malignitätsverdächtig, da sie bei 72 % der Patienten mit follikulären und 56 % der Patienten mit onkozytären Schilddrüsenkarzinomen vorkommen<sup>40</sup>.

## ***4. Hintergründe zu Iod-131 sowie zu den verwendeten Untersuchungstechniken***

### **4.1 Das Radionuklid Iod-131**

1938 führten S. Hertz, A. Roberts und R. Evans die ersten Studien zur Schilddrüsenphysiologie unter Verwendung von Iod-131 durch. 2 Jahre später wurden Schilddrüsenerkrankungen mittels Iod-131 von J. Hamilton und M. Soley untersucht. In den späten 40er Jahren folgte dann auch die erste Therapie in Form einer Radioiodbehandlung eines metastasierten Schilddrüsenkarzinoms durch S.M. Seidlin, L.D. Marinelli und E. Oshry<sup>44</sup>.

Das radioaktive Iod-131 steht in Kapselform oder in flüssiger Lösung zur Verfügung und kann in Ausnahmefällen, zum Beispiel bei ausgeprägten Schluckstörungen, auch intravenös appliziert werden<sup>39</sup>. Bei peroraler Aufnahme wird das Iod rasch über die Magenschleimhaut aufgenommen, gelangt ins Blut und wird über den Natrium-Iodid-Symporter in die Schilddrüsenzelle transportiert. Iod-131 wird in weiterer Folge über die thyreoidale Peroxidase oxidiert, an Tyrosylreste des Thyreoglobulins gebunden und in den Schilddrüsenfollikeln gespeichert<sup>42</sup>. Unter endogener oder exogener Stimulation mit TSH ist die Aufnahme von Iod in die Schilddrüsenzelle erhöht, bei Iodübersättigung (z.B. nach Kontrastmittelapplikation im Rahmen einer Computertomographie) ist die Iod-131-Aufnahme blockiert.

Iod-131 ist ein im Kernreaktor hergestelltes Radionuklid mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen<sup>39</sup>. Bei seinem Zerfall wird Beta-Strahlung mit einer maximalen Energie von 807 keV und einer mittleren Reichweite von 0,44 mm frei<sup>4</sup>. Dies führt zu einem sehr hohen Strahleneffekt für die Schilddrüse und hat dadurch therapeutische Wirkung. Die Betastrahlen bewirken Schäden in der DNA, insbesondere Doppelstrangbrüche, die letztlich zur Einleitung des programmierten Zelltods (Apoptose) führen. Außerdem wird Gammastrahlung mit einer Energie von 364 keV frei<sup>39</sup>, die auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften die Schilddrüse verlassen kann und daher zwar einerseits für die Strahlenexposition des Patienten und der Umgebung verantwortlich ist, andererseits aber für die diagnostische Bildgebung wie z.B. Iod-131-Ganzkörperszintigraphie, SPECT/CT und den Radioiodtest genutzt werden kann.

## 4.2 Ganzkörperszintigraphie

In der Nuklearmedizin dient als Messinstrument zur örtlichen planaren Darstellung von Photonenemissionen die Gammakamera. Hal Anger stellte sie erstmals 1958 vor<sup>39</sup>. Die Gammakamera beruht auf der Verschaltung zahlreicher Szintillationsdetektoren (auch „ANGER-Prinzip“ genannt) und ist heute Standard nuklearmedizinischer Untersuchungstechnik, da sie mit guter zeitlicher und räumlicher Auflösung einen Bereich von maximal 60 cm Durchmesser erfassen und diesen als planares Bild darstellen kann<sup>66</sup>. Der Messkopf ist kardanisch und somit frei beweglich in einem Stativ befestigt. Er besteht aus einem Kollimator, einer Detektorabschirmung und einem Strahlungsdetektor, der wiederum aus einem Natriumiodidkristall und mehreren Photomultipliern besteht<sup>47</sup>. Meist wird als Kollimator ein Parallellochkollimator verwendet. Dessen Aufgabe ist die Abbildung der Aktivitätsverteilung des zu untersuchenden Organs auf der Fläche des Natriumiodidkristalls. Beim Parallellochkollimator handelt es sich um eine Bleischeibe mit einer großen Anzahl von Bohrungen, die senkrecht zur Kristalloberfläche stehen. Er sorgt dafür dass nur diejenigen  $\gamma$ -Quanten den Kristall erreichen, die exakt senkrecht auf die Kollimatoroberfläche auftreffen und die Bohrungen passieren<sup>66</sup>. Im Gegensatz zu LEHR- („low energy high resolution“), LEGP- („low energy general purpose“) oder auch LEAP- („low energy all purpose“) Kollimatoren, die für den Energiebereich bis ca. 160 keV  $\gamma$ -Energie eingesetzt werden (entspricht dem  $\gamma$ -Energiespektrum von Tc-99m) kommen für Szintigramme mit Iod-131 spezielle Hochenergiekollimatoren zum Einsatz<sup>17,47</sup>.

Am Natriumiodidkristall werden durch Auftreffen der Gammaquanten Lichtblitze erzeugt, die über Lichtleiter Photokathoden erreichen und dort Elektronen freisetzen. Durch einen nachgeschalteten Elektronenvervielfacher werden diese um das 1.000.000-fache verstärkt. Photokathode und Elektronenvervielfacher werden als sogenannte Photomultiplier zusammengefasst. Am Ausgang der Photomultiplier kann ein elektrisches Signal gemessen werden, dessen Größe der Energie der absorbierten Strahlung entspricht. Die pro Zeiteinheit gemessenen Signale sind der Radioaktivität proportional und entsprechen dem radioaktiven Zerfall des verwendeten Isotops pro Zeiteinheit (counts per second). Da die Photomultiplier fest auf dem Kristall positioniert sind, kann aus den Ausgangssignalen der Absorptionsort errechnet und ein entsprechendes Bild rekonstruiert werden<sup>92</sup>.

Wird eine Gammakamera zur Erstellung von Übersichtsaufnahmen des ganzen Körpers eingesetzt, spricht man von einer Ganzkörperszintigraphie. Zur Erstellung eines Ganzkörperszintigramms bewegt sich entweder der Detektor über dem liegenden Patienten

oder der Patient wird auf einer Liege unter dem Detektor durchgefahren. Idealerweise besitzt eine Ganzkörperkamera 2 rechteckige Detektoren um die gesamte Breite des Patienten sowohl von ventral als auch von dorsal in einem Durchgang unter Verwendung von Parallellochkollimatoren abzudecken<sup>47,66</sup>.

### 4.3 SPECT/CT

Die Entwicklung des sogenannten Transversalschichtscannings fand erstmals 1963 durch D.E. Kuhl statt<sup>110</sup>. Die eigentliche SPECT („single photon emission computed tomography“) wurde 1976 durch John Keyes und Ronald Jaszczak entwickelt<sup>110</sup>. Eine SPECT-Kamera setzt sich aus einem oder mehreren Detektorköpfen zusammen, welche um das Untersuchungsobjekt kreisen (180 oder 360 Grad). Der Messkopf wird durch ein motorisch angetriebenes Stativ schrittweise auf einer Kreisbahn um die Systemachse bewegt. Eine zweidimensionale Projektion des Objekts wird nach jedem Winkelschritt aufgenommen, und aus allen diesen Projektionen wird ein Satz von parallelen Schichten rekonstruiert, maximal 128 bei einer Akquisitionsmatrix von 128x128 Pixel, welcher senkrecht zur Systemachse orientiert ist. Da die Projektionen hintereinander gemessen werden, ist eine stationäre Aktivitätsverteilung im Patienten während der Datenaquisition nötig. Es gibt Systeme bei denen sich der Messkopf nicht auf einer Kreisbahn, sondern auf einer Ellipse oder Körperkontour bewegt. Dabei kommt es zu einer Verringerung des Messabstandes in ventraler und dorsaler Richtung und in weiterer Folge zu einer besseren räumlichen Auflösung<sup>48</sup>.

Ziel der SPECT ist die Messung und bildliche Darstellung der Aktivitätsbelegung in einem ausgewählten Körpervolumen. Gemessen wird aus multiplen unterschiedlichen Aufnahmewinkeln (Projektionen), aus denen mit mathematischen Rekonstruktionsverfahren die zugrunde liegende Aktivitätsverteilung berechnet und bei Bedarf dreidimensional dargestellt werden kann<sup>46</sup>.

Obwohl die SPECT heute in den meisten nuklearmedizinischen Einrichtungen verwendet wird, ist ihr Einsatz nicht unproblematisch. SPECT setzt ein hohes Maß an ständiger Qualitätskontrolle voraus. Fehler im System wie z.B. Inhomogenitäten, Nichtlinearitäten und Abweichungen vom Rotationszentrum werden bei der Rekonstruktion verstärkt, sodass die SPECT stärker artefaktgefährdet ist als ein planares System<sup>66</sup>.

SPECT ist natürlich auch eine funktionelle Bildgebung. Eine Kombination von SPECT und dem morphologischen Bildgebungsverfahren Computertomographie ermöglicht eine genaue anatomische Zuordnung und Einordnung von pathologischen wie physiologischen

Tracerspeicherungen. Zur Entwicklung der ersten kombinierten SPECT/CT-Systeme trug Dr. Hasegawa von der „University of California“ bei. Sein Ziel war die simultane Aufnahme von SPECT- und CT-Daten, die Erforschung der Schwächungskorrektur von SPECT-Daten mittels CT sowie die Verbesserung der Quantifizierung von Radiotraceraktivität an einem Schweineherz<sup>45</sup>. Diese ersten Versuche der kombinierten SPECT/CT Untersuchung waren von großer Bedeutung, da hier erstmals die Vorteile einer simultanen Bilddiagnostik mittels CT und SPECT gezeigt wurden.

Bevor die ersten SPECT/CT Systeme für den klinischen Gebrauch auf dem Markt verfügbar waren, wurden separate Bilder mittels morphologischer Bildgebung wie z.B. CT oder MRT und funktioneller Bildgebung wie SPECT erstellt und anschließend fusioniert<sup>69</sup>. Jedoch verursachen Bewegungen des Patienten Artefakte in der Kopf-, Hals-, Brust- und Beckenregion, wenn Bilder vor der Fusion getrennt voneinander aufgenommen werden<sup>74</sup>. Die Hybridbildgebung SPECT/CT führt zu einer Reduzierung dieser Bewegungsartefakte. Des Weiteren wird die Zuordnung bezüglich Lokalisation und Dignität von Anreicherungen für den Untersucher in der Regel einfacher und schneller. Gleichzeitig werden Schwächungskorrekturen der SPECT-Daten durch die Computertomographie ermöglicht, die die Bildqualität erheblich verbessern und damit zu einer genaueren Befundbeurteilung führen können.

In der Literatur<sup>11,30,49,89,105,109,118,119</sup> wird die Hybridbildgebung mit der etablierten planaren Ganzkörperszintigraphie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in zahlreichen Studien verglichen: Demnach führt die SPECT/CT zu Vorteilen in der Diagnostik und der weiteren Therapie. Die Überlegenheit der Hybridbildgebung SPECT/CT gegenüber der planaren Szintigraphie ist ebenfalls vor allem für die Knochenszintigraphie<sup>83</sup>, die Somatostatin-Rezeptorszintigraphie<sup>51</sup> und die Nebenschilddrüsenzintigraphie<sup>53</sup> belegt worden. Darüber hinaus zeigt die SPECT/CT auch Vorteile bei der Detektion von SLN's (sentinel lymph node)<sup>5,20</sup> im Bereich von Kopf, Hals und Becken. In der Kardiologie bietet die SPECT/CT wertvolle Informationen zur Herzfunktionalität und -durchblutung<sup>112</sup>.

## 5. Zielsetzung

In der Literatur finden sich einige Vergleiche der konventionellen planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie mit der Hybridbildgebung SPECT/CT nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom: Die Beurteilung eines diagnostischen Zusatzgewinns durch SPECT/CT bezieht sich hier auf in der planaren Szintigraphie indifferente fokale Iod-Anreicherungen<sup>11,49,89</sup>. Solche Iod-Anreicherungen sind in der Ganzkörperszintigraphie bezüglich der Lokalisation meist nicht eindeutig zuzuordnen bzw. können physiologisch oder pathologisch bedingt sein. Des Weiteren wird eine Änderung des Therapiemanagements durch die SPECT/CT beschrieben. In anderen Studien wird die SPECT/CT generell bei allen Auffälligkeiten in der planaren Szintigraphie durchgeführt und ein diagnostischer Informationsgewinn sowie ein Einfluss auf die weitere Therapie durch die Hybridbildgebung postuliert<sup>105,109,118,119</sup>.

Die bisher durchgeführten Studien zeigen einen diagnostischen und therapeutischen Benefit der SPECT/CT gegenüber der planaren Ganzkörperszintigraphie. Jedoch geht aus der Literatur nicht eindeutig hervor, wann bzw. zu welchem Zeitpunkt der Erkrankungsphase Patienten von einer zusätzlichen SPECT/CT-Untersuchung profitieren. Daher wird in der vorliegenden Arbeit eine Einteilung der Patienten nach applizierten Iod-131-Aktivitäten sowie dem Untersuchungszeitpunkt im Krankheitsverlauf in 3 Untergruppen vorgenommen:

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Patienten mit Bildgebung nach Radioiodablation	Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge	Patienten mit Bildgebung nach erneuter Radioiodtherapie

**Tabelle 3: Einteilung der Untergruppen**

Ziel der Studie ist es einerseits zu evaluieren, inwiefern der Einsatz der SPECT/CT gegenüber der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie einen Vorteil bezüglich Sensitivität und Spezifität erzielt, andererseits zu prüfen, in welcher der 3 Untergruppen durch die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren signifikante Unterschiede auftreten und gegebenenfalls das Therapiemanagement in den einzelnen Untergruppen beeinflusst wird.

## **6. Material und Methoden**

### **6.1 Studienaufbau**

Im Zeitraum von September 2007 bis Juni 2009 wurden 324 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Radioiodtherapie und im Rahmen der Nachsorge am Klinikum Rechts der Isar an der Abteilung für Nuklearmedizin untersucht. Es erfolgten 468 Untersuchungen mittels planarer Ganzkörperszintigraphie nach Gabe von diagnostischen und therapeutischen Aktivitäten von Iod-131. Von den Patienten waren 95 männlich, 229 weiblich. Bei fast allen Patienten waren Tumorhistologie (nach WHO) und TNM-Klassifikation (nach UICC) bekannt. Histologisch fanden sich 243 Patienten mit papillärem, 66 mit follikulärem, 6 mit onkozytärem, 6 mit gering differenziertem und 3 mit unbekanntem Schilddrüsenkarzinom. Die TNM-Klassifikation (nach UICC <sup>117</sup>) zeigte folgende Stadien: Tx=4, T1=149, T2=80, T3=59, T4=27, Nx=84, N0=172, N1=63, Mx=151, M0=138, M1=30 und 5 Patienten mit unbekanntem TNM-Stadium (die TNM-Klassifikation ließ sich retrospektiv nicht evaluieren). 175/468 (37%) Untersuchungen erfolgten nach ablativer Radioiodtherapie, 293/468 (63%) im Follow-up (Untersuchungen in der Nachsorge und nach erneuter Radioiodtherapie). Im Anschluss an die planaren Aufnahmen wurde eine SPECT/CT Untersuchung durchgeführt. Die Einschlusskriterien für die zusätzliche SPECT/CT waren:

- 1.** Auffälligkeiten in der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie, d.h. indifferente Anreicherungen (zwischen einer physiologischen und pathologischen Iod-Speicherung kann nicht differenziert werden) und pathologische Befunde (Metastasen entsprechend).
- 2.** bekannte Metastasierung in der Vorgeschichte bzw. Verdacht auf Metastasierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (z.B. klinisch bzw. sonographisch suspekter Raumforderungen im Halsbereich = evtl. LK-Metastasen).
- 3.** erhöhter Tumormarker Thyreoglobulin (Cut-Off: 2 µg/l) in der Nachsorge, d.h. nach erfolgreicher Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie.

Auf Grund der Einschlusskriterien wurden 100/324 (31%) Patienten zusätzlich zur planaren Standardaufnahme mit der Hybridbildgebung SPECT/CT untersucht. Die Anzahl

der planaren Ganzkörper- und SPECT/CT-Aufnahmen betrug jeweils 129, da 24/100 Patienten mehrmals untersucht wurden.

Bei 14 Patienten erfolgten eine prätherapeutische Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT nach Applikation von 37 MBq Iod-131. Diese Untersuchungen wurden auf Grund der sehr geringen Aktivität und der dadurch bedingten eingeschränkten diagnostischen Aussagekraft von der Studie ausgeschlossen.

4 Patienten hätten zwar die Einschlusskriterien erfüllt. Zum Zeitpunkt der planaren Ganzkörperszintigraphie konnte aber keine zusätzliche SPECT/CT wegen Wartungsarbeiten/Reparaturen an der SPECT/CT-Einheit durchgeführt werden.

Unter den verbleibenden 100 Patienten waren 38 männlich und 62 weiblich. Die Altersspanne der untersuchten Patienten lag zwischen 10 und 89 Jahren. Das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 56 Jahre. Im vorliegenden Patientengut war die Tumorphistologie bei 71 Patienten papillär, bei 24 follikulär und bei 5 gering differenziert. Die Einteilung nach TNM-Klassifikation zeigte (siehe Tab. 4) folgende Verteilung:

T	Tx	T1a	T1b	T1m	T2	T2m	T3	T3m	T4a	T4b
PZ	4	9	16	8	18	3	23	3	9	5
AZ	4	9	19	9	21	5	36	4	12	8

N	Nx	N0	pN0	N1a	N1b	M	Mx	M0	M1	TNM unbekannt
PZ	24	14	32	14	14	PZ	41	32	25	2
AZ	33	15	42	18	19	AZ	44	38	45	2

**Legende:** PZ=Patientenzahl AZ: Anzahl der planaren Ganzkörperszintigraphien und SPECT/CT's

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation nach UICC 2010 bei 100 Patienten (Einschlusskriterien wurden erfüllt)**

Von den 100 Patienten wurden 31 zum Zeitpunkt der ablativen Radioiodtherapie und 80 im Rahmen des Follow-up (Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge und Patienten nach erneuter Radioiodtherapie) untersucht. Bei 11 Patienten erfolgten planare Ganzkörper- und SPECT/CT-Aufnahmen sowohl bei Radioiodablation als auch im weiteren Follow-up. Die Einteilung nach den I-131-Aktivitäten sowie dem Untersuchungszeitpunkt im Krankheitsverlauf war folgendermaßen:

- 1. Gruppe 1** (Patienten mit Bildgebung nach primärer ablativer Radioiodtherapie) enthält 31 Patienten die insgesamt 31-mal untersucht wurden. Bei ihnen ist eine ablative Radioiodtherapie mit therapeutischer Iod-131-Dosis (Min. = 3500 MBq - Max. = 5800 MBq; 1 Patient erhielt eine individuelle Dosis von 7400 MBq) durchgeführt worden.
- 2. Gruppe 2** (Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge) enthält 68 Patienten die insgesamt 72-mal untersucht wurden. Im Rahmen der Struma Maligna-Nachsorge bekamen diese eine diagnostische Iod-131-Dosis (Min. = 348 MBq - Max. = 400 MBq).
- 3. Gruppe 3** (Patienten mit Bildgebung nach erneuter Radioiodtherapie) enthält 21 Patienten die insgesamt 26-mal untersucht wurden. Bei ihnen ist eine weitere Radioiodtherapie auf Grund von Metastasen oder Lokalrezidiven durchgeführt worden: 2 Therapien bei einem Kind erfolgten mit einer Dosis von 2400 MBq, 3 Therapien mit einer Dosis von Min. = 3700 MBq - Max. = 3740 MBq, 1 Untersuchung mit einer Dosis von 5735 MBq, 5 Untersuchungen mit Min. = 7400 MBq - Max. = 7800 MBq und 15 Untersuchungen mit Min. = 11000 MBq - Max. = 11800 MBq.

### **6.2 Patientenvorbereitung für Kameraaufnahmen**

Die Untersuchungen wurden nach exogener (durch Gabe von Thyrogen, rTSH) oder endogener (Absetzen von Levothyroxin 4 Wochen vor Iod-131 Applikation) TSH-Stimulation durchgeführt.

Bei allen Patienten ist eine ausreichende TSH-Stimulation von  $> 30$  U/ml (Mittelwert bei allen 100 Patienten: 81,7 U/ml, STABW= 43,21 U/ml) erreicht worden. Des Weiteren wurde die Konzentration des Tumormarkers Thyreoglobulin und der Tg-Antikörper-Titer ermittelt. Für die Untersuchung erhielten die Patienten Iod-131 oral in Kapselform. Vor der Aufnahme mit planarer Ganzkörperszintigraphie und anschließender SPECT/CT ist den Patienten (mit Ausnahme der o.g. Gruppe 2) regelmäßig Zitronensaftlösung zum Ausscheiden von Iod aus den Speicheldrüsen verabreicht worden, um die Strahlenexposition der Speicheldrüsen zu vermindern. Ebenfalls sollten die Patienten Taschentücher aus Hosen- und Jackentaschen entfernen um Kontaminationen zu vermeiden. Für die Untersuchung lagen die Patienten mit dem Rücken auf der Untersuchungsfläche. Der Kopf wurde überstreckt, damit die Halsregion frei liegt.

### 6.3 Aufnahmezeitpunkt

Die Aufnahmen für Gruppe 2 wurden 48h nach Applikation einer diagnostischen Iod-131-Dosis durchgeführt. Die Aufnahmen für Gruppe 1 und 3 waren aktivitätsabhängig, meist ca. 72h nach Applikation einer therapeutischen Iod-131-Dosis.

Die Aufnahmen der Iod-131-Ganzkörperzinzigrafie wurden mit einer 2-Kopf-Gammakamera (Philips ADAC Forte, Philips Medical Systems) mit HEGP- („High Energy General Purpose“) Kollimator erstellt. Die Bildmatrix betrug für die Ganzkörperübersicht 1024x1024x16 Bildpunkte. Die Scangeschwindigkeit für diagnostische Aufnahmen war 10 cm/min, für therapeutische Aufnahmen 12 cm/min. Es wurden anteriore und posteriore Ganzkörperaufnahmen mit definiertem kleinstmöglichem Detektorabstand zum Patienten erstellt. Die Aufnahmen dauerten pro Patient ca. 15 bis 20 Minuten.

Zusätzlich wurden statische Aufnahmen im Hals- und Mediastinumbereich von ventral und dorsal aufgenommen. Die Bildmatrix für statische Aufnahmen betrug 256x256x16 Bildpunkte. Für Untersuchungen mit diagnostischer Iod-131-Aktivität dauerte die Aufnahme 600s, bei therapeutischen Aktivitäten 300s.

Bei Zutreffen der Einschlusskriterien für die vorliegende Studie wurde direkt im Anschluss an die planare Aufnahme eine SPECT/CT-Untersuchung (Symbia Truepoint T6, Siemens Medical Solutions) durchgeführt. Bei dieser wurde zuerst eine SPECT-Aufnahme eines bestimmten Körperabschnitts gemacht, im Anschluss folgte die CT-Aufnahme. Die Untersuchung dauerte insgesamt je nach applizierter Dosis und Anzahl der Bettpositionen zwischen 15 und 30 Minuten.

Die SPECT-Aufnahmen erfolgten wie bei der planaren Aufnahme mit einem HEGP-Kollimator. Die Bildmatrix wurde nach Applikation einer therapeutischen Dosis auf 128x128 Bildpunkte, nach Applikation einer diagnostischen Dosis auf 64x64 Bildpunkte festgelegt. Weitere Einstellungen waren: Zoom: 1, Scatterwindow: 300-450 keV, Peakwindow: 350-400 keV, Verwendung beider Detektoren, Rotationsrichtung im Uhrzeiger, Starwinkel: 0, Rotationsgrad: 180, Detektorenkonfiguration: 180, Abtastung: körpernah, Energy: 140 keV, Fensterbreite: 15% und Field of View: alle Bereiche mit pathologischen oder indifferenten Befunden (im Hals-, Thorax-, Becken-, Schädel-, Extremitätenbereich + alle Kombinationen dieser Bereiche). Diese Einstellungen trafen sowohl nach Verabreichung hoher therapeutischer als auch niedriger diagnostischer Aktivitäten zu. Unterschiede gab es jedoch bei den Konfigurationen für die „Anzahl der Ansichten“, die „Zeit pro Ansicht“ und den „Modus“. Nach Applikation von diagnostischen Aktivitäten wurde die „Anzahl der Ansichten“ auf 32, die „Zeit pro

Ansicht“ auf 47 Sekunden und der „Modus“ auf schrittweise eingestellt. Bei therapeutischer Aktivität war der „Modus“ kontinuierlich, die „Anzahl der Ansichten“ 90 und die „Zeit pro Ansicht“ 10 Sekunden.

Die CT-Aufnahmen erfolgten im Anschluss an die SPECT-Aufnahmen in „low-dose“-Technik (ohne Kontrastmittel) mit einem 6-Zeilen-Spiral-CT in Atemmittellage. Zur Erfassung von Lungenmetastasen wurde ergänzend eine native CT des Thorax in maximaler Inspiration durchgeführt.

Die CT-Scanzeit betrug zwischen 15-20 Sekunden, abhängig von der Größe des untersuchten Körperareals. Der Röhrenstrom war 20-40 mA, die Röhrenspannung 130 kV und die Schichtdicke der Aufnahmen 5 mm. Die Strahlenexposition für die Patienten belief sich auf 2-4 mSv.

Die gewonnenen CT- und SPECT-Datensätze wurden im Anschluss an die Untersuchungen in der von Siemens entwickelten Arbeitsumgebung „syngo“ von geschulten MTA's (Medizinisch-technische Assistentin) rekonstruiert und anschließend fusioniert.

### **6.4 Befundauswertung**

Für die Studie wurden die Aufnahmen der planaren Ganzkörperszintigraphie und der zusätzlich durchgeführten SPECT/CT durch 2 erfahrene Untersucher erneut (retrospektiv) einer Auswertung unterzogen. Die Bildinterpretation erfolgte in der o.g. Arbeitsumgebung „syngo“ auf einer Workstation von Siemens.

Die Untersucher hatten keine klinischen Angaben (Ausnahme: Untersucher wussten, welche Untersuchungen zum Zeitpunkt der ablativen Radioiodtherapie stattfanden) und keine Befunde anderer bildgebender Untersuchungen vorliegen. Die Untersucher bewerteten im Konsensus alle Foki (d.h. Iod-Speicherherde oder CT-morphologisch sichtbare Raumforderungen/Läsionen), als positiv (maligne), negativ (benigne) oder indifferent (entweder maligne oder benigne). Als physiologische Iod-131-Speicherungen galten Anreicherungen in den Speicheldrüsen, in der Speiseröhre, im Magen/Darm-Trakt und in den ableitenden Harnwegen.

Die 2 Untersucher bewerteten dann die Untersuchung bzw. den Befund insgesamt als positiv, negativ oder indifferent. Wenn mindestens ein Fokus als positiv bewertet wurde, galt der Befund insgesamt als positiv. Eine Untersuchung wurde als negativ bewertet, wenn sich keine positiven oder indifferenten Foki darstellten. Als indifferent wurde eine

Untersuchung definiert, die mindestens einen indifferenten Fokus zeigte, jedoch kein positiver Fokus vorlag.

### **6.4.1 Bildbefundung: Planare Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT mit Iod-131**

#### **Kopf-Hals-Bereich:**

Hier wurden generell sowohl in der Ganzkörperszintigraphie als auch in der SPECT/CT die Untersuchungen als negativ eingestuft, wenn im Kopf-Hals-Bereich keine Iod-Speicherherde sichtbar waren und darüber hinaus sich in der SPECT/CT keine Iod-negativen malignitätsverdächtigen Raumforderungen/Läsionen zeigten.

In Gruppe 1 wurden Anreicherungen im Schilddrüsenbett in der Ganzkörperszintigraphie und in der SPECT/CT (sofern kein malignitätsverdächtiges CT-morphologisches Korrelat vorlag) als negativ bewertet. In dieser Gruppe kann zwischen postoperativem Tumorrestgewebe u. Schilddrüsenrestgewebe nicht sicher unterschieden werden; wegen der in der Regel fehlenden klinischen Relevanz zum Zeitpunkt der Ablation wurden Iod-Speicherungen im Bereich der Schilddrüsenloge jedoch generell als negativ eingestuft.

In den Gruppen 2 und 3 wurden in der Ganzkörperszintigraphie Iod-Anreicherungen im Schilddrüsenbett an Hand der Speicherintensität beurteilt: Hier sind diskrete Tracerspeicherungen (d.h. Iod-Speicherherde, die sich nur gering von der Hintergrundaktivität abheben) als negativ und fokale, intensiv Iod-speichernde Herde in der Schilddrüsenloge als malignitätsverdächtig im Sinne eines Lokalrezidivs und damit als positiv eingestuft worden. In der SPECT/CT hingegen zeigte zur Beurteilung von Iod-Anreicherungen im Bereich der Schilddrüsenloge die zusätzliche CT ihre Bedeutung: Hier wurden Iod-Speicherherde ohne verdächtiges CT-morphologisches Korrelat als negativ im Sinne von Restschilddrüsenngewebe gewertet. Als positiv wurden Tracerspeicherungen bezeichnet, wenn sich im CT in Projektion auf diese eine malignitätsverdächtige Raumforderung zeigte.

Außerhalb der Schilddrüsenloge wurden Anreicherungen, die auf Grund ihrer anatomischen Lokalisation (in der Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT) bzw. eines CT-morphologischen Korrelats (nur in der SPECT/CT) verdächtig auf Lymphknoten- oder Knochenmetastasen waren, als positiv eingestuft. In der SPECT/CT waren klar abgrenzbare Iod-negative malignitätsverdächtige Raumforderungen/Läsionen ebenfalls positiv. Als indifferent wurden Iod-Speicherherde bzw. Iod-negative Raumforderungen/Läsionen eingestuft, bei denen keine eindeutige Zuordnung zwischen

negativ und positiv gemacht werden konnte.

### **Außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs:**

Hier wurden in beiden Bildgebungen Untersuchungen als negativ eingestuft, wenn weder pulmonal, mediastinal, ossär noch in den Weichteilen Iod-Speicherherde sichtbar waren und darüber hinaus sich in der SPECT/CT keine Iod-negativen malignitätsverdächtigen Raumforderungen/Läsionen zeigten. Als positiv wurden Anreicherungen bewertet, wenn sie auf Grund ihrer anatomischen Lokalisation (in der Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT) bzw. eines CT-morphologischen Korrelats (nur in der SPECT/CT) verdächtig auf Lungen-, Lymphknoten-, Knochen- oder Weichteilmetastasen waren. In der SPECT/CT wurden Iod-negative metastasensuspekte Raumforderungen/Läsionen ebenfalls positiv eingestuft. Indifferent waren Iod-Speicherherde, die sowohl physiologisch als auch pathologisch sein konnten.

### **6.5 Diagnosesicherung (Goldstandard)**

Als Goldstandard gilt normalerweise die histologische Aufarbeitung von Gewebeproben, um herauszufinden, ob fokale Iod-Speicherherde und nicht Iod-aufnehmende Raumforderungen/Läsionen positiv (maligne) oder negativ (benigne) sind. Da die Sicherung und Untersuchung von Gewebeproben durch Biopsie im klinischen Alltag in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms schwer durchführbar bzw. ethisch nicht vertretbar ist, wurden in der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Follow-up, Tg und anderen bilddiagnostischen Verfahren wie PET-CT, MRT und Sonographie zur Diagnosesicherung genutzt und durch Zusammenschau mehrerer Expertenmeinungen gewertet.

Ein sehr sensitiver Parameter in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach Thyreoidektomie und Radioiodablation ist das Tg (Thyreoglobulin). Bei Patienten in der Nachsorge (Gruppe 2) und nach erneuter Radioiodtherapie von Metastasen oder Lokalrezidiven (Gruppe 3) wurden Tg-Titer  $> 2 \mu\text{g/l}$  als pathologisch definiert. Tg-Spiegel  $< 2 \mu\text{g/l}$  sind negativ bezüglich Malignität gewertet worden. Neben den Tg-Titern sind wie oben erwähnt alternative Bildgebungen und Follow-up bei der Diagnosesicherung mitberücksichtigt worden.

Davon abweichend ist der Zeitpunkt der ablativen Radioiodtherapie zu betrachten, da hier ein erhöhter Tg-Spiegel sowohl durch Restschilddrüsengewebe als auch Tumorgewebe

bedingt sein kann. Daher kann bei Gruppe 1 keine sichere Aussage getroffen werden, ob der Patient auf Grund eines hohen Tg's positiv ist. In der vorliegenden Studie sind Tg-Titer von  $> 70 \mu\text{g/l}$  bei Ablation als sicher pathologisch definiert worden <sup>85</sup>. Bei Tg-Spiegeln unter  $70 \mu\text{g/l}$  und gleichzeitig unauffälliger planarer Szintigraphie und SPECT/CT sowie unauffälligem Follow-up (d.h. kein Nachweis von Metastasen oder eines Lokalrezidivs) wurde ein Befund als negativ eingestuft.

### **6.6 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperszintigraphie**

Im Rahmen der Bildbefundung wurde von 2 Untersuchern im Konsensus beurteilt, ob die Bilder der SPECT/CT im Vergleich zur planaren Ganzkörperszintigraphie diagnostische Zusatzinformationen liefern. Die diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT wurde definiert als:

1. Genaue anatomische Lokalisation und Zuordnung (d.h. Zuteilung eines Iod-Speicherherdes zu einem bestimmten Organ bzw. Unterscheidung zwischen pathologischem und physiologischem Iod-Uptake) von...
  - 1.1. ....indifferenten planaren Iod-Speicherherden (Anreicherung kann maligne oder physiologisch sein)
  - 1.2. ....metastasensuspekten „positiven“ Anreicherungen (d.h. Metastasen-Nachweis), wenn diese in der planaren Ganzkörperszintigraphie nicht eindeutig Lungen-, Knochen-, Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen zugeordnet werden können
2. Neuauftreten bzw. Nachweis zusätzlicher Iod-131-speichernder pathologischer Herde
3. Darstellung von Iod-negativen Metastasen

## 6.7 Statistische Auswertung

### 6.7.1 Sensitivität/Spezifität

Aus den ermittelten Daten wurden für die planare Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT jeweils für Gruppe 1, Gruppe 2 und Gruppe 3 Sensitivität, Spezifität und die jeweiligen Konfidenzintervalle mit dem Open Source Programm „R“ (R 2.9.0 GUI 1.28 Tiger build 32-bit (5395), The R Foundation for Statistical Computing; <http://www.R-project.org>) berechnet. Sensitivität und Spezifität sind in dieser Studie folgendermaßen definiert worden:

**Sensitivität:** Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten (d.h. mit Tumornachweis) ein positives Testresultat auftritt. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig diagnostizierten Befunden (richtig positives Testergebnis) und der Summe aus richtig diagnostizierten und falsch diagnostizierten Befunden (indifferente + falsch negative Testergebnisse).

**Spezifität:** Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, tatsächlich krankheitsfreie Patienten (d.h. ohne Tumornachweis) im Test auch als krankheitsfrei zu erkennen. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig diagnostizierten Befunden (richtig negatives Testergebnis) und der Summe aus richtig diagnostizierten und falsch diagnostizierten Befunden (indifferente + falsch positive Testergebnisse).

### 6.7.2 McNemar Test

Um zu überprüfen, ob bei unterschiedlichen Untersuchungsergebnissen von SPECT/CT und planarer Ganzkörperszintigraphie eines der beiden Verfahren signifikant bessere Ergebnisse liefert, wurde der McNemar-Test angewandt. Das ist ein statistischer Test, der in verbundenen Stichproben überprüft, ob eine ungleichmäßige Verteilung der Nichtübereinstimmungen vorliegt<sup>25</sup>. Wenn durch die SPECT/CT bzw. planare Ganzkörperszintigraphie ein Untersuchungsergebnis als richtig positiv oder richtig negativ beurteilt werden konnte, war das jeweilige Testverfahren (planare GK, SPECT/CT) erfolgreich. Bei indifferenten, falsch negativen bzw. falsch positiven Befunden war die Untersuchung ohne Erfolg. Die Untersuchungsergebnisse der beiden Testverfahren wurden in eine Vierfeldertafel eingetragen (siehe nächste Seite: Tabelle 5):

## 6. Material und Methoden

	Richtige Diagnose durch planare GK (Untersuchungsgruppe GK)	Falsche Diagnose durch planare GK (Untersuchungsgruppe GK)
Richtige Diagnose durch SPECT/CT (Untersuchungsgruppe SPECT/CT)	a	b
Falsche Diagnose durch SPECT/CT (Untersuchungsgruppe SPECT/CT)	c	d

**Tabelle 5: Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz nach McNemar**

Um zu vergleichen, ob sich die Häufigkeiten in den beiden Untersuchungsgruppen (GK, SPECT/CT) relevant unterscheiden betrachtet man die Differenz der abweichenden Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 5: **b** und **c**) geteilt durch die Summe der beiden Werte. Die ermittelte Prüfgröße folgt einer  $\chi^2$ -Verteilung mit einem Freiheitsgrad. Sämtliche Tests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  durchgeführt.

Die Prüfgröße  $\chi^2$  wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\chi^2 = (|b - c| - 1)^2 : (b + c)$$

Der errechnete p-Wert entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass die Prüfgröße bei Gültigkeit der Nullhypothese mindestens den in der Stichprobe berechneten Wert annimmt. p-Werte  $> 5\%$  werden als nicht signifikant (ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren bezüglich der diagnostischen Güte kann nicht nachgewiesen werden = Nullhypothese), p-Werte  $< 5\%$  werden als signifikant angenommen (Verfahren unterscheiden sich signifikant bezüglich der diagnostischen Güte = Alternativhypothese).

Zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität und zum Vergleich von SPECT/CT und planarer Ganzkörperszintigraphie hinsichtlich der diagnostischen Güte wurden alle durchgeführten Untersuchungen miteinbezogen. 24/100 Patienten wurden mehrmals mit der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT untersucht. Da die Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf (d.h. neu aufgetretene Metastasen, neu erstellte Bilder, Ansprechen auf vorausgegangene Radioiodtherapie) erfolgten, gibt es keine Hinweise darauf, dass die Annahme der Unabhängigkeit der einzelnen Untersuchungen verletzt ist.

### **6.7.3 Einfluss der SPECT/CT auf das weitere Therapiemanagement**

Wenn die SPECT/CT durch einen diagnostischen Informationsgewinn (siehe Kapitel 6.6) bzw. dessen statistische Signifikanz (siehe Kapitel 6.7) Einfluss auf das weitere Therapiemanagement hatte, erfolgte eine deskriptive Beschreibung der daraus resultierenden Änderungen im Therapieverlauf.

## 7. Ergebnisse

Die Ergebnisse beziehen sich im Folgenden auf alle 100 Patienten dieser Studie, welche insgesamt 129-mal mittels planarer Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT untersucht wurden. 24/100 (24%) Patienten wurden im Verlauf dabei mehrmals beiden Untersuchungsverfahren zugeführt: 20/24 (83%) 2-mal (Untersuchungsabstand Min. = 2 Monate bis Max. = 13 Monate), 3/24 (13%) 3-mal (Abstand zwischen 1. und 3. Untersuchung: 9 Monate, 12 Monate und 13 Monate) und 1/24 (4%) 4-mal (Abstand zwischen erster und letzter Untersuchung: 13 Monate). Der Follow-up (Zeitraum von der ersten planaren bzw. SPECT/CT-Aufnahme bis zur letzten Kontrolluntersuchung) betrug bei 82/100 (82%) Patienten im Mittel ca. 22 Monate. 18 Patienten wurden nur einmalig untersucht.

Betrachtet man alle 129 Untersuchungen, ergaben sich gemessen am Goldstandard (siehe Kapitel 6.5) für die planare Ganzkörperszintigraphie eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 83%, für die SPECT/CT 85% bzw. 100% (siehe Tabelle 6).

<b>Befunde: planare Ganzkörperszintigraphie</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	38	-
richtig negativ	-	58
falsch negativ	18	-
falsch positiv	-	0
indifferent	3	12
Sensitivität	38/59 (64%) (95% KI 0,51-0,76)	-
Spezifität	-	58/70 (83%) (95% KI 0,72-0,91)
<b>Befunde: SPECT/CT</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	50	-
richtig negativ	-	70
falsch negativ	4	-
falsch positiv	-	0
indifferent	5	0
Sensitivität	50/59 (85%) (95% KI 0,73-0,93)	-
Spezifität	-	70/70 (100%) (95% KI 0,95-1,0)

<b>Legende:</b>	<b>UZ=Untersuchungszahl</b>	<b>TN: Tumornachweis</b>
-----------------	-----------------------------	--------------------------

**Tabelle 6: Gesamtübersicht aller Befunde der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT**

Für die Überprüfung eines möglichen signifikanten Unterschieds zwischen SPECT/CT und Ganzkörperszintigraphie bezüglich der Befundbeurteilung wurde der McNemar-Test (siehe Abschnitt „Statistische Auswertung“) angewandt. Insgesamt erzielten beide bildgebenden

Verfahren eine richtige Diagnose in 96 Untersuchungen (38 richtig positive und 58 richtig negative Befunde), bei 9 Untersuchungen blieben beide Verfahren erfolglos (3 indifferente und 5 falsch negative Befunde in 8 Untersuchungen; bei einer weiteren Untersuchung zeigte sich in der Ganzkörperszintigraphie 1 falsch negativer und in der SPECT/CT 1 indifferenter Befund). Ein Unterschied zeigte sich bei 24 Untersuchungen, in denen nur die SPECT/CT (12 richtig positive vs. 12 falsch negative Befunde und 12 richtig negative vs. 12 indifferente Befunde) zu einer eindeutigen Befundbeurteilung führte (siehe Tabelle 7). Der McNemar-Test lieferte hier einen signifikanten p-Wert ( $p < 0,05$ ). Darüber hinaus hatte die SPECT/CT in 24/129 Fällen (19%) Einfluss auf das weitere Therapiemanagement.

	Richtige Diagnose durch planare Ganzkörperszintigraphie	Falsche Diagnose durch planare Ganzkörperszintigraphie
Richtige Diagnose durch SPECT/CT	96	<b>24</b>
Falsche Diagnose durch SPECT/CT	<b>0</b>	9

**Tabelle 7: Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz (bezogen auf alle 129 vergleichenden Untersuchungen)**

Des Weiteren wurde evaluiert, ob die SPECT/CT diagnostische Zusatzinformationen (siehe Abschnitt „Material und Methoden“) gegenüber der planaren Ganzkörperszintigraphie liefert: Bei Patienten mit Tumornachweis bot die SPECT/CT Vorteile gegenüber der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie, da sich diagnostische Zusatzinformationen in Form einer genauen Lokalisation von metastasensuspekten Anreicherungen und in der Darstellung von Iod-negativen Metastasen zeigten. Damit führte die SPECT/CT bei insgesamt 44/59 (75%) Fällen mit Tumornachweis zu einer Zusatzinformation. Auch bei Patienten ohne Tumornachweis (d.h. krankheitsfrei) konnte ein diagnostischer Informationsgewinn durch die SPECT/CT erzielt werden: hier waren es 12/70 (17%) Fälle, die vorzugsweise durch die richtige Zuordnung von indifferenter planaren Iod-Speicherherden von der Hybridbildgebung profitierten. Zusammenfassend konnte somit durch die SPECT/CT eine diagnostische Zusatzinformation in 56/129 (43%) Untersuchungen erreicht werden.

Auf Grund der unterschiedlichen Iod-131-Aktivitäten und Untersuchungszeitpunkte im Krankheitsverlauf wurden die 100 Patienten der vorliegenden Studie in 3 Untergruppen aufgeteilt: Die 1. Gruppe umfasst Patienten mit Bildgebung nach primärer ablativer Radioiodtherapie, die 2. Gruppe Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge des

differenzierten Schilddrüsenkarzinoms und die 3. Gruppe Patienten mit Bildgebung nach Radioiodtherapie von Metastasen oder Lokalrezidiven. Jede Untergruppe wurde bezüglich Sensitivität/Spezifität, Signifikanz der Ergebnisse sowie diagnostischen Zusatzinformationen durch SPECT/CT vs. planarer Ganzkörperszintigraphie untersucht. Außerdem wurde der Einfluss der SPECT/CT auf das weitere Therapiemanagement mit evaluiert. In den folgenden Teilkapiteln werden die Ergebnisse der einzelnen Untergruppen dargelegt.

## 7.1 Gruppe 1 (Patienten mit Bildgebung nach primärer Radioiodablation)

### 7.1.1 Sensitivität und Spezifität

Der Gruppe 1 wurden 31 Patienten zugeordnet, welche jeweils 1-mal mit der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT untersucht wurden. Die Auswertung der planaren Szintigramme ergab 8/31 positive und 18/31 negative Befunde. Bei 5/31 planaren Untersuchungen wurde der Befund als indifferent eingestuft. In der SPECT/CT wurden 8/31 Untersuchungen als positiv, 22/31 Untersuchungen als negativ und 1 Untersuchung als indifferent (indifferent Befund = Foki können sowohl pathologisch als auch physiologisch sein) beurteilt. Unter Berücksichtigung des Goldstandards (Follow-up, Tg, alternative Bildgebungen) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 8): Bei 8 Patienten waren die Befunde der SPECT/CT und der planaren Ganzkörperszintigraphie richtig positiv. Von diesen 8 Patienten hatten 7 ein erhöhtes Tg (5,3-4720 µg/l). Ein Patient hatte ein Tg von < 1 µg/l bei gleichzeitigem Nachweis von Iod-speichernden pulmonalen Metastasen in beiden Bildgebungen. In 17 weiteren Fällen waren die Untersuchungsergebnisse der SPECT/CT und der planaren Ganzkörperszintigraphie richtig negativ: Hier zeigte sich in 8 Fällen ein nachweisbares Tg (2,4-15 µg/l), in den restlichen 9 ein Tg von < 1 µg/l. Der weitere Follow-up war unauffällig (d.h. kein Nachweis von

<b>Befunde: planare Ganzkörperszintigraphie</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	8	-
richtig negativ	-	17
falsch negativ	1	-
falsch positiv	-	0
indifferent	1	4
Sensitivität	8/10 (80%) (95% KI 0,44-0,97)	-
Spezifität	-	17/21 (81%) (95% KI 0,58-0,95)
<b>Befunde: SPECT/CT</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	8	-
richtig negativ	-	21
falsch negativ	1	-
falsch positiv	-	0
indifferent	1	0
Sensitivität	8/10 (80%) (95% KI 0,44-0,97)	-
Spezifität	-	21/21 (100%) (95% KI 0,84-1,0)
<b>Legende:</b>	<b>UZ=Untersuchungszahl</b>	<b>TN: Tumornachweis</b>

Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT in Gruppe 1

Metastasen oder eines Lokalrezidivs). 4 indifferente Befunde der Ganzkörperszintigraphie wurden in der SPECT/CT als negativ beurteilt. Bei diesen war das Tg in 2 Fällen  $< 1 \mu\text{g/l}$ , in den anderen beiden Fällen erhöht nachweisbar (2,5-8,7  $\mu\text{g/l}$ ). Die Ergebnisse der SPECT/CT wurden durch einen unauffälligen Follow-up verifiziert. Ein Befund war sowohl in der planaren Ganzkörperszintigraphie als auch in der SPECT/CT indifferent; hier wurde auf Grund einer PET/CT und einem Tg von 246  $\mu\text{g/l}$  der Befund als positiv eingestuft. Des Weiteren war 1 Befund in beiden Bildgebungen falsch negativ, welcher durch ein Tg von 103  $\mu\text{g/l}$  und eine PET/CT als positiv gewertet wurde. Somit ergaben sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 81% für die planare Ganzkörperszintigraphie bzw. für die Hybridbildung SPECT/CT 80% bzw. 100%.

### 7.1.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test

Insgesamt erzielten beide bildgebenden Verfahren die richtige Diagnose in 25 Untersuchungen (8 richtig positive und 17 richtig negative Befunde). Bei 2 Untersuchungen blieben beide Verfahren ohne Erfolg (1 indifferenter und 1 falsch negativer Befund). Ein Unterschied zeigte sich bei 4 Untersuchungen in denen die SPECT/CT (4 richtig negative Befunde) im Gegensatz zur planaren Szintigraphie (4 indifferente Befunde) zu einer richtigen Befundbeurteilung geführt hat (siehe Tabelle 9). Die statistische Auswertung ergab einen nicht signifikanten p-Wert ( $p > 0,05$ ).

	Richtige Diagnose durch planare Ganzkörperszintigraphie	Falsche Diagnose durch planare Ganzkörperszintigraphie
Richtige Diagnose durch SPECT/CT	25	4
Falsche Diagnose durch SPECT/CT	0	2

Tabelle 9: Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 1

### 7.1.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement

Wie im vorangegangenen Kapitel gezeigt konnte die SPECT/CT 4 indifferente planare Untersuchungen als richtig negativ einstufen, wodurch weitere Radioiodtherapien vermieden werden konnten. Bei 1 anderen Untersuchung mit richtig positivem Befund in der planaren Szintigraphie und der SPECT/CT wurde die Therapiestrategie durch die Hybridbildung ebenfalls geändert: in der SPECT/CT zeigten sich zusätzlich Iod-

negative Metastasen, weswegen es zur Behandlung des Patienten mit einer Chemotherapie und einer zusätzlichen Redifferenzierungstherapie mit Avandia kam. Somit führte die SPECT/CT in Gruppe 1 in 5/31 (16%) Fällen zu einer Therapieänderung.

#### 7.1.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperzintigraphie

Bei Patienten mit Tumornachweis lieferte die SPECT/CT diagnostische Zusatzinformationen in 8/10 (80%) Fällen (siehe Abbildung 1).

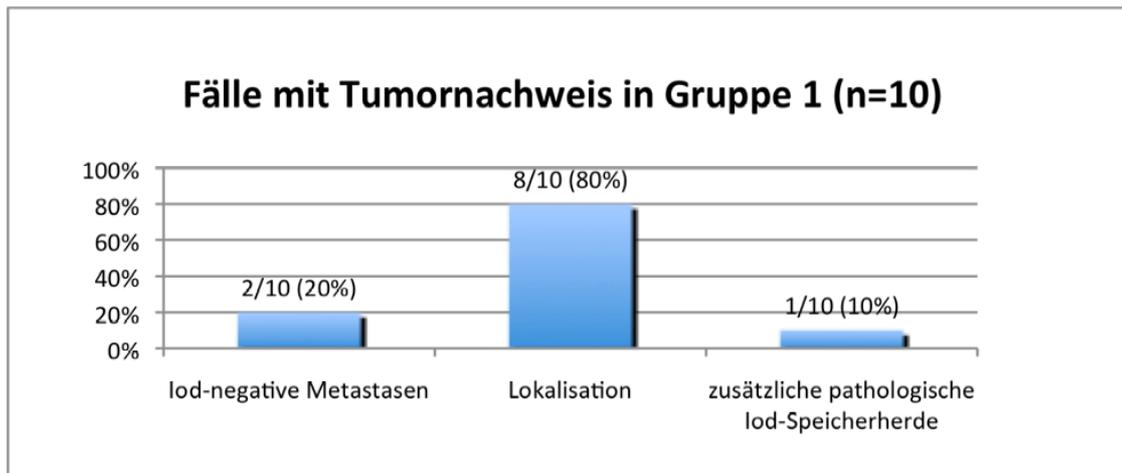
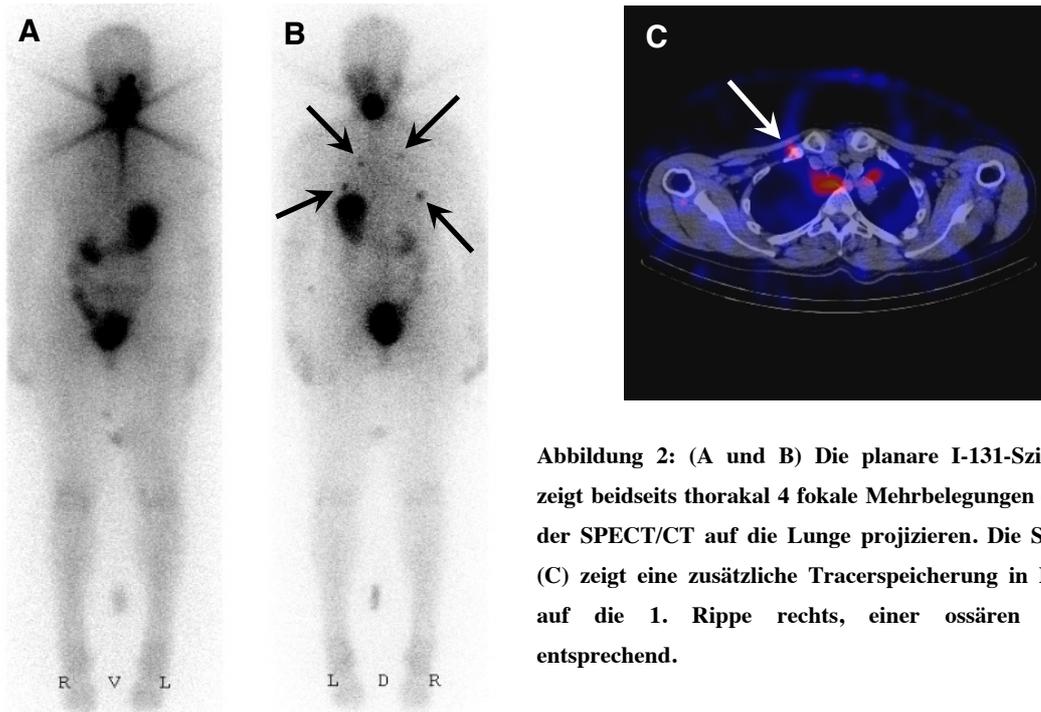


Abbildung 1: Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT bei Patienten mit Tumornachweis in Gruppe 1

So konnten durch die CT-Komponente der SPECT/CT in 4 Fällen Iod-negative pulmonale Rundherde identifiziert werden, die bei 2/10 (20%) Fällen Iod-negativen Metastasen, bei den anderen 2/10 entweder Iod-negativen Metastasen oder postentzündlichen Granulomen entsprachen. 1 dieser Fälle mit Iod-negativen pulmonalen Metastasen hatte zusätzlich Iod-negative metastasensuspikte zervikale Lymphknoten, die nach Feinnadelpunktion als Metastasen eines undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms gewertet wurden (der postoperative histologische Befund des Patienten hatte neben einem papillären ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom ergeben). Bei 1/10 (10%) Fällen war eine zusätzliche pathologische Tracermehrspeicherung in Form einer Knochenmetastase bei bereits bekannter pulmonaler Metastasierung zu sehen (siehe Abbildung 2). In 8/10 (80%) Fällen konnten Iod-Speicherherde exakt lokalisiert werden: hier wurden in 6 Fällen thorakale Anreicherungen in der planaren Aufnahme, bei denen nicht genau zwischen Lungen- und Knochenmetastasen unterschieden werden konnte, durch die SPECT/CT als

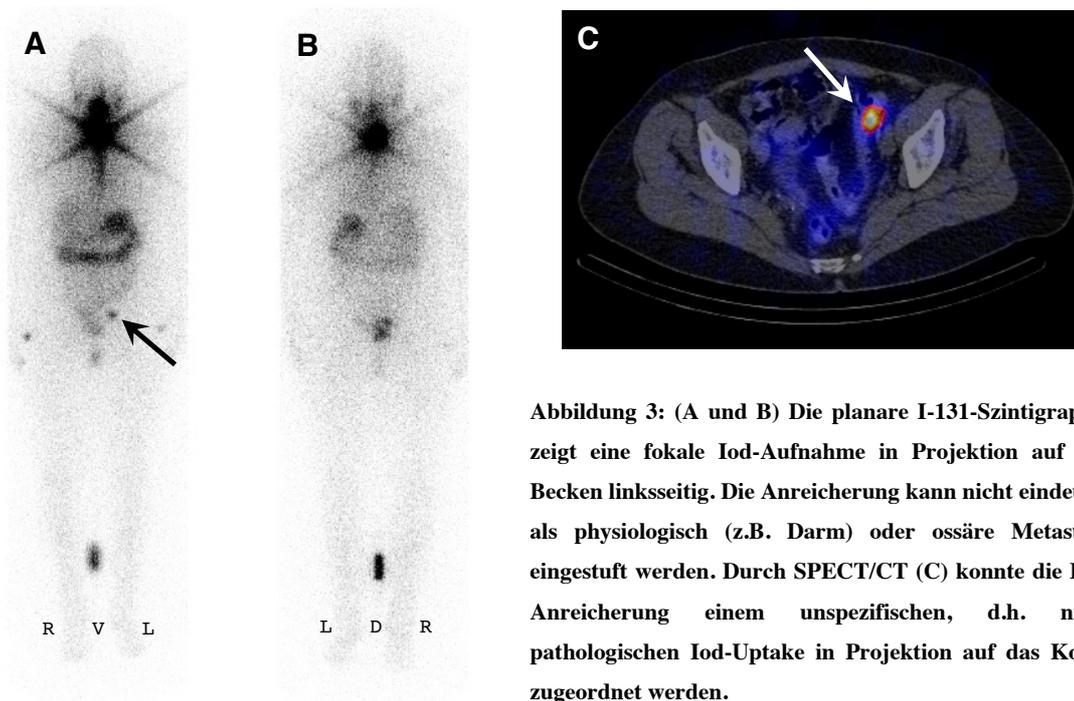


**Abbildung 2:** (A und B) Die planare I-131-Szintigraphie zeigt beidseits thorakal 4 fokale Mehrbelegungen die sich in der SPECT/CT auf die Lunge projizieren. Die SPECT/CT (C) zeigt eine zusätzliche Tracerspeicherung in Projektion auf die 1. Rippe rechts, einer ossären Metastase entsprechend.

Lungenmetastasen identifiziert (siehe Abbildung 2). Bei 1 Fall zeigte sich in der Szintigraphie eine indifferente Anreicherung in Projektion auf den rechten Nasenrachenraum und eine metastasensuspekte Speicherung im rechten dorsalen Oberbauch, die in der SPECT/CT als Knochenmetastase im Bereich des rechten Processus Coronoideus der Mandibula und als Weichteilmetastase in der rechten dorsalen Thoraxwand zwischen der 10. und 11. Rippe gewertet wurden. Ein weiterer Fall zeigte je eine tumorverdächtige Tracerspeicherung lateral des linken Schilddrüsenbetts und im linken Oberbauch, die sich in der SPECT/CT auf die 1. und 8. linke Rippe im Sinne von ossären Metastasen projizierten.

Die SPECT/CT zeigte bei insgesamt 4 Fällen ohne Tumornachweis Zusatzinformationen in Form einer genauen Lokalisation von indifferenten Anreicherungen: Diese Tracerspeicherungen konnten in 2 Fällen einer unspezifischen Darmaktivität (siehe Abbildung 3), beim nächsten Fall einem Polypen im rechten Sinus maxillaris und in einem weiteren Fall einer Schleimhutanreicherung im Ösophagus zugeordnet werden.

Insgesamt führte die SPECT/CT in Gruppe 1 in 12/31 (39%) Fällen (8 mit und 4 ohne Tumornachweis) zu einer diagnostischen Zusatzinformation.



**Abbildung 3:** (A und B) Die planare I-131-Szintigraphie zeigt eine fokale Iod-Aufnahme in Projektion auf das Becken linksseitig. Die Anreicherung kann nicht eindeutig als physiologisch (z.B. Darm) oder ossäre Metastase eingestuft werden. Durch SPECT/CT (C) konnte die Iod-Anreicherung einem unspezifischen, d.h. nicht pathologischen Iod-Uptake in Projektion auf das Kolon zugeordnet werden.

## 7.2 Gruppe 2 (Patienten mit Bildgebung in der Nachsorge)

### 7.2.1 Sensitivität und Spezifität

In Gruppe 2 wurden 68 Patienten insgesamt 72-mal mit planarer Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT untersucht. Davon sind in der Ganzkörperszintigraphie 8/72 Befunde positiv, 54/72 negativ und 10/72 indifferent beurteilt worden. Die SPECT/CT zeigte bei 17/72 Untersuchungen einen positiven, bei 52/72 einen negativen und bei 3 einen indifferenten Befund. Durch den Goldstandard (Follow-up, Tg, alternative Bildgebungen) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 10): Sowohl in der SPECT/CT als auch in der planaren Ganzkörperszintigraphie waren 8 Befunde richtig positiv. Bei allen zeigte sich ein erhöhtes Tg von 7,8-2516 µg/l. In 41 Fällen waren die Untersuchungsergebnisse in beiden Bildgebungen richtig negativ: Bei 38 Fällen zeigte sich ein nicht nachweisbares Tg von < 2 µg/l. 3 Fälle hatten ein Tg von 3-7 µg/l; der weitere Follow-up war unauffällig und das Tg blieb konstant bzw. war rückläufig. 13 planare Untersuchungen wurden bei einem erhöhten Tg (2,4-51669 µg/l) als falsch negativ gewertet. Davon waren in der SPECT/CT 3 Untersuchungen falsch negativ (durch PET/CT und MRT gelang ein Metastasennachweis), 9 Untersuchungen richtig positiv und 1 Untersuchung indifferent. Bzgl. des

<b>Befunde: planare Ganzkörperszintigraphie</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	8	-
richtig negativ	-	41
falsch negativ	13	-
falsch positiv	-	0
indifferent	2	8
Sensitivität	8/23 (35%) (95% KI 0,16-0,57)	-
Spezifität	-	41/49 (84%) (95% KI 0,70-0,93)
<b>Befunde: SPECT/CT</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	17	-
richtig negativ	-	49
falsch negativ	3	-
falsch positiv	-	0
indifferent	3	0
Sensitivität	17/23 (74%) (95% KI 0,52-0,90)	-
Spezifität	-	49/49 (100%) (95% KI 0,93-1,0)

<b>Legende:</b>	<b>UZ=Untersuchungszahl</b>	<b>TN: Tumornachweis</b>
-----------------	-----------------------------	--------------------------

**Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT in Gruppe 2**

indifferenten Befundes konnte in der SPECT/CT nicht eindeutig zwischen einem Schilddrüsenrest und Tumorgewebe unterschieden werden; daher war der SPECT/CT-Befund als indifferent einzuordnen. Ein hohes Tg (77 µg/l) sowie ein positives MRT bestätigten bei diesem Patienten eine Raumforderung, einem Lokalrezidiv entsprechend. Von 10 indifferenten planaren Untersuchungen wurden in der SPECT/CT 8/10 Fälle negativ bewertet: Die Ergebnisse der SPECT/CT wurden durch ein unauffälliges Tg < 2 µg/l validiert. 2/10 Untersuchungen waren in der planaren Ganzkörperszintigraphie und in der SPECT/CT indifferent: bei erhöhtem Thyreoglobulin (74-92 µg/l), welches im Vergleich zu den Voruntersuchungen anstieg, wurden beide Untersuchungen als positiv eingestuft. Somit ergaben sich für die planare Ganzkörperszintigraphie eine Sensitivität von 35% und eine Spezifität von 84%, für die SPECT/CT 74% bzw. 100%.

### 7.2.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test

Insgesamt erzielten beide Bildgebungen die richtige Diagnose in 49 Untersuchungen (8 richtig positive und 41 richtig negative Befunde). In 6 Untersuchungen blieben beide Verfahren erfolglos (2 indifferente Befunde und 3 falsch negative Befunde in 5 Untersuchungen; in einer weiteren Untersuchung zeigte sich in der Ganzkörperszintigraphie 1 falsch negativer und in der SPECT/CT 1 indifferenter Befund). Ein Unterschied zeigte sich bei 17 Untersuchungen, die durch die SPECT/CT (9 richtig positive und 8 richtig negative Befunde) im Gegensatz zur Ganzkörperszintigraphie (9 falsch negative und 8 indifferente Befunde) richtig beurteilt werden konnten (siehe Tabelle 11). Die statistische Auswertung lieferte einen signifikanten p-Wert ( $p < 0,05$ ).

	Richtige Diagnose durch planare GK	Falsche Diagnose durch planare GK
Richtige Diagnose durch SPECT/CT	49	17
Falsche Diagnose durch SPECT/CT	0	6

Tabelle 11: Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 2

### 7.2.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement

Wie bereits erwähnt führte die SPECT/CT bei 17 Untersuchungen im Gegensatz zur Ganzkörperszintigraphie zu einer richtigen Befundbeurteilung, wodurch es zu einer Änderung des Therapiemanagements wie folgt kam: 8 indifferente planare Befunde wurden in der SPECT/CT als richtig negativ eingestuft; damit war die Durchführung

weiterer Radioiodtherapien obsolet. 9 weitere planare Untersuchungen waren falsch negativ. Die SPECT/CT konnte in 8 von 9 Fällen Iod-negative (im PET/CT bzw. MRT positive) Metastasen nachweisen, woraus weiterführend therapeutische Konsequenzen (d.h. Vermeidung weiterer Radioiodtherapien oder Einleitung einer Redifferenzierungstherapie mit Avandia) folgten. Bei 1 weiteren Untersuchung fand die SPECT/CT eine Iod-speichernde Metastase bei unauffälligem planaren Befund, weshalb eine Radioiodtherapie durchgeführt wurde. Somit hatte die SPECT/CT in Gruppe 2 in 17/72 (24%) Fällen Einfluss auf das weitere Therapiemanagement.

#### 7.2.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperzintigraphie

In Gruppe 2 führte die SPECT/CT bei Patienten mit Tumornachweis zu einer diagnostischen Zusatzinformation in 14/23 (61%) Fällen (siehe Abbildung 4).

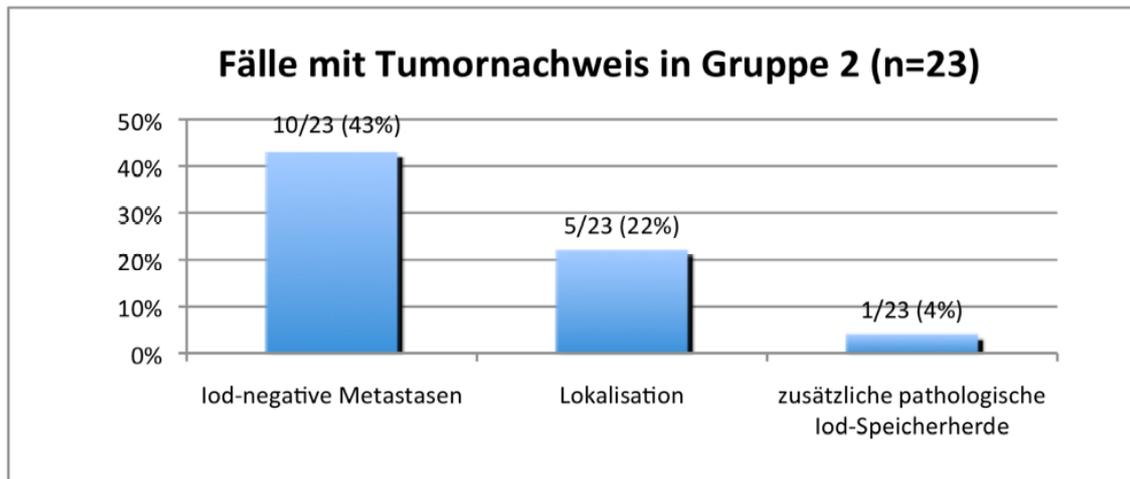
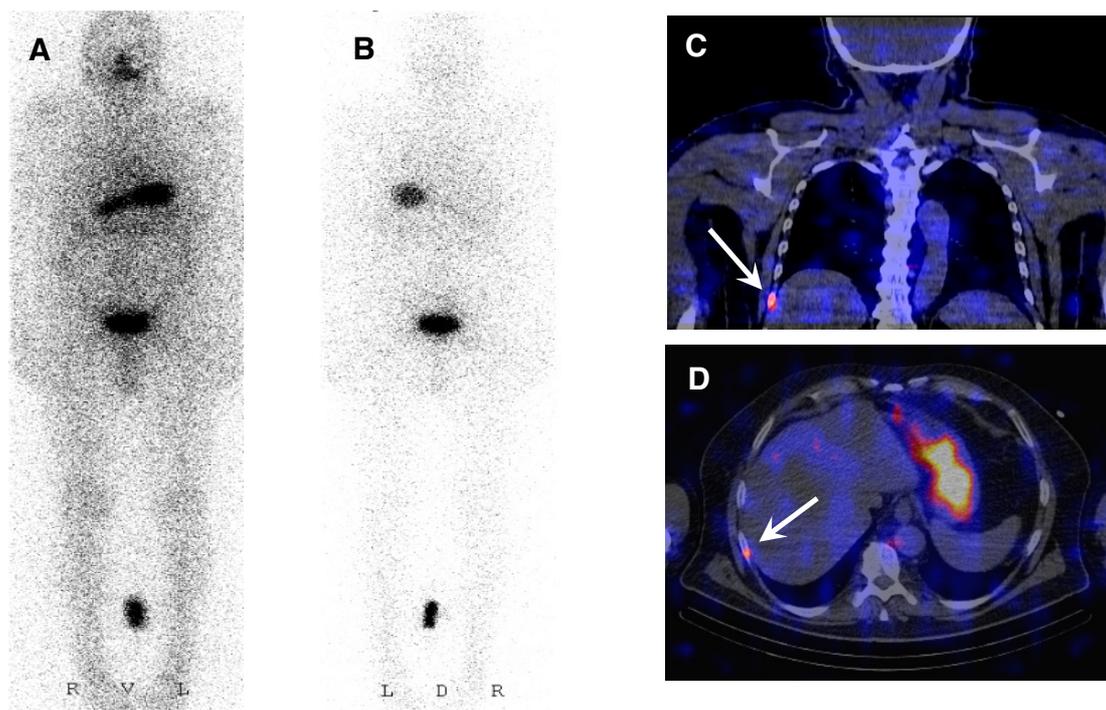


Abbildung 4: Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT bei Patienten mit Tumornachweis in Gruppe 2

Die CT-Komponente der SPECT/CT zeigte in 10/23 (43%) Fällen Iod-negative Knochen- und Lungenmetastasen sowie eine Weichteilmetastase, die durch PET/CT und Verlaufskontrollen bestätigt wurden. In 1/23 (4%) Fällen mit negativer planarer Szintigraphie war eine zusätzliche pathologische Tracermehrspeicherung in Form einer Knochenmetastase im Bereich der 8. Rippe rechts dorsolateral zu sehen (siehe Abbildung 5).

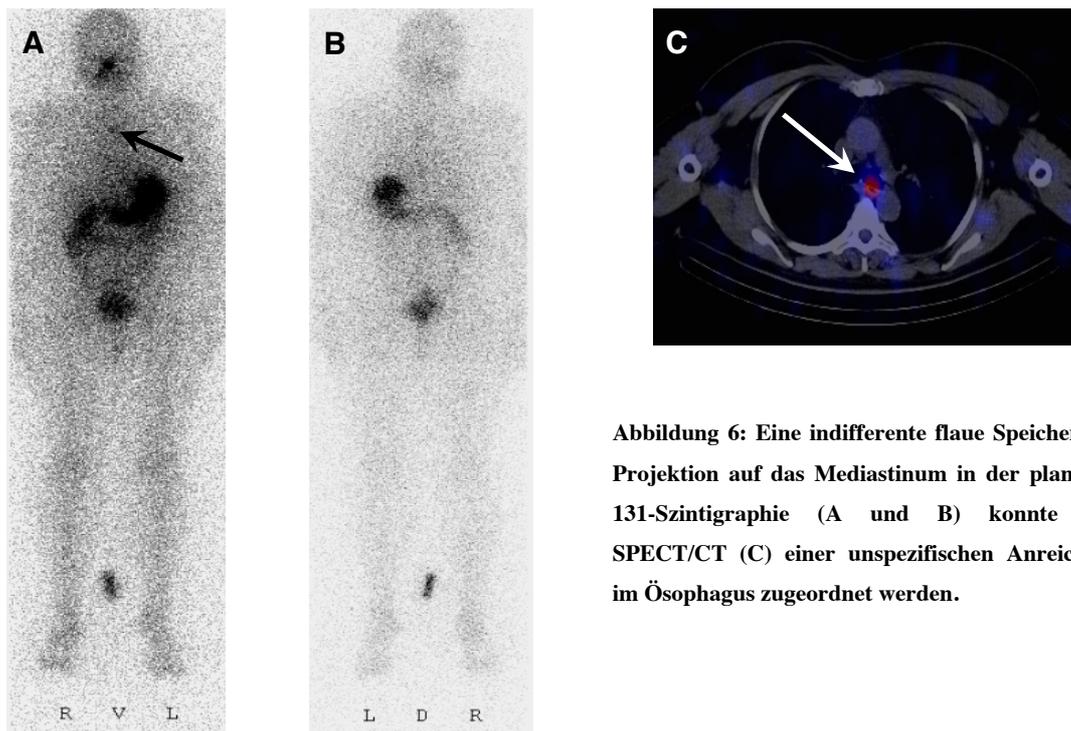


**Abbildung 5:** Während die planare I-131-Ganzkörperzintigraphie unauffällig blieb (A und B), zeigte sich in der SPECT/CT (C und D) eine Speicherung in Projektion auf die 8. Rippe im Sinne einer Metastase.

In 5/23 (22%) Fällen wurden durch die SPECT/CT Tracerspeicherungen anatomisch genau lokalisiert bzw. zugeordnet: In 4/5 Fällen konnte bei Speicherungen im Thorax nicht zwischen Knochen- und Lungenmetastasen unterschieden werden. Die zusätzliche SPECT/CT führte zur Diagnose Lungenmetastasen. In einem weiteren Fall konnte die SPECT/CT bei der Fragestellung Lungenmetastase versus hiläre LK-Filia eine Tracerspeicherung ebenfalls einer Lungenmetastase zuordnen.

Unter den insgesamt 49 Fällen ohne Tumornachweis der Gruppe 2 zeigten sich in der Ganzkörperszintigraphie, wie bereits dargestellt, in 8 Fällen indifferente Anreicherungen. Die SPECT/CT führte bei diesen zu einer Zusatzinformation in Form einer genauen anatomischen Lokalisation: in einem Fall ist ein indifferenter Iod-Speicherherd durch die Hybridbildgebung als unspezifische Anreicherung dorsal des linken Sternoklavikulargelenks gewertet worden. In einem anderen Fall wurde eine indifferente Iod-Anreicherung einem Lobus pyramidalis zugeordnet. 2 Befunde zeigten unspezifische Speicherungen im Ösophagus (siehe Abbildung 6) und bei 2 weiteren wurden indifferente Iod-Speicherungen unspezifischer Darmaktivität und einem Speichelsee im Hypopharynx zugeordnet. 2 weitere Fälle zeigten in der planaren Aufnahme eine indifferente Anreicherung links zervikal, die sich in der SPECT/CT auf den linken Recessus piriformis projizierte.

Insgesamt führte die SPECT/CT in Gruppe 2 in 22/72 (31%) Fällen (14 mit und 8 ohne Tumornachweis) zu einer diagnostischen Zusatzinformation.



**Abbildung 6:** Eine indifferente flauere Speicherung in Projektion auf das Mediastinum in der planaren I-131-Szintigraphie (A und B) konnte durch SPECT/CT (C) einer unspezifischen Anreicherung im Ösophagus zugeordnet werden.

### 7.3 Gruppe 3 (Patienten mit Bildgebung nach erneuter Radioiodtherapie)

#### 7.3.1 Sensitivität und Spezifität

Die Gruppe 3 enthält 21 Patienten die insgesamt 26-mal mit planarer Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT untersucht wurden. Die Szintigraphieauswertung ergab 22/26 positive und 4/26 negative Befunde. In der SPECT/CT wurden 25/26 Befunde als positiv und 1/26 als indifferent eingestuft. An Hand des Goldstandards (Follow-up, Tg, alternative Bildgebungen) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 11): In der planaren Ganzkörperszintigraphie waren 22 Befunde richtig positiv und 3 falsch negativ, in der SPECT/CT hingegen 25 richtig positiv. Das Tg war in allen Fällen erhöht nachweisbar (11-130000 µg/l). Ein weiterer Befund war in der planaren Szintigraphie falsch negativ und in der SPECT/CT indifferent: in der Ganzkörperszintigraphie zeigte sich eine diskrete Iod-Speicherung links paratracheal, welche als negativ gewertet wurde. In der zusätzlich durchgeführten SPECT/CT ließ sich keine klare Raumforderung abgrenzen und die Untersuchung wurde als indifferent eingestuft. Bei erhöhtem Tg (91 µg/l) und auf Grund einer MRT im follow-up wurde der Befund als positiv gewertet. Damit ergaben sich für die planare Ganzkörperszintigraphie und die SPECT/CT eine Sensitivität von 85% bzw. 96% (siehe Tabelle 12). Eine Messung der Spezifität blieb auf

<b>Befunde: planare Ganzkörperszintigraphie</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	22	-
richtig negativ	-	0
falsch negativ	4	-
falsch positiv	-	0
indifferent	0	0
Sensitivität	22/26 (85%) (95% KI 0,65-0,96)	-
Spezifität	-	-
<b>Befunde: SPECT/CT</b>	<b>UZ bei Patienten mit TN</b>	<b>UZ bei Patienten ohne TN</b>
richtig positiv	25	-
richtig negativ	-	0
falsch negativ	0	-
falsch positiv	-	0
indifferent	1	0
Sensitivität	25/26 (96%) (95% KI 0,80-0,99)	-
Spezifität	-	-
<b>Legende:</b>	<b>UZ=Untersuchungszahl</b>	<b>TN: Tumornachweis</b>

Tabelle 12: Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT in Gruppe 3

Grund des Patientenkollektivs in Gruppe 3 aus.

### 7.3.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test

Insgesamt erzielten beide Bildgebungsverfahren die richtige Diagnose in 22 Untersuchungen (22 richtig positive Befunde), in 1 Fall blieben beide Verfahren erfolglos (falsch negativer Befund in der planaren Ganzkörperszintigraphie und indifferenter SPECT/CT-Befund). Ein Unterschied zeigte sich bei 3 Untersuchungen, die durch SPECT/CT (3 richtig positive Befunde) im Gegensatz zur Ganzkörperszintigraphie (3 falsch negative Befunde) richtig beurteilt wurden (siehe Tabelle 13). Die statistische Auswertung führte zu einem nicht signifikanten p-Wert ( $p > 0,05$ ).

	Richtige Diagnose durch planare GK	Falsche Diagnose durch planare GK
Richtige Diagnose durch SPECT/CT	22	3
Falsche Diagnose durch SPECT/CT	0	1

**Tabelle 13: Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 3**

### 7.3.3 Auswirkungen der SPECT/CT auf das Therapiemanagement

Wie schon erwähnt konnte die SPECT/CT 3 falsch negative planare Untersuchungen als richtig positiv einstufen und in weiterer Folge in 1 von 3 Fällen Einfluss auf die weitere Therapie nehmen: die Hybridbildgebung fand bei unauffälligem planaren Untersuchungsbefund Iod-negative, gering progrediente Lungenmetastasen bei Zustand nach Redifferenzierungstherapie mit Avandia, woraus eine weitere Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor folgte. Bei einer anderen Untersuchung mit richtig positivem Befund in der planaren Szintigraphie und der SPECT/CT wurde die Therapiestrategie durch die Hybridbildgebung ebenfalls geändert: Die SPECT/CT führte zu einer weiteren Radioiodtherapie auf Grund der Darstellung eines großenprogredienten, Iod-aufnehmenden Lymphknotens. Insgesamt führte die SPECT/CT in Gruppe 3 in 2/26 (8%) Fällen zu einer Therapieänderung.

### 7.3.4 Zusatzinformation durch SPECT/CT vs. planare Ganzkörperzintigraphie

Die SPECT/CT führte in Gruppe 3 in 22/26 (85%) Fällen zu einer diagnostischen Zusatzinformation (siehe Abbildung 7).

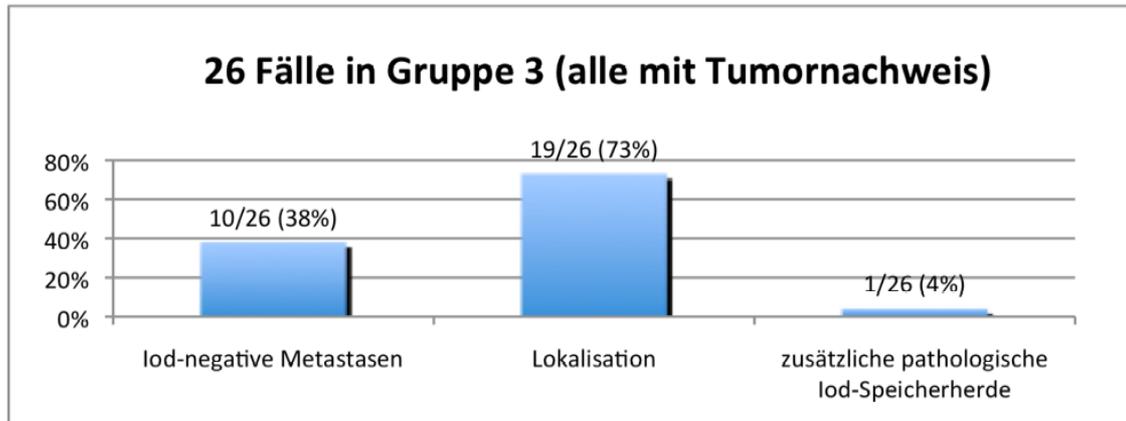
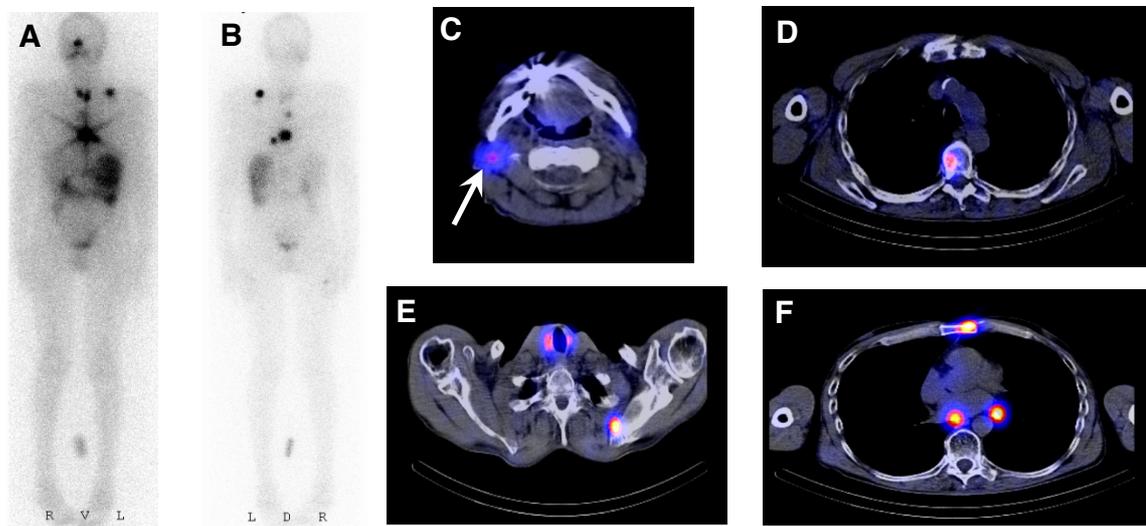


Abbildung 7: Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT in Gruppe 3

Iod-negative Knochen- und Lungenmetastasen konnten durch die SPECT/CT bei 10/26 (38%) Fällen gefunden werden. In 1/26 (4%) Fällen wurde ein zusätzlicher, in der planaren Aufnahme nicht sichtbarer, Iod-speichernder pathologischer Herd im rechten Kieferwinkel, einer Lymphknotenmetastase entsprechend, lokalisiert (Abbildung 8).

In 19/26 (73%) Fällen wurden durch die SPECT/CT Iod-Anreicherungen exakt lokalisiert: In 11 Fällen konnten planare Anreicherungen im Thorax nicht genau pulmonalen, ossären oder hilären Metastasen zugeordnet werden - die SPECT/CT zeigte hier bei 10 Fällen Lungenmetastasen, in 1 Fall Knochenmetastasen. Bei einem weiteren Fall mit Lungenmetastasen war zusätzlich in der planaren Aufnahme eine verstärkte Speicherung im Bereich der rechten Ohrspeicheldrüse zu sehen, die sich in der SPECT/CT auf einen Lymphknoten im Kieferwinkel projizierte. Ein anderer Fall zeigte in der planaren Szintigraphie eine Speicherung in Projektion auf das Mediastinum, 2 Anreicherungen über der Lunge, eine indifferente Tracerspeicherung im linken Becken und einen Herd im Schädel. Die SPECT/CT identifizierte den mediastinalen Herd als Anreicherung im BWK 6 und die 2 Speicherungen im Lungenbereich projizierten sich auf die 5. Rippe rechts lateral und den rechten Lungenunterlappen. Die indifferente Tracermehrbelegung im Bereich des Beckens, die in der Szintigraphie sowohl physiologischer Darmaktivität als auch einer ossären Metastase hätte entsprechen können, wurde durch die SPECT/CT einer Knochenmetastase im linken Os ileum zugeordnet. Zuletzt konnte die Speicherung im Schädel als ossäre Metastase im Bereich des Os frontale linksseitig identifiziert werden.

In einem weiteren Fall waren in der planaren Szintigraphie Anreicherungen im Bereich der oberen Thoraxapertur und im Schädel zu sehen. In der Hybridbildgebung projizierten sich diese auf eine Weichteilraumforderung und intrakraniell auf das Cerebellum. Ein anderer Fall zeigte intensive fokale Tracerspeicherungen über dem Mediastinum, im Bereich des Ösophagus und der Fossa supraclavicularis links. Die SPECT/CT erzielte einen diagnostischen Zusatzgewinn in allen 3 Regionen: Die Anreicherungen im Mediastinum entsprachen einer Knochenmetastase im Sternum sowie hilären und infracarinalen Lymphknotenmetastasen. Die Speicherung in Projektion auf den Ösophagus wurde als Metastase im BWK 7 identifiziert und die Mehrbelegung in der Fossa supraclavicularis ergab eine weitere ossäre Metastase im Bereich der linken Scapula (siehe Abbildung 8).

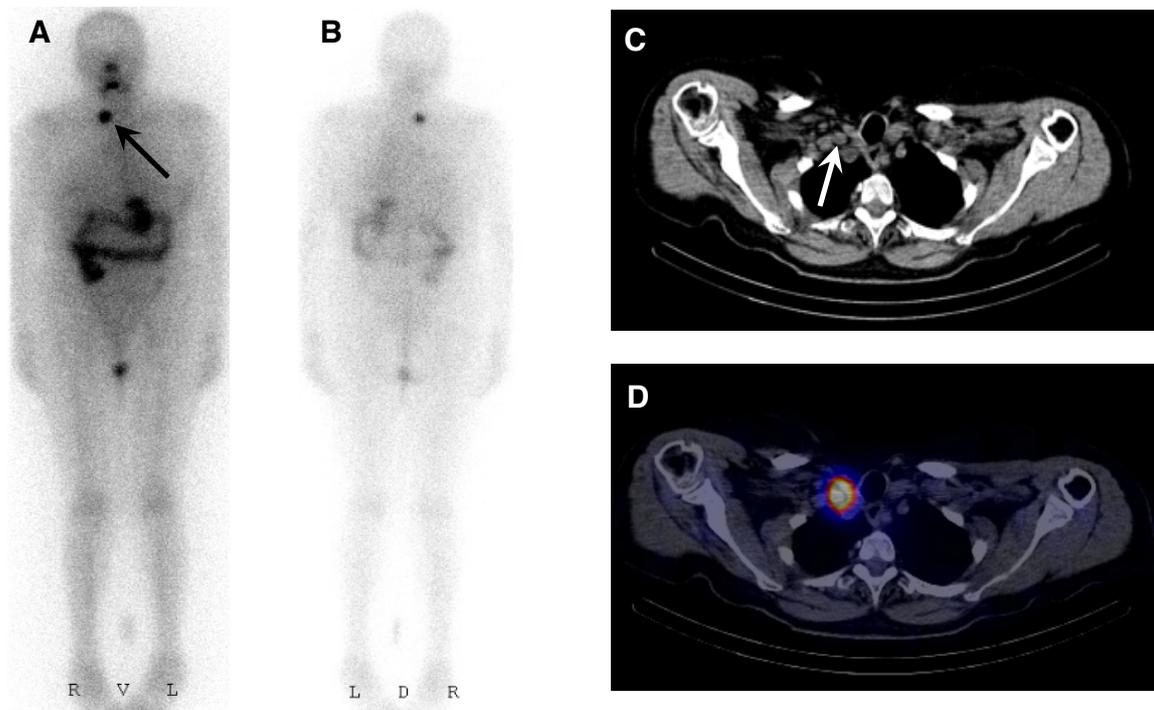


**Abbildung 8:** (A und B) Planare I-131-Ganzkörperszintigraphie bei multiplen Iod-Anreicherungen im Bereich des Mediastinums, des Ösophagus und der Fossa supraclavicularis links. Durch SPECT/CT (D, E, F) konnten alle planaren Iod-Speicherungen genau anatomisch lokalisiert und eine zusätzliche Iod-Speicherung im Bereich des rechten Kieferwinkels (C) in Form einer Lymphknotenmetastase diagnostiziert werden.

Eine weitere planare Studie zeigte eine Anreicherung im Schädelbereich, welche als Kalottenmetastase in der SPECT/CT identifiziert wurde. Ein anderer Fall zeigte Speicherungen links lateral des Schilddrüsenbettes und im linken Oberbauch, die als Anreicherungen in der 1. und 8. Rippe links im Sinne von ossären Metastasen klassifiziert wurden.

In einem weiteren Fall war in der planaren Aufnahme eine diskrete Speicherung rechts zervikal paratracheal zu sehen. Die SPECT/CT fand hier eine malignitätsverdächtige Iod-aufnehmende Raumforderung, einem Lokalrezidiv entsprechend.

Beim letzten Fall war eine intensive fokale Anreicherung rechts tiefzervikal zu sehen, die als Knochenmetastase in der 1. Rippe, als Lymphknotenmetastase oder als Lokalrezidiv gedeutet werden konnte. Die Tracerspeicherung stellte sich in der SPECT/CT als größtenprogrediente Lymphknotenmetastase dar (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Die planare I-131-Ganzkörperzintigraphie (A und B) zeigt rechts tiefzervikal eine malignitätsverdächtige intensive fokale Anreicherung, welche anatomisch nicht genau zugeordnet werden konnte. In der SPECT/CT (D) projiziert sich die Traceranreicherung auf einen pathologisch vergrößerten Lymphknoten (C), so dass hier die Diagnose einer Lymphknoten-Filia gesichert wurde.

### **8. Diskussion**

Die konventionelle planare Iod-131-Ganzkörperszintigraphie gehört in Kombination mit der Sonographie und der Thyreoglobulin-Bestimmung zu den diagnostischen Routineverfahren in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Es kommt jedoch immer wieder zu Problemen bei der Interpretation von Iod-131-Anreicherungen im planaren Ganzkörperszintigramm: zum einen kann direkt nach Ablation im Schilddrüsenbett nicht eindeutig zwischen Schilddrüsenrest- und Tumorgewebe eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unterschieden werden, da beide die Fähigkeit zur Iod-131 Aufnahme besitzen. Zum anderen können Hautkontaminationen, ösophageale Schleimhutanreicherungen und unspezifische Iod-Speicherungen in den Speicheldrüsen und im Darm nicht von Iod-speichernden Metastasen unterschieden werden und somit die Befundbeurteilung erschweren <sup>103</sup>. Bakheet und Hammami berichten über Fälle mit metastasensuspekten Iod-Anreicherungen im planaren Ganzkörperszintigramm, welche im Rahmen weiterer Untersuchungen jedoch mit einer ektopen Niere, chronischer Sinusitis, Dacryocystitis und einem künstlichen Auge vereinbar waren. Beide Autoren kommen zum Schluss, dass Iod-Speicherungen auf Plausibilität überprüft werden müssen bevor die Diagnose einer Iod-positiven Metastase gestellt wird <sup>3</sup>. In einer weiteren Studie von Leitha und Staudenherz führten Kontaminationen, Anreicherungen in der Darmschleimhaut, eine Schleimhutanreicherung im Bereich der Nase („hot nose“=„heiße Nase“), Aktivität in der Brust und isolierte periphere Metastasen zu Schwierigkeiten bei der Befundung posttherapeutischer Scans <sup>54</sup>. Andreas et al. berichten über einen Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom nach ablativer Radioiodtherapie, der im posttherapeutischen Scan eine Iod-Speicherung im Bereich des rechten Hinterkopfes zeigte; erst durch eine zusätzliche morphologische Darstellung des Schädels mittels MRT konnte die metastasensuspekte Speicherung als Porencephalie aufgeklärt werden <sup>1</sup>.

Die Iod-131-Szintigraphie hat zwar in der Regel eine höhere Sensitivität in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms als die morphologischen Bildgebungsverfahren (CT und MRT), jedoch ist es nicht immer möglich, ohne zusätzliche morphologische Bildgebung die genaue anatomische Lokalisation einer Anreicherung zuzuordnen oder genau zwischen pathologischem und physiologischem Iod-131-Uptake zu unterscheiden. Außerdem entgehen ihr methodisch bedingt Iod-negative Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, was in der Folge zu falsch negativen Ergebnissen führt. Für letztere hat sich der Einsatz der FDG-PET bewährt, die häufig bei den entdifferenzierten bzw. Iod-negativen Metastasen einen vermehrten Glucosestoffwechsel als Ausdruck der

Tumorproliferation zeigt. Die FDG-PET wird seit einigen Jahren als FDG-PET/CT durchgeführt, was bei diesem Verfahren durch die Verbindung von funktioneller (PET) und morphologischer (CT) Bildgebung zu Vorteilen in der genauen anatomischen Lokalisation von Iod-negativen FDG-speichernden Metastasen führt<sup>28,120</sup>.

Die Hybridbildgebung SPECT/CT, wie die PET/CT eine Kombination aus funktioneller und morphologischer Bildgebung, zeigte in den letzten Jahren in zahlreichen Studien eine Verbesserung der Darstellung von Iod-131-aufnehmenden Herden gegenüber der planaren Iod-131-Bildgebung<sup>11,49,89,105,118,119</sup>. Jedoch geht aus der bisherigen Literatur nicht eindeutig hervor, wann bzw. zu welchem Zeitpunkt der Erkrankungsphase Patienten von einer zusätzlichen SPECT/CT-Untersuchung profitieren. Da im Klinikum Rechts der Isar im Jahr 2007 ein neues SPECT/CT-Gerät in Betrieb genommen wurde, galt es zu klären, bei welchen Patienten die SPECT/CT Vorteile bezüglich Sensitivität, Spezifität, diagnostischem Benefit und Therapiemanagement nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gegenüber der konventionellen Iod-131-Ganzkörperszintigraphie liefern kann. Unter Berücksichtigung spezifischer Einschlusskriterien wie Auffälligkeiten im Iod-131-Ganzkörperzintigramm, bekannte Metastasen bzw. Verdacht auf Metastasierung und erhöhte Tg-Spiegel in der Nachsorge wurden in dieser Studie im Zeitraum September 2007 bis Juni 2009 insgesamt 100/324 (31%) Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zusätzlich mittels SPECT/CT nach Applikation von diagnostischen oder therapeutischen Iod-131-Aktivitäten untersucht.

### **8.1 Sensitivität und Spezifität**

Um die Hybridbildgebung SPECT/CT mit der planaren Ganzkörperszintigraphie zu Vergleichen, wurden in dieser Studie unter anderem die Sensitivität und die Spezifität beider bildgebender Verfahren untersucht. Erfahrungsgemäß steigen im Vergleich zu diagnostischen Studien nach Applikation von therapeutischen Aktivitäten die Sensitivität und die Bildqualität der planaren als auch der SPECT/CT-Aufnahmen. Ein älterer Bericht von Lind<sup>55</sup> zeigt, dass planare Iod-131-Ganzkörperszintigraphien mit niedrigen diagnostischen Dosen von 74 bis 185 MBq eine geringere Detektionsrate von malignen Raumforderungen haben als ein posttherapeutischer Scan mit Aktivitäten von 3700 bis 7400 MBq. Daher wurden in der vorliegenden Studie alle 100 Patienten nach diagnostischen und therapeutischen Aktivitäten sowie nach Untersuchungszeitpunkt in 3 Untergruppen aufgeteilt um Unterschiede in der Sensitivität sowie Spezifität in beiden Bildgebungsverfahren darzustellen: In Gruppe 1 wurden 31 Patienten nach ablativer

Radioiodtherapie (3500-7400 MBq), in Gruppe 2 insgesamt 68 Patienten in der Nachsorge nach Applikation einer diagnostischen Iod-131-Aktivität (348-400 MBq) und 21 Patienten nach erneuter Radioiodtherapie von Metastasen oder Lokalrezidiven in Gruppe 3 (2400-11800 MBq) untersucht. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich bei Patienten nach Applikation diagnostischer Iod-Aktivitäten in der Nachsorge (Gruppe 2) niedrigere Sensitivitäten in der planaren Ganzkörperszintigraphie (35%) und SPECT/CT (74%) zeigen als bei Patienten mit Bildgebung nach ablativer und erneuter Radioiodtherapie. Bei Patienten mit ablativer Radioiodtherapie (Gruppe 1) liefern die Ganzkörperszintigraphie und die SPECT/CT eine höhere Sensitivität von 80%. In der Gruppe mit erneuter Radioiodtherapie (Gruppe 3) liegt die Sensitivität in den planaren Aufnahmen bei 85%, die SPECT/CT-Aufnahmen zeigen eine hohe Sensitivität von 96%. Die verschiedenen Resultate bezüglich der Sensitivität sind demnach durch die unterschiedlichen applizierten Iod-131-Aktivitäten zu erklären.

Die niedrige Sensitivität von 35% in der planaren Ganzkörperszintigraphie in Gruppe 2 ist, wie bereits erwähnt, zum einen durch die geringe Iod-131-Aktivität bedingt, zum anderen auf die fehlende Darstellung von Iod-negativen Metastasen zurückzuführen. Diese sind jedoch CT-morphologisch sichtbar, weshalb sich in der SPECT/CT eine deutlich höhere Sensitivität von 74% ergab. In Gruppe 1 ergeben sich Probleme bezüglich der Sensitivität bei der Darstellung von postoperativ zurückgebliebenem Tumorgewebe im Bereich der Schilddrüsenloge: dieses ist von Schilddrüsenrestgewebe durch die Ganzkörperszintigraphie bzw. SPECT/CT nicht sicher zu unterscheiden. Dadurch kommt es möglicherweise zu Einbußen der Sensitivität, was jedoch zum Zeitpunkt der Ablation klinisch kaum relevant ist. In der vorliegenden Studie wurden daher Iod-Anreicherungen im Schilddrüsenbett bei ablativer Radioiodtherapie in der Regel als negativ eingestuft (d.h. Restschilddrüsenengewebe entsprechend).

Die SPECT/CT zeigt hinsichtlich der Spezifität in Gruppe 1 und 2 einen Vorteil gegenüber der planaren Ganzkörperszintigraphie auf Grund der eindeutigen Zuordnung von indifferenten planaren Tracerspeicherungen (in Gruppe 3 blieb eine Messung der Spezifität auf Grund des entsprechenden Patientenkollektivs aus). Bei indifferenten Befunden handelt es sich um Iod-Anreicherungen, bei denen in der planaren Szintigraphie nicht zwischen physiologischem Iod-Uptake wie z.B. Anreicherungen im Darm und pathologischem Iod-Uptake, d.h. einem Tumornachweis entsprechend, unterschieden werden kann. Die SPECT/CT stuft insgesamt 12/15 (80%) indifferente Befunde der

planaren Szintigraphie als richtig negativ ein und führt damit zu einer Steigerung der Spezifität auf 100%. Die Hybridbildgebung kann jedoch nicht in allen Fällen einen eindeutigen Befund erheben: In dieser Studie zeigt sich, dass 9/129 (7%) SPECT/CT-Untersuchungen indifferent bzw. falsch negativ bleiben und weitere Untersuchungen durch alternative Bildgebungen wie FDG-PET/CT oder MRT nötig sind. Zu den möglichen Gründen zählen einerseits Iod-negative Metastasen, andererseits die begrenzte Ortsauflösung der gewählten Verfahren (SPECT und low-dose CT).

In der Literatur werden für die planare Szintigraphie mit Iod-131 eine Sensitivität von 51% bis 77% und eine Spezifität von 55% bis 100% angegeben<sup>24,26,56,70,86,113</sup>. Ähnlich wie in der Literatur zeigt in der vorliegenden Studie die planare Ganzkörperszintigraphie bezogen auf alle Patienten eine Sensitivität von 64% und Spezifität von 83%. Die Hybridbildgebung SPECT/CT steigert sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität auf 85% bzw. 100%. Die Aussagekraft von Sensitivität und Spezifität ist bei Betrachtung aller Patienten dieser Studie auf Grund der insgesamt höheren Fallzahl (100 Patienten) und bei deutlich kleineren Konfidenzintervallen im Vergleich zu den 3 Untergruppen (Gruppe 1: 31 Patienten, Gruppe 2: 68 Patienten, Gruppe 3: 21 Patienten) als höher einzustufen. In Gruppe 1 und 3 sind die Konfidenzintervalle auf Grund der geringen Fallzahlen vergleichsweise breit, weshalb die Aussagekraft von Sensitivität und Spezifität kritisch zu deuten ist. Höhere Fallzahlen würden hier zu einer Verkleinerung der Intervalle und in weiterer Folge zu einer größeren Validierung der Ergebnisse führen. Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität der Gruppe 2 auf Grund der höheren Fallzahl als valider einzuordnen.

## 8.2 Statistische Auswertung durch den McNemar-Test und Goldstandard

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer statistischen Auswertung durch den McNemar-Test unterzogen. Der McNemar-Test ist ein Test für verbundene Stichproben, bei denen ein dichotomes Merkmal (d.h. Bilder der Ganzkörperszintigraphie vs. Bilder der SPECT/CT) betrachtet wird. Beim Vergleich von kategoriellen zweiwertigen Daten (ja/nein, besser/nicht besser oder wie in der vorliegenden Studie: Befund richtig diagnostiziert/falsch diagnostiziert), die aus gepaarten Stichproben stammen, wird dieser Test verwendet, um 2 gepaarte Summen-Häufigkeiten zu untersuchen. Insgesamt überprüft dieser statistische Test, ob bei abweichenden Ergebnissen von SPECT/CT und planarer Ganzkörperszintigraphie eines der beiden Verfahren signifikant bessere Ergebnisse liefert. Betrachtet man alle 129 Untersuchungen dieser Studie, beurteilt die SPECT/CT in 24 Fällen einen Befund richtig, welcher von der Ganzkörperszintigraphie als falsch erkannt wird. Es treten keine Fälle auf, in denen die planare Szintigraphie ein genaueres Ergebnis als die Hybridbildgebung liefert. Nach Aufteilung der Patienten in 3 Untergruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied durch SPECT/CT ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) nur in Gruppe 2 (Patienten in der Nachsorge). In den übrigen Gruppen mit hohen Iod-Aktivitäten nach Ablation (Gruppe 1) und bei Metastasierung bzw. Lokalrezidiven (Gruppe 3) findet sich zwar ebenfalls eine Überlegenheit der SPECT/CT, jedoch sind die Unterschiede zwischen beiden Bildgebungen nicht signifikant. Dies lässt sich auf die geringe Anzahl an diskordanten Paaren (Gruppe 1: 4, Gruppe 3: 3) zurückführen.

In vergleichbaren Studien<sup>11,30,49,89,105,109</sup> wurde auf die Anwendung eines statistischen Tests verzichtet. Dies hat evtl. folgende Gründe: Zum einen sind wohl Fallzahlen zu klein, um Resultate mit einer hohen Aussagekraft zu bekommen, zum anderen wird die histologische Sicherung, der eigentliche Goldstandard zur richtigen Beurteilung von Iod-131-Speicherherden und Iod-negativen Raumforderungen/Läsionen, nur teilweise oder gar nicht durchgeführt. Stattdessen wird eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse bevorzugt. In der vorliegenden Studie fehlt die histologische Begutachtung der Befunde, da eine Biopsie aller Iod-speichernden und Iod-negativen Herde schwer durchführbar bzw. ethisch nicht vertretbar wäre. Dafür wird jedoch eine Kombination von in der Regel hochspezifischen bzw. -sensitiven Thyreoglobulin-Titern, anderen bildgebenden Untersuchungen wie zum Beispiel PET/CT und MRT, Untersuchungsergebnissen im Follow-up sowie eine Befundbeurteilung durch Zusammenschau mehrerer

Expertenmeinungen als Goldstandard festgelegt, wie es auch häufig klinischer Standard ist.

Bezüglich des Goldstandards wurde in dieser Studie das Thyreoglobulin als wichtigster Marker für die Diagnosesicherung verwendet: Bis auf 14 Fälle hatten alle Patienten mit Iod-positiven und Iod-negativen Metastasen ein nachweisbares Tg während Patienten mit nicht nachweisbarem Thyreoglobulin ( $< 2 \mu\text{g/l}$ ) unauffällig bezüglich einer Metastasierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms blieben. Nur 3 Patienten in der Nachsorge hatten ein erhöhtes Thyreoglobulin (bis zu  $7 \mu\text{g/l}$ ), welche in der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT ein unauffälliges Untersuchungsergebnis zeigten. Im Follow-up waren weitere Untersuchungen mittels Sonographie, planarer Ganzkörperszintigraphie, SPECT/CT und PET/CT ebenfalls negativ. Das erhöhte Thyreoglobulin blieb im weiteren Verlauf konstant bzw. zeigte sich rückläufig und war nach Ansicht mehrerer Experten somit am ehesten durch geringes verbliebenes Restschilddrüsengewebe zu erklären, welches durch Operation und Radioiodtherapie nicht vollständig ausgeschaltet wurde. Das initiale Untersuchungsergebnis der planaren Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT wurde somit retrospektiv unter Berücksichtigung der Ergebnisse im Follow-up zu Recht als richtig negativ beurteilt. Wie in der Nachsorge zeigte sich bei 10 weiteren Patienten ohne Tumornachweis zum Zeitpunkt der Radioiodablation ebenfalls ein erhöhtes Tg (bis zu  $15 \mu\text{g/l}$ ). Im weiteren Follow-up war das Thyreoglobulin rückläufig und es konnten auch keine Metastasen oder ein Lokalrezidiv des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen werden. Die Patienten wurden daher retrospektiv als krankheitsfrei eingestuft. Umgekehrt zeigten sich bei einem Patienten mit negativem Tg  $< 1 \mu\text{g/l}$  Iod-speichernde pulmonale Metastasen sowohl in der planaren Ganzkörperszintigraphie als auch in der SPECT/CT. Spanu et. al.<sup>105</sup> beschreiben einen singulären Fall, in dem nur durch SPECT/CT eine Iod-speichernde Lymphknotenmetastase bei einem Tg von  $0,4 \mu\text{g/l}$  gefunden und chirurgisch als Metastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms verifiziert wurde. Insgesamt ist der Tumormarker Thyreoglobulin nach Operation und Radioiodtherapie von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom sehr sensitiv und spezifisch, jedoch wurde auf Grund der oben genannten Fälle das Thyreoglobulin, wenn möglich, nicht allein, sondern im Sinne einer Plausibilitätskontrolle in Zusammenschau mit Follow-up und anderen bildgebenden Verfahren zur Diagnosesicherung herangezogen.

### 8.3 Diagnostische Zusatzinformationen und Therapiemanagement

Ziel dieser Studie war es, einen diagnostischen Benefit durch die SPECT/CT im Vergleich zur Ganzkörperszintigraphie zu prüfen. Dies lässt sich zum einen an Hand der Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität sowie durch Darstellung signifikanter Resultate im McNemar-Test belegen. Die SPECT/CT bietet darüber hinaus jedoch Zusatzinformationen, die durch statistische Auswertung, d.h. bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität sowie beim McNemar-Test, nicht berücksichtigt werden, da eine untersuchungsbezogene und nicht fokusbasierte Auswertung (Fokus: Iod-Speicherherd oder CT-morphologisch sichtbare Raumforderung/Läsion) der Ergebnisse erfolgte: Ist zum Beispiel ein Fokus in beiden Bildgebungsverfahren (planare GK, SPECT/CT) positiv, wird die Untersuchung insgesamt als positiv gewertet. Zeigt sich in der SPECT/CT jedoch ein zusätzlicher pathologischer Iod-Speicherherd im Vergleich zur planaren Szintigraphie, wird dieser Zusatzbefund in der statistischen Auswertung nicht erfasst. Des Weiteren werden einzelne indifferente planare Tracerspeicherungen bei insgesamt positivem Untersuchungsergebnis in beiden Bildgebungen durch SPECT/CT als richtig positiv bewertet. Diese Zusatzinformation wird jedoch in der statistischen Auswertung ebenfalls nicht beschrieben. Zu weiteren diagnostischen Zusatzinformationen einer SPECT/CT zählen die Darstellung von Iod-negativen Metastasen und die genaue anatomische Lokalisierung von Iod-Anreicherungen. Insgesamt sind in dieser Arbeit trotz einer vergleichsweise hohen Fallzahl die Zusatzinformationen (43%) in Summe etwas geringer als in vergleichbaren Studien von Spanu et al.<sup>105</sup> (68%) und Tharp et al.<sup>109</sup> (57%). Dieser Unterschied ist am ehesten durch die Patientenauswahl zu begründen: bei Spanu et. al beziehen sich die Ergebnisse der diagnostischen Zusatzinformationen durch SPECT/CT nur auf Patienten mit positiven Iod-Speicherherden (d.h. Metastasen oder falsch positiven Befunden entsprechend). Somit sind die Ergebnisse mit der eigenen Studie nicht unmittelbar vergleichbar.

Bei Tharp et al. sind die Resultate ebenfalls auf die Patientenauswahl zurückzuführen. Wie in der vorliegenden Studie wurde eine Einteilung der Patienten nach den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten im Krankheitsverlauf bzw. Iod-Aktivitäten vorgenommen. Da unter Tharp et al. insgesamt 76% der Patienten einer Radioiodtherapie zugeführt wurden, liegen auf Grund der hohen Therapiedosen die Sensitivität und in weiterer Folge die Anzahl an diagnostischen Zusatzinformation der SPECT/CT-Untersuchung möglicherweise höher als in der eigenen Studie (nur 57/129 Untersuchungen erfolgten nach Radioiodtherapie).

Trotz vergleichsweise schlechterer Ergebnisse bezüglich einer diagnostischen Zusatzinformation verzeichnet in der vorliegenden Studie die SPECT/CT gegenüber der planaren Szintigraphie insbesondere Vorteile in Gruppe 2 (Patienten in der Nachsorge) in der Darstellung von Iod-negativen Metastasen: die SPECT/CT führt in 9/23 (39%) Fällen mit Tumornachweis zu einer positiven Befundbeurteilung von falsch negativen planaren Szintigrammen. Bestätigt werden die SPECT/CT-Befunde durch alternative Bildgebungen wie die PET/CT und ein pathologisch erhöhtes Thyreoglobulin. Des Weiteren können durch die SPECT/CT bei wenigen Patienten Iod-negative Metastasen bei bereits bestehenden pathologischen Iod-Speicherherden in beiden Bildgebungen gefunden werden, welche jedoch für den Befund und meistens für die weitere Therapie nicht relevant waren. Darüber hinaus stellt die SPECT/CT neuauftretene Iod-131-speichernde pathologische Herde dar. Insgesamt gibt es in der gesamten Studie jedoch nur 3 Patienten mit zusätzlichen Iod-speichernden Metastasen durch SPECT/CT. Damit scheint die Hybridbildgebung der konventionellen planaren Ganzkörperszintigraphie bezüglich der Sensitivität von Iod-speichernden Metastasen keinesfalls deutlich überlegen. Die Auffindung von Iod-speichernden Metastasen hat in jedem Fall jedoch wesentliche therapeutische Konsequenzen, daher sollte die SPECT/CT bei prinzipiellem Metastasenverdacht (siehe Einschlusskriterien der Studie) immer durchgeführt werden.

Des Weiteren eignet sich die SPECT/CT auf Grund der Computertomographie besonders gut, um indifferente (d.h. pathologische oder physiologische) Iod-131-Speicherungen anatomisch genau zu lokalisieren und gleichzeitig zu charakterisieren. In der Mehrzahl der Fälle entspricht ein indifferenter Befund der Ganzkörperszintigraphie in der SPECT/CT einer unspezifischen Speicherung im Ösophagus sowie Darmaktivität. Außerdem wurden indifferente Anreicherungen einem Lobus pyramidalis, einem Polypen im Sinus maxillaris und einem Speichelsee im Hypopharynx zugeordnet. Die exakte Einordnung indifferenter planarer Befunde durch SPECT/CT ist in dieser Studie nicht nur diagnostisch, sondern vor allem therapeutisch relevant gewesen, da die Hybridbildgebung zur Vermeidung weiterer Radioiodtherapien führte. Zudem konnten durch die schnelle und korrekte Aufklärung indifferenter planarer Befunde weitere Kontrolluntersuchungen verhindert und in weiterer Folge Kosten gespart werden.

Bezüglich der eindeutigen anatomischen Lokalisation bzw. Organzuordnung von indifferenter planaren Iod-Speicherungen wurden in einer Studie von Chen et al.<sup>11</sup> 66 Patienten mit einer therapeutischen Dosis von 3,7-7,4 GBq nach Thyreoidektomie untersucht. In 23 Fällen wurde bei indifferenter Läsionen in den planaren Aufnahmen eine

zusätzliche SPECT/CT-Untersuchung durchgeführt, die einen Benefit bei 17/23 (73,9%) Patienten erzielt hat. Um die Ergebnisse von Chen et al. mit den Resultaten dieser Studie zu vergleichen, eignen sich die Ergebnisse von Gruppe 1 (Patienten mit ablativer Radioiodtherapie) am besten, da das Patientengut am ehesten vergleichbar ist. In Gruppe 1 werden von 31 Fällen 5 als indifferent in der planaren Ganzkörperszintigraphie gewertet. In 4 von 5 indifferenten Fällen (80%) ist durch SPECT/CT ein eindeutig negativer Befund gestellt worden. Die Ergebnisse sind somit ähnlich, jedoch ist in dieser Studie die Anzahl der indifferenten Befunde der Gruppe 1 sehr niedrig. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Definitionen des indifferenten Befundes in der Studie von Chen et al. im Vergleich zur vorliegenden Studie: Chen et al. stuften Traceranreicherungen als indifferent ein, wenn die Lokalisation einer Iod-Speicherung nicht eindeutig war oder zwischen physiologischem und pathologischem Iod-131-Uptake nicht unterschieden werden konnte. In der vorliegenden Studie trifft definitionsgemäß nur letzteres zu (d.h. zwischen physiologischem und pathologischem Iod-131-Uptake kann nicht unterschieden werden), da sonst positive planare Tracerspeicherungen im Sinne von Metastasen auf Grund der nicht eindeutigen Organzuordnung (d.h. keine genaue Lokalisation von Iod-Speicherungen) wie bei Chen et al. ebenfalls als indifferent eingestuft worden wären; d.h. möglicherweise wird in der Literatur die planare Ganzkörperszintigraphie zu schlecht dargestellt. Somit erzielen Chen et al. bei einem viel größeren Patientengut mit indifferenten Befunden einen diagnostischen Benefit durch SPECT/CT. Des Weiteren beschreiben Chen et al. in einigen Fällen indifferente Anreicherungen im Halsbereich, die durch SPECT/CT als Lymphknoten- oder Knochenmetastasen identifiziert werden können. Weitere Studien von Kohlfürst et al.<sup>49</sup>, Schmidt et al.<sup>99</sup> und Mustafa et al.<sup>67</sup> beschreiben ebenfalls einen großen diagnostischen Benefit durch SPECT/CT im Bereich des Halses nach Radioiodtherapie. Hingegen sind in der vorliegenden Studie durch SPECT/CT bei Patienten nach Radioiodtherapie in nur 4 Fällen Lymphknotenmetastasen (3 Iod-positiv, 1 Iod-negativ) im Halsbereich zu finden. Die wenigen zervikalen Metastasen in der aktuellen Studie lassen sich zum einen dadurch erklären, dass die Patienten zum Großteil vollständig thyreoidektomiert und lokale Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Operation in den meisten Fällen entfernt wurden. Zum anderen wurden beispielsweise in der Studie von Chen et al. ausschließlich Patienten mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium untersucht, sodass die Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten- und Knochenmetastasen möglicherweise deutlich erhöht war und damit die SPECT/CT zahlreiche sehr gute Ergebnisse bei der Lokalisierung von Metastasen im Bereich des Halses erzielt hat.

Über die bessere Einordnung von planaren als indifferent eingestuften Befunden hinaus kann die SPECT/CT auch bei positiven planaren Befunden eine diagnostische Zusatzinformation liefern. Häufig können Tracerspeicherungen in Projektion auf den Thorax in der planaren Szintigraphie als positiv und damit als Metastasen eingestuft werden, jedoch kann an Hand der szintigraphischen Bilder keine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um Lungen-, Knochen-, Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen handelt. Die SPECT/CT führt vor allem in Gruppe 1 und Gruppe 3 in 80% (8/10) und 73% (19/26) der Fälle mit Tumornachweis zu einer genauen Lokalisation bzw. anatomischen Zuordnung von Iod-Anreicherungen. In diesen Gruppen ergibt die bessere Lokalisierbarkeit jedoch keine relevante Befundänderung bzw. Therapieänderung, die richtige Zuordnung zu Organen kann aber therapeutische Relevanz haben (z.B. Bisphosphonattherapie bei ossären Metastasen).

Damit macht der Einsatz der SPECT/CT insbesondere in Gruppe 2 (Patienten mit Bildgebung bzw. Diagnostik in der Nachsorge) Sinn, da durch die Diagnostik (d.h. exakte Topographie, Darstellung von Iod-negativen Metastasen und Beschreibung zusätzlicher Iod-speichernder Rundherde) in einer signifikanten Anzahl von Fällen eine Änderung des planaren Untersuchungsbefundes erzielt und in weiterer Folge eine Therapieentscheidung herbeigeführt wird. Insgesamt geht aus der vorliegenden Studie ganz klar hervor, dass eine Einteilung nach Iod-Aktivität bzw. Untersuchungszeitpunkt (entsprechend Gruppe 2) für eine rationale zusätzliche SPECT/CT Untersuchung bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge entscheidend ist.

## **9. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Studie ist eine Bewertung des Potentials der Iod-131-SPECT/CT gegenüber der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie in der Detektion Iod-speichernder Metastasen und Lokalrezidive im Rahmen der bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Hierzu wird der diagnostische Informationsgewinn sowie dessen statistische Signifikanz in der Befundauswertung evaluiert. Insgesamt wurden 100 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom bei Auffälligkeiten in der planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie, bei vorbekannter bzw. Verdacht auf Metastasierung und/oder bei pathologisch erhöhtem Thyreoglobulin nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge zusätzlich zur planaren Ganzkörperaufnahme mit der Hybridbildgebung SPECT/CT untersucht.

Die SPECT/CT erweist sich im Vergleich sensitiver und vor allem spezifischer (bezüglich Tumornachweis/-ausschluss) als die planare Iod-131-Ganzkörperszintigraphie. Insbesondere bei Patienten in der Nachsorge nach diagnostischer Aktivitätsverabreichung (Gruppe 2) verzeichnet die SPECT/CT Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität. Dies ist vor allem auf die meist eindeutige Zuordnung indifferenter planarer Tracerspeicherungen zurückzuführen, wenn zwischen einem physiologischen und pathologischen Iod-Uptake nicht unterschieden werden kann. Ferner hat die SPECT/CT auch Vorteile durch die integrierte CT-Darstellung Iod-negativer bzw. entdifferenzierter Metastasen, die bei lediglich planarer Aufnahme auf Grund ihrer fehlenden Iod-Speicherung zu falsch negativen Ergebnissen bei der Frage nach einer Metastasierung führen würden. Insgesamt änderte sich durch die SPECT/CT in Gruppe 2 in einer signifikanten Anzahl von Fällen ( $p < 0,05$ ) ein auf der planaren Untersuchung basierender Befund und führte dadurch in 24% der Fälle zu einer anderen Therapieentscheidung als ohne SPECT/CT.

Die SPECT/CT führt ebenso bei Patienten nach ablativer Radioiodtherapie (Gruppe 1) und nach erneuter Radioiodtherapie von Metastasen oder Lokalrezidiven (Gruppe 3) zu einem Informationszuwachs. Hier ist der Unterschied zwischen den beiden Bildgebungen bezüglich der Befundauswertung allerdings nicht signifikant, jedoch können durch SPECT/CT bei Patienten mit Metastasen in einem hohen Prozentsatz (bis zu 80%) metastasensuspekte „positive“ Tracerspeicherungen, wenn diese in der planaren Ganzkörperszintigraphie nicht eindeutig Lungen-, Knochen-, Lymphknoten- oder

Weichteilmetastasen zugeordnet werden können, bei einschränkend kleinen Fallzahlen präzise lokalisiert werden. Diese Zusatzinformation durch bessere Lokalisation bzw. Zuordnung ist jedoch bei den genannten untersuchten Patientengruppen meist ohne klinische Relevanz gewesen, da nur in Einzelfällen (nicht signifikant) durch Zusatzinformationen eine teilweise Änderung bezüglich der Befundauswertung und im weiteren Therapieverlauf erfolgte. Die Indikation für eine SPECT/CT im Rahmen einer Therapie ist dementsprechend vergleichsweise weniger belegbar als für die oben genannte Gruppe 2.

Bei entdifferenzierten bzw. Iod-negativen Metastasen ist die planare Iod-131-Szintigraphie aus methodischen Gründen nicht sinnvoll diagnostisch einsetzbar. Darüber hinaus ist eine Unterscheidung zwischen unspezifischen Iod-Anreicherungen im Gastrointestinaltrakt, in Drüsen und auf der Haut (Kontaminationen) und Iod-speichernden Metastasen gelegentlich schwierig. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist die Ganzkörperszintigraphie zwar ausreichend sensitiv, um Metastasen mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit darzustellen. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen aber, dass die SPECT/CT im Vergleich zur planaren Szintigraphie wesentliche Zusatzinformationen liefern kann (in 43% der Fälle).

Die Durchführung einer SPECT/CT ist unter Berücksichtigung von Zeit und Kosten allerdings nicht bei allen Patienten nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge sinnvoll. Da sich auf Grund der Ergebnisse dieser Studie eine relevante Therapieänderung nur bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen (siehe Gruppe 2) ergibt, sollten in Zukunft vorzugsweise Patienten in der diagnostischen Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei pathologisch erhöhtem Thyreoglobulin, Auffälligkeiten im planaren Iod-131-Ganzkörperszintigramm und/oder vorbekannter bzw. Verdacht auf Metastasierung zusätzlich zur planaren Ganzkörperaufnahme einer ergänzenden SPECT/CT Untersuchung zugeführt werden.

***Literaturverzeichnis***

1. Andreas J, Brühl K, Eissner D. (1997). False-positive I-131 whole-body imaging after I-131 therapy for a follicular carcinoma. *Clin Nucl Med* 22, 123-124.
2. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. (2008). US-Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Thyroid* 18, 523-531.
3. Bakheet SM, Hammami MM. (1994). False-positive radioiodine whole-body scan in thyroid cancer patients due to unrelated pathology. *Clin Nucl Med* 19, 325-329.
4. Bell E, Grünwald F. (1999). Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
5. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, Marving J, Hamilton Therkildsen M, Kirkegaard J, Charabi B, Specht L. (2006). The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* 126, 1096-1103.
6. Bramley MD, Harrison BJ. (1996). Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 83, 1674-1683.
7. Buchinger W. (2004). Schilddrüsenkarzinom-Leitfaden für Ärzte (<http://www.salk.at/DMS/2-20080905-09201736.pdf>). Stand: 26.02.2012.
8. Buhr HJ, Mann B. (1998). In: Operationskurs Schilddrüse. 2. Auflage. Wien, Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag,.
9. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. (2000). Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29, 187-203.
10. Burrow GN. (1993). Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 14, 194-202.

11. Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, Zhu R. (2008). Incremental value of <sup>131</sup>I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 49, 1952-1957.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. (2009). The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19, 1167-1214.
13. Davies L, Welch H. (2006). Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295, 2164-2167.
14. Delange F, Lecomte P. (2000). Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Safety* 22, 89-95.
15. Destatis – Statistisches Bundesamt (2006). Operationen und Interventionen nach Fallpauschalenkatalog (IKPM) in Deutschland.
16. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. (1999). Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/031-002\\_S1\\_Radioiod-Therapie\\_\\_RIT\\_\\_bei\\_differenzierten\\_Schilddruesenkarzinomen\\_07-2007\\_07-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-002_S1_Radioiod-Therapie__RIT__bei_differenzierten_Schilddruesenkarzinomen_07-2007_07-2012.pdf)). Stand: 26.02.2012.
17. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Reiners C, Schicha H, Schober O. (1999). Verfahrensweisung für die Iod-<sup>131</sup>-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/031-013\\_S1\\_Iod-131-Ganzkoerperszintigraphie\\_beim\\_differenzierten\\_Schilddruesenkarzinom\\_06-2007\\_06-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-013_S1_Iod-131-Ganzkoerperszintigraphie_beim_differenzierten_Schilddruesenkarzinom_06-2007_06-2012.pdf)). Stand: 26.02.2012.

18. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Mühlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O. (2004). Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136, 1310-1322.
19. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. (1999). Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 126, 13-19.
20. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, Gur E, Skornick Y, Schneebaum S. (2003). Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 44, 1413-1420.
21. Farahati J, Mörtl M, Reiners C. (2000). Die Bedeutung des Lymphknotenstatus beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom für den Nuklearmediziner. *Zentralbl Chir* 125, 830-834.
22. Farahati J, Reiners C. (1999). Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern. *Der Nuklearmediziner* 5, 323-331.
23. Feldt-Rasmussen U. (2001). Iodine and cancer. *Thyroid* 11, 483-486.
24. Filesi M, Signore A, Ventroni G, Melacrinis FF, Ronga G. (1998). Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 39, 1542-1546.
25. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. (2003). *Statistical Methods for Rates and Proportions*, John Wiley & Sons, 3. Auflage.
26. Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncević S. (1996). Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37, 446-451.

27. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ. (1993). The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev in Oncogen* 4, 25-52.
28. Freudenberg LS, Frilling A, Kühl H, Müller SP, Jentzen W, Bockisch A, Antoch G. (2007). Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 17, 3139-3147.
29. Fürst H, Mühlig HP, Negele T. (2004). Therapie des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse. Wie radikal soll behandelt werden? *TZM News* 1, 1-2.
30. Gajewski C, Boy C, Hartung V, Hamami M, Antoch G, Kuehl H, Mueller S, Bockisch A. (2009). Diagnostic benefit of 131-Jod-SPECT/CT on patients after radioiodinetherapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 50, 317.
31. Galanti MR, Sparen P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A. (1995). Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer. *Int JI of Cancer* 61, 615-621.
32. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. (2010). 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. *Endocr Pract* 16, 1-43.
33. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. (1997). Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,689 cases from the surveillance, epidemiology and end results program 1973-1991. *Cancer* 79, 564-573.
34. Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ. (2008). *Manual Endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, W. Zuckschwerdt Verlag; Tumorzentrum München, 2. Auflage.

35. Goretzki P, Dotzenrath C. (2000). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg): Praxis der Viszeralchirurgie-Endokrine Chirurgie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 148-158.
36. Grünwald F, Menzel C. (2008). Therapie: Maligne Schilddrüsenerkrankungen. In: Nuklearmedizin. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T.; Georg Thieme Verlag, 388-400.
37. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon III HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. (1999). A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3877-3885.
38. Hegedüs L, Karstrup S. (1998). Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 138, 30-31.
39. Hermann HJ. (1982). Nuklearmedizin; Urban und Schwarzenberg.
40. Hocevar M, Auersperg M. (1998). Role of thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumors. *Eur J Surg Oncol* 24, 553-557.
41. Hofstädter F. (1980). Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo* 385, 263-270.
42. Hotze LA, Schumm-Draeger PM. (2003). Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie, 5. Auflage Neu bearbeitet und erweitert: BMV GmbH Berlin.
43. Ivanac G, Brkljacic B, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I. (2007). Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall Med* 28, 502-506.

44. Kaufmann GW, Moser E, Sauer R. (2006). Einführung: Geschichte der Radiologie, In: Radiologie, 3. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag, 3-7.
45. Kalki K, Blankespoor SC, Brown JK, Hasegawa BH, Dae MW, Chin M, Stillson C. (1997). Myocardial perfusion imaging with a combined x-ray CT and SPECT system. J Nucl Med 38, 1535-1540.
46. Knoop BO, Ziegler SI. (2008). Grundlagen: Emissionstomographie. In: Nuklearmedizin. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T.; Georg Thieme Verlag, 24-27.
47. Knoop BO, Ziegler SI. (2008). Grundlagen: Gammakamera. In: Nuklearmedizin. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T.; Georg Thieme Verlag, 20-24.
48. Knoop BO, Ziegler SI. (2008). Grundlagen: SPECT. In: Nuklearmedizin. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T.; Georg Thieme Verlag, 27.
49. Kohlfürst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, Mayr J, Mikosch P, Beheshti M, Lind P. (2009). Posttherapeutic <sup>131</sup>I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36, 886-893.
50. Körber C, Geling M, Werner E, Mörtl M, Mäder U, Reiners C. (2000). Incidence of familial non-medullary thyroid carcinoma in the patient register of the Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine. Nuklearmedizin 39, 16-21.
51. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. (2003). SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 59, 565-573.
52. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2008, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen.

53. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, Dackiw AP, Tufano RP, Zeiger MA, Ziessman HA. (2007). Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 48, 1084-1089.
54. Leitha T, Staudenherz A. (2003). Frequency of diagnostic dilemmas in 131I whole body scanning. *Nuklearmedizin* 42, 55-62.
55. Lind P. (1999). 131-I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 43, 188-94.
56. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, Levy R, Feinmesser R. (1994). Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 35, 257-262.
57. Lupi A, Orsolon P, Cerisara D, Deantoni Migliorati G, Vianello Dri A. (2002). "Hot" carcinoma of the thyroid. Case reports and comments on the literature. *Minerva Endocrinol* 27, 53-57.
58. Majima T, Doi K, Komatsu Y, Itoh H, Fukao A, Shigemoto M, Takagi C, Corners J, Mizuta N, Kato R, Nakao K. (2005). Papillary thyroid carcinoma without metastases manifesting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Endocr J* 52, 309-316.
59. Malkasian GD, Mayberry WE. (1970). Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 108, 1234-1238.
60. Mann K. (2002). Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. *Internist* 43, 174-185.
61. Mann K, Hoermann R. (1993). Thyroid stimulation by placental factors. *J Endocrinol Invest* 16, 378-384.

62. Mazzaferri EL. (1999). An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 9, 421-427.
63. Mazzaferri E, Jhiang S. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97, 418-428.
64. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. (2002). Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: Evidence from a case-control study in the middle east. *Int J Cancer* 97, 82-89.
65. Mori M, Naito M, Watanabe H, Takeichi N, Dohi K, Ito A. (1990). Effects of sex difference, gonadectomy, and estrogen on N-methyl-N-nitrosourea induced rat thyroid tumors. *Cancer Res* 50, 7662-7667.
66. Moser E. (2006). Nuklearmedizin: Datenakquisition, Abbildungsgeräte, Auswertemöglichkeiten. In: *Radiologie*. Kaufmann GW, Moser E, Sauer R. München: Urban und Fischer Verlag, 3. Auflage., 291-296.
67. Mustafa M, Kuwert T, Weber K, Knesewitsch P, Negele T, Haug A, Linke R, Bartenstein P, Schmidt D. (2010). Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37, 1462-1466.
68. Neumaier J. (2009). Jodversorgung ist noch immer nicht optimal - wenn Salz, dann Jodsalz! *MMW Fortschr Med* 151, 18.
69. O'Connor MK, Kemp BJ. (2006). Single-photon emission computed tomography/computed tomography: basic instrumentation and innovations. *Semin Nucl Med* 36, 258-266.
70. Oh JR, Byun BH, Hong SP, Chong A, Kim J, Yoo SW, Kang SR, Kim DY, Song HC, Bom HS, Min JJ. (2011). Comparison of <sup>131</sup>I whole-body imaging, <sup>131</sup>I SPECT/CT, and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38, 1459-1468.

71. Pacchiarotti A, Martino E, Bartalena L, Buratti L, Mammoli C, Strigini F, Fruzzetti F, Melis GB, Pinchera A. (1986). Serum thyrotropin by ultrasensitive immunoradiometric assay and serum free thyroid hormones in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 9, 185-189.
72. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. (2006). European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154, 787-803.
73. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. (1992). Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer. Lyon (France).
74. Pérault C, Schwartz C, Wampach H, Liehn JC, Delisle MJ. (1997). Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. The Group of Thyroid Tumoral Pathology of Champagne-Ardenne. *J Nucl Med* 38, 1234-1242.
75. Perren A, Komminoth P, Klöppel G. (2008). Schilddrüse: Tumoren der Schilddrüse In: Pathologie. Böcker H, Denk H, Heitz U, Moch H.; Urban und Fischer, 4. Auflage, 401-407.
76. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. (1996). Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 65, 13-19.
77. Rastogi GK, Sawhney RC, Sinha MK, Thomas Z, Devi PK. (1974). Serum and urinary levels of thyroid hormones in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 44, 176-180.
78. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. (2000). Usefulness of Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis of Thyroid Carcinoma (A Retrospective Study in 37,895 Patients). *Cancer (Cancer Cytopathol)* 90, 357-363.

79. Reiners C, Biko J, Demidchik EP, Drozd V. (2000). Thyroid cancer after exposure to ionizing irradiation: histology, staging and clinical data. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek U eds. *The Thyroid and Environment*: Stuttgart, New York: Schattauer, 193-204.
80. Reiners C, Farahati J. (1999). I-131 therapy of thyroid cancer patients. *Quart J Nucl Med* 43, 324-335.
81. Reiners C, Reimann J, Schäffer R, Baum K, Becker W, Eilles C, Gerhards W, Schick F, Spiegel W, Wiedemann W, Börner W. (1984). Das metastasierende differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Diagnostische Treffsicherheit des Thyreoglobulin-RIA im Vergleich zur <sup>131</sup>J-Ganzkörperzintigraphie. *Fortschr Röntgenstr* 141, 306-313.
82. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. (2004). Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14, 926-932.
83. Römer W, Nömayr A, Uder M, Bautz W, Kuwert T. (2006). SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med* 47, 1102-1106.
84. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Rad Research* 141, 259-277.
85. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. (1999). Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 26, 1448-1452.
86. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, Filesi M, Baschieri I. (1990). Can iodine-131 whole-body scan be replaced by

- thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med* 31, 1766-1771.
87. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. (1992). Tumors of the thyroid gland: Third series, Fascicle 5, Atlas of tumor pathology. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology.
88. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. (2004). Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 28, 271-276.
89. Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humplik B, Ludwig Munz D, Felix R. (2004). Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 25, 1177-1182.
90. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. (1985). Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 60, 376-380.
91. Schäffer R, Reiners C, Reimann J, Börner W. (1983). Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom: Klinisch-pathologische Renaissance einer Tumorform? *Tumor Diagn Ther* 4, 161-168.
92. Scherr M. (2004). Vergleich der dynamischen MR-Mammographie mit der Sestamibi-Mammaszintigraphie bei mammographisch unklaren Mammaläsionen. ([http://edoc.ub.uni-muenchen.de/1860/1/Scherr\\_Michael.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/1860/1/Scherr_Michael.pdf)). Stand: 26.02.2012.
93. Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, Schober O, Dietlein M. (2009). Should all patients with thyroid nodules > or = 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin* 48, 79-83.

94. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. (1998). *New Engl J Med* 338, 297-306.
95. Schmid KW. (2007). Problemzonen der Tumorklassifikationen-- Schilddrüsenkarzinome. *Verh Dtsch Ges Pathol* 91, 57-65.
96. Schmid KW, Böcker W. (1997). *Thyroid Pathology (Current Topics in Pathology)*, Springer-Verlag.
97. Schmid KW, Sheu SY, Görges R, Ensinger C, Tötsch M. (2003). Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 24, 357-372.
98. Schmid KW, Sheu SY, Tötsch M, Görges R, Bockisch A, Mann K. (2005). Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe* 11, 29-39.
99. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. (2009). Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med* 50, 18-23.
100. Schwab R, Wieler H, Birtel S, Ostwald-Lenz E, Kaiser KP, Becker HP. (2005). Confronting the practice of surgery on differentiated thyroid cancer with current guidelines in Germany. A multicenter trial. *Nuklearmedizin* 44, 185-191.
101. Scott-Coombes D. (2007). *British Association of Endocrine Surgeons, Second national audit report 2007*. Dendrite Clinical Systems Ltd., Henley-on-Thames, UK.
102. Senekowitsch-Schmidtke R. (2008). Grundlagen: In-vitro-Schilddrüsendiagnostik. In: *Nuklearmedizin*. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T.; Georg Thieme Verlag, 105-106.
103. Shapiro B, Rufini V, Jarwan A. (2000). Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases that might cause false-positive whole-body 131 I scans in patients with thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 30, 115-132.

104. Sherman SI. (2003). Thyroid carcinoma. *Lancet* 361, 501-511.
105. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. (2009). <sup>131</sup>I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med* 50, 184-190.
106. Spencer CA, Lopresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. (1999). Detection of residual and recurrent thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 9, 435-441.
107. Stagnaro-Green A. (1992). Papillary thyroid carcinoma. In: Cobin RH, Sirota DK. *Malignant tumours of the thyroid*. 1. Auflage.: New York: Springer.
108. Takeichi N, Ito H, Haruta R, Matsuyama T, Dohi K, Tahara E. (1991). Relation between estrogen receptor and malignancy of thyroid cancer. *Jpn J Cancer Res* 82, 19-22.
109. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, Sandler MP, Delbeke D. (2004). Impact of <sup>131</sup>I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 1435-1442.
110. The important moments in the history of nuclear medicine (<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=1107&RPID=10>). Stand: 26.02.2012.
111. Timmermann W, Hamelmann W, Thiede A. (1999). Operationen am Hals. *Zentralbl Chir* 124, 43-61.
112. Utsunomiya D, Tomiguchi S, Shiraishi S, Yamada K, Honda T, Kawanaka K, Kojima A, Awai K, Yamashita Y. (2005). Initial experience with X-ray CT based attenuation correction in myocardial perfusion SPECT imaging using a combined SPECT/CT system. *Ann Nucl Med* 19, 485-489.

113. van Sorge-van Boxtel RA, van Eck-Smit BL, Goslings BM. (1993). Comparison of serum thyroglobulin, <sup>131</sup>I and <sup>201</sup>Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 14, 365-372.
114. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. (2003). The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 13, 803-810.
115. WHO histological classification of thyroid and parathyroid tumours. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (2004). *World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of endocrine organs*. IARC Press, Lyon, 49-123.
116. Williams ED. (1990). TSH and thyroid cancer. *Horm Metab Res Suppl* 23, 72-75.
117. Wittekind C, Meyer HJ. (2010). *TNM Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
118. Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. (2008). Incremental value of diagnostic <sup>131</sup>I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 191, 1785-1794.
119. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Matsumura Y, Satoh K, Ohkawa M. (2003). Clinical usefulness of fusion of <sup>131</sup>I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 44, 1905-1910.
120. Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Gomez I, Lind P. (2007). Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34, 487-495.
121. Zöphel K, Wunderlich G, Liepach U, Koch R, Bredow J, Franke WG. (2001). Recovery test or immunoradiometric measurement of anti-thyroglobulin autoantibodies for interpretation of thyroglobulin determination in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 40, 155-163.

**Tabellenverzeichnis**

*Tabelle 1:* Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome .....2

*Tabelle 2:* TNM-Klassifikation 7. Auflage (UICC 2010).....11

*Tabelle 3:* Einteilung der Untergruppen .....20

*Tabelle 4:* TNM-Klassifikation nach UICC 2010 bei 100 Patienten .....22

*Tabelle 5:* Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz nach McNemar .....30

*Tabelle 6:* Gesamtübersicht aller Befunde der planaren Ganzkörperszintigraphie  
und SPECT/CT .....32

*Tabelle 7:* Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz (bezogen auf alle  
129 vergleichenden Untersuchungen) .....33

*Tabelle 8:* Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie  
und SPECT/CT in Gruppe 1 .....35

*Tabelle 9:* Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 1 .....36

*Tabelle 10:* Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie  
und SPECT/CT in Gruppe 2.....40

*Tabelle 11:* Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 2.....41

*Tabelle 12:* Übersicht der Ergebnisse der planaren Ganzkörperszintigraphie  
und SPECT/CT in Gruppe 3 .....45

*Tabelle 13:* Vierfeldertafel zur Berechnung der Signifikanz in Gruppe 3 .....46

**Abbildungsverzeichnis**

*Abbildung 1:* Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT bei Patienten  
mit Tumornachweis in Gruppe 1 .....37

*Abbildung 2:* Genaue anatomische Lokalisation von pathologischen planaren Iod-Anreicherungen  
sowie Nachweis einer zusätzlichen pathologischen Tracerspeicherung  
durch SPECT/CT .....38

*Abbildung 3:* Negative Einstufung einer indifferenten planaren Tracerspeicherung  
durch SPECT/CT .....39

*Abbildung 4:* Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT bei Patienten  
mit Tumornachweis in Gruppe 2 .....42

*Abbildung 5:* Nachweis einer pathologischen Iod-Speicherung durch SPECT/CT  
bei unauffälliger planarer Ganzkörperszintigraphie .....43

*Abbildung 6:* Negative Einstufung einer indifferenten planaren Tracerspeicherung  
durch SPECT/CT .....44

*Abbildung 7:* Diagnostische Zusatzinformation durch SPECT/CT in Gruppe 3 .....47

*Abbildung 8:* Genaue anatomische Lokalisation von pathologischen planaren Iod-Anreicherungen  
sowie Nachweis einer zusätzlichen pathologischen Tracerspeicherung  
durch SPECT/CT .....48

*Abbildung 9:* Genaue anatomische Lokalisation einer pathologischen planaren Tracerspeicherung  
durch SPECT/CT .....49

## ***Lebenslauf***

### **Persönliche Daten:**

Name: Ingo Guido Einspieler  
Geburtsdatum: 19.05.1985  
Eltern: Dr. Roland Einspieler (Chefarzt Radiologie im KH der Elisabethinen Graz), Angela Einspieler, geb. Segert  
Geburtsort: Graz, Österreich  
Familienstatus: ledig

### **Schulische Ausbildung:**

1991-1995: Volksschule Viktor Kaplan, Graz  
1995-2003: Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Kirchengasse, Graz

### **Akademische Ausbildung:**

10/2004 – 07/2006 vorklinischer Studienabschnitt an der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München  
08/2006 erfolgreich bestandener erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2006 – 07/2010 Klinischer Studienabschnitt an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
12/2010 Erfolgreich bestandener zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Erteilung der Approbation

### **Promotion**

seit 01/2008 Thema: „Iod-131-SPECT/CT Hybridbildgebung im Vergleich zur planaren Iod-131-Ganzkörperszintigraphie nach Radioiodtherapie und in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom“

### **Berufliche Tätigkeiten**

seit 02/2011 Assistenzarzt, Klinikum rechts der Isar, TU München. In Weiterbildung zum Facharzt für Nuklearmedizin

## *Danksagung*

Herrn Prof. Markus Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar in München, möchte ich meinen Dank aussprechen, dass ich in seiner Klinik die Doktorarbeit durchführen konnte.

Meinem Doktorvater Prof. Klemens Scheidhauer möchte ich einen besonderen Dank aussprechen für die Möglichkeit, unter seiner Aufsicht dieses interessante Thema erforschen zu dürfen. Insbesondere habe ich durch diese Arbeit sehr viel über die Nuklearmedizin gelernt und damit eine Grundlage für weitere wissenschaftliche Arbeiten erhalten. Ich hoffe, dass wir auch in Zukunft bei weiteren Projekten zusammenarbeiten können. Auch für die stets kritische Beantwortung meiner Fragen und die Durchsicht meiner Arbeit vielen lieben Dank!

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Claudia Castrop für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die wertvollen Verbesserungsvorschläge bedanken. Außerdem danke ich dem gesamten Ärzteteam der Nuklearmedizin für die Hilfe bei der Bildbefundung, mit der diese Arbeit erst möglich wurde.

Ich danke dem MTA-Team für die Rekonstruktionen der vielen SPECT/CT-Bilder. Darüber hinaus danke ich Herrn Florian Baum aus dem Bereich Informationstechnologie für die Hilfe bei der Erstellung der Patientendatenbank und dem Statistiker Bernhard Haller für die lehrreichen Gespräche über statistische Tests und deren Auswertung.

Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit!

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern Roland und Angela Einspieler, bei meinen Brüdern Henrik und Holger Einspieler sowie bei meiner Freundin Martha Staisch für die langjährige Unterstützung während der Doktorarbeit und des Medizinstudiums bedanken. Insbesondere danke ich meinem Vater für die vielen Ratschläge und produktiven Diskussionen, ohne die diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.