

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen**

**Abteilung für Nuklearmedizin und**

**Klinische Molekulare Bildgebung**

**Ergebnisse der PET/CT mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose in  
der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik differenzierter  
Schilddrüsenkarzinome**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Eberhard Karls Universität**

**zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Wissert, Patrick Bernhard**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Springer

Tag der Disputation: 14.02.2019

Für Susanne und Elias

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	10
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Laborchemische Methoden .....	16
1.2.2 Bildgebende Verfahren .....	17
<b>1.3 Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome .....</b>	<b>20</b>
1.3.1 Therapie bei Erstdiagnose .....	20
1.3.2 Therapie bei Tumorpersistenz oder Tumorrezidiv.....	22
<b>1.4 Fragestellung.....</b>	<b>23</b>
<b>2 Patientengut und Methodik.....</b>	<b>24</b>
2.1 Patientengut .....	24
2.2 Methodik .....	32
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie .</b>	<b>36</b>
3.1.1 Befundübersicht und Validierung .....	36
3.1.2 Vergleich RIS und PET/CT .....	41
3.1.3 Klinische Relevanz der PET/CT.....	43
3.1.4 Einfluss der hTg-Konzentration .....	49
<b>3.2 Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3. RIT.....</b>	<b>55</b>
3.2.1 Befundübersicht und Validierung .....	55

3.2.2	Vergleich RIS und PET/CT .....	59
3.2.3	Klinische Relevanz der PET/CT .....	61
3.2.4	Einfluss der hTg-Konzentration .....	67
3.3	Rezidivverdacht.....	70
3.3.1	Befundübersicht und Validierung .....	70
3.3.2	Vergleich RIS und PET/CT .....	74
3.3.3	Klinische Relevanz der PET/CT .....	76
3.3.4	Einfluss der hTg-Konzentration .....	80
3.4	Verdacht auf Tumorprogress .....	84
3.4.1	Befundübersicht und Validierung .....	84
3.4.2	Vergleich RIS und PET/CT .....	88
3.4.3	Klinische Relevanz der PET/CT.....	89
3.4.4	Einfluss der hTg-Konzentration .....	92
3.5	Darstellung von Zweittumoren in der PET/CT .....	93
4	Diskussion.....	99
4.1	Bildgebende Diagnostik beim DTC und ihre therapeutischen Konsequenzen.....	99
4.2	Klinischer Nutzen der PET/CT.....	101
4.2.1	Klinischer Nutzen der PET/CT bei erweitertem postoperativem Staging.....	102
4.2.2	Klinischer Nutzen der PET/CT bei erweitertem postoperativem Staging nach 2. oder 3. RIT.....	103
4.2.3	Klinischer Nutzen der PET/CT bei Rezidivverdacht.....	103
4.2.4	Klinischer Nutzen der PET/CT bei V.a. Tumorprogression...	105
4.2.5	Prognostischer Wert eines negativen PET/CT-Befunds .....	105
4.2.6	Klinischer Nutzen der PET/CT durch erhöhte Sensitivität und Spezifität gegenüber dem RIS .....	106

4.2.7	Zusammenfassung klinischer Nutzen PET/CT.....	109
4.3	Anteil der PET bzw. CT-Information am Gesamtbefund .....	109
4.4	Einfluss der hTg-Konzentration zum Zeitpunkt der PET/CT .....	111
4.5	Zweittumoren.....	113
4.6	Zusammenfassung.....	114
4.7	Schlussfolgerung.....	115
5	Literaturverzeichnis.....	117
	Erklärung zum Eigenanteil .....	120
	Danksagung.....	121

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome (modifiziert nach Wittekind [7] ) .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 2: : Patientenkollektiv zum erweiterten postoperativen Staging bei 1. RIT .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 3: Patientenkollektiv zum erweiterten Staging bei hTg-Persistenz oder Anstieg nach 2. oder 3. RIT .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 4: Patientenkollektiv bei Rezidivverdacht.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 5: Patientenkollektiv mit V.a. Tumorprogression.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 6: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT im Rahmen des erweiterten postoperativen Stagings bei erster Radioiodtherapie.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 7: Patientenbezogene Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsmethoden .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 8: Ergebnisse bei der Darstellung von zervikalen Lymphknotenmetastasen.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 9: Ergebnisse bei der Darstellung von pulmonalen Metastasen ..</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 10: Operationen bei iodnegativen cervicalen Herdbefunden der PET/CT.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 11: Operationen bei iodpositiven cervicalen Herdbefunden der PET/CT.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 12: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 13: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 14: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabelle 15: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration .....</b>	<b>53</b>

Tabelle 17: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT beim erweiterten postoperativen Staging nach 2. oder 3. Radioiodtherapie	56
Tabelle 18: Validierte Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsmethoden	58
Tabelle 19: Ergebnisse bei der Darstellung von Lymphknotenmetastasen	58
Tabelle 20: Ergebnisse bei der Darstellung von Lungenmetastasen	59
Tabelle 21: Operationen bei iodnegativen Lymphknotenmetastasen in der PET/CT	61
Tabelle 22: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie	64
Tabelle 23: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie	66
Tabelle 24: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit	67
Tabelle 25: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT	69
Tabelle 26: Validierte Befunde von RIS, PET und CT bei Rezidivverdacht	70
Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei Rezidivverdacht	73
Tabelle 28: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden im Nachweis von zervikalen Lymphknotenmetastasen	73
Tabelle 29: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden im Nachweis von Lungenmetastasen	74
Tabelle 30: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie	78
Tabelle 31: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie	80
Tabelle 32: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom erzielten PET/CT Befund	81



<b>Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration.....</b>	<b>83</b>
<b>Tabelle 34: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT bei Verdacht auf Tumorprogression.....</b>	<b>84</b>
<b>Tabelle 35: Zeitlicher Abstand und Veränderung des aktuellen morphologischen Befundes in der Bildgebung gegenüber der letzten Voruntersuchung.....</b>	<b>86</b>
<b>Tabelle 36: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden.....</b>	<b>87</b>
<b>Tabelle 37: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden bei Lymphknotenmetastasen.....</b>	<b>87</b>
<b>Tabelle 38: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden bei Lungenmetastasen.....</b>	<b>87</b>
<b>Tabelle 39: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabelle 40: Vergleich der hTg-Verdopplungszeit (d) bei Patienten mit stabilem Verlauf (SD) oder morphologisch fassbarer Tumorprogression (PD).....</b>	<b>92</b>
<b>Tabelle 41: Art und zeitlicher Abstand der Zweittumoren zur Erstdiagnose des DTC.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabelle 42: Vergleich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität für Patienten mit und ohne Zweittumoren im Beobachtungszeitraum.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabelle 43: Vergleich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität für Patienten mit gutem und schlechtem klinischen Verlauf.....</b>	<b>97</b>
<b>Tabelle 44: Vergleich der Gesamtdosis <sup>131</sup>I für Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf ohne Zweittumoren und Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf mit Zweittumoren.....</b>	<b>98</b>
<b>Tabelle 45: Durch PET/CT nachgewiesene iodnegative lokoregionäre Tumormanifestationen und ihre klinische Konsequenz.....</b>	<b>101</b>
<b>Tabelle 46: Tumorfreiheit und Überleben nach einer Operation mit kurativer Intention.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabelle 47: Übersicht Anteil potentiell kurativer Operationen aufgrund der PET/CT bei Rezidivverdacht.....</b>	<b>105</b>

<b>Tabelle 48: : Tumorfreies 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabelle 49: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS....</b>	<b>107</b>
<b>Tabelle 50: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS bei der Darstellung von Lymphknotenmetastasen .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabelle 51: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS bei der Darstellung von Lungenmetastasen.....</b>	<b>108</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Untersuchungsmethoden an der Darstellung gesicherter Tumorkläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation .	42
Abbildung 2: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode .....	43
Abbildung 3: Onkologischer Status 1 Jahr nach initialer PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der erfolgten weiteren Therapie (n=41) .....	46
Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....	46
Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....	48
Abbildung 6: Logarithmierter Boxplot für die hTg-Werte bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit.....	50
Abbildung 7: Logarithmierter Boxplot für die hTg-Werte in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT .....	52
Abbildung 8: ROC-Analyse für Sensitivität und Spezifität der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration .....	53
Abbildung 9: Vergleich Sensitivität und Positivrate .....	54
Abbildung 10: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden an der Darstellung gesicherter Tumorkläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation.....	60
Abbildung 11: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode.....	60
Abbildung 12: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der erfolgten weiteren Therapie (n=16).....	62
Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....	63
Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie .....	65

Abbildung 15: Boxplot für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit.....	68
Abbildung 16: Boxplot für die hTg-Werte in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT .....	69
Abbildung 17: Anteil der Untersuchungsmethoden an der Darstellung validierter Tumorkläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation ...	75
Abbildung 18: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode.....	75
Abbildung 19: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie.....	77
Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie.....	77
Abbildung 21: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie .....	79
Abbildung 22: Boxplot für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom validierten PET/CT-Befund.....	82
Abbildung 23: Vergleich Sensitivität und Positivrate .....	83
Abbildung 24: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei gesicherten Tumorkläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation .....	88
Abbildung 25: Anzahl der falsch negativen Befunde der verschiedenen Untersuchungsmethoden .....	89
Abbildung 26: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie.....	90
Abbildung 27: Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei V.a. Tumorkläsion.....	91
Abbildung 28: Boxplot für die hTg-Verdopplungszeit (d) bei Patienten mit stabilem Verlauf (SD) bzw. Tumorkläsion (PK).....	93

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>ATC</b>	<b>Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom</b>
<b>CEA</b>	<b>Carcinoembryonales Antigen</b>
<b>CR</b>	<b>Complete Remission ( = Vollremission)</b>
<b>CT</b>	<b>Computer-Tomographie</b>
<b>DTC</b>	<b>differentiated thyroid carcinoma ( = differenziertes Schilddrüsenkarzinom)</b>
<b>FTC</b>	<b>Follikuläres Schilddrüsenkarzinom</b>
<b>FN</b>	<b>Falsch negativ</b>
<b>FP</b>	<b>Falsch positiv</b>
<b>hTg</b>	<b>humanes Thyreoglobulin</b>
<b>MBq</b>	<b>Megabecquerel</b>
<b>MHz</b>	<b>Megahertz</b>
<b>MRT</b>	<b>Magnet-Resonanz-Tomographie</b>
<b>MTC</b>	<b>Medulläres Schilddrüsenkarzinom</b>
<b>MT</b>	<b>Manifestes Tumorresiduum</b>
<b>NNT</b>	<b>Number needed to treat</b>
<b>OT</b>	<b>Okkultes Tumorresiduum</b>
<b>PET</b>	<b>Positronen-Emissions-Tomographie</b>
<b>PTC</b>	<b>Papilläres Schilddrüsenkarzinom</b>
<b>PDTC</b>	<b>poorly differentiated thyroid cancer (=Wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom)</b>

<b>RIS</b>	<b>Radioiodscan</b>
<b>RN</b>	<b>Richtig negativ</b>
<b>RP</b>	<b>Richtig positiv</b>
<b>TAK</b>	<b>Thyreoglobulin-Antikörper</b>
<b>TSH</b>	<b>Thyreidea-stimulierendes-Hormon</b>
<b>T3</b>	<b>Triiodthyronin</b>
<b>T4</b>	<b>Tetraiodthyroxin</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

Schilddrüsenkarzinome nehmen aufgrund ihrer hohen Differenzierung und guten Prognose, insbesondere dem langen Überleben der Patienten auch bei fortgeschrittener Metastasierung eine Sonderstellung unter den soliden malignen Tumoren ein.

Sie treten in Deutschland mit einer Inzidenz von 3/100.000/Jahr auf. Dies bedeutet etwa 2400 Neuerkrankungen pro Jahr. Dem steht eine geringe Mortalität von 0,5/100.000/Jahr gegenüber, also rund 400 durch Schilddrüsenkarzinome verursachte Todesfälle pro Jahr. [1]

Als pathogenetisch bedeutsam werden genetische Ursachen angesehen. Dies ist für das familiäre medulläre und das seltene familiäre papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinom gesichert.

Strahlenexposition, sowohl intern als auch extern, insbesondere vor dem 5. Lebensjahr wird als wichtigster externer Risikofaktor angesehen.

Zudem gelten ein Zustand nach Thyreoiditis bzw. erfolgte Chemotherapien bei vorbestehenden Karzinomen als weitere Risikofaktoren [2], eventuell auch Iod- und Selenmangel.

Die von den Thyreozyten ausgehenden papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome werden auch als *differenzierte Schilddrüsenkarzinome* (DTC) bezeichnet.

Die medullären Schilddrüsenkarzinome gehen von den Calcitonin bildenden C-Zellen aus, während die undifferenzierten anaplastischen Schilddrüsenkarzinome keinem Zelltyp mehr zuzuordnen sind. Zudem wird als weiterer Typ das wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinom unterschieden, welches als Zwischenstufe zwischen den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – aus denen sie sich meistens entwickelt haben – und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen angesehen wird.

Die häufigsten Schilddrüsenkarzinome sind mit 50-80% die papillären, danach mit 20-40% die follikulären Karzinome. Ein nur geringer Anteil entfällt mit 4-10% auf die medullären, mit 4-7% auf die wenig differenzierten und mit rund 2% auf die anaplastischen Karzinome [1], wobei regionale Schwankungen in der Inzidenz und Verteilung der histologischen Subtypen bekannt sind. So beträgt die Inzidenz des DTC in den USA abhängig von ethnischer Zugehörigkeit und Region zwischen 150 Neuerkrankungen/Mio./Jahr (Hawaii) und 30 Neuerkrankungen/Mio./Jahr (New York) während in Deutschland die Inzidenz nur zwischen 24 Neuerkrankungen/Mio./Jahr (Unterfranken) und 27 Neuerkrankungen/Mio./Jahr (Saarland) schwankt.

Papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC) können multifokal in beiden Schilddrüsenlappen vorkommen und metastasieren häufig lymphogen in die benachbarten Lymphknoten. Bei einem Einbruch in die Blutbahn können sie jedoch auch hämatogen, vor allem in Lunge oder Knochen, streuen.

Aufgrund ihrer geringen Mitoserate und meist nur lymphogenen Metastasierung liegt das 10-Jahresüberleben bei papillären Schilddrüsenkarzinomen bei über 90%. [1]

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC) variieren in ihrer Histologie von ungeordneter Zellvermehrung bis zur Ausbildung hochdifferenzierter, funktionaler Follikel. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom wächst meist unifokal, metastasiert jedoch überwiegend hämatogen. Das 10-Jahresüberleben beträgt rund 70%. [1]

Die follikulären Schilddrüsenkarzinome werden in 2 Untergruppen unterteilt: Die minimal invasiven FTC, welche etwa zwei Drittel der follikulären Schilddrüsenkarzinome ausmachen, sowie die breit invasiven FTC, welche das restliche Drittel umfassen. Die minimal invasiven FTC haben aufgrund ihrer geringeren Metastasierungsrate (10% gegenüber 33%) eine deutlich bessere Prognose als breit invasive FTC. [3]



Eine Unterscheidung der beiden Subtypen ist jedoch nur mittels aufwändiger histologischer Untersuchungen möglich und wird erst seit kurzer Zeit regelmäßig vorgenommen. [3-6]

Von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung ist die Fähigkeit der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, Iod aufzunehmen und Thyreoglobulin zu produzieren. Dies ermöglicht zum einen die gezielte Therapie mittels Radioiod und zum anderen nach kompletter Thyreoidektomie den Nachweis persistierender Tumorzellen mittels Kontrolle des hTg-Spiegels.

Das onkozytäre Karzinom stellt eine Sonderform der differenzierten Schilddrüsenkarzinome dar, da es zwar Thyreoglobulin produziert, jedoch keine Fähigkeit zur Iodaufnahme besitzt. Es kommt sowohl in papillären als auch in follikulären Karzinomen vor, so dass diese Tumoren trotz onkozytärer Differenzierung z.T. noch die Fähigkeit zur Iodaufnahme besitzen können.

Die Klassifizierung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome erfolgt nach dem TNM-Schema, welches die Tumorgroße, -ausbreitung (T) und das Vorliegen von Lymphknoten- (N) und Fernmetastasen (M) erfasst (Tabelle 1).

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome (modifiziert nach Wittekind [7] )**

<b>Tumorgröße und -ausbreitung</b>	
T1	<2cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤1cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	>1-2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	>2-4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	>4 cm oder minimale Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
T4a	Ausbreitung in Subcutis, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. recurrens
T4b	Prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder A. carotis
<b>Lymphknotenmetastasen</b>	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenbefall zentral (Level VI)
N1b	Lymphknotenbefall unilateral, bilateral oder kontralateral zervikal oder retropharyngeal oder mediastinal
<b>Fernmetastasen</b>	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

## **1.2 Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

In der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik werden laborchemische und bildgebende Verfahren eingesetzt, um einen möglichst exakten und umfassenden Überblick über das Tumorgeschehen zu gewinnen. Es ist jedoch wichtig, die einzelnen Untersuchungen nicht isoliert voneinander zu betrachten. Nur in der Zusammenschau aller Daten kann ein kompletter Status des Tumorgeschehens erhoben und eine optimale Behandlungsplanung erreicht werden.

### 1.2.1 Laborchemische Methoden

Die wichtigsten Funktionsparameter der Schilddrüse stellen TSH, T3 und T4 dar. Da sie jedoch nur einen allgemeinen Überblick über die funktionelle Aktivität der Schilddrüse bieten, lassen sie sich bei der Tumorsuche nur orientierend einsetzen, um eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse auszuschließen.

Nach Thyreoidektomie sollte L-Thyroxin substituiert werden, um die TSH-Inkretion zu supprimieren. In dieser Situation ist hTg ein ebenso sensitiver wie auch spezifischer Tumormarker. Als ausschließlich in der Schilddrüse produziertes Vorläuferprotein von T3 und T4 ist sein Nachweis ein Hinweis auf verbliebenes funktionsfähiges Schilddrüsengewebe bzw., falls dieses sicher beseitigt wurde, ein Indiz für verbliebenes Tumorgewebe. Der Nachweis von hTg belegt zwar zuverlässig das Vorhandensein von hTg-produzierenden Zellen, gibt jedoch keine Auskunft über ihre Lokalisation und Dignität.

Zur Bestimmung von hTg stehen verschiedene in-vitro Tests zur Verfügung, bei denen jeweils gegen hTg gerichtete Antikörper eingesetzt werden. Gelegentlich kommt es jedoch bei den Patienten zur Bildung von Autoantikörpern gegen das eigene hTg, durch die die Testergebnisse stark beeinträchtigt werden können. Zum Ausschluss von antikörperbedingten Interferenzen wird der sogenannte Wiederfindungs-Test eingesetzt, bei dem eine Serumprobe mit einer Wiederfindungslösung (enthält eine definierte Menge hTg) vermischt wird und deren Ergebnis mit dem der Originalprobe in Verhältnis gesetzt wird (Soll: hTg-Gehalt der Serumprobe + zugeführte hTg-Menge). Liegt die Wiederfindung der zugeführten hTg-Menge zwischen 80-120%, so ist eine relevante Interferenz patientenspezifischer Antikörper unwahrscheinlich, wenn auch nicht ausgeschlossen. Ergänzend besteht die Möglichkeit, das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen hTg (TAK) direkt zu prüfen.

Eine weitere Ursache falsch negativer Ergebnisse der hTg-Bestimmung stellt die Entdifferenzierung des Tumors dar, wodurch er seine Fähigkeit zur Bildung von hTg verlieren kann.

Zur Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms (C-Zell-Karzinom) werden Calcitonin und CEA als Tumormarker eingesetzt [2].

## **1.2.2 Bildgebende Verfahren**

### **Sonographie**

Als kostengünstige und weit verbreitete Technik ist die hochauflösende Sonographie mit einer Frequenz von 7,5 oder 10 MHz das wichtigste bildgebende Verfahren zur Beurteilung von Schilddrüsenknoten, zur Ausbreitungsdiagnostik und zur Rezidivsuche bei vorbehandeltem Karzinom. Die meisten Tumoren der Schilddrüse wie auch ihre Lymphknotenmetasen stellen sich im Ultraschall als echoarm dar, oft mit einer unregelmäßigen Begrenzung [2]. Jedoch kann die Sonographie keine zuverlässigen Aussagen über die Dignität der morphologisch auffälligen Veränderungen treffen [2]. Des Weiteren sind die Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik stark untersucherabhängig, so dass einem ungeübten Untersucher tumorverdächtige Strukturen entgehen können.

### **Radioiod-Ganzkörperzintigraphie**

Zum szintigraphischen Nachweis von Rezidiven oder Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kann nach Thyreoidektomie  $^{131}\text{I}$ -Natriumiodid) bzw.  $^{123}\text{I}$ -Iod ( $^{123}\text{I}$ ), seit kurzem auch  $^{124}\text{I}$  für die PET bzw. PET/CT verwendet werden. [8]

### **Konventionelle Röntgendiagnostik: Röntgen-Thorax**

Mit Hilfe planarer Röntgenaufnahmen des Thorax können vor allem metastasenverdächtige Lungenherde und Knochenbefunde nachgewiesen werden. Die Vorteile der planaren Röntgenuntersuchung des Thorax liegen in ihrer schnellen und einfachen Durchführbarkeit und geringen Strahlenbelastung. Jedoch ist die Beurteilung der dargestellten Veränderungen untersucherabhängig und durch die Überlagerung der Befunde infolge der nicht tomographischen Darstellung erschwert. Die routinemäßige Anwendung in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird daher heute nicht mehr empfohlen.

### **Computertomographie**

Durch ihre zunehmende Verbreitung und technische Verbesserungen nimmt die CT eine bedeutende Rolle in der Tumordiagnostik ein. Ihre Vorteile liegen in der

Erzeugung von Schnittbildern, welche es ermöglichen, exakte Volumina und die anatomische Lokalisation solider Tumoren im gesamten Körper darzustellen und dabei auch sehr kleine Tumorerläsionen (Lungenmetastasen  $\leq 5$  mm) zu erfassen.

Ihre Anwendung bei der Diagnostik differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist jedoch eingeschränkt, da sie auf die Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel angewiesen ist, die eine spätere Radioioddiagnostik oder -therapie behindern oder vorübergehend unmöglich machen.

### **Magnetresonanztomographie**

Eine weitere Methode der Schnittbildgebung stellt die MRT dar. Sie ermöglicht einen hervorragenden Weichteilkontrast und verwendet iodfreie Kontrastmittel. Allerdings ist ihre Verfügbarkeit noch begrenzt, überdies stehen hohe Kosten sowie der erforderliche Zeitaufwand ihrer breiten Anwendung entgegen.

### **$^{18}\text{F}$ - Fluorodeoxyglucose – Positronenemissionstomographie**

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) handelt es sich um eine Fortentwicklung der Szintigraphie. Bei PET-Untersuchungen wird dem Patienten ein mit einem Positronen-Emitter markiertes Radiopharmakon intravenös verabreicht. Stößt ein Positron mit einem Elektron im Gewebe zusammen, emittieren sie 2 Photonen einer Energie von 511 keV in exakt entgegengesetzter Richtung (Vernichtungsstrahlung), die von kreisförmig um den Patienten angeordneten Detektoren registriert werden. Aus dem zeitlichen Abstand des Eintreffens der beiden Photonen an beiden Detektoren lässt sich der Ort ihrer Entstehung berechnen.

Je mehr Kollisionen an einem Punkt entstehen, umso höher muss die Konzentration des Radiopharmakons an diesem Ort sein. Aus den so gewonnenen Informationen lassen sich Schnittbilder der Verteilung des Radiopharmakons im Körper erstellen. Am häufigsten findet bei der PET die  $^{18}\text{F}$  markierte Fluorodeoxyglucose (FDG) Verwendung. Sie verteilt sich gemäß dem regionalen Glukosestoffwechsel im Gewebe: Da Tumoren aufgrund ihrer erhöhten Mitoserate mehr Glukose benötigen als die meisten gesunden Körpergewebe (Ausnahme:

Gehirn), hat sich die PET mit FDG für die meisten Tumoren als sensitives Nachweisverfahren bewährt. Dies gilt auch für die meisten Schilddrüsenkarzinome, wobei auch entdifferenzierte Schilddrüsentumoren, die kein Iod speichern, mit der PET nachgewiesen werden können.

Die Nachteile der PET bestehen in ihren hohen Kosten und der langen Dauer der Untersuchung. Des Weiteren ist aufgrund der eingeschränkten Auflösung und fehlenden morphologischen Information nur eine grobe Lokalisation der Befunde möglich. So kann zum Beispiel keine Aussage über eine Tumordinfiltration von Nachbarorganen getroffen werden.

### **PET/CT**

Um die beschriebenen Probleme der PET-Bildgebung zu überwinden, versuchte man, die PET- und CT-Bildgebung miteinander zu kombinieren. Dies erfolgte zunächst Software-basiert, später durch Entwicklung dedizierter Untersuchungsgeräte, die einen Positronen-Emissions-Tomographen und einen Computer-Tomographen verbinden. Dadurch gelingt es, die hoch aufgelöste anatomische Information des CT mit der Stoffwechsellinformation der PET zu kombinieren und gegebenenfalls die Anwendung iodhaltiger CT-Kontrastmittel bei Schilddrüsenpatienten zu vermeiden. Ein Problem stellt jedoch die vergleichsweise lange Messzeit der PET dar, die zu Patientenbewegungen während der Messung führen kann. Dies erschwert eine exakte Fusion der Datensätze und kann sich in einem sogenannten Misalignment (= fehlerhafte Co-Registrierung) bemerkbar machen.

Die PET/CT hat inzwischen bei der Diagnose und Therapiekontrolle vieler solider Tumoren einen hohen Stellenwert erreicht, so etwa bei malignen Lymphomen [5], nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, kolorektalen Karzinomen oder malignen Melanomen [9].

Ende 2004 wurde ein PET/CT auch am Universitätsklinikum Tübingen installiert, das unter anderem zum Staging und zur Rezidivdiagnostik differenzierter Schilddrüsenkarzinome eingesetzt wird.

### **1.3 Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome**

#### **1.3.1 Therapie bei Erstdiagnose**

Auch heute noch gelten „Stahl und Strahl“, also Operation und Strahlentherapie als effektivste Therapieoptionen bei Tumorerkrankungen. Auch die Behandlung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome stellt keine Ausnahme dar.

In der Regel erfolgt sowohl bei papillären als auch bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen eine Thyreoidektomie um die vollständige Entfernung des Primärtumors zu gewährleisten und günstige Voraussetzungen für eine spätere Radioiodtherapie zu schaffen. In der aktuellen chirurgischen Leitlinie wird bei fehlendem prä- oder intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen eine prophylaktische Entfernung des zervikozentralen Lymphknotenkompartiments nicht mehr empfohlen. [9]

Sollte sich jedoch der Verdacht oder Nachweis auf zervikolaterale Lymphknotenmetastasen ergeben, sollte sicherheitshalber die Entfernung des zervikolateralen Lymphknotenkompartiments erfolgen [9]. Wie alle Operationen im Halsbereich besitzt auch die Thyreoidektomie neben den üblichen Risiken operativer Verfahren wie Infektion und Blutverlust die Gefahr, den Nervus laryngeus recurrens zu verletzen, was zu permanenter Heiserkeit führen kann.

Drei bis vier Wochen nach der Thyreoidektomie schließt sich in den meisten Fällen eine ablativ Radioiodtherapie mit  $^{131}\text{I}$  als Natriumiodid an. Ziel der Radioiodtherapie ist es, die letzten verbliebenen Schilddrüsenreste sowie eventuell vorhandene Metastasen zu zerstören. Als nicht erforderlich wird die Radioiodbehandlung bei papillären Mikrokarzinomen (pT1a) und minimal invasiven follikulären Karzinomen ohne Nachweis einer Angioinvasion angesehen, da bei diesen Tumorentitäten die Rezidivwahrscheinlichkeit extrem niedrig ist.

Das Prinzip der Therapie beruht analog zur Szintigraphie auf der Fähigkeit von Schilddrüsengewebe zur selektiven Iodaufnahme, die in unterschiedlicher Ausprägung auch bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vorliegt. Verwendet wird das  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlung emittierende Isotop  $^{131}\text{I}$ . Die zur Therapie erforderliche Radioaktivitätsmenge (in der Regel zwischen 1850 und 7400 MBq) wird vor einer ablativen Therapie individuell durch den sogenannten Radioiodtest ermittelt, im Falle einer Tumorthherapie durch individuelle Anpassung einer fixen Aktivitätsmenge (z.B. abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion) festgelegt.

Durch die vollständige Ausschaltung aller verbliebenen Thyreozyten erwächst auch die Möglichkeit, den hTg-Serumspiegel als Tumormarker zu verwenden.

[2]

Nach der Radioiodtherapie können unter Ausnutzung der noch im Körper befindlichen Restradioaktivität szintigraphische Aufnahmen hoher Qualität erzeugt werden, um ggf. noch vorhandene Tumorherde nachzuweisen.

Nebenwirkungen der Radioiodtherapie sind lokale Entzündungsreaktionen in den der Strahlung ausgesetzten Geweben. Diese betreffen nahezu ausschließlich die Schilddrüsenloge als Strahlenthyreoiditis, die mit Halsschmerzen und Heiserkeit einhergeht. Die Entzündung spricht jedoch gut auf entzündungshemmende Medikamente an und klingt meist im Laufe weniger Tage bis Wochen vollständig ab.

Eine geplante Radioiodtherapie stellt eine Kontraindikation zur Verabreichung iodhaltiger Medikamente dar, da eine Iodsättigung der Zielzellen die Effektivität der Therapie stark beeinträchtigen würde. Zudem wird empfohlen, die Radioiodtherapie unter maximaler TSH-Stimulation durchzuführen, da die Iodaufnahme im Schilddrüsengewebe wie auch in den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen TSH-abhängig erfolgt. [8]

In inoperablen Fällen (z.B. bei dem zum Zeitpunkt der Diagnose meist weit fortgeschrittenen und rasch progredienten entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinom) wird als palliative Maßnahme eine perkutane Radiation der Schilddrüsenregion mit bis zu 50 Gy angewandt. Sie zeigt jedoch im Vergleich zu den ein-



gangs erwähnten Therapieoptionen höhere Rezidivraten des Tumors und stellt im Falle eines noch differenzierten Karzinoms bei Durchführbarkeit von Thyreoidektomie und Radioiodtherapie keine therapeutische Alternative dar. [10]

### **1.3.2 Therapie bei Tumorpersistenz oder Tumorrezidiv**

Bei Nachweis einer singulären, lokoregionären Metastase oder eines Lokalrezidivs ist die chirurgische Resektion – abhängig von der Ausdehnung mit oder ohne Kompartmentresektion – die Therapie der Wahl. [9] Bei singulären, resezierbaren Fernmetastasen in Haut, Knochen, Leber und Lunge ist ebenfalls die Operation die empfohlene Therapie. [8]

Abhängig von der Iodaufnahme und Ausbreitung des Rezidivs können unterstützend eine oder mehrere Radioiodtherapien zur Ausschaltung möglicher iod-speichernder Mikrometastasen oder Gewebereste erfolgen.

Des Weiteren stellen operativ nicht oder nur schwer zugängliche iodpositive Lokalrezidive oder Fernmetastasen eine Indikation zur Radioiodtherapie dar.

Bei inoperablen und iodnegativen Läsionen (z.B. die Statik gefährdende Knochenmetastasen) ist als palliative Therapie eine perkutane Radiatio möglich.

Weiterhin besteht seit wenigen Jahren bei inoperablen, iodnegativen bzw. iodrefraktären Schilddrüsenkarzinomen eine palliative Therapieoption mittels Tyrosinkinasehemmern (Lenvatinib, Sorafenib und Vandetanib) zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. [11]

Sowohl bei Erstdiagnose als auch bei Rezidiv eines DTC ist die vollständige Tumorfreiheit das Therapieziel. Falls dies nicht erreicht werden kann, wird ein möglichst langes progressionsfreies Überleben mit geringstmöglichen Komplikationen angestrebt. Zur Entscheidung über die bestmögliche Therapieoption ist eine umfassende und präzise Darstellung des Tumorgeschehens notwendig.

## 1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob die PET/CT mit  $^{18}\text{F}$  Fluordeoxyglucose in der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik differenzierter Schilddrüsenkarzinome therapeutisch relevante Ergebnisse liefert. Hierzu sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie oft lassen sich mit der FDG-PET/CT kurable Befunde erheben?
- Welches Ergebnis kann durch die nachfolgende Behandlung erzielt werden, insbesondere bezüglich Tumorfreiheit und Langzeitüberleben?
- Wie oft kann eine Vollremission erreicht werden?

Zudem sollten folgende weitere Fragestellungen untersucht werden:

- Welchen Anteil hat die isolierte PET- bzw. CT-Information am Gesamtbefund der PET/CT? Lassen sich klinische Szenarien identifizieren, bei denen eine alleinige CT ausreichend ist?
- Welchen Einfluss hat die hTg-Konzentration zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung auf deren Ergebnisse? Lässt sich ein hTg-Grenzwert definieren, ab dem mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem positiven Befund (= Tumornachweis) gerechnet werden kann und damit die Zahl von PET/CT-Untersuchungen ohne therapeutisch verwertbares Ergebnis reduziert werden kann?

## 2 Patientengut und Methodik

### 2.1 Patientengut

Von den PET/CT-Untersuchungen mit FDG, die im Zeitraum zwischen dem 01.08.2004 und dem 31.12.2007 im interdisziplinären PET/CT-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen erfolgt waren, wurden zur retrospektiven Auswertung diejenigen ausgewählt, bei denen Patienten mit histologisch gesichertem DTC im Rahmen der erweiterten Ausbreitungsdiagnostik nach Thyreoidektomie oder im Rahmen der Rezidivdiagnostik untersucht worden waren. Der gewählte Zeitraum ergab sich zum einem aus dem Zeitpunkt der Installation des für die Untersuchungen verwendeten PET/CT – Scanners (siehe Methodik) und zum anderen aus dem angestrebten Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 60 Monaten nach Durchführung der PET/CT (geplantes Ende der Nachbeobachtung: 12/2012). Die Untersuchungen wurden gemäß ihrer Fragestellung in vier Gruppen unterteilt, die den vier wichtigsten klinischen Indikationen zur Durchführung einer PET/CT bei DTC entsprachen.

Um eine aussagekräftige Bewertung der PET/CT-Befunde zu ermöglichen, wurden nur solche Untersuchungen in die Auswertung einbezogen, bei denen vollständige Informationen über den weiteren klinischen Verlauf, Laborwerte und Behandlungsmaßnahmen für mindestens 12 Monate nach Durchführung der PET/CT zur Verfügung standen. Für die ergänzende Langzeitbeobachtung wurde ein Zeitraum von 60 Monaten angestrebt, der aber vielfach durch Incompliance, Wegzug oder Versterben der Patienten nicht erreicht wurde und daher nicht als Ausschlusskriterium Verwendung fand. Wurde eine PET/CT außerhalb der vier festgelegten Indikationsgruppen durchgeführt, wurde sie nicht in die Auswertung einbezogen. Hieraus ergaben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Histologisch gesichertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom

- Zustand nach Thyreoidektomie
- Durchführung einer <sup>18</sup>FDG-PET/CT innerhalb des Zeitraums vom 01.08.2004 bis zum 31.12.2007
- Durchführung der PET/CT mit jeweils demselben Untersuchungsgerät und –protokoll
- Dokumentierter Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten nach Durchführung der PET/CT
- Indikation zur PET/CT aufgrund einer der folgenden klinischen Konstellationen:
  - Erweitertes postoperatives Staging bis 90 Tage nach der 1. postoperativen RIT bei Hochrisikopatienten zum Ausschluss bisher unentdeckter iodnegativer Tumormetastasen. Als Hochrisikopatienten wurden Patienten mit einem Tumorstadium von pT3 oder pT4 und/oder dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen angesehen, sowie Patienten mit einer hTg-Konzentration von >100 ng/ml unter stimuliertem TSH.
  - Durchführung nach der 2. oder 3. RIT bei Verdacht auf Tumorpersistenz aufgrund eines weiterhin erhöhten oder ansteigenden hTg-Spiegels.
  - Durchführung bei Verdacht auf Tumorrezidiv nach dokumentierter Vollremission aufgrund eines hTg-Anstiegs, eines suspekten Sonographiebefunds oder suspekter klinischer Symptome. Als dokumentierte Vollremission galt ein fehlender Tumornachweis über mindestens ein Jahr.
  - Durchführung bei Verdacht auf Tumorprogression bei hTg-Anstieg oder klinischer Verschlechterung und zuvor stabilem Krankheitsverlauf.

Ausschlusskriterien:

- Fehlende oder unvollständige Untersuchungsbefunde.
- Durchführung der PET/CT außerhalb der oben genannten Indikationsstellungen.

Nach Anwendung dieser Kriterien konnten insgesamt 99 PET/CT-Untersuchungen bei 75 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Ausgeschlossen wurden 37 Untersuchungen von 19 Patienten, unter ihnen 9 Patienten mit 18 Untersuchungen wegen fehlender oder unvollständiger Untersuchungsbefunde und 10 Patienten mit 19 Untersuchungen aufgrund der Durchführung der PET/CT außerhalb der oben genannten Indikationen.

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung 57,5 (Median: 64) Jahre (w: 58,7 Jahre; m: 56 Jahre), wobei der jüngste Patient 13 Jahre und der älteste Patient 87 Jahre alt war, unter ihnen waren 40 weiblichen und 35 männlichen Geschlechts.

Auf die oben genannten Indikations-Gruppen entfielen:

Erweitertes postoperatives Staging:

- Staging von Hochrisikopatienten bei 1. RIT: 41 Patienten mit 41 Untersuchungen.
- Staging bei V.a. Tumorpersistenz nach 2. bzw. 3. RIT: 12 Patienten mit 16 Untersuchungen.

Rezidivverdacht oder Verdacht auf Tumorprogression:

- Rezidivverdacht: 19 Patienten mit 22 Untersuchungen
- Tumorprogression: 13 Patienten mit 20 Untersuchungen

In den nachfolgenden Tabellen (2 bis 5) sind, aufgeteilt gemäß der o.g. Gruppen, alle in die Auswertung eingeschlossenen Patienten aufgeführt. Da einzelne Patienten mehrfach untersucht worden sind, können sie in mehreren Gruppen enthalten sein:

**Tabelle 2: : Patientenkollektiv zum erweiterten postoperativen Staging bei 1. RIT**

<b>Pat. -Nr.</b>	<b>M/ W</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstand RIT</b>	<b>Tumor- histologie</b>	<b>TNM</b>	<b>hTg</b>	<b>TSH</b>
1	W	76	+ 8	FTC	pT3pN0M0	174	50,6
2	W	58	+ 6	PTC	pT1pN1M0	7,97	55,2
3	M	64	0	gering diff.	pT4apN0Mx	83,4	26,6
4	M	46	+ 4	PTC	pT1pN1aMx	0,6	51,1
5	W	29	+ 3	PTC	pT3pN1Mx	5,5	25
6	M	87	0	FTC	pT3pN1M1	167	15,9
7	M	35	0	PTC	pT3pN1Mx	5,8	49,6
8	M	60	+ 3	FTC	pT3pN0pM1	2460	43
9	W	67	0	FTC onk	pT2pN1M0	169	75
10	M	74	+ 13	FTC + gering diff.	pT3pN1M1	3090	11,3
11	M	67	0	PTC	pT2bpN1M0	57	47
12	W	72	+ 10	PTC	pT2pN1Mx	123	75
13	W	57	+ 4	PTC	pT4bpN0Mx	0,3	71
14	M	14	+ 2	PTC	pT3pN1bMx	0,3	74
15	M	69	0	PTC	pT3pN0M0	1704	28,4
16	W	50	+ 4	PTC	pT3bpN1bM x	2,6	44,5
17	M	67	+ 3	FTC	pT4aNxMx	46,2	69,6
18	W	28	0	PTC	pT3pN1bMx	139	65,3
19	M	25	0	PTC	pT2pN1b	6,5	75
20	W	82	+ 4	FTC	pT3NxM1?	1633	15,3
21	M	14	0	PTC	pT2pN1Mx	318	75
22	M	41	+ 3	PTC	pT2pN0Mx	106,5	75
23	W	33	+ 8	PTC	pT4apN1aM 0	13,3	31,6
24	W	59	+ 3	PTC	pT3pN1M0	28,2	51,2
25	M	26	+ 3	PTC	pT3pN1Mx	1,9	70,1

Pat. -Nr.	M/ W	Alter	Abstand RIT	Tumor- histologie	TNM	hTg	TSH
26	W	67	- 65	FTC	pT3pN1aMx	458	0,3
27	W	35	+ 7	FTC	pT2pN1bM0	13,09	58,8
28	M	49	+ 10	PTC	pTxpNxM1	35,3	43,8
29	W	40	- 1	PTC	pT1pN1Mx	0,3	65
30	W	21	0	PTC	pT1pN1M0	1,6	114
31	W	13	+ 3	PTC + FTC- Anteil	pT2pN1aMx	25,04	56,7
32	W	69	0	FTC	TxNxM1	21272	2,21
33	M	30	0	PTC	pT3pN1aMx	34,98	50,8
34	W	67	+ 4	FTC	pT4apN0M0	12,5	8,8
35	W	73	0	PTC	pT3pN0M0	97,3	61,5
36	W	37	0	PTC	pT2pN1aM0	29,8	71,3
37	M	59	+ 3	PTC + FTC- Anteil	pT1pN1aMx	39,95	43,4
38	W	61	+ 5	anaplastisch	pT4N0M0	136	58,2
39	W	85	+ 4	FTC	TxNxM1	73	<0,1
40	M	39	+ 93	PTC	T3N1M0	<0,3	4,52
41	M	22	0	PTC	T3N1M0	<0,3	0,4

**Tabelle 3: Patientenkollektiv zum erweiterten Staging bei hTg-Persistenz oder Anstieg nach 2. oder 3. RIT**

<b>Pat.-Nr.</b>	<b>M/W</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstand RIT</b>	<b>Tumor-histologie</b>	<b>TNM</b>	<b>hTg</b>	<b>TSH</b>
<b>9</b>	W	68	+ 96	FTC onk	pT2pN1M0	22,91	60,4
<b>11</b>	M	67	+ 98	PTC	pT2bpN1M0	57	47
<b>18</b>	W	28	+ 9	PTC	pT3pN1bMx	139	65,3
	W	28	+ 96	PTC	pT3pN1bMx	5,7	52,6
<b>19</b>	M	25	+ 24	PTC	pT3bpN1bMx	0,44	0,1
<b>21</b>	M	14	0	PTC	pT2mpN1Mx	318	75
	M	15	+ 10	PTC	pT2mpN1Mx	15,6	14,7
<b>42</b>	W	71	0	FTC	pT4apN0Mx	90	40
<b>43</b>	M	82	+ 7	PTC	pT3NxMx	57,1	1,6
<b>44</b>	W	54	+ 3	PTC	pT2pN0M0	1179	24,2
	W	55	+ 309	PTC	pT2pN0M0	51,7	<0,1
<b>45</b>	W	68	+ 105	PTC onk	pT2pN0M0	2,1	64
<b>46</b>	W	69	+ 207	PTC	pT4pN0M0	1,56	31,3
	W	69	+ 417	PTC	pT4pN0M0	0,7	<0,1
<b>47</b>	M	53	0	PTC	pT1bNxMx	14,9	<0,1
<b>48</b>	M	77	+ 5	FTC onk	pT3pN1M1	1,6	<0,1



**Tabelle 4: Patientenkollektiv bei Rezidivverdacht**

<b>Pat. -Nr.</b>	<b>M/ W</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstand RIT</b>	<b>Tumor- histologie</b>	<b>TNM</b>	<b>hTg</b>	<b>TSH</b>
17	M	68	+ 263	FTC	pT4aNxMx	0,3	72,6
36	W	38	+ 249	PTC	pT2pN1aM0	2,4	75
46	W	71	+ 951	PTC	pT4pN0M0	<0,3	<0,1
	W	71	+ 1134	PTC	pT4pN0M0	<0,3	<0,1
49	M	79	+ 2371	FTC onk	pT2pN1M0	0,33	<0,1
50	W	58	+ 2564	PTC	pT4NxM0	1,1	<0,1
51	M	63	+ 3044	PTC	pT4N0M0	2,48	<0,1
52	M	58	+ 2520	PTC	pT4N0M0	< 0,3	<0,1
53	W	64	+ 2157	FTC onk	pT2pN1M0	1,2	<0,1
	W	65	+ 2626	FTC onk	pT2pN1M0	1,14	<0,1
54	W	52	+ 8	FTC	pT2pN0M0	1,72	<0,1
55	W	77	+ 1119	PTC	pT3pN1M0	1,1	0,12
56	M	67	+ 6436	FTC onk	pT4pN1M0	3,37	-
	M	68	+ 416	FTC onk	pT4pN1M0	3,78	<0,1
57	M	81	+ 4	PTC	pT4N0Mx	0,38	<0,1
58	W	75	+ 1181	PTC	pT4pN1aMx	4	75
59	W	66	+ 734	PTC	pT4pN1M0	0,9	<0,1
60	W	51	+ 1437	PTC	pT1pN1M1	<0,3	<0,1
61	W	75	+ 2665	PTC	pT4pN1M0	0,6	0,1
62	M	44	+ 3353	FTC	pT3N0M0	<0,3	<0,1
63	W	53	+ 1305	PTC	pT1N0M0	<0,3	<0,1
64	M	63	0	PTC	pT1pN1Mx	<0,3	<0,1

**Tabelle 5:Patientenkollektiv mit V.a. Tumorprogression**

<b>Pat.-Nr.</b>	<b>M/W</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstand RIT</b>	<b>Tumor-histologie</b>	<b>TNM</b>	<b>hTg</b>	<b>TSH</b>
<b>35</b>	W	73	0	PTC	pT3pN0M0	97,3	61,5
<b>59</b>	W	67	+ 1142	PTC	pT4pN1M0	3,1	<0,1
<b>65</b>	M	70	+ 153	FTC	pT2pN0M1	168,7	30,2
<b>66</b>	W	74	+ 3	PTC	pT4pN0M0	9,1	69,8
	W	77	+ 1086	PTC	pT4pN0M0	4,59	<0,1
<b>67</b>	M	54	+ 245	FTC	pT3pN1M1	22,7	<0,1
<b>68</b>	M	75	+ 2931	PTC	pT2pN0M1	57,8	<0,1
	M	73	+ 2440	PTC	pT2pN0M1	23,5	< 0,1
<b>69</b>	W	64	+ 3	FTC	pT4pN0M0	230	0,1
	W	63	+ 3	FTC	pT4pN0M0	200	28,5
<b>70</b>	M	70	+ 2148	FTC	pT3NxM1	41,3	<0,1
	M	71	+ 2514	FTC	pT3NxM1	112,2	<0,1
	M	72	+ 2867	FTC	pT3NxM1	391,5	<0,1
	M	73	+ 3207	FTC	pT3NxM1	699,4	<0,1
<b>71</b>	M	86	0	PTC	TxN1M1	3,1	<0,1
<b>72</b>	W	59	+ 589	PTC	pT4N0M1	1390	<0,1
<b>73</b>	M	68	+ 3	PTC + FTC	pT4pN1bM1	23,3	<0,1
<b>74</b>	W	56	+ 701	PTC	pT2N0M0	335	38,1

Pat.-Nr.	M/W	Alter	Abstand RIT	Tumor-histologie	TNM	hTg	TSH
	W	57	+ 283	PTC	pT2N0M0	990	<0,1
<b>75</b>	W	75	+ 672	FTC	pT3N0M0	14450	<0,1

**Legende:**

- Pat. Nr.: Dem Patienten zugewiesene Erkennungsnummer in dieser Arbeit
- M/W: Geschlecht des Patienten M= Männlich W=Weiblich
- Alter: Alter des Patienten in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt
- Abstand RIT (d): Abstand der PET/CT zur letzten RIT in Tagen. (+) gibt an wie viele Tage nach der RIT die PET/CT durchgeführt wurde (-) wie viele Tage die PET/CT vor der RIT durchgeführt wurde
- Tumorphistologie: Der histologisch gesicherte Tumortyp- TNM: TNM-Status des Tumors bei Diagnosestellung
- hTg (ng/ml): hTg-Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt
- TSH (mU/l): TSH-Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt
- onk.: onkozytäres Karzinom
- diff.: differenziert

## 2.2 Methodik

Ausgewertet wurden sämtliche PET/CT-Befunde des angegebenen Zeitraums vom 01.08.2004 bis zum 31.12.2007, des Weiteren die Befunde aller übrigen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Radioiod-Ganzkörperszintigraphie incl. SPECT/low dose CT), dazu auch histopathologische Befunde und Laborbefunde bezüglich TSH und hTg innerhalb eines Jahres nach der letzten PET/CT-Untersuchung. Als Nachbeobachtungszeitraum für den klinischen Verlauf wurden 60 Monaten nach Durchführung der PET/CT angestrebt.

Alle PET/CT-Untersuchungen waren mit dem Gerät „Biograph 16<sup>®</sup>“ der Firma Siemens durchgeführt worden. Die Radioiodscans erfolgten standardmäßig mit der Doppelkopfkamera „Millenium VG<sup>®</sup>“ / General Electrics, ergänzt durch eine SPECT/low dose CT der Halsregion bzw. sonstiger Körperregionen mit auffälligen Iodanreicherungen. In Ausnahmefällen, z.B. bei Gerätedefekt, wurde die Ganzkörperszintigraphie mit der Doppelkopfkamera „Symbia<sup>®</sup>“ / Siemens oder „Infinia<sup>®</sup>“ / General Electrics angefertigt.

Die Bilddaten wurden durch die beurteilenden Nuklearmediziner und Radiologen bezüglich tumorverdächtiger Herde (Lokalisation, Ausdehnung, Anreicherungsintensität von Radioiod bzw. FDG, Morphologie bei CT oder MRT) klassifiziert. Basierend auf diesen Befunden erfolgte die Feststellung, ob und in welcher Ausdehnung eine Tumorpersistenz (erweiterte Ausbreitungsdiagnostik) oder ein Tumorrezidiv (Rezidivdiagnostik) vorlag.

Die als unauffällig beurteilten PET/CT-Untersuchungen wurden als richtig negativ gewertet (RN), wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

1. Übereinstimmend negativer Befund im Iodscan (soweit vorhanden) und PET/CT, hTg < 0,3 ng/ml sowie unauffälliger weiterer klinischer Verlauf über mindestens 1 Jahr. Untersuchungen, bei denen es zu einem späteren Zeitpunkt zu einer erneuten Tumormanifestation kam, wurden bezogen auf die durchgeführte PET/CT als richtig negativ gewertet, da zum Untersuchungszeitpunkt offensichtlich allenfalls eine Mikrometastasierung vorgelegen haben kann.
2. In der Situation des erweiterten postoperativen Stagings bei 1. RIT ließ sich aufgrund des oftmals zu diesem Zeitpunkt noch bestehenden Schilddrüsenrestgewebes der hTg-Spiegel nicht als sicherer Indikator für Tumorpersistenz verwenden. Daher wurden auch solche Untersuchungen als RN gewertet, bei denen im Falle eines hTg-Spiegels >0,3 ng/ml im Iodscan ausschließlich Schilddrüsenrestgewebe ohne Verdacht auf Tumorgewebe vorlag, es bei einem späteren Radioiodtest zu einem hTg-Abfall auf <0,3 ng/ml unter TSH-Stimulation kam und die weiteren Nachsorgeuntersuchungen für mindestens 1 Jahr keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv ergeben hatten.

In allen übrigen Konstellationen wurde von persistierendem Tumorgewebe ausgegangen, so dass die PET/CT in diesem Falle als falsch negativ gewertet wurde (FN).

Für die als sicher oder fraglich pathologisch gewerteten Untersuchungen wurde ein richtig positiver Befund (RP) angenommen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

1. Befund der PET/CT durch Operation oder Probeexzision histologisch bestätigt
2. Übereinstimmende Befunde von Iodscan (soweit vorhanden) und PET/CT und morphologischer Progress im jeweiligen Bereich oder Bestätigung der Befunde bei Nachkontrollen im Zeitraum von einem Jahr.

Alle übrigen Konstellationen wurden als falsch positiv (FP) gewertet.

Eine wichtige Fragestellung der Arbeit war die Beurteilung der klinischen Bedeutung der erhobenen PET/CT-Befunde.

Klinische Relevanz wurde einer PET/CT-Untersuchung zugesprochen, wenn sie einen Befund lieferte, welcher im Radioiodscan nicht nachweisbar war und der einer kurativen Therapie (in der Regel chirurgisch) zugänglich war (z.B. iodnegative Lymphknotenmetastasen oder singuläre Fernmetastasen).

Basierend auf diesen Vorgaben wurde der Radioiodscan mit der PET/CT sowie separat die PET- und CT-Bildgebung im Rahmen des PET/CT miteinander verglichen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass unter realen klinischen Bedingungen bei der Erstellung des Befunds die Bilddaten von PET und CT bereits vorliegen und in Zusammenschau analysiert werden. Eine vollständig unabhängige Bewertung von PET und CT findet bei der Befunderhebung somit nicht statt, so dass die hier durchgeführte Auswertung nur eingeschränkt aussagefähig ist. Anschließend wurde der Einfluss des hTg-Spiegels auf die Wahrscheinlichkeit positiver PET/CT-Befunde geprüft.

Der klinische Verlauf nach PET/CT wurde für 60 Monate erfasst und in 3 Kategorien eingeteilt:

1. Remission: (CR=Complete Remission) Bei einem hTg-Spiegel  $<0,3\text{ng/ml}$  und unauffälliger Bildgebung (RIS und PET/CT) besteht kein Anhalt für verbliebenes Tumorgewebe.

2. Okkultes Tumorresiduum (=OT): Bei unauffälliger Bildgebung (RIS und PET/CT), aber einem hTg-Spiegel  $>0,3\text{ng/ml}$  besteht der Verdacht auf eine okkulte Tumormanifestation.
3. Manifestes Tumorresiduum (=MT): Bei einem hTg-Spiegel  $>0,3\text{ng/ml}$  und einem Tumorkorrelat in der Bildgebung (RIS und/oder PET/CT) besteht ein manifestes Tumorresiduum.

Für die Gruppe der Patienten mit Verdacht auf Tumorprogression bei bekanntem Tumorresiduum erfolgte die Bewertung der PET/CT nach folgenden Kriterien:

- Konnte ein Progress gegenüber den zuletzt erfolgten Untersuchungen nachgewiesen werden?
- Gelang der Progressions-Nachweis durch RIS oder PET/CT?
- Hatte der Progressions-Nachweis therapeutische Konsequenzen? Ergab sich hieraus ein Nutzen für den Patienten?

Zur Auswertung der Daten wurden Open Office 3<sup>®</sup> von Oracle sowie Microsoft Office<sup>®</sup> von Microsoft verwendet. Mithilfe dieser Programme wurden die Patientendaten gesammelt, zur besseren Vergleichbarkeit in Gruppen unterteilt, tabellarisch gegenübergestellt und Abbildungen generiert.

Zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung der Daten wurde Minitab 17<sup>®</sup> von Minitab Inc. verwendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Abhängigkeit von der Fragestellung durch den dualen Student'schen T-Test, ANOVA, Pearson-Korrelation, Boxplot, Mood's-Median-Test und Kaplan-Meier-Kurven. In Fällen, bei denen aufgrund der hohen Streubreite der Werte (z.B. hTg) keine Normalverteilung vorlag, wurde eine logarithmische Transformation durchgeführt, um eine bewertbare Normalverteilung zu erhalten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie

##### 3.1.1 Befundübersicht und Validierung

Ziel der PET/CT-Diagnostik war der Nachweis bzw. Ausschluss iodnegativer Tumormanifestationen, die dem konventionellen postoperativen Staging im Rahmen der Iod-Ganzkörperszintigraphie entgangen wären. Tabelle 6 liefert eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisse der Iod-Ganzkörperszintigraphie und der PET/CT sowie deren Validierung auf Basis der im Methodikteil dargelegten Kriterien. Alle richtig positiven oder richtig negativen Befunde sind fett und kursiv dargestellt, falsch negative oder falsch positive Befunde sind hingegen nicht hervorgehoben.

**Tabelle 6: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT im Rahmen des erweiterten postoperativen Stagings bei erster Radioiodtherapie**

Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
1	<i>Mpul</i>	o.B.	o.B.	2. RIT	174	CR
2	<i>N1</i>	o.B.	o.B.	2. RIT	7,97	CR
3	o.B.	o.B.	Mpul	2. + 3. RIT <sup>1</sup>	83,4	MT
4	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	Keine	0,6	CR
5	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	Keine	5,5	CR
6	<i>SDT</i>	<i>SDT+Mpul</i>	<i>SDT+Mpul</i>	Keine, da iod-neg Mpul	167	MT
7	<i>SDT +</i>	<i>V.a. SDT</i>	<i>V.a. SDT</i>	RIT <sup>2</sup>	5,8	CR

<sup>1</sup> Befund der RIS initial als Schilddrüsenrestgewebe gedeutet, bei hTg-Persistenz und persistierender Iodspeicherung Diagnose einer lokalen Tumorpersistenz und Indikation zur RIT. Somit handelt es sich eigentlich um eine richtig positive, aber falsch gedeutete Untersuchung. Aufgrund der retrograden Auswertung dieser Arbeit wurde die damalige Bewertung der Untersuchungsergebnisse übernommen und die Untersuchung als falsch negativ gewertet.

Pat. -Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
	<b>N1</b>					
8	<b>Mpul</b>	N1?	<b>Mpul</b>	2. + 3. RIT	2460	MT
9	<b>N1</b>	<b>N1</b>	<b>N1</b>	2. RIT <sup>3</sup>	169	MT
10	<b>Mpul</b> + <b>Moss</b>	<b>Moss</b>	<b>Mpul</b> + <b>Moss</b>	2. + 3. + 4. RIT	3090	MT
11	o.B.	<b>N1b</b>	<b>N1b</b>	LNE	57	CR
12	o.B.	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	123	MT
13	o.B.	<b>SDT + N1</b>	<b>SDT + N1</b>	Tracheo- stomie + Radiatio	0,3	CR
14	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	0,3	CR
15	<b>SDT</b> + <b>N1</b>	<b>SDT + N1</b>	<b>SDT + N1</b>	2. RIT + LNE	1704	CR
16	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b> + V.a Leber- adenom	<b>o.B.</b> + V.a. Leber- adenom	2. RIT	2,6	CR
17	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	LEX	46,2	CR
18	<b>N1</b>	<b>N1</b>	<b>N1</b>	2. RIT + 2x LNE	139	CR
19	o.B.	o.B.	o.B.	LNE <sup>4</sup>	6,5	CR
20	<b>Mpul</b>	<b>Mpul</b>	<b>Mpul</b>	2. + 3. RIT	1633	MT
21	<b>N1</b>	<b>N1b</b>	<b>N1b</b>	2. RIT	318	MT

<sup>2</sup> 1. RIT zeitgleich zu PET/CT, bei Folgekontrollen kein Anhalt für eine Tumorpersistenz

<sup>3</sup> Pat nicht operabel bei Plasmozytom

<sup>4</sup> In der MRT Nachweis N1



Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
22	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	2. RIT <sup>5</sup>	106,5	CR
23	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	13,3	CR
24	<b>N1</b>	o.B.	o.B.	2. RIT + LNE	28,2	MT
25	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	1,9	CR
26	<b>N1b + Mpul</b>	<b>N1b + Mpul</b>	<b>N1b + Mpul</b>	2. RIT	458	MT
27	o.B.	o.B.	o.B.	2. RIT <sup>6</sup>	13,09	V.a. OT
28	<b>Mpul + Moss</b>	<b>Mpul + Moss</b>	<b>Mpul + Moss</b>	keine <sup>7</sup>	35,3	MT
29	<b>o.B.</b>	V.a. Mhep	V.a. Mhep	Keine	0,3	CR
30	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	1,6	CR
31	<b>Mpul</b>	o.B.	o.B.	2. RIT	25,04	CR
32	<b>N1b + Mpul + Moss</b>	<b>Mpul + Moss</b>	<b>Mpul + Moss</b>	2. RIT	21272	MT
33	<b>N1</b>	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	34,98	CR
34	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	12,5	OT
35	<b>SDT + N1</b>	<b>SDT + N1</b>	<b>SDT + N1</b>	LEX <sup>8</sup>	97,3	MT
36	o.B.	<b>N1b</b>	<b>N1b</b>	LNE	29,8	CR
37	o.B.	o.B.	V.a. Mpul	2. RIT <sup>9</sup>	39,95	MT

<sup>5</sup> 2. RIT trotz unauffälliger Bildgebung bei deutlich erhöhtem hTg und V.a. persistierendes Schilddrüsengewebe. Szintigraphie bei RIT erneut unauffällig, im Verlauf Abfall des hTg auf <0,3ng/ml.

<sup>6</sup> 2. RIT trotz unauffälliger Bildgebung, da bei der initialen Thyreoidektomie und Lymphknoten-dissektion 18 von 40 Lymphknoten befallen waren und nach der 1. RIT hTg persistierend erhöht war. Bis 2012 stets gering erhöhtes hTg ohne Tumornachweis, danach Abfall auf <0,3ng/ml

<sup>7</sup> Pat. lehnt 2. RIT ab

<sup>8</sup> Tumor intraoperativ zu groß für Entfernung

<sup>9</sup> RIT wegen persistierend erhöhtem hTg (11,1 ng/ml bei TSH: 52,3 mU/l)

Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
38	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	2. RIT <sup>10</sup>	136	CR
39	<b>SDT + Mcutan</b>	<b>SDT+Mcutan</b>	<b>SDT+Mcutan</b>	Op + RIT	73	MT
40	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	Keine	<0,3	CR
41	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	<i>o.B.</i>	Keine	<0,3	CR

Legende:

- *o.B.* : Keine Darstellung pathologischer Befunde
- *SDT*: Lokaler Tumorrest in der Schilddrüsenloge
- *N1*: Lymphknotenmetastasen
- *Mpul*: Lungenmetastasen
- *Mcutan*: Hautmetastasen
- *Moss*: Knochenmetastasen

Eine patientenbezogene Auswertung der als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ bewerteten Untersuchungen ergab für die verschiedenen Untersuchungsmethoden (RIS, PET, CT und kombinierte PET/CT) folgende Sensitivitäten und Spezifitäten: (Tabelle 7)

**Tabelle 7: Patientenbezogene Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsmethoden**

	RIS	PET	CT	PET/CT
<b>RP</b>	19	19	20	20
<b>RN</b>	13	12	12	12
<b>FP</b>	0	1	3	3
<b>FN</b>	8	8	5	5
<b>Unsicher</b>	1	1	1	1
<b>Sensitivität</b>	70%	70%	80%	80%
<b>Spezifität</b>	100%	92%	80%	80%

<sup>10</sup> Bei der initialem RIS V.a. Schilddrüsenrestgewebe, bei nicht normalisiertem hTg Durchführung einer 2. RIT unter der Annahme einer lokalen Tumorpersistenz

Unter therapeutischen Gesichtspunkten (kurative Behandlungsoption bei isolierten Lymphknotenmetastasen, i.d.R. nicht bei Lungenmetastasen) und aufgrund ihrer Häufigkeit haben Lymphknoten- und Lungenmetastasen eine besondere Bedeutung. Daher wurden Untersuchungen, bei denen zervikale Lymphknotenmetastasen und/oder pulmonale Metastasen vorlagen, nochmals getrennt auf die Spezifität und Sensitivität der einzelnen Untersuchungsmethoden hin ausgewertet.

Betrachtet wurden alle Untersuchungen, in denen mindestens eine der drei Untersuchungsmethoden (RIS, PET oder CT) zervikale Lymphknotenmetastasen (n=14) und/oder pulmonale Metastasen (n=11) dargestellt hatte. Alle anderen Untersuchungen, in denen keine dieser Läsionen dargestellt wurden, wurden jeweils als richtig negativ gewertet. (Tabelle 8 und 9)

**Tabelle 8: Ergebnisse bei der Darstellung von zervikalen Lymphknotenmetastasen.**

	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	11	12	12	12
<b>RN</b>	27	27	27	27
<b>FP</b>	0	0	0	0
<b>FN</b>	3	2	2	2
<b>Unsicher</b>	0	0	0	0
<b>Sensitivität</b>	78%	85%	85%	85%
<b>Spezifität</b>	100%	100%	100%	100%

Hinsichtlich der ermittelten hohen Sensitivität der CT muss jedoch einschränkend festgestellt werden, dass die CT stets in Zusammenschau mit PET und/oder RIS beurteilt wurde. Bei ausschließlicher Bewertung der CT (mehrheitlich ohne KM-Gabe) wäre die Diagnose einer Lymphknotenmetastase nur in Einzelfällen möglich gewesen.

Anders stellt sich die Situation bei einer pulmonalen Metastasierung (Tabelle 9) dar. Lungenherde lassen sich in der CT gegenüber dem umliegenden Lungen-

gewebe i.d.R. sicher abgrenzen, können aber aufgrund ihrer geringen Größe der RIS oder PET entgehen.

**Tabelle 9: Ergebnisse bei der Darstellung von pulmonalen Metastasen**

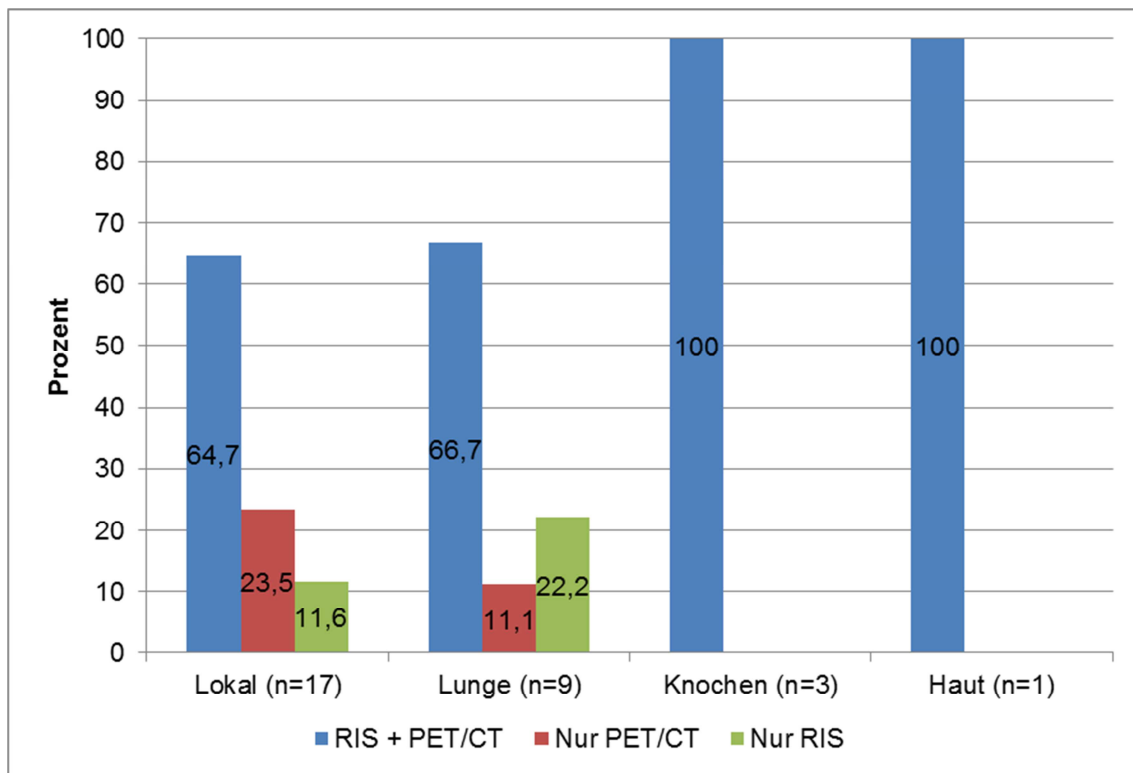
	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	8	5	7	7
<b>RN</b>	32	32	30	30
<b>FP</b>	0	0	2	2
<b>FN</b>	1	4	2	2
<b>Unsicher</b>	0	0	0	0
<b>Sensitivität</b>	88%	55%	77%	77%
<b>Spezifität</b>	100%	100%	93%	93%

### **3.1.2 Vergleich RIS und PET/CT**

Die Tumordarstellung erfolgte in den meisten Untersuchungen übereinstimmend in RIS und PET/CT. In 12 Untersuchungen kam es jedoch zu Abweichungen zwischen den Befunden der beiden Verfahren. In 5 Fällen zeigte die PET/CT Befunde, welche nicht vom RIS dargestellt wurden (1 Fall von Lungenmetastasen, 4 Fälle von lokoregionären Tumorresten und/oder Lymphknotenmetastasen). Bei 4 Untersuchungen stellte der RIS Befunde dar, welche nicht von der PET/CT gezeigt wurden (2 Fälle von Lungenmetastasen, 2 Fälle von Lymphknotenmetastasen). In den verbliebenen 3 Untersuchungen war die PET/CT jeweils falsch positiv (zwei mal für Lungenmetastasen und einmal für Lebermetastasen), der RIS einmalig richtig negativ und in 2 Fällen falsch negativ.

Insgesamt wurden in 41,5% der Untersuchungen lokoregionäre Tumorreste oder Lymphknotenmetastasen, sowie in 22% Lungenmetastasen, in 7,3% ossäre und in 2,4% der Fälle cutane Metastasen dargestellt.

In Abbildung 1 werden die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden in Abhängigkeit von der Lokalisation der gesicherten Befunde aufgeschlüsselt.



**Abbildung 1: Anteil der Untersuchungsmethoden an der Darstellung gesicherter Tumorerläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation**

Zudem erfolgte eine separate Betrachtung der falsch negativen Untersuchungen. Im Gegensatz zu den richtig positiven Untersuchungen wurde ermittelt, wie hoch der Anteil falsch negativer Untersuchungen im Verhältnis zur Anzahl der erfolgten Untersuchungen war. Wie zu erwarten lag die Wahrscheinlichkeit, dass sowohl RIS und PET/CT falsch negativ waren mit insgesamt 3 von 41 Untersuchungen am niedrigsten. Der RIS zeigt in der Gesamtzahl der Untersuchungen einen gering höheren Anteil an falsch negativen Untersuchungen als die PET/CT (5 bzw. 4 Fälle). Bei der ausschließlichen Betrachtung von Lymphknoten- und Lungenmetastasen ergab sich ein Vorteil der PET/CT bei Lymphknotenmetastasen und überraschenderweise ein ähnlicher Vorteil der RIS bei Lungenmetastasen (Abbildung 2).

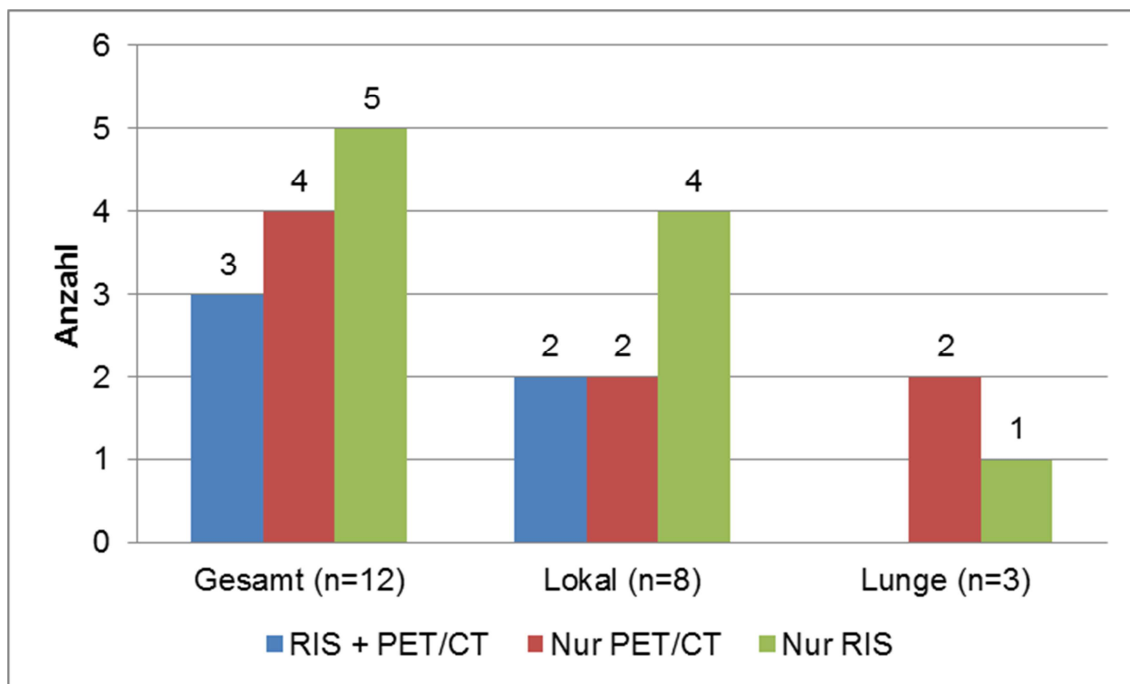


Abbildung 2: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode

### 3.1.3 Klinische Relevanz der PET/CT

In fast 10% (n=4) der Untersuchungen zeigte die PET/CT iodnegative lokoregionäre Tumorreste oder Lymphknotenmetastasen. Drei dieser Befunde führten zu einer Operation mit kurativer Intention, erfüllten also die Kriterien klinischer Relevanz. Eine Untersuchung führte zu einer Operation mit palliativer Intention. (Tabelle 10). Bei 7 weiteren Patienten kam es aufgrund der Darstellung eines operablen Befundes im RIS zu Operationen mit kurativer Intention. Sechs dieser Befunde wurden ebenfalls in der PET/CT dargestellt (Tabelle 11). Dies entspricht einer NNT von 14. Somit sind pro RIS 14 PET/CT-Untersuchungen nötig um einen zusätzlichen kurativ operablen Befund zu entdecken.

Wenn man beide Gruppen zusammen betrachtet bedeutet dies, dass durch die PET/CT die Zahl der Nachoperationen mit kurativer Intention um 42,8% erhöht werden konnte.

**Tabelle 10: Operationen bei iodnegativen cervicalen Herdbefunden der PET/CT**

Pat.-Nr.	Befund PET/CT	hTg (ng/ml)	Therapie
11	N1b	57	Lymphadenektomie
12	N1	123	Lymphadenektomie
13	SDT + N1	0,3	Palliative Tracheostomie und perkutane Radiatio bei Infiltration der Trachea
36	N1	29,8	Lymphadenektomie

**Tabelle 11: Operationen bei iodpositiven cervicalen Herdbefunden der PET/CT**

Pat.-Nr.	Befund RIS	Befund PET/CT	hTg (ng/ml)	Therapie
15	SDT +N1	SDT +N1	1704	2. RIT + Lymphadenektomie
17	SDT	SDT	46,2	Re-OP
18	N1	N1	139	2. RIT + 2x Lymphadenektomie
24	N1	o.B.	28,2	2. RIT + Lymphadenektomie
33	N1	N1	34,98	Lymphadenektomie
35	SDT + N1	SDT + N1	97,3	Re-OP, Tumor intraoperativ zu groß für Entfernung
39	Mcutan	SDT <sup>11</sup> + Mcutan	73	Metastasen-Op + RIT

<sup>11</sup> *Falsch positiv*

Zudem fanden sich bei Patient Nr. 19 Iod- und <sup>18</sup>FDG-negative Lymphknotenmetastasen, welche erst mittels MRT bei persistierend erhöhtem hTg dargestellt werden konnten. Hier kam es zu einer Rezervikektomie mit positivem Tumornachweis bei 3 von 49 entfernten Lymphknoten.

Bei den restlichen 29 Patienten erfolgte in 18 Fällen weitere RIT, in 8 Fällen wurde bei unauffälligem RIS und PET/CT keine weitere Therapie durchgeführt. Bei einem Patient ergab sich in RIS und PET/CT der Hinweis auf lokale Tumorstadien, jedoch kam es nach der 1. RIT zu einer raschen hTg-Normalisierung, so dass bei unauffälligen Befunden in der Folge keine weitere Therapie vorgenommen wurde. Ein Patient lehnte die geplante RIT ab und bei einem weiteren Patienten bestand bei disseminierten iodnegativen Lungenmetastasen keine Therapieoption.

Zur abschließenden Beurteilung der klinischen Relevanz wurde der klinische Status der Patienten nach 1 Jahr (Abbildung 3) sowie das tumorfreie Überleben und Gesamtüberleben über 5 Jahre mittels Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4 und 5) ausgewertet. Da es sich um nicht-proportionale Kaplan-Meier-Kurven mit teilweise sehr geringen Fallzahlen handelt (siehe Tabellen 12 und 13) ist eine Aussage zu statistisch signifikanten Unterschieden nicht möglich. Insbesondere die Kurve für die Gruppe der Patienten ohne Therapie bei auffälligem PET/CT ist aufgrund der Fallzahl von n=2 nicht aussagekräftig. Es zeigt sich jedoch bezüglich tumorfreiem Überleben und Gesamtüberleben ein Trend zu besseren Ergebnissen nach Operation mit kurativer Intention gegenüber der Radioiodtherapie.



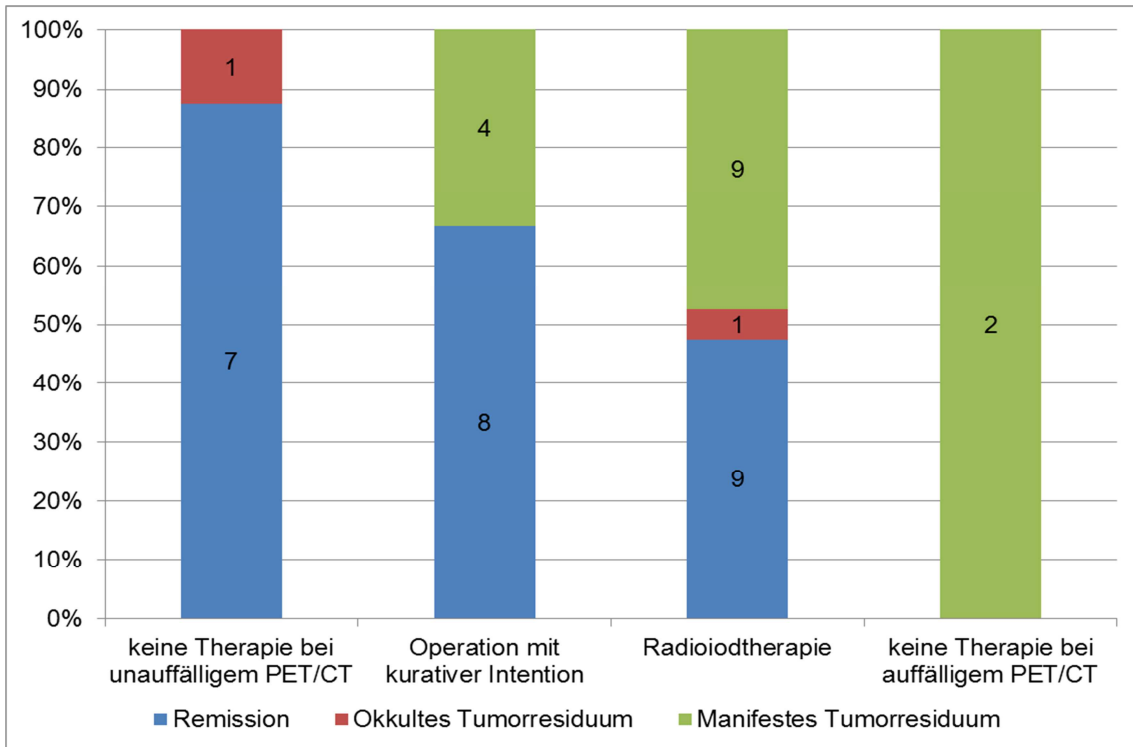


Abbildung 3: Onkologischer Status 1 Jahr nach initialer PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der erfolgten weiteren Therapie (n=41)

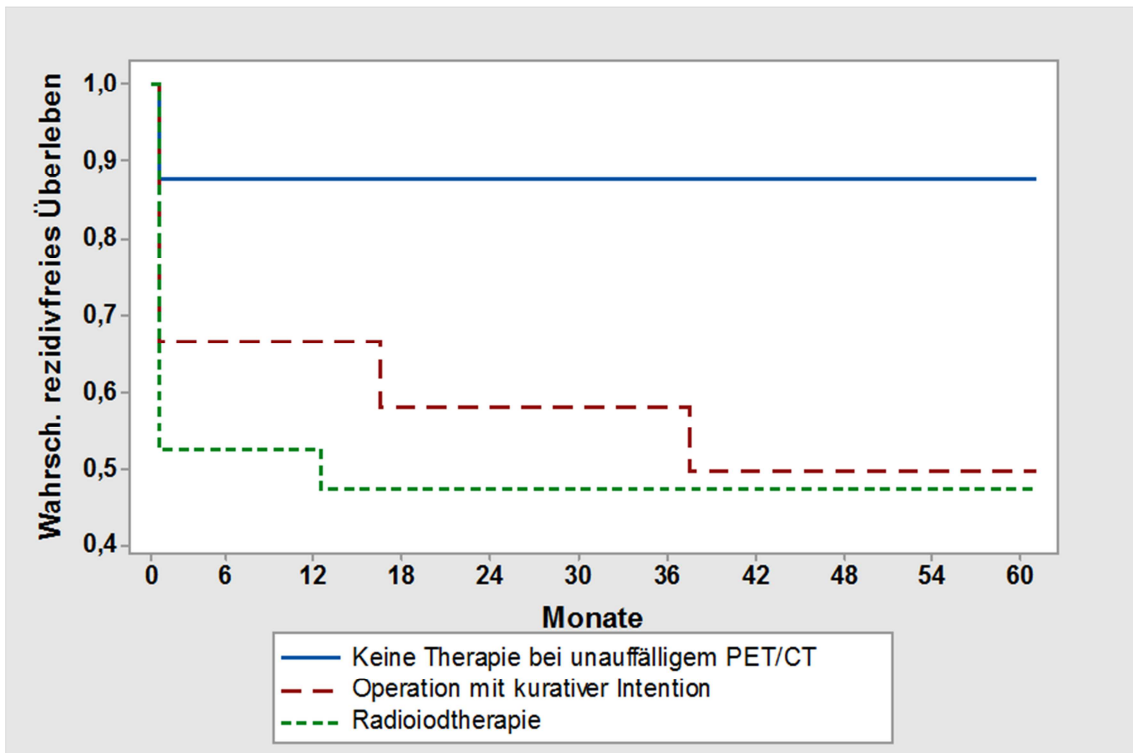


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

**Tabelle 12: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie**

	<b>Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	8	12	19
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	7	6	10
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	0	0	0
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	87,5%	66,6%	47,3%
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	87,5%	49,8%	47,3%

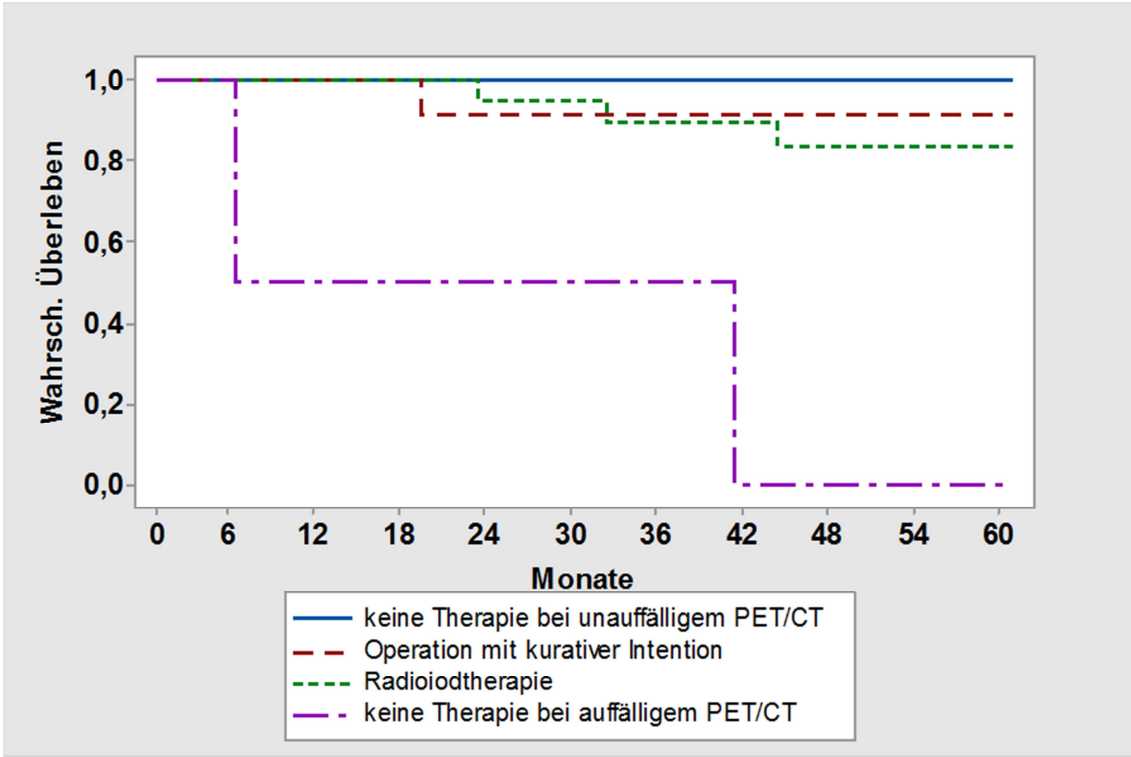


Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

Tabelle 13: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

	Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT	Operation mit kurativer Intention	Radioiodtherapie	Keine Therapie bei auffälligem PET/CT
Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate	8	12	19	2
Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate	8	11	15	0

<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	0	0	1 (40)	0
<b>Wahrschein- lichkeit Über- leben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	100%	100%	100%	50%
<b>Wahrschein- lichkeit Über- leben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	100%	91,6%	83,6%	0%

### 3.1.4 Einfluss der hTg-Konzentration

Wie im Methodikteil dargelegt steigt nach Thyreoidektomie mit zunehmendem hTg-Spiegel die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Resttumors oder von Metastasen. Da beim erweiterten postoperativen Staging bei nahezu allen Patienten von Schilddrüsenrestgewebe ausgegangen werden muss, zeigen die hTg-Spiegel in dieser Situation erwartungsgemäß eine große Spannweite.

Daher wurde versucht, einen hTg-Cut-Off-Wert zu definieren, ab dem ein möglichst hoher Anteil richtig positiver PET/CT-Befunde erwartet werden kann.

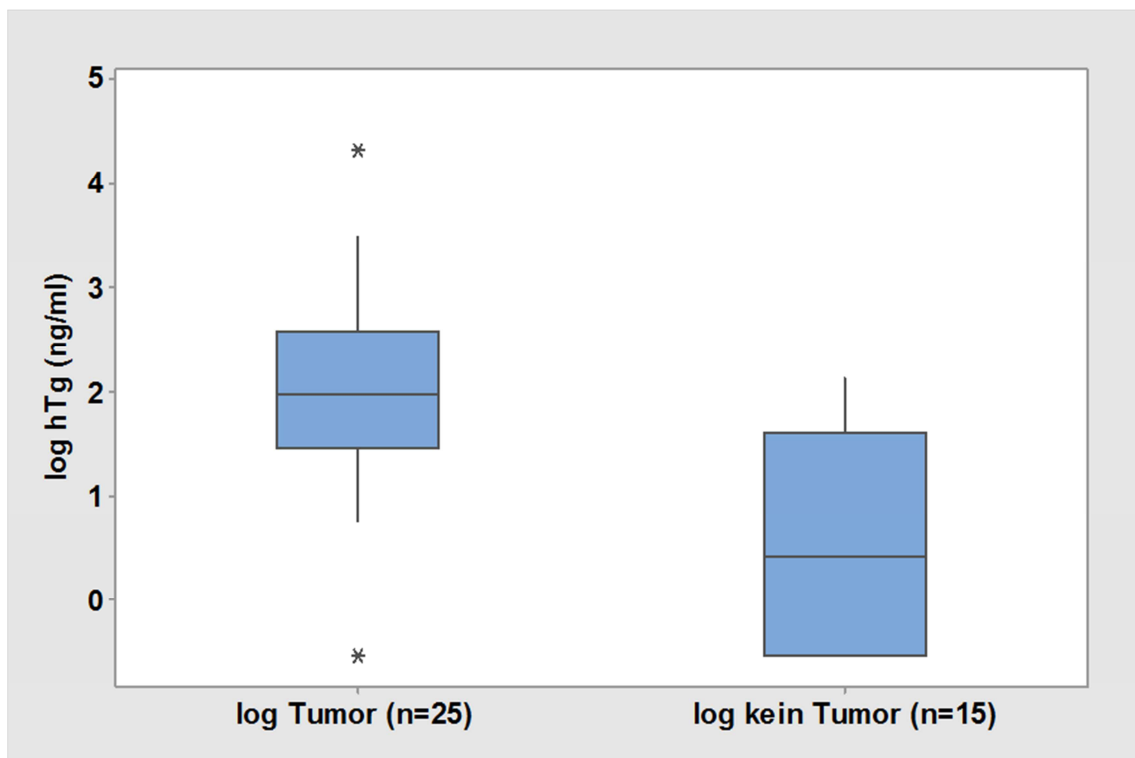
Hierzu wurden die hTg-Werte in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Gruppe: Vorliegen eines Tumors (Diese Gruppe enthält alle als richtig positiv oder falsch negativ validierten Untersuchungen).
2. Gruppe: Kein Vorliegen eines Tumors. (Diese Gruppe enthält alle als richtig negativ oder falsch positiv validierten Untersuchungen).

Diese Gruppen wurden mittels eines Boxplots verglichen (Tabelle 14). Die grafische Darstellung in Abbildung 6 zeigt die logarithmierten Werte, da sich die unlogarithmierte Darstellung aufgrund vereinzelt sehr hoher hTg-Werte als unübersichtlich erwies.

**Tabelle 14: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit**

	<b>Tumor (n=25)</b>	<b>Kein Tumor (n=15)</b>
<b>Unteres Quartil</b>	29	0,3
<b>Median</b>	97,3	26
<b>Oberes Quartil</b>	388	39,95
<b>Interquartilsabstand</b>	359	39,5
<b>Ausläufer von bis</b>	0,3 bis 458	0,29 bis 83,4

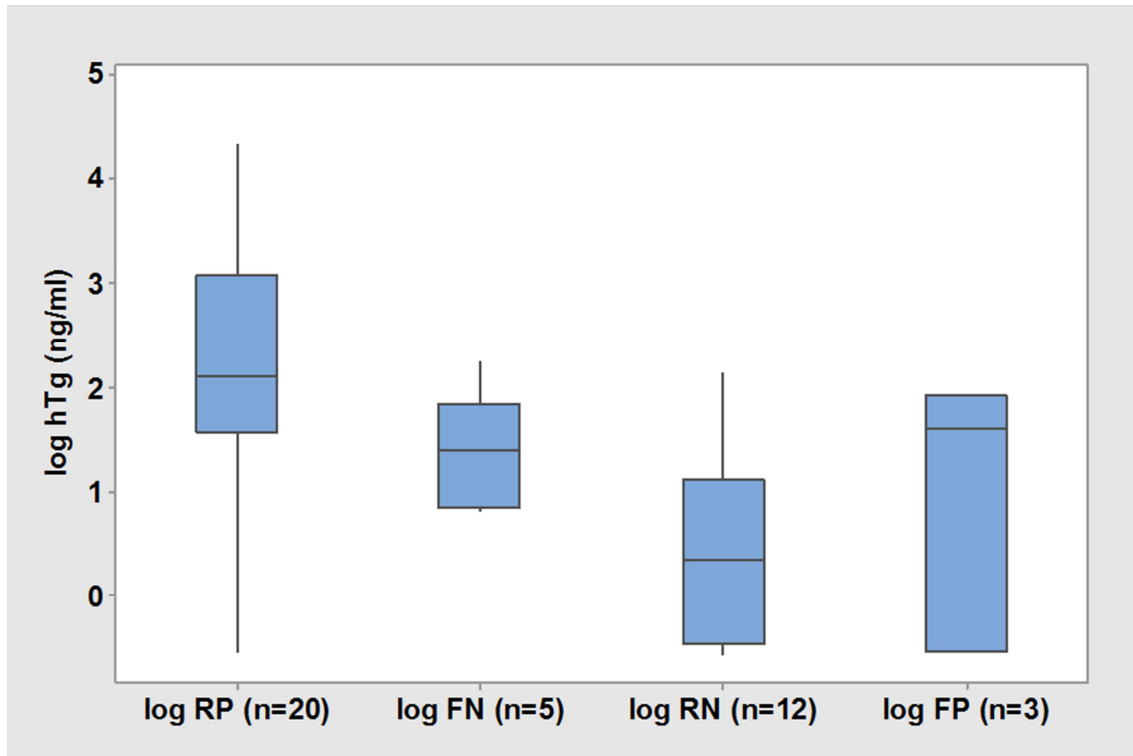


**Abbildung 6: Logarithmierter Boxplot für die hTg-Werte bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit**

Da sich ein relativ großer Überschneidungsbereich zeigte, wurde ein zusätzlicher Boxplot mit den hTg-Werten für richtig positive, falsch negative, richtig negative und falsch positive PET/CT-Untersuchungen erstellt (Tabelle 15). Die bildliche Darstellung erfolgte abermals zur besseren Übersichtlichkeit in logarithmierter Form (Abbildung 7).

**Tabelle 15: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT**

	<b>RP (n=20)</b>	<b>FN (n=5)</b>	<b>RN (n=12)</b>	<b>FP (n=3)</b>
<b>Unteres Quartil</b>	38,025	7,235	0,375	0,3
<b>Median</b>	131	25,04	2,25	39,95
<b>Oberes Quartil</b>	1339,25	101,1	13,1	83,4
<b>Interquartilsabstand</b>	1301,22	93,865	12,725	83,1
<b>Ausläufer von bis</b>	0,3 bis 3090	65 bis 174	0,29 bis 13,3	0,3 bis 83,4



**Abbildung 7: Logarithmierter Boxplot für die hTg-Werte in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT**

Aufgrund der ausgeprägten Überschneidung wurde versucht, mittels einer ROC-Analyse den bestmöglichen Cut-off-Wert zu identifizieren, ab dem die Durchführung einer PET/CT-Untersuchung sinnvoll wäre. Hierzu wurde jeweils die Sensitivität und Spezifität der PET/CT in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration bestimmt (Tabelle 16) und graphisch dargestellt (Abbildung 8). Hierbei wurde die bei Anwendung des jeweiligen Cut-offs erzielte Anzahl richtig positiver Untersuchungen auf die Anzahl der Tumorrezidive im Gesamtkollektiv bezogen. Zudem wurde eine Positivrate bestimmt, die die Quote richtig positiver Untersuchungen in der Patientengruppe wiedergibt, die sich bei Anwendung des jeweiligen hTg Cut-offs ergeben hätte (Tabelle 16).

Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration

hTg-Konzentration	>0,3 (n=40)	>10 (n=27)	>20 (n=25)	>30 (n=22)	>40 (n=19)	>50 (n=18)
Anzahl RP	20	18	18	17	15	14
Anzahl RN	12	4	2	2	2	2
Anzahl FP	3	2	2	2	1	1
Anzahl FN	5	3	3	1	1	1
Sensitivität <sup>12</sup>	80%	72%	72%	68%	60%	56%
Positivrate	50%	66,7%	72%	77,3%	78,9%	77,8%
Spezifität <sup>12</sup>	80%	86,7%	86,7%	86,7%	93,4%	93,4%

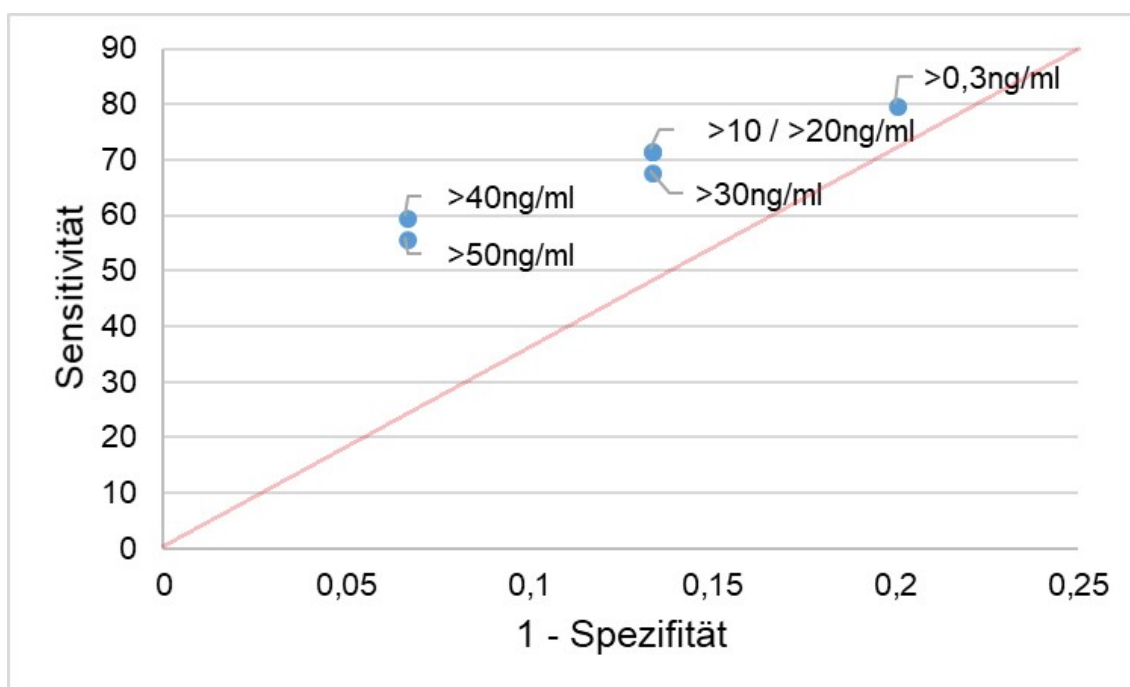


Abbildung 8: ROC-Analyse für Sensitivität und Spezifität der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration

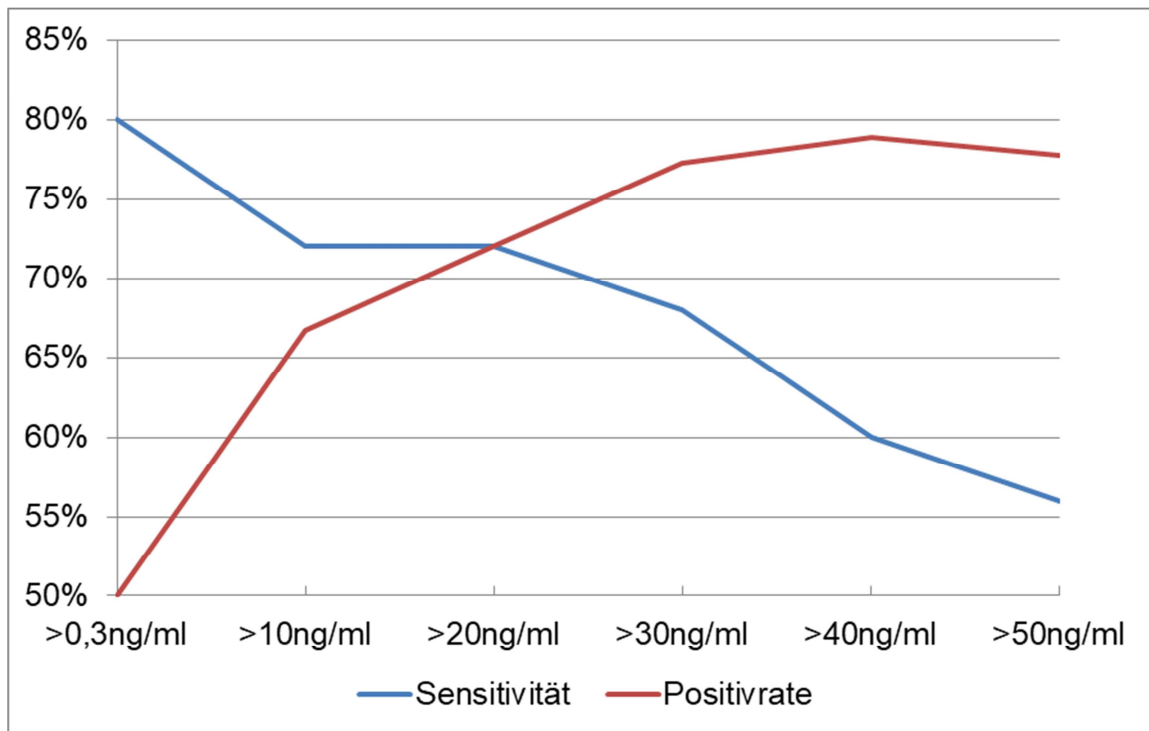
Es ergibt sich keine vollständige ROC-Kurve, aber die Ergebnisse für einen hTg Cut-off >40ng/ml und >50ng/ml liegen auf der am weitesten entfernten Parallele zur Trennlinie. Dies deckt sich mit dem untersten Quartil des Boxplots für richtig

<sup>12</sup> Bezogen auf die Gesamtzahl von 25 Tumoren



positive PET/CT Ergebnisse von 38ng/mg. Somit scheint ein hTg-Cut-off von 40ng/ml einen sinnvollen Kompromiss zwischen möglichst hoher Sensitivität und Spezifität darzustellen. Allerdings wären bei dieser Vorgehensweise nur 3 / 4 aller richtig positiven PET/CT Untersuchungen und 2 von 3 iodnegativen und operablen PET/CT-Befunden erfasst worden.

Vergleicht man dagegen Sensitivität und Positivrate, liegt der Schnittpunkt bei der Achsen bei einer hTg-Konzentration von >20ng/ml. (Tabelle 16; Abbildung 9). Legt man diesen Wert als Cut-off für die Indikation zur Durchführung einer PET/CT zugrunde, wären 90% der richtig positiven Befunde erhoben und gleichzeitig 83% der richtig negativen Untersuchungen vermieden worden.



**Abbildung 9: Vergleich Sensitivität und Positivrate**

## **3.2 Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3. RIT**

### **3.2.1 Befundübersicht und Validierung**

Die PET/CT-Diagnostik bei hTg-Persistenz oder Anstieg nach RIT diene dem Nachweis bzw. Ausschluss iodnegativer Tumormanifestationen oder -Rezidive, die der bisherigen Therapie oder Diagnostik mit der Iod-Ganzkörperszintigraphie entgangen waren. In Tabelle 17 findet sich eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisse der Iod-Ganzkörperszintigraphie und der PET/CT und deren Validierung. Wie in Tabelle 6 werden alle richtig positiven oder richtig negativen Befunde fett und kursiv dargestellt, falsch negative oder falsch positive Befunde sind hingegen nicht hervorgehoben.

Tabelle 17: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT beim erweiterten postoperativen Staging nach 2. oder 3. Radioiodtherapie

Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
9	<b>Moss</b>	N1 + <b>Moss</b>	N1 + <b>Moss</b>	Keine; CTx wg. Plas- moztom	22,91	MT
11	o.B.	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	57	CR
18	o.B.	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	139	OT
	o.B.	o.B.	o.B.	keine	5,7	OT
19	o.B.	o.B.	o.B.	LNE <sup>13</sup>	0,44	CR
21	o.B.	V.a. N1	V.a. N1	keine <sup>14</sup>	318	OT
	o.B.	V.a. N1	V.a. N1	keine <sup>15</sup>	15,6	OT
42	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	RIT	90	MT
43	o.B.	o.B.	o.B.	RIT <sup>16</sup>	57,1	OT
44	<b>N1</b>	<b>V.a. N1</b>	o.B.	RIT + LNE	1179	MT

<sup>13</sup> Im MRT Nachweis N1

<sup>14</sup> Fraglicher PET/CT-Befund (LK-Vergrößerung mit gering erhöhtem Stoffwechsel), in den Folgeuntersuchungen keine Bestätigung, sondern wechselnde auffällige LK.

<sup>15</sup> Siehe vorherige Fußnote

<sup>16</sup> Nach 1. RIT szintigraphisch großer Schilddrüsenrest ohne Kriterien für Malignität, daher 2. RIT zur vollständigen Ausschaltung.

Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
	o.B.	o.B.	Mpul	Keine	51,7	MT
45	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	keine <sup>17</sup>	2,1	CR
46	o.B.	<b>SDT</b>	o.B.	keine <sup>18</sup>	1,56 <sup>5</sup>	CR
	-	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	Op. Entfernung Resttumor	0,7	CR
47	V.a. SDT	<b>V.a. N1 + V.a. Mpul</b>	<b>V.a. N1 + V.a. Mpul</b>	RIT <sup>19</sup>	14,9	MT
48	<b>N1</b> <sup>7</sup>	N1 <sup>7</sup>	N1 + V.a. Mpul <sup>20</sup>	Keine, CTx wg NHL	1,6	OT

Es folgt eine untersuchungsbezogene Auswertung der als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ validierten Untersuchungen mit Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsmethoden (RIS, PET, CT und kombinierte PET/CT: (Tabelle 18)

<sup>17</sup> Abfall hTg im weiteren Verlauf auf <0,3 ng/ml. Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unter TSH-Stimulation (64 µE/ml)

<sup>18</sup> Keine Therapie bei rückläufiger Stoffwechselaktivität nach perkutaner Bestrahlung, Abfall hTg auf <0,3ng/ml. Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unter TSH-Stimulation (31 µE/ml)

<sup>19</sup> RIT trotz fehlender Iodspeicherung der cervikalen und pulmonalen Herde, aber V.a. Tumorstoffgewebe im RIS.

<sup>20</sup> Nachweis multipler Läsionen in der PET/CT und nur eines iodpositiven LK im RIS, welcher nicht deckungsgleich mit den LK aus der PET/CT war. Die im PET/CT dargestellten Herde dürften daher am ehesten Manifestationen des bekannten B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms entsprechen.

**Tabelle 18: Validierte Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsmethoden**

<b>Validierung</b>	<b>RIS (n=15)</b>	<b>PET (n=17)</b>	<b>CT (n=17)</b>	<b>PET/CT (n=17)</b>
<b>RP</b>	4	8	7	9
<b>RN</b>	1	1	1	1
<b>FP</b>	0	2	2	2
<b>FN</b>	10	6	7	5
<b>Sensitivität</b>	28%	57%	50%	64%
<b>Spezifität</b>	100%	33,3%	33,3%	33,3%

*Anmerkung: Die Differenz in der Anzahl von RIS und PET/CT ergibt sich aus der Durchführung von PET/CT ohne zeitnahe RIT (Pat. 46) bzw. dem Nebeneinander von FP und RP-Befunden bei Pat. 9 (CT war falsch positiv für LK-Metastasen, aber richtig positiv für eine Knochenmetastase).*

Entsprechend wie bei 3.1.1 erfolgte die Auswertung der Sensitivität und Spezifität auch getrennt für Lymphknoten- (Tabelle 19) und Lungenmetastasen (Tabelle 20). Aufgrund der geringen Anzahl (n=6 bzw. n=3) ist die Aussagekraft, insbesondere für Lungenmetastasen jedoch stark eingeschränkt, auch wenn sich ein Trend zu einer höheren Sensitivität der PET/CT gegenüber der RIS vermuten lässt. Alle anderen Untersuchungen, bei denen weder Lymphknoten- noch Lungenmetastasen vorhanden waren, wurden als richtig negativ gewertet.

**Tabelle 19: Ergebnisse bei der Darstellung von Lymphknotenmetastasen**

<b>Validierung</b>	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	2	4	3	4
<b>RN</b>	11	10	10	10
<b>FP</b>	0	1	1	2
<b>FN</b>	3	1	2	0
<b>Sensitivität</b>	40%	80%	60%	80%
<b>Spezifität</b>	100%	92%	92%	92%

**Tabelle 20: Ergebnisse bei der Darstellung von Lungenmetastasen**

<b>Validierung</b>	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	0	2	2	2
<b>RN</b>	15	14	14	14
<b>FP</b>	0	1	1	1
<b>FN</b>	2	0	0	0
<b>Sensitivität</b>	-	100%	100%	100%
<b>Spezifität</b>	100%	93%	93%	93%

Auffällig ist hier die deutlich geringere Sensitivität der RIS im Vergleich zu den Untersuchungen, die bei erweitertem Staging bei erster RIT stattgefunden hatten.

### **3.2.2 Vergleich RIS und PET/CT**

In nur 8 von 16 Untersuchungen stimmten RIS und PET/CT vollständig überein, bei 4 Untersuchungen handelte es sich um richtig negative Befunde, in 4 um falsch negative Befunde. Insgesamt wurden in 50% der Untersuchungen bei hTg-Persistenz oder –Anstieg lokale Resttumoren oder Lymphknotenmetastasen dargestellt, davon der größte Teil iodnegativ (Abbildung 10 und 11).

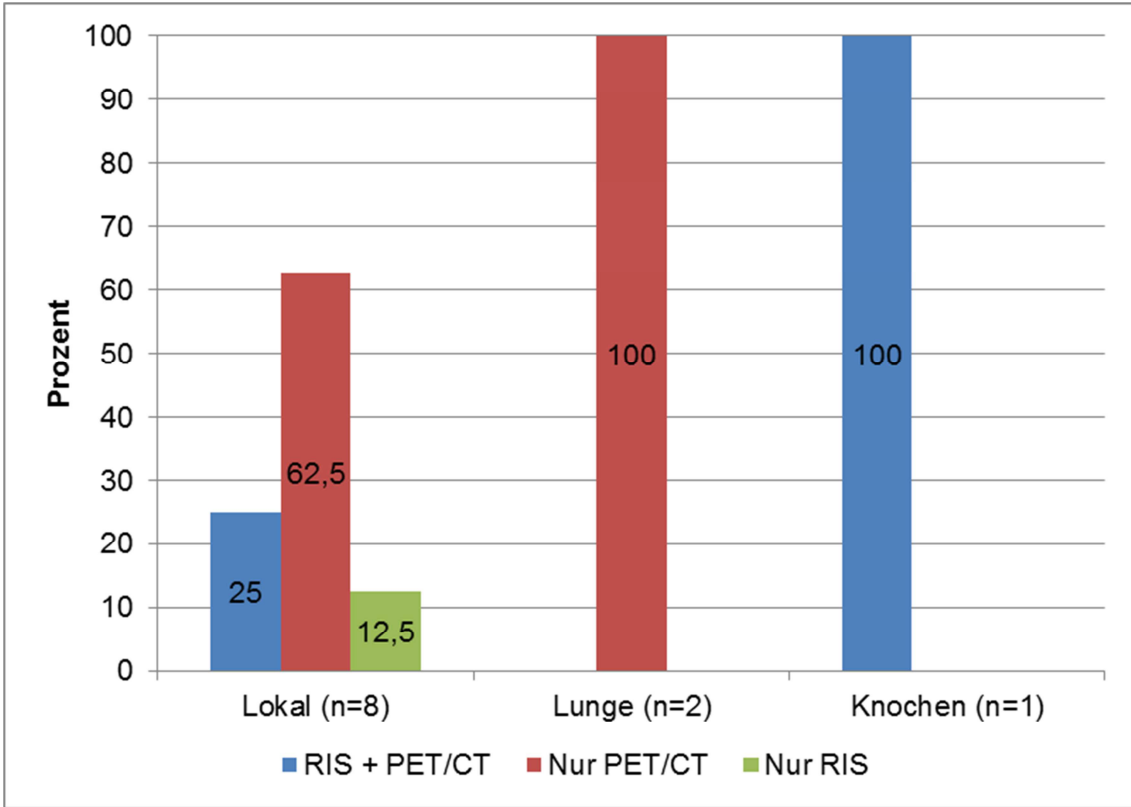


Abbildung 10: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden an der Darstellung gesicherter Tumorkläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation

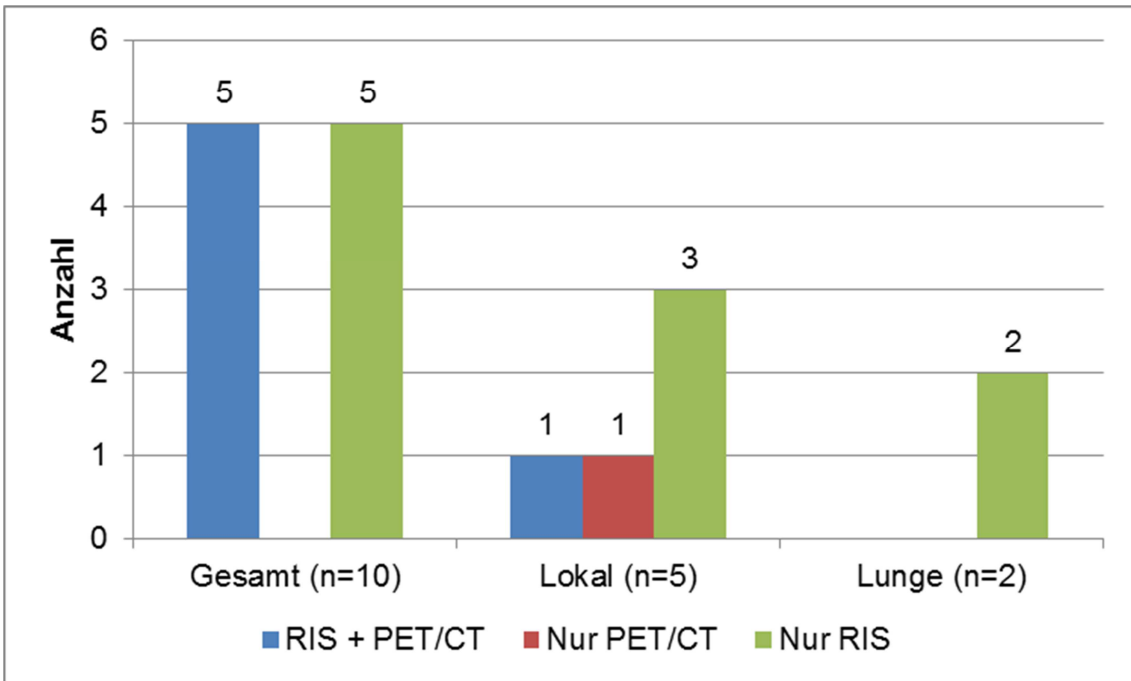


Abbildung 11: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode

### 3.2.3 Klinische Relevanz der PET/CT

In 5 von 16 Untersuchungen (=31,25%) ergab die PET/CT iodnegative lokoregionäre Tumormanifestationen. Bei 3 (=18,75%) erfolgte eine Operation mit kurativer Intention (Tabelle 21). Zusätzlich kam es in einem Fall mit einer iodpositiven Lymphknotenmetastase zu einer Lymphadenektomie in Kombination mit einer weiteren RIT. Somit ergab sich in 3 von 4 operierten Patienten die Op-Indikation durch das Ergebnis der PET/CT. Dies entspricht einer NNT von 8. Es sind somit pro RIS 8 PET/CT-Untersuchungen nötig um einen zusätzlichen kurativ operablen Befund zu entdecken.

**Tabelle 21: Operationen bei iodnegativen Lymphknotenmetastasen in der PET/CT**

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Befund PET/CT</b>	<b>hTg (ng/ml)</b>	<b>Operation</b>
11	N1	57	Lymphadenektomie
18	N1	139	Lymphadenektomie
46	SDT	0,7	Re-Zervikotomie

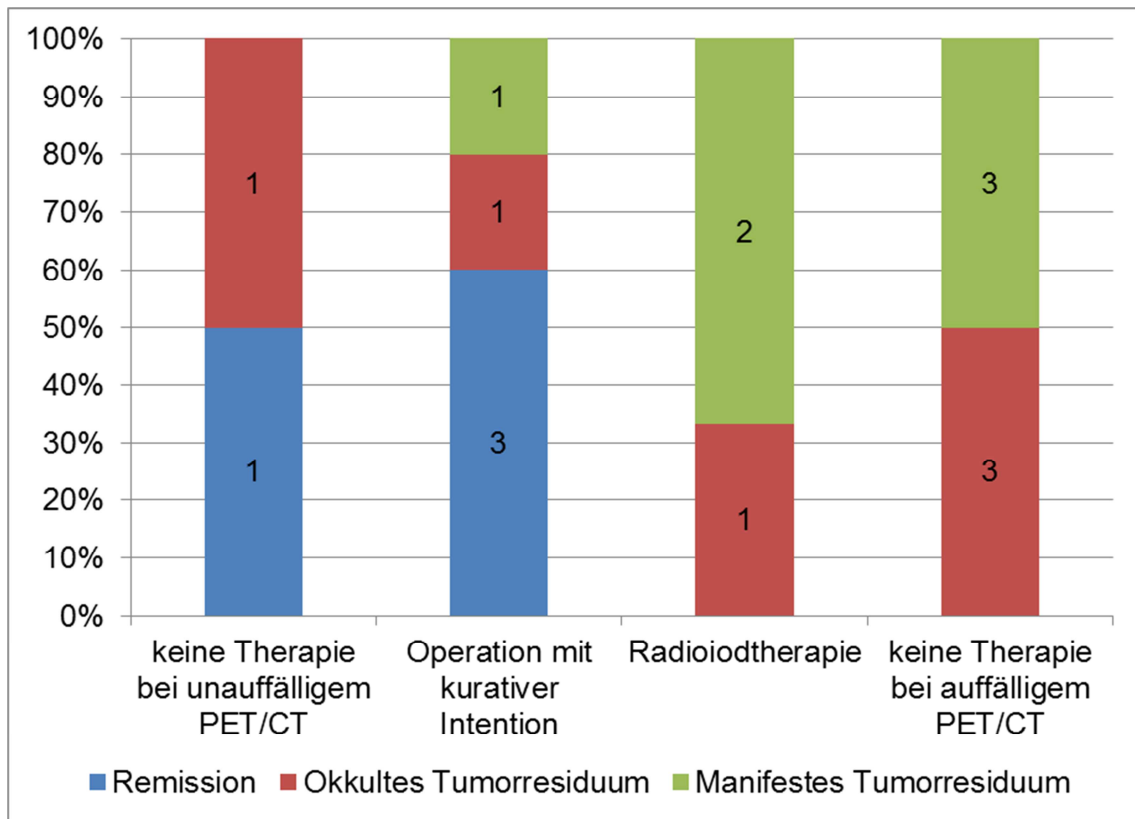
Bei 2 der übrigen 11 Untersuchungen kam es zu einer RIT, bei 6 zu keiner weiteren Therapie, entweder aufgrund eines richtig negativen Befundes (n=2) oder einer fehlenden Therapieoption bei okkultem Tumorresiduum (n= 2), disseminierten iodnegativen Lungenmetastasen (n=1) bzw. bei einem sich nach vorhergehender perkutaner Radiatio in Rückbildung befindendem lokalem Tumorrest (n=1). Bei 2 Patienten erfolgte aufgrund eines Zweittumors (Plasmozytom bzw. Non-Hodgkin-Lymphom) eine Chemotherapie, jedoch keine Behandlung des DTC.

Eine Sonderstellung nahm erneut Pat. Nr. 19 ein, bei dem es bei unauffälligem RIS und PET/CT erst aufgrund einer MRT zur Lymphadenektomie kam.

Auch für die Untersuchungen bei erweitertem Staging nach 2. oder 3. RIT wurde der klinische Verlauf nach einem Jahr (Abbildung 12) sowie das langfristige tumorfreie Überleben und Gesamtüberleben über 5 Jahre mittels Kaplan-Meier-



Kurven (Abbildung 13 und 14) untersucht. Noch stärker als für die Patienten der Gruppe 1 gilt hier sowohl die Einschränkung der fehlenden Proportionalität als auch der geringen Anzahl. Es lässt sich jedoch erneut ein Trend zum größeren Nutzen einer Operation mit kurativer Intention gegenüber einer Radioiodtherapie nachweisen.



**Abbildung 12: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der erfolgten weiteren Therapie (n=16)**

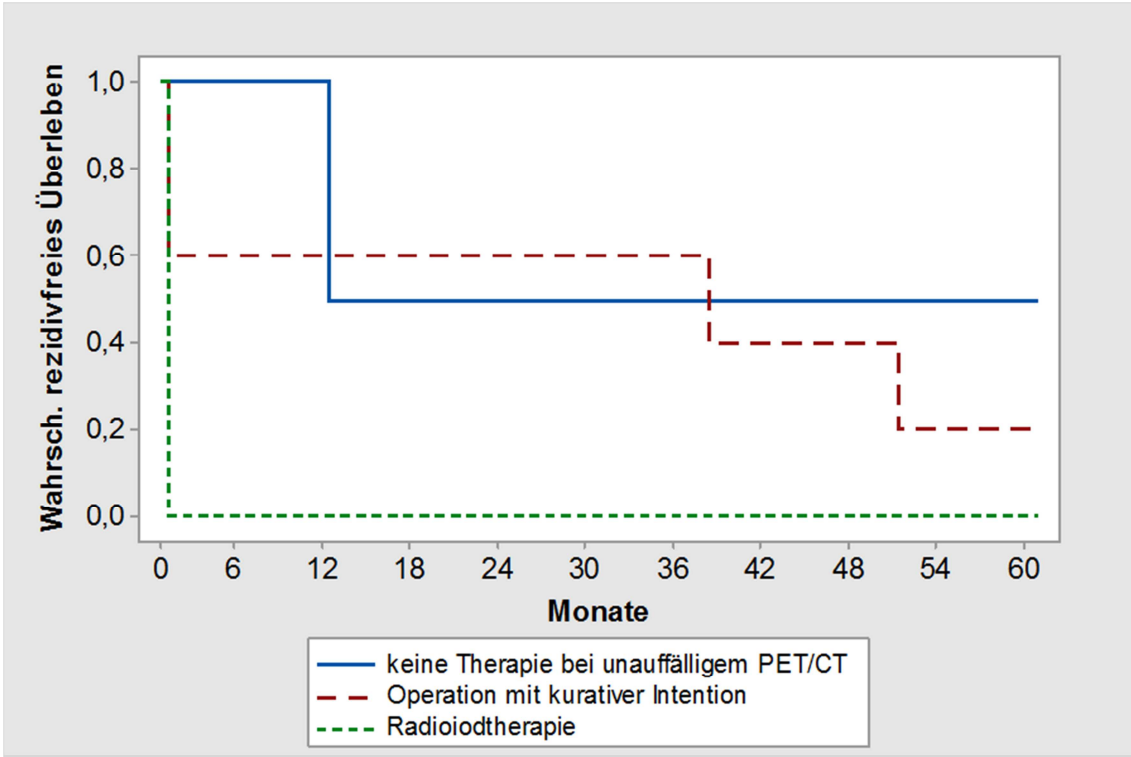
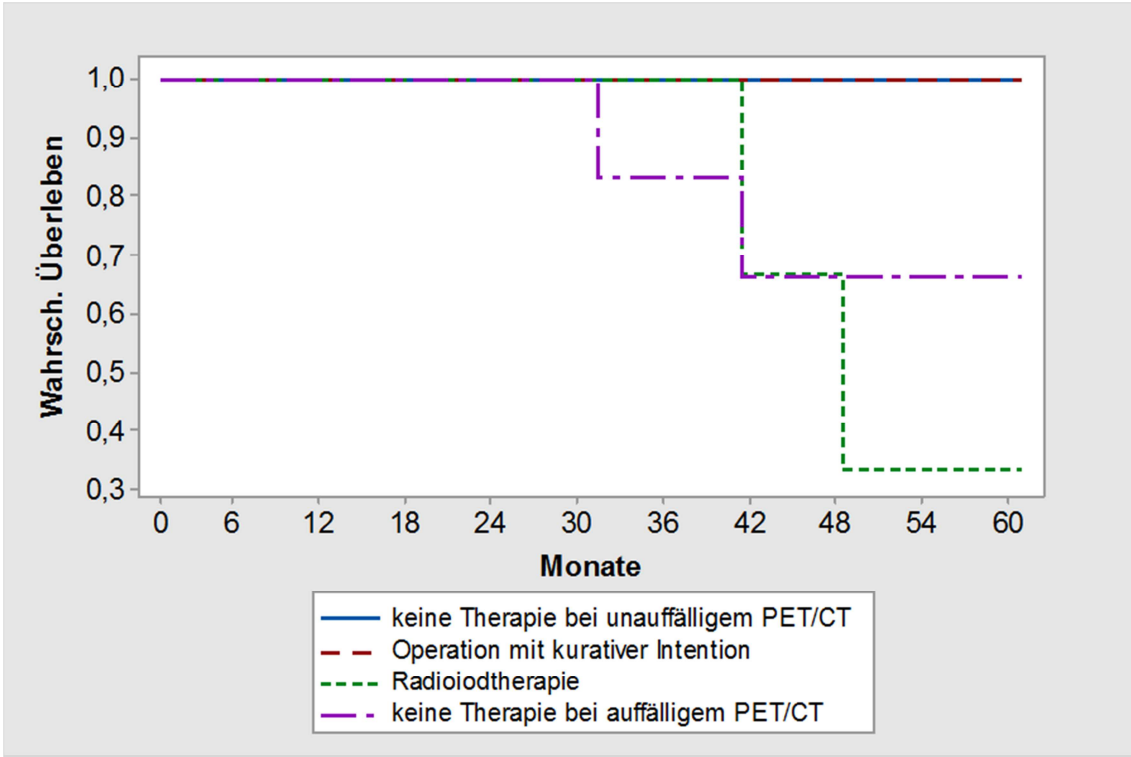


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

**Tabelle 22: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie**

	<b>Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	2	5	3
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	1	1	0
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	0	0	0
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	50%	60%	0%
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	50%	19%	0%



**Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie**

Tabelle 23: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

	<b>Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>	<b>Keine Therapie bei auffälligem PET/CT</b>
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	2	5	3	6
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	1	5	1	4
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	1 (49)	0	0	0
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	100%	100%	100%	100%
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	100%	100%	33%	66,4%

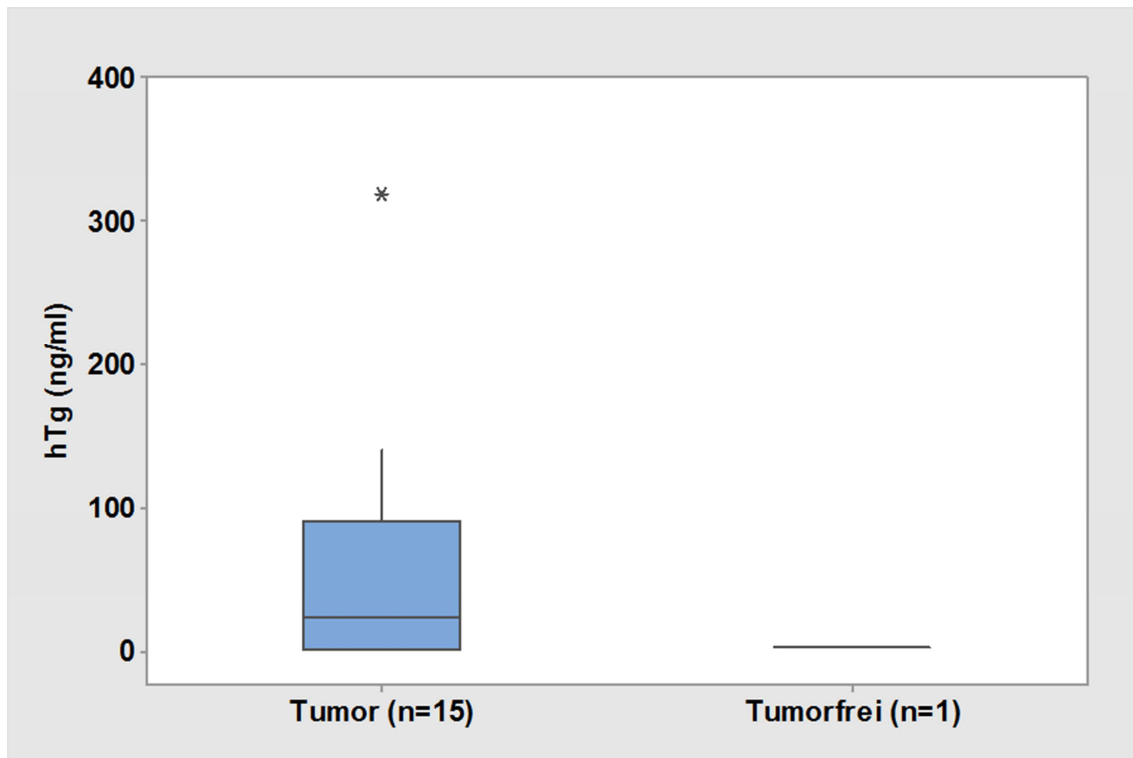
### 3.2.4 Einfluss der hTg-Konzentration

Ähnlich der Darstellung in Gruppe 1 erfolgte zur Frage eines sinnvollen hTg-Cut-off-Werts für die Durchführung einer PET/CT die Betrachtung mithilfe eines Boxplots (Abbildung 15), bei dem folgende Gruppen verglichen wurden:

1. Gruppe: Vorliegen eines Tumor (Diese Gruppe enthält alle als richtig positiv oder falsch negativ validierte Untersuchungen).
2. Gruppe: Tumorfreiheit. (Diese Gruppe enthält alle als richtig negativ oder falsch positiv validierten Untersuchungen).

**Tabelle 24: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit**

	<b>Tumor (n=15)</b>	<b>Tumorfreiheit (n=1)</b>
<b>Unteres Quartil</b>	1,6	2,1
<b>Median</b>	22,91	2,1
<b>Oberes Quartil</b>	90	2,1
<b>Interquartilsabstand</b>	88,4	0
<b>Ausläufer von bis</b>	0,44 bis 139	2,1 bis 2,1



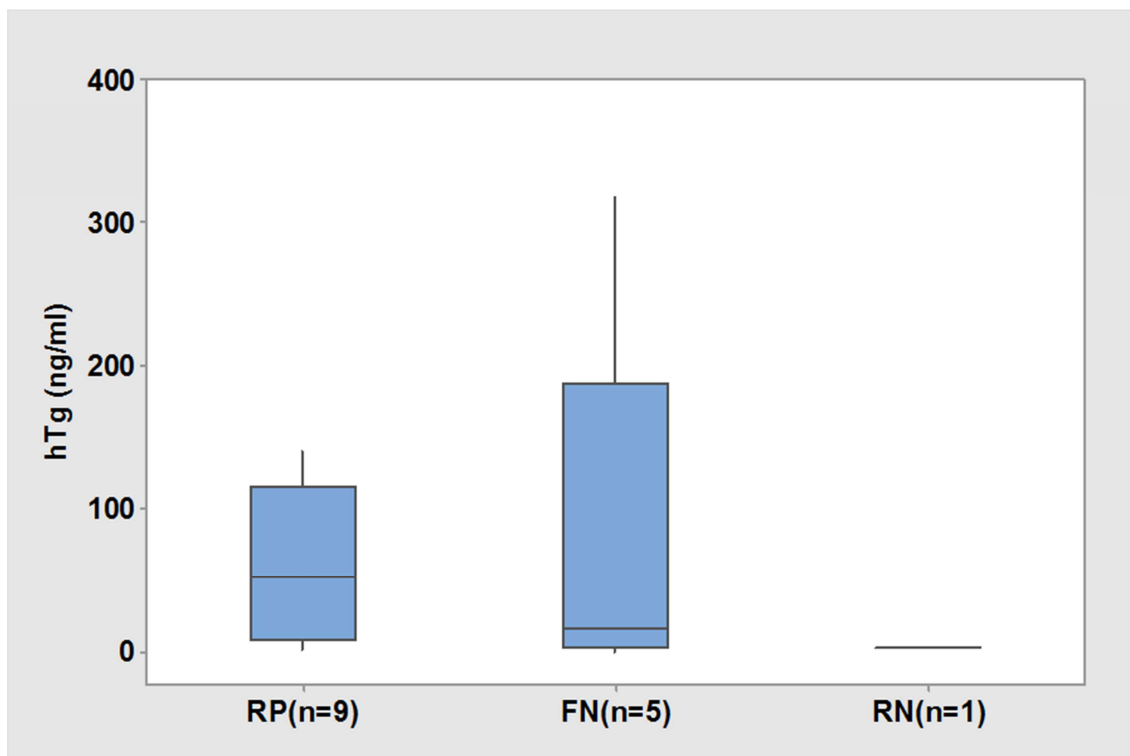
**Abbildung 15: Boxplot für die hTg-Werte (ng/ml) bei Vorliegen eines Tumors oder Tumorfreiheit**

*Anmerkung: In der Gruppe Tumor ist der Ausreißer mit 1179 ng/ml zur besseren Übersichtlichkeit nicht mehr von der Abbildung erfasst.*

Aufgrund des hohen Anteils falsch negativer PET/CT-Untersuchungen und geringen Anzahl richtig negativer Untersuchungen erfolgte zusätzlich noch die Aufschlüsselung nach den validierten Ergebnissen der PET/CT. (Tabelle 25 und Abbildung 16)

**Tabelle 25: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT**

	<b>RP (n=9)</b>	<b>FN (n=5)</b>	<b>RN (n=1)</b>
<b>Unteres Quartil</b>	8,23	3,07	2,1
<b>Median</b>	51,7	15,6	2,1
<b>Oberes Quartil</b>	114,5	187,55	2,1
<b>Interquartilsab- stand</b>	106,27	184,48	0
<b>Ausläufer von bis</b>	0,7 bis 139	0,44 bis 318	2,1 bis 2,1



**Abbildung 16: Boxplot für die hTg-Werte in Abhängigkeit von den validierten Ergebnissen der PET/CT**

*Anmerkung: In der Gruppe RP ist der Ausreißer mit 1179ng/ml zur besseren Übersichtlichkeit nicht mehr von der Abbildung erfasst.*

Wie sich zeigt, lassen sich die richtig positiven und falsch negativen Untersuchungen aufgrund des hTg-Wertes nicht voneinander differenzieren.



Aufgrund der nur geringen Anzahl richtig negativer Untersuchungen und der starken Schwankungsbreite der hTg-Werte muss davon ausgegangen werden, dass bei Vorliegen einer hTg-Konzentration  $>0,3\text{ng/ml}$  eine Tumorpersistenz nicht auszuschließen ist, auch wenn sie nicht sicher von der PET/CT erfasst werden kann.

### 3.3 Rezidivverdacht

#### 3.3.1 Befundübersicht und Validierung

Die Durchführung einer PET/CT bei Rezidivverdacht ist eine der wichtigsten und inzwischen weltweit anerkannten Anwendungsgebiete der PET/CT bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, da hier von einem hohen Anteil iodnegativer Tumoren ausgegangen werden muss.

In Tabelle 26 findet sich eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisse der PET/CT - und wo vorhanden des Iodscans - sowie deren Validierung. Wie bei den vorhergehenden Validierungstabellen werden alle richtig positiven oder richtig negativen Befunde fett und kursiv dargestellt, falsch negative oder falsch positive Befunde sind hingegen nicht hervorgehoben.

**Tabelle 26: Validierte Befunde von RIS, PET und CT bei Rezidivverdacht**

Pat. -Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
17	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	$<0,3^{21}$	CR
36	-	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	$<0,3^{22}$ (TSH $<$	CR <sup>23</sup>

<sup>21</sup> Indikation zur Rezidivdiagnostik: V.a. Größenzunahme eines echoarmen Knotens am rechten Oberpol der Schilddrüsenloge

<sup>22</sup> Indikation zur Rezidivdiagnostik: Nachweisbarer hTg-Spiegel im vorausgegangenen Radioiodtest (2,4 ng/ml unter TSH-Stimulation)

<sup>23</sup> Indikation zur erneuten Rezidivdiagnostik: Laborchemisch (hTg, s.o.) V.a. Tumorpersistenz bei Zustand nach mediastinaler Lymphadenektomie wegen Metastasierung. Unter TSH-

Pat.-Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
					0,01 mU/l)	
46	-	V.a. SDT	V.a. SDT	Keine	<0,3 <sup>24</sup>	CR
	-	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	<0,3 <sup>25</sup>	CR
49	-	<b>Mcutan</b>	<b>Mcutan</b>	MEX	1,1	CR
50	-	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	2,48	CR
51	o.B.	<b>Mpul</b>	<b>V.a. Mpul</b>	Keine	14,8	MT
52	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	<b>o.B.</b>	Keine	<0,3 <sup>26</sup>	CR
53	-	<b>SDT</b>	o.B.	LEX	1,2	OT
	-	o.B.	o.B.	Keine	1,72	OT
54	o.B.	o.B.	o.B.	Keine <sup>27</sup>	1,1	MT
55	<b>SDT + Mpul</b>	<b>SDT + Mpul</b>	<b>SDT + Mpul</b>	Keine	3,37	MT
56	o.B.	<b>N1</b>	V.a. Mpul	LNE	3,78	MT <sup>28</sup>
	-	o.B.	V.a. Mpul	Keine	0,38	OT
57	<b>N1 (flau)</b>	<b>N1</b>	<b>N1</b>	LNE	6,7	MT
58	o.B.	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	LEX	0,9	OT
59	o.B.	N1 + <b>Mpul</b>	N1 + <b>Mpul</b>	Keine	1,48	MT
60	<b>Moss (flau)</b>	<b>Mpul + Moss</b>	<b>Mpul + Moss</b>	MEX <sup>29</sup>	0,6	MT
61	o.B.	<b>N1b +</b>	<b>N1b+</b>	MEX <sup>30</sup>	2,4	MT

Suppression stets <0,3 Alle weiteren Verlaufskontrollen o.B und hTg unter Suppression < 0,3 ng/ml.

<sup>24</sup> Bei nächtlicher Luftnot und Missempfindungen im Halsbereich V.a. ein lokales Tumorrezidiv.

<sup>25</sup> Verlaufskontrolle bei V.a. Lokalrezidiv in vorhergehender PET/CT

<sup>26</sup> Sonographisch Darstellung von 2 auffälligen Lymphknoten supraclaviculär links und rechts

<sup>27</sup> Bei stets erhöhtem hTg im weiteren Verlauf erneute Kontrollen, bei Folge-CT Darstellung von pleuralen und pulmonalen Fernmetastasen. Therapieversuch mit damals noch experimenteller Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren

<sup>28</sup> MT bei Verlaufskontrolle, da OP erst 15 Monate nach Untersuchung, danach OT

<sup>29</sup> Operation mit palliativer Intention bei ausgedehnter Sternummetastase

<sup>30</sup> Operation mit palliativer Intention bei Hirnmetastase

Pat. -Nr.	Befunde RIS	Befunde PET	Befunde CT	Therapie	hTg (ng/ml)	Verlauf 1 Jahr
		V.a. Mcer	V.a. Mpul			
62	o.B.	SDT	o.B.	LEX	1,4	CR
63	-	o.B.	o.B.	Keine	<0,3 <sup>31</sup>	CR
64	o.B.	oB	V.a.Mpul	RIT <sup>32</sup>	1,3	CR

Legende:

- o.B. : Keine Darstellung pathologischer Befunde
- SDT: Lokaler Tumorrest in der Schilddrüsenloge
- N1: Lymphknotenmetastasen
- Mpul: Lungenmetastasen
- Mcutan: Hautmetastasen
- Moss: Knochenmetastasen
- Mcer: Hirnmetastase
- Ko: Zeitnahe Kontrolluntersuchung
- LEX: Operation Lokalrezidiv
- LNE: Lymphadenektomie
- MEX: Metastasenexzision

Es folgt eine untersuchungsbezogene Analyse der als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ bewerteten Untersuchungen und die Ermittlung von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsmethoden (Tabelle 27):

<sup>31</sup> Sonographisch vergrößerter cervicaler Lymphknoten

<sup>32</sup> Nach Exstirpation einer cervicalen Lymphknotenmetastase hTg-Anstieg auf 1,3 ng/ml. Bei unauffälliger PET und RIS V.a. Mikrometastasierung und Durchführung einer RIT, danach hTg-Abfall auf <0,3ng/ml

**Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei Rezidivverdacht**

	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	2	12	9	12
<b>RN</b>	2	5	5	5
<b>FP</b>	0	1	1	1
<b>FN</b>	9	4	7	4
<b>Unsicher</b>	0	0	0	0
<b>Sensitivität</b>	18%	75%	56,2%	75%
<b>Spezifität</b>	100%	83%	83%	83%

Auch bei Rezidivverdacht wurden alle Untersuchungen, in denen mindestens eine der drei Untersuchungsmethoden (RIS, PET oder CT) zervikale Lymphknotenmetastasen (n=5) und/oder pulmonale Metastasen (n=8) dargestellt hatte, separat verglichen. Alle Untersuchungen, in denen keine derartige Läsion nachzuweisen war, wurden als richtig negativ gewertet. (Tabelle 28 und 29)

**Tabelle 28: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden im Nachweis von zervikalen Lymphknotenmetastasen.**

<b>Validierung</b>	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	1	4	3	4
<b>RN</b>	9	17	17	17
<b>FP</b>	0	1	1	1
<b>FN</b>	3	0	1	0
<b>Sensitivität</b>	25%	100%	75%	100%
<b>Spezifität</b>	100%	94%	94%	94%

**Tabelle 29: Sensivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungsmethoden im Nachweis von Lungenmetastasen.**

<b>Validierung</b>	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	1	5	5	5
<b>RN</b>	6	17	14	14
<b>FP</b>	0	0	3	3
<b>FN</b>	6	0	0	0
<b>Sensitivität</b>	14%	100%	100%	100%
<b>Spezifität</b>	100%	100%	82%	82%

Wie zu erwarten war, zeigte sich eine hohe Sensivität der PET für Lymphknotenmetastasen und der CT für Lungenmetastasen. Auffällig ist jedoch erneut die deutlich geringere Sensitivität des RIS im Vergleich zum postoperativen Staging bei erster RIT.

### **3.3.2 Vergleich RIS und PET/CT**

Bei 13 von 22 Untersuchungen wurden zeitnah ein RIS und eine PET/CT durchgeführt. In 4 der 13 Untersuchungen stimmten RIS und PET/CT in ihren Befunden überein (2 lokoregionäre Rezidive, 1 Fall von Lungen- und 1 Fall von ossären Metastasen). In 1 Fall waren sowohl die PET/CT als auch der RIS falsch negativ. In den verbliebenen 8 Fällen zeigte die PET/CT zusätzliche Tumormanifestationen: in 4 Fällen lokoregionäre Rezidive, in 4 Fällen Lungenmetastasen (Abbildung 17 und 18).

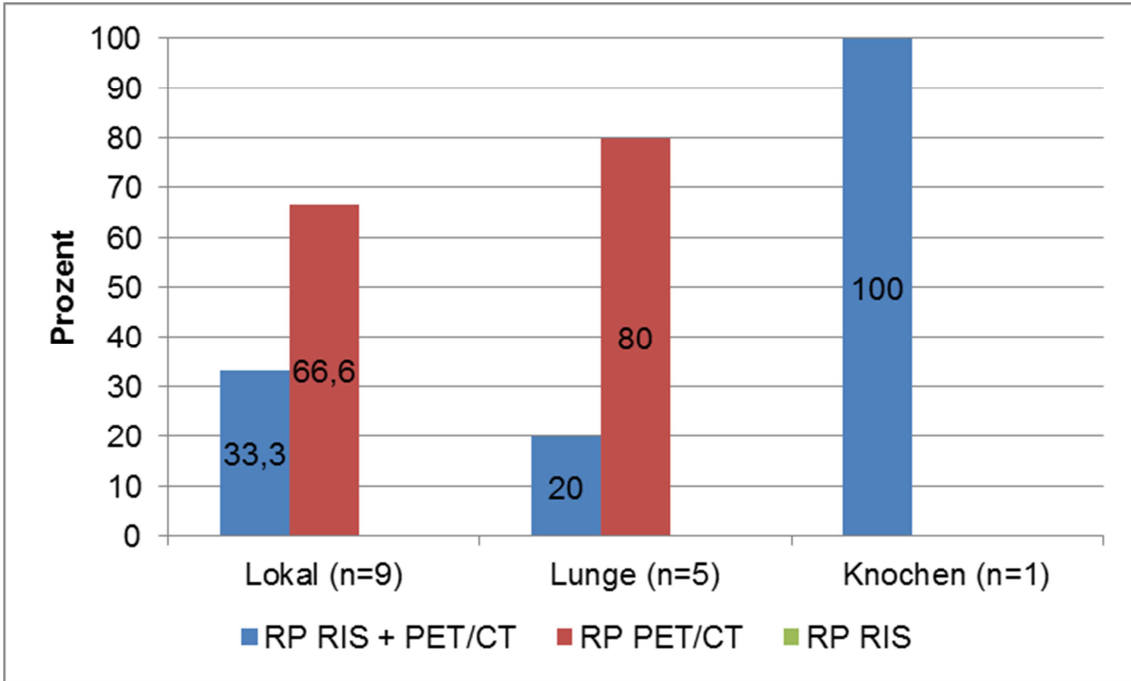


Abbildung 17: Anteil der Untersuchungsmethoden an der Darstellung validierter Tumorerläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation

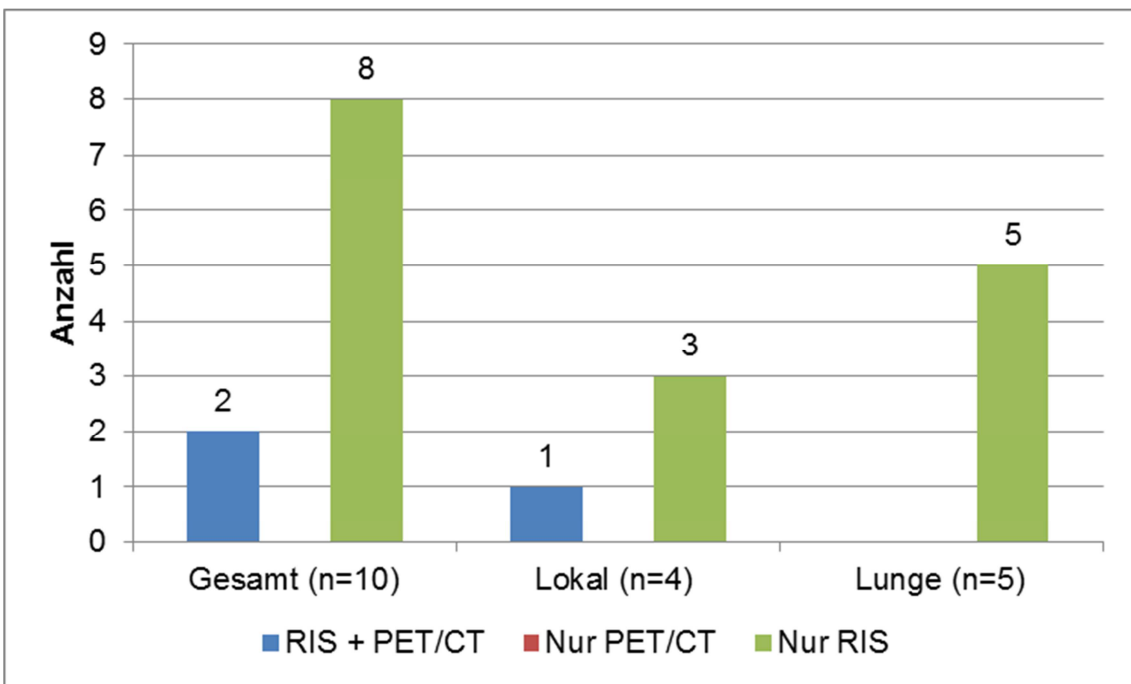


Abbildung 18: Anzahl der falsch negativen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode

### 3.3.3 Klinische Relevanz der PET/CT

In 6 von 22 Untersuchungen (27,2%) ergab die PET/CT lokoregionäre singuläre Herdbefunde, welche entweder iodnegativ waren (n=4) oder zu denen keine zeitnahe RIS vorlag (n=2). Zudem fand sich eine singuläre Hautmetastase ohne zeitnahen RIS-Befund. In 6 Fällen sowie in einem weiteren iodpositiven Fall kam es zu einer Operation mit kurativer Intention (36,3% der Gesamtgruppe). In einem Fall kam es aufgrund einer zusätzlich vorliegenden Hirnmetastase nur zu einem palliativen Eingriff. Dies entspricht einer NNT von 5. Es sind somit pro RIS 5 PET/CT-Untersuchungen nötig um einen zusätzlichen kurativ operablen Befund zu entdecken.

Bei einem Patienten wurde eine RIT durchgeführt, bei einem weiteren ein operativer Eingriff mit palliativer Intention bei Sternummetastase und gleichzeitiger Lungenmetastasierung. In 6 Fällen erfolgte aufgrund der unauffälligen PET/CT, in 4 Fällen mit auffälligem PET/CT aufgrund fehlender Therapieoptionen keine Therapie. Bei einem Patienten wurde bei hTg-Anstieg ohne erfolgte Tumorlokalisierung eine experimentelle Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor begonnen, bei einem weiteren stellte sich das initial fraglich positive PET/CT bei einer zeitnahen Kontrolle als falsch positiv heraus, so dass keine Therapie durchgeführt wurde.

Auch für die Untersuchungen wegen Rezidivverdacht erfolgte eine Analyse des klinischen Verlaufs nach 1 Jahr sowie des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens über 5 Jahre (Abbildungen 19 bis 21 und Tabellen 30 und 31).

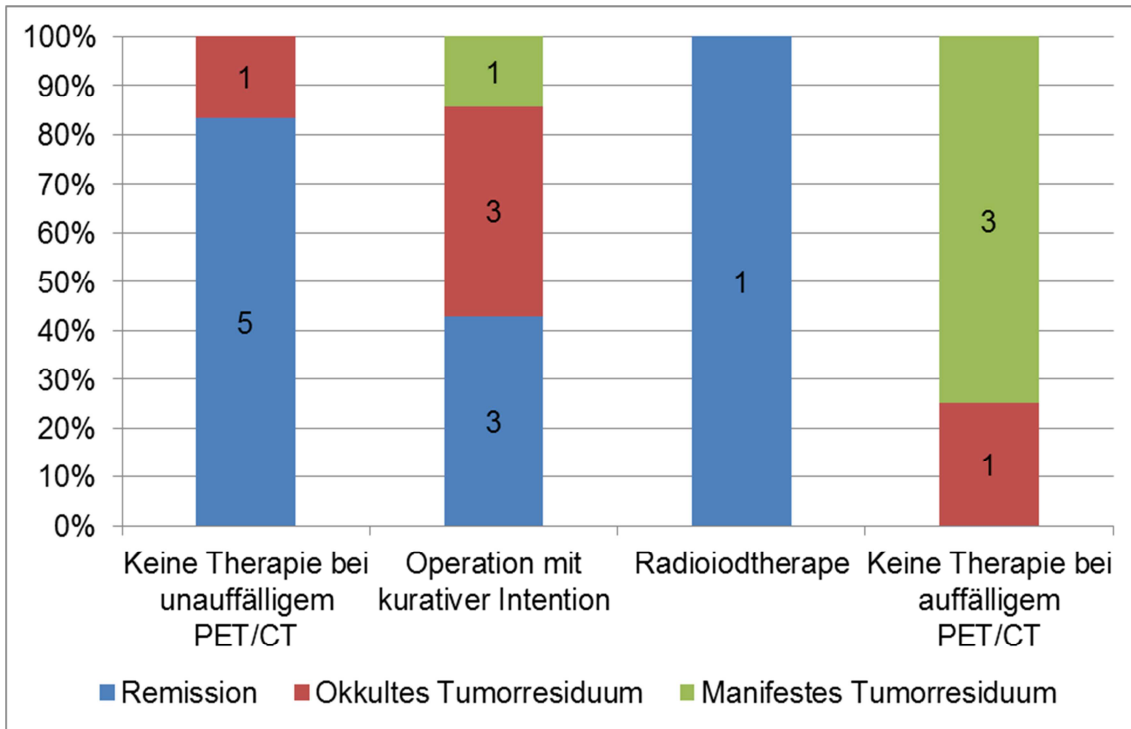


Abbildung 19: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie

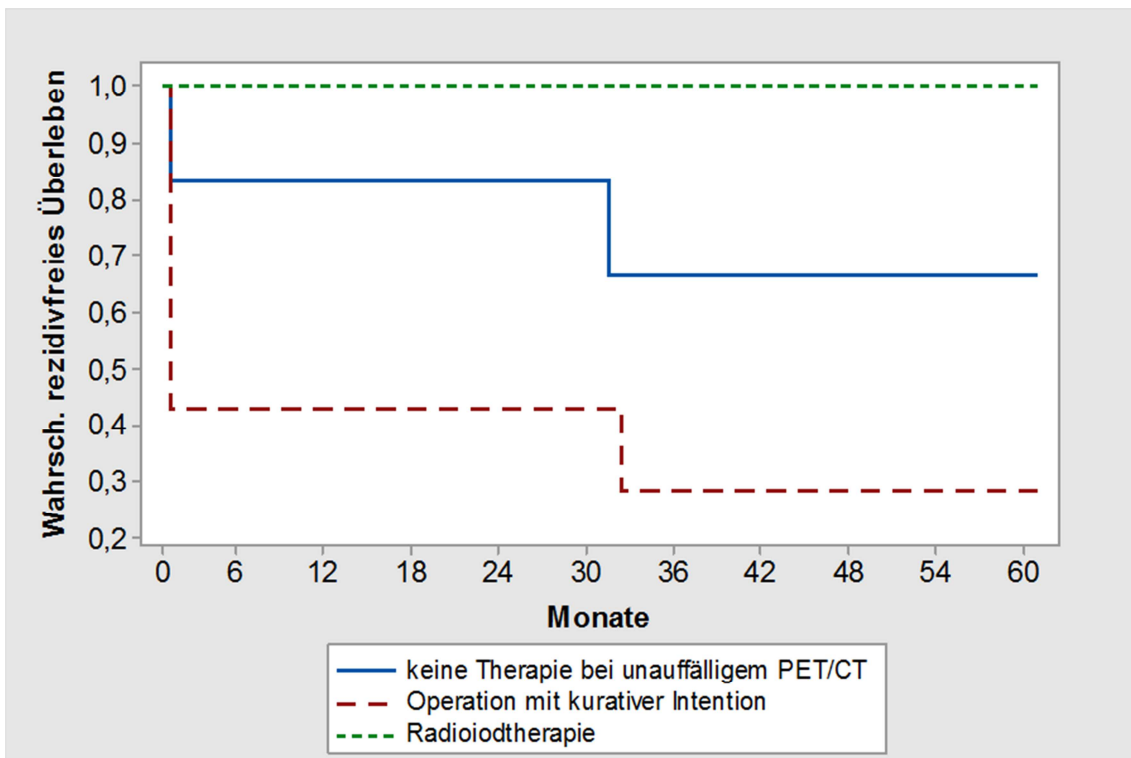


Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie



Tabelle 30: Daten zum tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt</b>	<b>Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	6	7	1
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	4	2	1
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	0	0	0
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	83,3%	42,8%	100%
<b>Wahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	66,6%	28,5%	100%

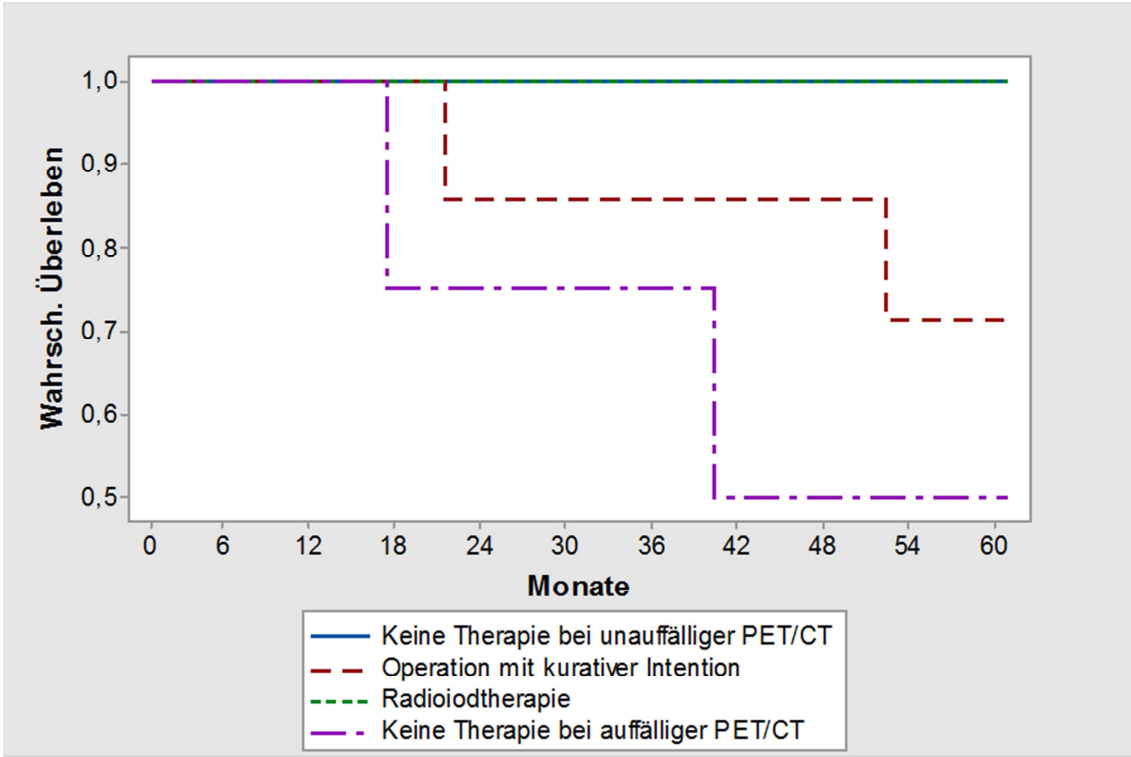


Abbildung 21: Wahrscheinlichkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

Tabelle 31: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

	<b>Keine Therapie bei unauffälligem PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>	<b>Keine Therapie bei auffälligem PET/CT</b>
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	6	7	1	4
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	6	5	1	2
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	0	0	0	0
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	100%	100%	100%	100%
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate</b>	100%	71,3%	100%	49,95%

### 3.3.4 Einfluss der hTg-Konzentration

Im Durchschnitt betrug der hTg-Spiegel bei Rezidivverdacht 2,25 ng/ml (Median 1,25 ng/ml; Intervall 0,33 bis 14,8). Bei 4 Untersuchungen erfolgte die PET/CT

aufgrund auffälliger Sonographiebefunde oder einer klinischen Verschlechterung trotz eines unauffälligen hTg-Werts  $<0,3$  ng/ml. Bei 3 dieser 4 Untersuchungen ergab die PET/CT richtig negative Befunde. In einer Untersuchung zeigte sich ein falsch positiver Befund für ein Lokalrezidiv.

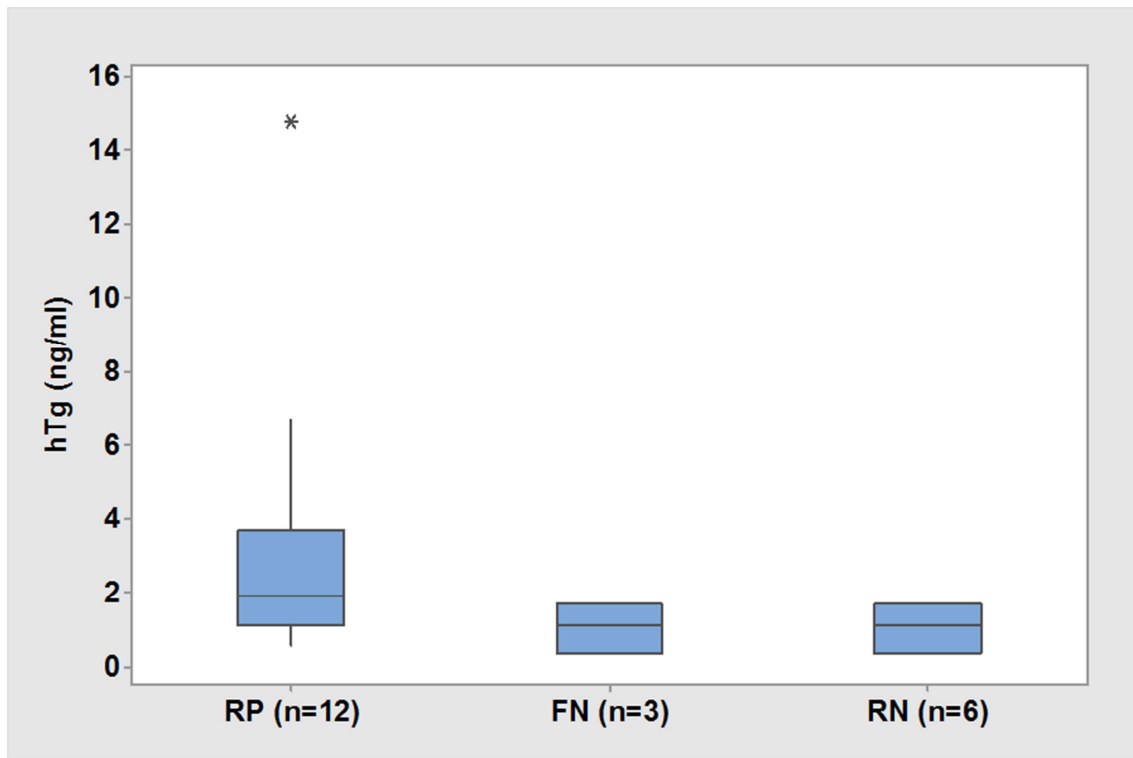
Somit bestätigt sich der Wert von hTg als zuverlässiger Tumormarker zur Rezidiverkennung nach totaler Thyreoidektomie. Prinzipiell macht somit jeder erneute und überprüfte Nachweis von hTg das Vorliegen eines Tumorreizidivs wahrscheinlich.

Jedoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass bei einem erstmaligen hTg-Nachweis das Tumorreizidiv direkt in der Bildgebung lokalisiert werden kann. Daher wurde überprüft, ab welcher hTg-Konzentration ein Tumornachweis mit möglichst hoher Sicherheit zu erwarten ist.

Dafür wurden die hTg-Werte der richtig negativen, falsch negativen und richtig positiven PET/CT-Untersuchungen mittels Boxplot miteinander verglichen (Abbildung 22 und Tabelle 32)

**Tabelle 32: Ergebnisse des Boxplots für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom erzielten PET/CT Befund**

	<b>RP</b>	<b>FN</b>	<b>RN</b>
<b>Unteres Quartil</b>	1,125	0,38	0,3
<b>Median</b>	1,94	1,1	0,75
<b>Oberes Quartil</b>	3,6775	1,73	1,575
<b>Interquartilsabstand</b>	2,5525	1,34	1,275
<b>Ausläufer von bis</b>	0,6 bis 6,7	0,38 bis 1,73	0,3 bis 2,4



**Abbildung 22: Boxplot für die hTg-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom validierten PET/CT-Befund.**

Aufgrund der geringen Anzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. Es zeigt sich jedoch ein Trend zu höheren hTg-Konzentrationen bei richtig positivem PET/CT. Daher wurde die Sensitivität und Spezifität und die Positivrate der PET/CT in Abhängigkeit von verschiedenen hTg-Konzentrationen separat analysiert (Tabelle 33).

Ein hTg-Wert  $\geq 1$  ng/ml scheint ein günstiger Cut-off für die Indikation zur PET/CT zu sein, da hier die geringste Differenz zwischen Sensitivität und Positivrate besteht. Zudem werden auf diese Weise 10 von 12 richtig positiven Befunden und alle kurativ operablen Tumorherde erfasst, andererseits 50% der Untersuchungen mit richtig negativem Befunde vermieden (Abbildung 23).

Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der hTg-Konzentration.

hTg (ng/ml)	>0,3 (n=21)	>1 (n=15)	>2 (n=7)	>5 (n=2)	>10 (n=1)
RP	12	10	6	2	1
RN	6	3	1	0	0
FP	0	0	0	0	0
FN	3	2	0	0	0
Sensitivität <sup>33</sup>	80%	66,7%	40,0%	13,3%	6,7%
Positivrate	57,1%	66,7%	85,7%	100%	100%
Spezifität <sup>33</sup>	100%	100%	100%	100%	100%

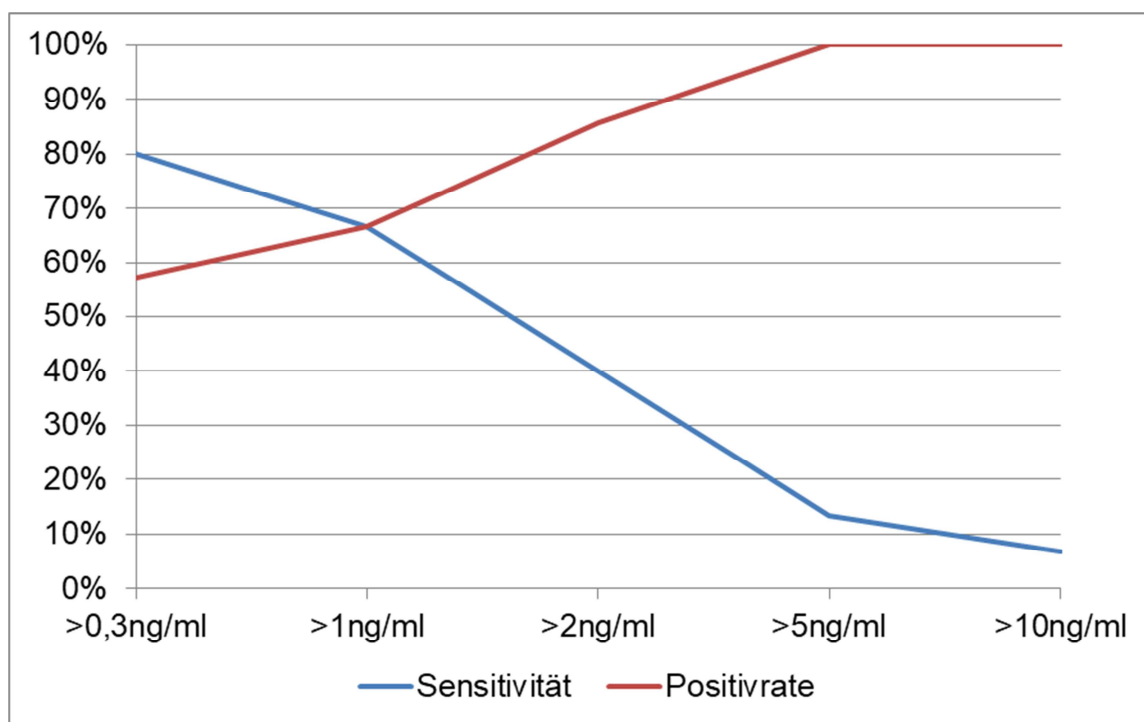


Abbildung 23: Vergleich Sensitivität und Positivrate

<sup>33</sup> Bezogen auf die Gesamtzahl von 15 Tumoren

### 3.4 Verdacht auf Tumorprogress

#### 3.4.1 Befundübersicht und Validierung

Der Nutzen der PET/CT ist bei Vorliegen eines bekannten, nicht resektablen und iodnegativen bzw. iodrefraktären Tumorresiduums aufgrund der eingeschränkten oder fehlenden Therapieoptionen fraglich. Allerdings ermöglicht die PET/CT eine Beurteilung der Gesamtausdehnung der Tumorerkrankung und eventuell drohender Komplikationen, die anhand des alleinigen hTg-Verlaufs nicht erkennbar sind.

Auch für diese Patientengruppe erfolgte initial die Erfassung und Validierung der Befunde von vorhandenen Radioiodscans und der PET/CT (Tabelle 34). Da bei diesen Patienten eine Remission nicht zu erwarten war, wurde der Nutzen der PET/CT für die Progressionsdiagnostik nach den im Methodikteil dargelegten Kriterien bewertet (Tabelle 35, sowie Kapitel 3.4.2 und 3.4.3).

**Tabelle 34: Validierung der Befunde von RIS, PET und CT bei Verdacht auf Tumorprogression**

Pat.-Nr.	RIS	PET	CT	Therapie	hTg z.U.
35	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	<b>STD</b>	RIT + RTX	55,25
59	<b>LKM + Mpul</b>	<b>LKM + Mpul</b>	<b>LKM + Mpul</b>	RIT	6
65	<b>Moss</b>	<b>Moss</b>	<b>Moss + Mpul</b>	RIT	168,7
66	o.B.	<b>N1</b>	<b>N1 + Mpul</b>	Keine	21 <sup>34</sup>
	-	<b>N1 + Mpul</b>	<b>N1+Mpul</b>	Keine	4,59
67	o.B.	<b>LKH + V.a. Mpul</b>	<b>Mpul</b>	Keine	22,7
68	o.B.	<b>N1 + Mpul</b>	<b>N1 + Mpul</b>	Keine	57,8
	o.B.	<b>Mpul</b>	<b>Mpul</b>	Keine	30,6
69	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	<b>SDT + V.a.</b>	3x RIT	1080

<sup>34</sup> *stimuliertes TSH*

Pat. -Nr.	RIS	PET	CT	Therapie	hTg z.U.
			<b>Mpul</b>		
	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	<b>SDT</b>	RIT	200
70	-	SDT	o.B.	Keine	51,2
	-	<b>Mpul</b>	<b>Mpul</b>	Keine	159,2
	-	V.a. N1 + <b>Mpul</b> + <b>Moss</b>	<b>Mpul</b> + V.a. <b>Moss</b>	Keine	699,4
	-	<b>Mpul</b> + <b>Moss</b>	<b>Mpul</b> + <b>Moss</b>	Keine	1279,6
71	<b>Mpul (flau)</b>	<b>N1 + Mpul</b>	<b>N1 + Mpul</b>	Keine	1187
72	-	<b>N1 + Mcer</b> + <b>Moss</b> + <b>Mpul</b>	<b>N1</b> + V.a. <b>Mcer</b> + <b>Moss</b> + <b>Mpul</b>	RTX Hirn	1729
73	<b>N1+ LKM</b>	Mpul	Mpul	RIT	23,3
74	<b>V.a. N1b</b>	<b>N1</b>	<b>Mpul</b>	RIT	335
	<b>Mpul (flau)</b>	V.a. N1 + <b>Mpul</b>	V.a. N1 + <b>Mpul</b>	RIT + Tamoxifen	990
75	-	<b>LKH</b>	<b>LKH</b>	Keine <sup>35</sup>	14450

*Legende:*

- o.B. : Keine Darstellung pathologischer Befunde
- SDT: Lokaler Resttumor in der Schilddrüsenloge
- N1: cervikale Lymphknotenmetastasen
- LKM = Mediale Lymphknotenmetastasen
- LKH = Hiläre Lymphknotenmetastasen
- Mpul: Lungenmetastasen
- Moss: Knochenmetastasen
- Mcer: Hirnmetastase
- RTX: perkutane Bestrahlung
- RIT: Radioiodtherapie

<sup>35</sup> Therapie durch Patienten abgelehnt



Wie in Tabelle 35 dargestellt, konnte in 14 der 20 Untersuchungen (70%) gegenüber der Voruntersuchung ein Progress nachgewiesen werden. In 13 von 14 Fällen erfolgte der Nachweis durch die PET/CT, entweder in Übereinstimmung oder über die Befunde des RIS hinaus. Es ergab sich für die PET/CT ein hoher Nutzen bezüglich des Progressions-Nachweises gegenüber dem RIS. Ein Vorteil der PET war insbesondere bei Lymphknotenmetastasen (n=9) und der CT bei Lungenmetastasen (n=16) erkennbar. (Tabellen 36 bis 38).

**Tabelle 35: Zeitlicher Abstand und Veränderung des aktuellen morphologischen Befundes in der Bildgebung gegenüber der letzten Voruntersuchung**

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Abstand VU (Tage)</b>	<b>Befundänderung gegenüber der letzten Voruntersuchung</b>
<b>35</b>	231	SD
<b>59</b>	414	PD
<b>65</b>	153	PD
<b>66</b>	-	PD
	1098	PD
<b>67</b>	247	SD
<b>68</b>	499	PD
	251	SD
<b>69</b>	322	PD
	419	PD
<b>70</b>	315	SD
	371	PD
	358	PD
	344	PD
<b>71</b>	-	PD
<b>72</b>	486	PD
<b>73</b>	1522	SD
<b>74</b>	397	PD
	362	PD
<b>75</b>	67	SD

Legende:

- *SD: Stable Disease (= Keine Veränderung gegenüber der Voruntersuchung)*
- *PD: Progressiv Disease (= Verschlechterung des Befundes gegenüber der Voruntersuchung, sei es durch Größenzunahme oder neu aufgetretene Metastasen)*

**Tabelle 36: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden**

	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	9	17	18	18
<b>RN</b>	0	0	0	0
<b>FP</b>	0	2	0	1
<b>FN</b>	4	1	2	1
<b>Sensitivität</b>	69%	94%	90%	94%
<b>Spezifität</b>	-	-	-	-

**Tabelle 37: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden bei Lymphknotenmetastasen**

	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	1	7	6	7
<b>RN</b>	0	0	0	0
<b>FP</b>	0	0	0	0
<b>FN</b>	4	2	3	2
<b>Sensitivität</b>	20%	77%	66%	77%
<b>Spezifität</b>	-	-	-	-

**Tabelle 38: Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden bei Lungenmetastasen**

	<b>RIS</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>
<b>RP</b>	3	12	16	16
<b>RN</b>	0	0	0	0
<b>FP</b>	0	0	0	0
<b>FN</b>	7	4	0	0
<b>Sensitivität</b>	30%	75%	100%	100%
<b>Spezifität</b>	-	-	-	-

### 3.4.2 Vergleich RIS und PET/CT

Bei 13 von 20 Untersuchungen wurden zeitnah ein RIS und eine PET/CT durchgeführt. In 7 von diesen 13 Untersuchungen stimmten RIS und PET/CT in ihren Befunden ganz oder teilweise überein. In den verbliebenen 6 Fällen zeigte die PET/CT 1x Lymphknotenmetastasen, 2x Lungenmetastasen sowie 2x eine Kombination aus lokoregionärem Tumorrezidiv und Fernmetastasen, die jeweils in der RIS negativ waren. Bei einem Patienten zeigte der RIS Lymphknotenmetastasen, welche in der PET/CT nicht zur Darstellung kamen (Abbildung 24 und 25).

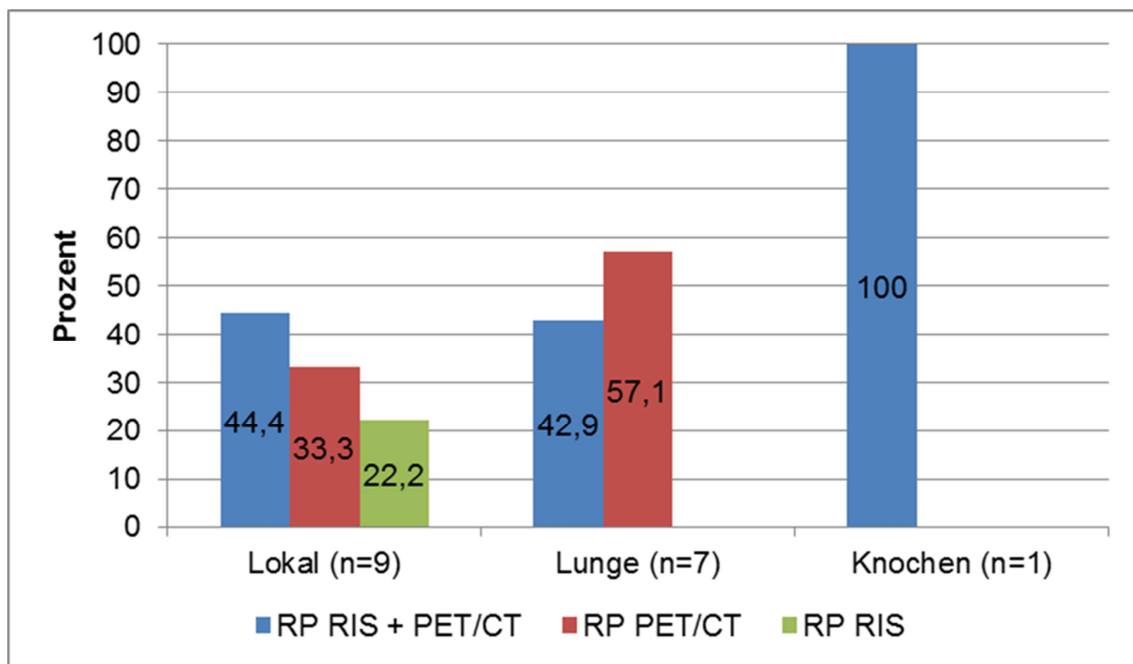


Abbildung 24: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei gesicherten Tumorerläsionen in Abhängigkeit von deren Lokalisation

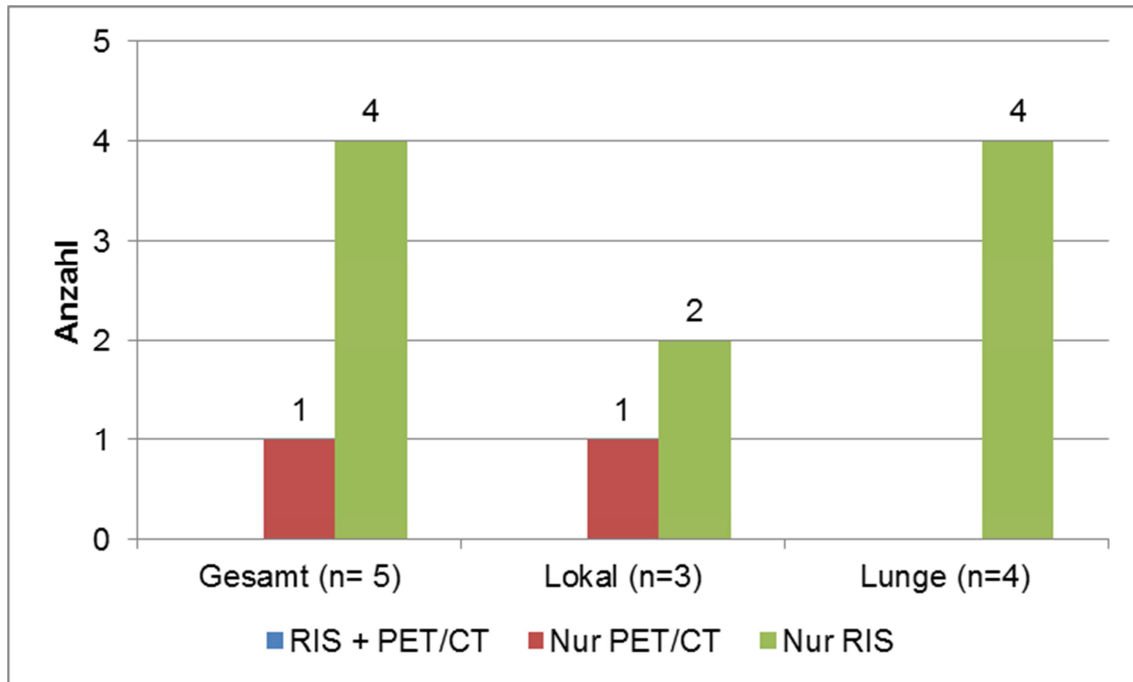
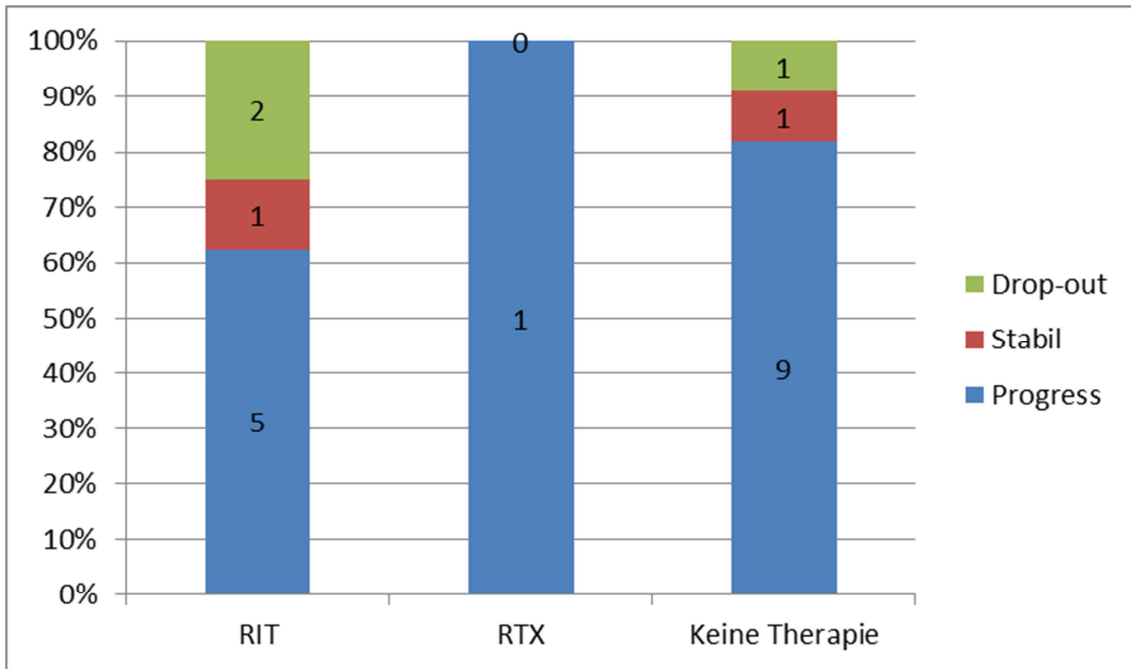


Abbildung 25: Anzahl der falsch negativen Befunde der verschiedenen Untersuchungsmethoden

### 3.4.3 Klinische Relevanz der PET/CT

Die reduzierte klinische Relevanz der PET/CT bei Verdacht auf Progress zeigt sich bereits an der Tatsache, dass es aufgrund der PET/CT-Befunde zu keiner Operation mit kurativer Intention kam. In 8 Fällen kam es zur Durchführung einer Radioiodtherapie. In einem Fall wurde zusätzlich zur Radioiodtherapie eine perkutane Radiatio durchgeführt, in einem weiteren Fall eine alleinige Radiatio. In den übrigen 11 Fällen kam es zu keiner therapeutischen Konsequenz. Bei keinem Patienten wurde eine Vollremission erzielt, bei nur zwei Patienten kam es im Verlauf des ersten Jahres zu keiner Progression der Erkrankung. (Abbildung 26 )



**Abbildung 26: Onkologischer Status 1 Jahr nach PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie**

Eine sichere Bestimmung des Langzeitüberlebens erwies sich als schwierig, da die Anzahl an Drop-outs nach dem ersten Jahr deutlich anstieg.

Insgesamt gab es bei nur 5 Patienten einen gesicherten Verlauf über 60 Monate nach der PET/CT-Untersuchung. Jeweils ein Patient verstarb nach 61, ein weiterer nach 62 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden daher auf 65 Monate verlängert (Abbildung 27). Bei fehlender Proportionalität und hoher Rate an Drop-outs lässt sich keine Aussage zu statistisch belastbaren Differenzen zwischen dem Überleben von Patienten mit Radioiodtherapie oder fehlender Therapiemöglichkeit treffen.

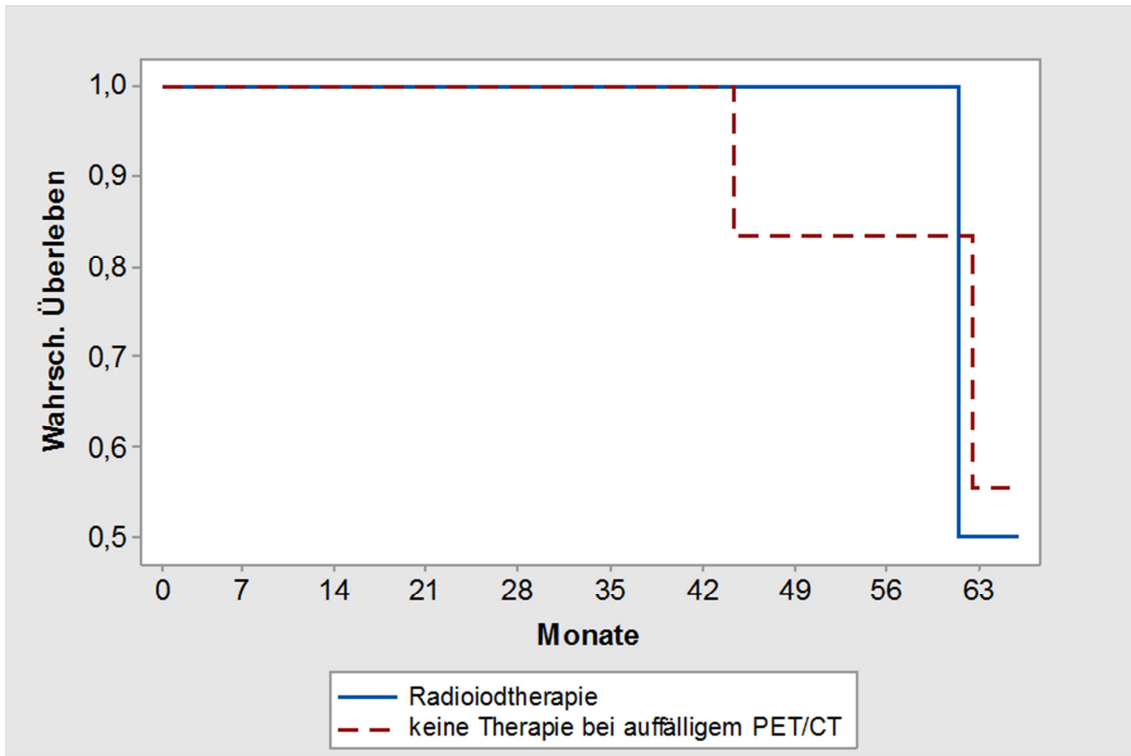


Abbildung 27: Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei V.a. Tumorprogression

Tabelle 39: Daten zum Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie

	Radioiodtherapie	Keine Therapie bei auffälligem PET/CT
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate</b>	8	11
<b>Anzahl Patienten zum Zeitpunkt 65 Monate</b>	1	2
<b>Dropouts (Zeitpunkt Dropout in Monaten)</b>	6 (3;7;15,18;51;57)	7 (3;13; 14; 25;37;46,49)
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 12 Monate</b>	100%	100%
<b>Wahrscheinlichkeit Überleben zum Zeitpunkt 65 Monate</b>	50%	55,5%

### 3.4.4 Einfluss der hTg-Konzentration

Da bei allen Patienten ein hTg-positives Tumorresiduum bekannt war, erschien die Ermittlung eines hTg-Cut-off-Werts für die Indikation zur PET/CT nicht sinnvoll.

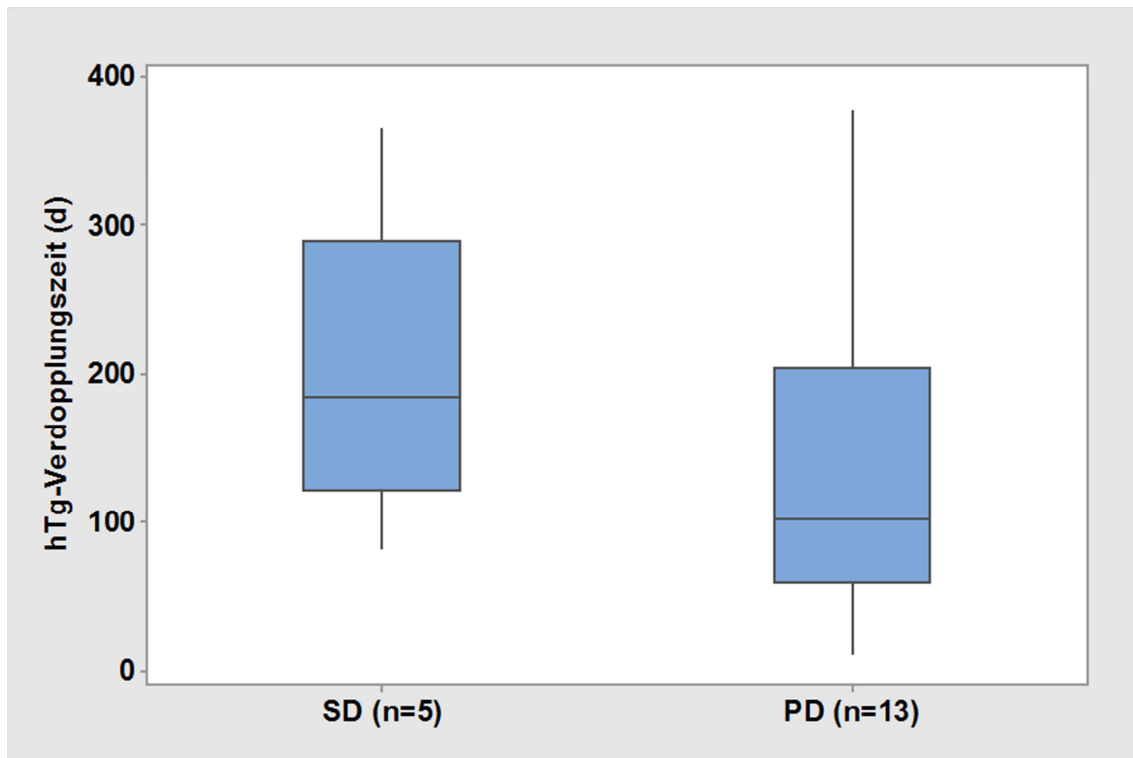
Es wurde vielmehr untersucht, ob sich die durch die hTg-Verdopplungszeit messbare Progressionsdynamik als Indikator für einen sinnvollen Einsatz der PET/CT verwenden lässt. Hierzu wurde der aktuelle PET/CT-Befund und hTg-Wert mit dem jeweils zuvor erhobenen Befund verglichen und beurteilt, ob es zu einem bildmäßig erfassbaren Progress (=PD) gekommen war oder ein unveränderter PET/CT-Befund vorlag(=SD). (3.4.1 Tabelle 40)

Eine Untersuchung wurde aufgrund fehlender Angaben über den hTg-Verlauf und das exakte Datum der Voruntersuchung nicht einbezogen. Eine weitere wurde aufgrund des hTg-Abfalls zwischen der Voruntersuchung und der zu bewertenden PET/CT-Untersuchung ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen (beide Untersuchungen waren unter TSH-Stimulation erfolgt)

Anschließend wurden die hTg-Verdopplungszeiten beider Gruppen verglichen (Tabelle 40 und Abbildung 28).

**Tabelle 40: Vergleich der hTg-Verdopplungszeit (d) bei Patienten mit stabilem Verlauf (SD) oder morphologisch fassbarer Tumorprogression (PD)**

	<b>SD (n=5)</b>	<b>PD (n=13)</b>
<b>Unteres Quartil</b>	121	59,1
<b>Median</b>	183,4	101,4
<b>Oberes Quartil</b>	289,2	203,6
<b>Interquartilsabstand</b>	168,2	144,55
<b>Ausläufer von bis</b>	81,6 bis 364	12,32 bis 376



**Abbildung 28: Boxplot für die hTg-Verdopplungszeit (d) bei Patienten mit stabilem Verlauf (SD) bzw. Tumorprogression (PD)**

Generell scheint eine raschere Zunahme des hTg-Spiegels auch für einen kurzfristig bildmäßig erfassbaren Progress zu sprechen, jedoch ist der Unterschied bei geringer Anzahl der Untersuchungen und geringer Differenz der hTg-Verdopplungszeiten nicht statistisch signifikant. Beide Gruppen liegen aber mit einer durchschnittlichen hTg-Verdopplungszeit von 200 (SD) bzw. 142 Tagen (PD) deutlich unterhalb des publizierten Grenzwerts von 12 Monaten, was für eine ungünstige Prognose beider Gruppen spricht.

### 3.5 Darstellung von Zweittumoren in der PET/CT

Bei 12 der 75 betrachteten Patienten fanden sich Zweittumoren. Bei drei Patienten waren diese Tumoren bereits bei Durchführung der PET/CT bekannt, drei Tumore wurden durch die PET/CT entdeckt und sechs der Zweittumoren traten im Verlauf der weiteren Nachbeobachtung auf. (Tabelle 41) Der zeitliche Ab-



stand des Auftretens der Zweittumoren zu der zuletzt erfolgten Radioiodtherapie betrug durchschnittlich 44,8 Monate (Median 42 Monate, Intervall 23 bis 76 Monate).

**Tabelle 41: Art und zeitlicher Abstand der Zweittumoren zur Erstdiagnose des DTC**

Patientennummer	Art des Zweittumors	Abstand Diagnosestellung Zweittumor zur Erstdiagnose DTC (Monate)
9	Plasmozytom	- 24
35	Mammakarzinom	- 95
36	Mammakarzinom	+ 25
37	Prostatakarzinom	+ 52
47	Cerebelläres Glioblastom	+ 177
48	Non-Hodgkin-Lymphom	+ 57 PET/CT
51	Bronchialkarzinom	+ 101
57	Hypophysentumor <sup>36</sup>	+ 15
61	Mammakarzinom + Nierenzellkarzinom	- 24 / - 228
69	Kleinzelliges Nierenkarzinom	+ 54 PET/CT
71	Kolorektales Karzinom	+ 315 PET/CT
74	Mammakarzinom	+ 66

*Legende:*

- - : Die Diagnose erfolgte vor der Erstdiagnose des DTC
- + : Die Diagnose erfolgte nach der Erstdiagnose des DTC
- PET/CT : Die Erstdiagnose des Zweittumors erfolgte durch die PET/CT im Zuge der DTC-Diagnostik

Die häufigsten Tumoren waren Mammakarzinome (4) und Nierenzellkarzinome (2). Alle anderen Zweittumoren traten nur singulär auf. Somit traten insgesamt

<sup>36</sup> Keine Histologie verfügbar

bei 16% der beobachteten Patienten ein oder mehrere Zweittumoren auf. In der Literatur fanden sich für die Rate von Zweittumoren bei DTC nach RIT Werte von 2,7 bis 8,7% [12]. Aus der in dieser Untersuchung höheren Rate ergaben sich folgende Fragen:

- Besteht ein Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf des DTC?
- Steht das Auftreten der Zweittumoren in einem Zusammenhang mit der zur Therapie des DTC durchgeführten Radioiodbehandlung?

Hierzu wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem günstigen klinischen Verlauf des DTC weniger Zweittumoren auftreten als bei Patienten mit einem schlechten klinischen Verlauf. Als günstiger klinischer Verlauf wurde das Fehlen eines Resttumors/Rezidivs oder das Auftreten kurabler Metastasen angesehen, während als schlechter klinischer Verlauf das Auftreten inkurabler Metastasen oder das Vorliegen einer dauerhaften Tumorpersistenz definiert wurde.

Bei den insgesamt 32 Patienten mit gutem klinischen Verlauf trat nur 1 Zweittumor (=3,125%) auf.

Bei den restlichen 43 Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf kam es hingegen in 11 Fällen zu Zweittumoren (=25,58%).

In einem weiteren Schritt wurde nun die verabreichte Strahlendosis verglichen.

Aufgrund der Vielzahl an erfolgten radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen bzw. Therapien (CT, PET/CT, Röntgenthorax, RIS und RIT) sind valide Angaben zur dabei erreichten kumulativen effektiven Gesamtkörperdosis nicht möglich. Unter der Annahme, dass die Radioiodtherapie den größten Anteil an der Gesamtdosis gehabt haben dürfte, wurde in dieser Auswertung die verabreichte <sup>131</sup>I Gesamtaktivität, die Anzahl der Applikationen sowie der Abstand des Auftretens eines Zweittumors zur letzten RIT analysiert. Die drei Patienten bei denen der Zweittumor vor der Diagnose des DTC und somit vor der ersten Radioiodtherapie auftrat, wurden in diese Auswertung nicht miteinbezogen.

Es wurden die Patienten ohne (n=62) bzw. mit im Verlauf aufgetretenen Zweitumoren (n=9) verglichen (Tabelle 42). Auch nach Logarithmierung lag keine Normalverteilung beider Gruppen vor, so dass ein Vergleich mittels des Mood-Median-Tests erfolgte.

Des Weiteren wurden die Patienten mit gutem und schlechtem klinischen Verlauf verglichen (Tabelle 43). Auch hier erfolgte die Beurteilung bei fehlender Normalverteilung mittels Mood-Median-Test.

**Tabelle 42: Vergleich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität für Patienten mit und ohne Zweitumoren im Beobachtungszeitraum**

	<b>Patienten ohne Zweitumoren (n=62)</b>	<b>Patienten mit Zweitumoren (n=9)</b>
<b>Anzahl RIT</b>	148	21
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Aktivität pro RIT (GBq)</b>	6,53	6,6
<b>Durchschnittliche Anzahl RIT/Patient</b>	2,38	2,33
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Gesamtaktivität/Patient (GBq)</b>	15,58	15,46
<b>Bereich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität (GBq)</b>	0 <sup>37</sup> bis 49,6	2 bis 32,5
<b>Median Gesamtaktivität <sup>131</sup>Iod/Patient (GBq)</b>	13,3	13,3
<b>P-Wert berechnet nach Mood-Median-Test</b>	0,755	

<sup>37</sup> Bei iodszintigraphisch fehlender Anreicherung nach Thyreoidektomie wurde auf die Durchführung einer ablativen Radioiodbehandlung verzichtet

**Tabelle 43: Vergleich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität für Patienten mit gutem und schlechtem klinischen Verlauf**

	<b>Patienten mit gutem klinischen Verlauf (n=32)</b>	<b>Patienten schlechtem klinischen Verlauf (n=39)</b>
<b>Anzahl RIT</b>	49	120
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Aktivität/ RIT (GBq)</b>	6,2	6,9
<b>Durchschnittliche Anzahl RIT/Patient</b>	1,5	3
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Gesamtaktivität/Patient (GBq)</b>	9,4	20,6
<b>Bereich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität (GBq)</b>	0 <sup>38</sup> bis 23,1	0 <sup>39</sup> bis 49,6
<b>Median der <sup>131</sup>I Gesamtaktivität/Patient (GBq)</b>	7,1	17,0
<b>P-Wert berechnet nach Mood-Median-Test</b>	<0,05	

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der verabreichten Gesamtaktivität an <sup>131</sup>I bei Patienten mit oder ohne Auftreten eines Zweitumors. Jedoch zeigt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der verabreichten Gesamtaktivität zwischen Patienten mit gutem und schlechtem klinischen Verlauf. Dieser Unterschied war zu erwarten, da bei einem ungünstigen klinischen Verlauf mehr RIT notwendig werden als bei raschem Erreichen einer Vollremission. Daher erfolgte in einem dritten Schritt der

<sup>38</sup> Bei iodszintigraphisch fehlender Anreicherung nach Thyreoidektomie wurde auf die Durchführung einer ablativen Radioiodbehandlung verzichtet

<sup>39</sup> Patient extern vorbehandelt, dort nur lokale Radiatio ab externo erhalten, im weiteren Verlauf keine RIT erforderlich gewesen

Vergleich von Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf mit oder ohne Zweitumor. (Tabelle 44) Auch hier ergab sich mit einem p-Wert von 0,256 kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 44: Vergleich der Gesamtdosis <sup>131</sup>I für Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf ohne Zweittumoren und Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf mit Zweittumoren**

	<b>Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf ohne Zweittumoren (n=31)</b>	<b>Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf mit Zweittumoren (n=9)</b>
<b>Anzahl RIT</b>	100	21
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Aktivität/ RIT (GBq)</b>	6,688	6,628
<b>Durchschnittliche Anzahl RIT/Patient</b>	3,225	2,333
<b>Durchschnittliche <sup>131</sup>I Gesamtaktivität/Patient (GBq)</b>	21,57	15,466
<b>Bereich der applizierten <sup>131</sup>I Gesamtaktivität (GBq)</b>	0 bis 49,6	2 bis 32,5
<b>Median der <sup>131</sup>I Gesamtaktivität/Patient (GBq)</b>	18,4	13,3
<b>P-Wert berechnet nach Mood-Median-Test</b>	0,256	

## 4 Diskussion

### 4.1 Bildgebende Diagnostik beim DTC und ihre therapeutischen Konsequenzen

Gegenwärtig steht eine Vielzahl bildgebender Verfahren zur Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik nach Operation eines DTC zur Verfügung. Jedes hat Vor- und Nachteile, die je nach klinischer Situation des Patienten gegeneinander abgewogen werden müssen, um eine präzise und rasche Aussage über den aktuellen Stand der Erkrankung treffen zu können und eine kostenintensive und evtl. mit Nebenwirkungen belastete Überbehandlung zu vermeiden.

Eine kostengünstige und strahlungsfreie Methode ist die Sonographie der cervicalen Lymphknoten. Eingeschränkt wird ihr diagnostischer Nutzen durch die fehlende Differenzierungsmöglichkeit der Dignität der morphologisch auffälligen Strukturen, das begrenzte Untersuchungsfeld und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchenden. In der Literatur wird daher die Sensitivität und Spezifität der Sonographie mit 78,5% und 60% angegeben [13].

Die Radioiodszintigraphie erlaubt zwar durch den Nachweis einer spezifischen Anreicherung von  $^{131}\text{I}$  und  $^{123}\text{I}$  eine sehr genaue Beurteilung der Dignität der erkannten Herde (Sensitivität und Spezifität von 76,2% und 89,5% [14]), sie ist jedoch mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung verbunden und liefert nur eine grobe anatomische Lokalisation der speichernden Herde, so dass zur Operationsplanung oft weitere Zusatzuntersuchungen notwendig sind.

Die Computertomographie mit iodhaltigen Kontrastmitteln ermöglicht die Anfertigung von hochauflösenden Schnittbildern des ganzen Körpers mit genauer anatomischer Lokalisation der Befunde, führt jedoch gegenüber Sonographie oder MRT zu einer relevanten Strahlenbelastung und erschwert oder verhindert eine zeitnahe Radioioddiagnostik oder -therapie. Zudem kann es bei einigen Patienten zu einer Unverträglichkeit gegenüber den verwendeten Kontrastmitteln kommen. Sensitivität und Spezifität der CT liegen bei 65-75% beziehungsweise 87-95% [15, 16].

Die MRT kommt ohne jegliche Strahlenexposition aus und ist aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts insbesondere für die Darstellung von Weichteilmetastasen geeignet. Eine Beurteilung der Malignität auffälliger Strukturen ist jedoch wie bei Sonographie und CT nicht immer eindeutig möglich. Die Sensitivität und Spezifität bei DTC liegt bei 76,7% und 89,5% [14].

Die PET/CT kombiniert die Möglichkeit zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität mittels  $^{18}\text{F}$ FDG mit der exakten anatomischen Lokalisation durch die CT-Komponente. Dies ist einerseits für geplante operative Eingriffe vorteilhaft und ermöglicht andererseits eine spätere Radioioddiagnostik oder -therapie. Hierdurch wird eine Sensitivität von bis zu 96% [17, 18] und eine Spezifität von bis zu 100% [5] möglich. Nachteilig sind die entstehende Strahlenbelastung und die aufwändige Durchführung, so dass dieses Verfahren noch nicht flächendeckend zur Verfügung steht.

Prinzipiell ist bei der Diagnostik eine hohe Sensitivität erstrebenswert. Es muss jedoch stets abgewogen werden, ob ein erhobener Befund auch eine therapeutische Konsequenz hat und der Patient davon profitieren kann, ob also ein eindeutiger klinischer Nutzen vorliegt. So führt z.B. der Nachweis kleiner iodnegativer Lungenmetastasen zu keiner therapeutischen Konsequenz während der Nachweis einer singulären zervikalen Lymphknotenmetastase eine Operation mit kurativer Intention nach sich zöge.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Auswertung nicht nur untersucht, ob die PET/CT gegenüber dem RIS zusätzliche Herdbefunde liefert, sondern auch, ob diese einen objektiven Nutzen für den Patienten haben. Um dies eindeutig beurteilen zu können, wurde als klinischer Nutzen ausschließlich die Möglichkeit einer Operation mit kurativer Zielsetzung definiert und weiterhin geprüft, ob sich hieraus ein verlängertes tumorfreies Überleben oder ein genereller Überlebensvorteil ergab.

## 4.2 Klinischer Nutzen der PET/CT

Abhängig von der klinischen Situation bei ihrer Durchführung zeigte die PET/CT in dieser Arbeit in 10% bis 32% iodnegative, potentiell operable lokoregionäre Tumormanifestationen. (Tabelle 45) In den meisten dieser Fälle kam es tatsächlich zu einer Operation mit kurativer Intention. Die Patienten mit V.a. Tumorprogression sind in dieser Darstellung nicht erfasst, da bei generalisierter Tumorerkrankung eine Operation mit kurativer Intention per se nicht möglich ist.

**Tabelle 45: Durch PET/CT nachgewiesene iodnegative lokoregionäre Tumormanifestationen und ihre klinische Konsequenz**

Klinische Situation	Potentiell operable Tumormanifestationen	Durchgeführte kurative Operationen
Initiales postoperatives Staging (n=41)	4 (=9,7%)	3 (=7,3%)
Späteres postoperatives Staging (n=16)	5 (=31,5%)	3 (=18,75%)
Rezidivverdacht (n=22)	6 (=27,2%)	6 (=27,2%)

*Legende:*

- *Initiales postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie*
- *Späteres postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3 RIT*

Generell liegt das 5-Jahres-Überleben bei DTC bei 90,5% (Männer 88%, Frauen 93%) [19-21]. Das Überleben nach einer Operation mit kurativer Zielsetzung sollte tendenziell umso besser zu sein, je früher im Krankheitsverlauf die Tumormanifestation nachgewiesen werden kann. Aufgrund des generell guten Langzeitüberlebens bei DTC liegen diesbezüglich jedoch keine Daten vor. Es wurden daher Eingriffe bei initialer Tumorpersistenz nach RIT (initiales und späteres postoperatives Staging) mit denen bei Rezidiv verglichen (Tabelle 46). Da die analysierte Patientengruppe nur eine sehr klein ist (12 Patienten in 3 Gruppen), wurden zusätzlich auch Patienten einbezogen, bei denen die Operation aufgrund eines kurativ operablen Befundes im RIS erfolgt war.



**Tabelle 46: Tumorfreiheit und Überleben nach einer Operation mit kurativer Intention.**

<b>Klinische Situation</b>	<b>Tumor-freiheit 1 Jahr</b>	<b>Tumor-freiheit 5 Jahre</b>	<b>Überleben 1 Jahr</b>	<b>Überleben 5 Jahre</b>
Tumorpersistenz (n=17)	65%	41,1%	100%	94,1%
Rezidiv (n=7)	42,8%	28,5%	100%	71,3%

Es zeigte sich tendenziell ein größerer Nutzen hinsichtlich Tumorfreiheit und Langzeitüberleben nach den Operationen wegen initialer Tumorpersistenz. Es ließ sich jedoch, möglicherweise bedingt durch die geringen Fallzahlen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen.

#### **4.2.1 Klinischer Nutzen der PET/CT bei erweitertem postoperativem Staging**

Laut Baudin et al. kam es bei 3 von 37 Patienten (8,1%) mit einem erhöhten hTg-Spiegel nach vollständiger Thyreoidektomie und einmaliger Radioiodtherapie innerhalb eines Jahres zum Nachweis einer iodnegativen Tumormanifestation im PET/CT und in 2 Fällen (5,4%) zu einer Operation bei singulären Lymphknotenmetastasen [22].

Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend den eigenen Daten mit vier iodnegativen Tumormanifestationen bei 40 Patienten (10%) von denen drei (7,3%) operiert werden konnten. Baudin et al. sahen auch, dass selbst hTg-Konzentrationen >10ng/ml kein sicherer Hinweis für eine Tumorpersistenz sein müssen, da diese in über 30% der Fälle im weiteren Verlauf unter die Nachweisgrenze von 0,3ng/ml abfielen [22]. Auch dies passt zu eigenen Ergebnis-

sen, so dass erst ab deutlich erhöhten hTg-Konzentrationen z.B. 25ng/ml eine PET/CT empfehlenswert wäre.

#### **4.2.2 Klinischer Nutzen der PET/CT bei erweitertem postoperativem Staging nach 2. oder 3. RIT**

Zoller et al. empfehlen bei Patienten mit erhöhtem hTg und unauffälligem RIS oder bei V.a. zusätzliche iodnegative Läsionen nach Thyreoidektomie und multiplen RIT die Durchführung einer PET/CT [16] und beschreiben, dass es bei 8 von 47 Patienten (=17%) durch die PET/CT-Befunde zu einer Änderung der Therapie kam. Leider wurde weder die genaue Anzahl der erfolgten RIT noch die exakte Anzahl der aus der PET/CT resultierenden Therapien (Radiatio, Lymphadenektomie, Resektion einer Fernmetastase) angegeben. Auch wurde nur die Gesamtzahl der zusätzlich erhobenen Läsionen aufgeführt, so dass nicht klar ersichtlich ist, in welcher Kombination sich die Befunde auf die einzelnen Patienten verteilen.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch im eigenen Kollektiv, in dem sogar in 18,75% Operationen mit kurativer Intention durchgeführt wurden.

#### **4.2.3 Klinischer Nutzen der PET/CT bei Rezidivverdacht**

Wang et al. fanden bei 37,8% aller Patienten mit negativem Iodscan und erhöhtem hTg-Spiegel Tumormanifestationen in der PET/CT [23]. Jedoch war nicht eindeutig eruierbar, ob bei diesen Patienten zuvor eine Tumorfreiheit mit einem unauffälligen oder nicht mehr nachweisbaren hTg-Spiegel bestand und es sich somit um eine Rezidivsituation im engeren Sinne oder eine Tumorpersistenz mit einem seit Diagnosestellung (teilweise mehrere Jahre zurückliegend) noch messbar hTg-Spiegel handelte.

Dies führte Seong-Jang Kim et al. dazu, ein Kollektiv von 20 Patienten mit hTg-Rezidiv oder Persistenz und unauffälligem Radioiodscan zu untersuchen [24].

Hierbei konnten mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bei 18 von 20 Patienten iodnegative Metastasen des DTC nachgewiesen werden. 13 der Patienten wiesen nur lokoregionäre Metastasen auf, von denen 9 in kurativer Intention operiert werden konnten. Dies entspricht einem Anteil von 65% zusätzlich durch PET/CT nachgewiesenen Tumormanifestationen und einer Operationsrate von 45%. Auch wenn bei den Ergebnissen von Seong Jang et al. keine eindeutige Unterscheidung zwischen hTg-Persistenz und hTg-Rezidiv getroffen wurde, weisen sowohl seine als auch unsere Untersuchungen einen deutlichen Nutzen der PET/CT bei Zustand nach mehrfacher Radioiodtherapie und persistierend erhöhtem hTg nach.

Mirallié et al. erzielten bei Beschränkung auf Patienten mit Rezidivverdacht, negativem Radioiodscan und erhöhtem hTg ebenfalls eine Rate von 42% (19 von 45 Patienten) an Operationen mit kurativer Intention nach Durchführung einer PET/CT [25]. Jedoch fand wie zuvor bei Seong Jang et al. keine eindeutige Definition der Rezidivsituation statt, da nicht festgehalten wurde, ob jemals eine vollständige Remission mit unauffälligem hTg erreicht worden war.

Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von nur 6 Monaten konnten Mirallié et al. bei 10 der 19 operierten Patienten Tumorfreiheit nachweisen (52,6%). Dies liegt oberhalb der in dieser Arbeit für Patienten mit Rezidivverdacht nachgewiesenen Tumorfreiheit von 42,8%. Eine multizentrische Studie von Riemann et al. mit Patienten mit DTC ergab bei 27 von 133 Patienten (=20%) nach  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT eine Therapieentscheidung/-umstellung zugunsten eines operativen Eingriffs [26]. Allerdings fehlt auch hier die genaue Differenzierung bezüglich der klinischen Situation, die zur PET/CT geführt hatte.

**Tabelle 47:Übersicht Anteil potentiell kurativer Operationen aufgrund der PET/CT bei Rezidivverdacht**

<b>Studie (Anzahl Patienten/Untersuchunge)</b>	<b>Potentiell kurative Operationen aufgrund PET/CT</b>
Seong-Jang (n=20)	45%
Mirallié (n=45)	42%
Riemann (n=133)	20%
Eigene Daten (n=22)	27,2%

Ozkan et al. errechneten einen negativen Voraussagewert für ein Rezidiv bei unauffälliger PET/CT von 36% bei erhöhtem hTg und 100% bei unauffälligem hTg [18].

#### **4.2.4 Klinischer Nutzen der PET/CT bei V.a. Tumorprogression**

Bei Verdacht auf Tumorprogression zeigte sich kein Nutzen der PET/CT, da potentiell kurative Therapieoptionen nicht vorhanden waren. Da bei fast 75% aller Untersuchungen Lungenmetastasen vorhanden waren, die von der CT mit 100%iger Sensitivität erfasst wurden, scheint in dieser Situation die Durchführung einer CT ausreichend. Bezüglich dieser Fragestellung fanden sich in der Literatur keine verwertbaren Angaben.

#### **4.2.5 Prognostischer Wert eines negativen PET/CT-Befunds**

Die Untersuchungen des erweiterten Stagings und bei Rezidivverdacht belegten einen hohen prognostischen Wert einer unauffälligen PET/CT. So lag die 5-Jahreswahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben meist deutlich über den Werten nach Operation mit kurativer oder nach Radioiodtherapie (Tabelle 48).

**Tabelle 48: : Tumorfrees 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie**

<b>Klinische Situation</b>	<b>Keine Therapie bei unauffälliger PET/CT</b>	<b>Operation mit kurativer Intention</b>	<b>Radioiodtherapie</b>
Initiales postoperatives Staging	87,5%	49,8%	47,3%
Späteres postoperatives Staging	50%	19,9%	0%
Rezidivverdacht	66,6%	28,5%	100% <sup>40</sup>

*Legende:*

- *Initiales postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie*
- *Späteres postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3 RIT*

Dies deckt sich mit den Befunden von Ranade et al, welcher selbst für Patienten mit erhöhtem hTg und negativem PET/CT ein erhöhtes Überleben gegenüber Patienten mit auffälligem PET/CT nachweisen konnte [27].

#### **4.2.6 Klinischer Nutzen der PET/CT durch erhöhte Sensitivität und Spezifität gegenüber dem RIS**

In allen vier betrachteten Untergruppen lag die Sensitivität der PET/CT höher als die des Radioiodscans, insbesondere in der Situation des Rezidivverdachts, während der Radioiodscan meistens eine höhere Spezifität aufwies (Tabelle 49). Erst bei der speziellen Fragestellung von Lymphknoten- und Lungenmetastasen glich sich die Spezifität der PET/CT an die des Radioiodscans an. (Tabellen 50 und 51)

<sup>40</sup> *Insgesamt nur ein Patient aus der Gruppe Rezidivverdacht erhielt eine RIT und blieb bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums tumorfrei.*

Dies passt zu der in der Übersichtsarbeit von Mosci und Iagaru ermittelten Sensitivität der PET/CT von 50% bis 75% bei einer Spezifität von 41,7% bis 100% [28]. Während der Radioiodscan bei einer Sensitivität von 45% bis 75% mit einer hohen Spezifität von 96% bis 100% lag.

Auffällig ist, dass mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Diagnosestellung und Thyreoidektomie die Sensitivität der RIS bei fast gleichbleibender Spezifität deutlich abfällt. So liegt sie in der Situation des erweiterten postoperativen Stagings vor bzw. bei erster Radioiodtherapie fast gleichauf mit der Sensitivität der PET/CT und übertrifft diese sogar bei der Darstellung von Lungenmetastasen. Danach bleibt sie deutlich hinter der PET/CT zurück und zeigt erst bei V.a. Tumorprogression wieder einen geringen Anstieg.

**Tabelle 49: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS**

Klinische Situation	Sensitivität		Spezifität	
	PET/CT	RIS	PET/CT	RIS
Initiales postoperatives Staging	80%	70%	80%	100%
Späteres postoperatives Staging	64%	28%	33%	100%
Rezidivverdacht	75%	18%	83%	100%
V.a. Tumorprogress	94%	69%	-	-

Legende:

- *Initiales postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie*
- *Späteres postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3 RIT*

**Tabelle 50: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS bei der Darstellung von Lymphknotenmetastasen**

Klinische Situation	Sensitivität		Spezifität	
	PET/CT	RIS	PET/CT	RIS
Initiales postoperatives Staging	85%	78%	100%	100%
Späteres postoperatives Staging	80%	40%	92%	100%
Rezidivverdacht	100%	25%	94%	100%
V.a. Tumorprogress	77%	20%	-	-

**Tabelle 51: Vergleich Sensitivität und Spezifität von PET/CT und RIS bei der Darstellung von Lungenmetastasen**

Klinische Situation	Sensitivität		Spezifität	
	PET/CT	RIS	PET/CT	RIS
Initiales postoperatives Staging	77%	88%	93%	100%
Späteres postoperatives Staging	100%	-	93%	100%
Rezidivverdacht	100%	14%	82%	100%
V.a. Tumorprogress	100%	30%	-	-

*Legende:*

- *Initiales postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging bei erster Radioiodtherapie*
- *Späteres postoperatives Staging = Erweitertes postoperatives Staging nach 2. oder 3 RIT*

Als mögliche Erklärung kommt die Selektion iodnegativer Tumorzellen durch die erfolgten Radioiodbehandlungen in Betracht, alternativ auch eine Dedifferenzierung von Tumorzellen, die durch die Therapie nicht abgetötet werden konnten. Bei Tumorpersistenz ist oft ein abnehmendes Ansprechen auf Radioiod festzustellen: die Tumormanifestationen behalten trotz Therapie ihre Iodspeicherung, doch der hTg-Spiegel zeigt nach jedem Therapiezyklus eine geringere und zuletzt evtl. sogar fehlende Abnahme. Hieraus wäre abzuleiten, dass von der ersten Behandlung die größte Wirkung zu erwarten wäre, so dass diese möglichst hoch dosiert erfolgen sollte. Entsprechende Konzepte wurden in der Vergangenheit immer wieder formuliert, ein Nachweis ihrer Wirksamkeit konnte bislang jedoch nicht erbracht werden.

#### **4.2.7 Zusammenfassung klinischer Nutzen PET/CT**

Bezogen auf die Fragestellung (siehe 1.5) belegen die Ergebnisse den Nutzen der PET/CT sowohl im Rahmen des erweiterten postoperativen Stagings als auch bei der Rezidivdiagnostik.

Bisher fehlen jedoch Kriterien zur gezielten Anwendung der PET/CT, um deren Nutzen weiter zu steigern. Daher wurde neben dem Anteil der isolierten PET und CT-Information (4.3) auch der Einfluss der hTg-Konzentration (4.4) auf das Untersuchungsergebnis analysiert.

#### **4.3 Anteil der PET bzw. CT-Information am Gesamtbefund**

Im Zuge dieser Arbeit zeigte sich, dass die kombinierte PET/CT stets der alleinigen Komponente PET oder CT in ihrer Sensitivität (69%-100%) und Spezifität (50% - 94%) überlegen war. Einschränkend muss hierbei jedoch in Betracht gezogen werden, dass die Beurteilung der PET und CT nicht isoliert, sondern jeweils in Zusammenschau erfolgte. Hieraus resultiert auch eine eingeschränkte Verwertbarkeit der Ergebnisse für die einzelnen Komponenten (PET bzw. CT).



Jedoch zeigt sich bei allen vier Untergruppen stets eine gleiche oder höhere Sensitivität der PET bei der Darstellung von Lymphknotenmetastasen (77%-100% gegenüber 66%-85%), während sich bei der Darstellung von Lungenmetastasen stets die CT mit 77% bis 100% gegenüber der PET mit 54% bis 100% als überlegen erwies.

Dies ist aufgrund der Tumorbiologie zu erwarten: Eine Lymphknotenmetastase kann nicht allein aufgrund der Lymphknotenvergrößerung nachgewiesen werden, da selbst normale Lymphknoten in ihrer Größe zwischen 5 bis 20 mm schwanken können und die CT eine weitere eindeutige Differenzierung nicht vornehmen kann. Andererseits werden viele Lungenmetastasen aufgrund des Partialvolumen-Effekts bei geringer Größe in der PET nicht dargestellt

Zoller et al. fanden bei einer Studie mit 33 Patienten bei Zustand nach Thyreoidektomie, ablativer Radioiodtherapie, negativem Iodscan und auffälliger hTg-Konzentration eine Sensitivität der PET von 95% und der CT von 90% beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen [16]. Beim Nachweis von Lungenmetastasen kam die PET auf eine Sensitivität von 63% im Vergleich zur CT mit 100%.

Freudenberger et al. kamen in ihrer Betrachtung von iodnegativen Tumorrezidiven bei DTC zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer Gesamt-Sensitivität der PET/CT von 96% und 82% bei alleiniger PET und 73% bei alleiniger CT [17]. Ozkan et al. erreichte mit der PET/CT bei Patienten mit Rezidivverdacht aufgrund erhöhtem hTg und negativem Radioiodscan eine Sensitivität von 80% bei deutlich reduzierter Spezifität von 27% [18].

Somit überwiegt der Nutzen der PET bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen und der CT bei Lungenmetastasen. Da bei Patienten mit Tumorverdacht anfangs nicht bekannt ist, welche Art der Tumormanifestation vorliegt, könnte bei Patienten ohne klinische Lokalsymptome und mit unauffälligem Ultraschall initial eine Lungen-CT zum Ausschluss einer Lungenmetastasierung erfolgen. Da bei Nachweis von Lungenmetastasen ein kurativer therapeutischer Ansatz i.d.R. nicht gegeben ist könnte in dieser Situation auf die Durchführung einer

zusätzlichen PET verzichtet werden. Bei fehlender Lungenmetastasierung wäre zum Nachweis oder Ausschluss operabler lokoregionären Tumormanifestationen eine PET/CT dagegen sinnvoll.

#### **4.4 Einfluss der hTg-Konzentration zum Zeitpunkt der PET/CT**

Die hTg-Konzentration stellt in der Nachsorge einen zuverlässigen Indikator für das Vorliegen eines Tumorrezidivs dar und kann somit die Indikation zur Durchführung einer PET/CT-Untersuchung begründen.

Ozkan et al. errechneten einen hTg-Cut-off-Wert von 20,7ng/ml [18]. Giovanella et al. postulierten einen optimalen Cut-off-Wert ab einer hTg-Konzentration von 5,5ng/ml, da bei >5,5ng/ml 88% aller richtig positiven Befunde erfasst wurden und sich 74% aller richtig negativen Untersuchungen unterhalb dieses Cut-off-Wertes fanden [29]. Sae Jung et al. konnten nachweisen, dass mit zunehmender hTg-Konzentration auch die Sensitivität der PET/CT kontinuierlich zunimmt: Bei einer hTg-Konzentration <5ng/ml mit einer Sensitivität von 28,6% auf eine Sensitivität von 85,7% bei einer hTg-Konzentration >20ng/ml [24]. Bannas et al. fanden eine Zunahme der Sensitivität ab einer hTg-Konzentration von 10ng/ml von 60% auf 70% [30].

Einschränkend für die Bewertung der Studienergebnisse gilt jedoch, dass sowohl bei Ozkan als auch Giovanella, Sae Jung und Bannas et al. nur Patienten betrachtet wurden, bei denen ein unauffälliger Radioiodscan bei erhöhter hTg-Konzentration vorlag. In dieser Arbeit zeigte sich jedoch, dass auch bei auffälligem Radioiodscan durch die PET/CT zusätzliche iodnegative Befunde dargestellt werden können.

Auch erfolgte in den Studien keine saubere Trennung nach Indikationsstellung, ob es sich um eine Situation mit Verdacht auf eine Tumorpersistenz nach Therapie oder einen Rezidivverdacht bei zuvor eindeutiger Vollremission handelte.

Jedoch zeigte sich insgesamt eine Spannweite von 5-20ng/ml der hTg-Konzentration, ab der mit einer erhöhten Sensitivität der PET/CT gerechnet werden kann.

Auch in dieser Arbeit erhöhte sich bei erweitertem Staging mit zunehmender Höhe der hTg-Konzentration die Wahrscheinlichkeit eines Tumornachweises durch die PET/CT:

- Bei erweitertem Staging bei Hochrisikopatienten empfiehlt sich ab einer hTg-Konzentration von >20ng/ml die Durchführung einer PET/CT, da auf diese Weise 90% aller richtig positiven und 100% aller klinisch relevanten Untersuchungen erfasst werden, andererseits 83% der richtig negativen Untersuchungen vermieden werden können.
- Bei hTg-Persistenz oder Anstieg nach Radioiodtherapie deutet jede hTg-Konzentration vom >0,3ng/ml auf das Vorliegen eines Tumorresiduums hin, eine sichere Erfassung desselben mittels PET/CT war in dieser Untersuchung auch bei höheren hTg-Konzentrationen jedoch nicht immer möglich.
- In der Nachsorge-Situation begründet jeder überprüfte Nachweis einer hTg-Konzentration >0,3ng/ml den Verdacht auf das Vorliegen eines Tumorrezidivs. In dieser Arbeit lag der hTg-Wert der falsch (2/3) und richtig negativen (5/6) Untersuchungen zwischen 0,3 und 1,5 ng/ml, während der hTg-Wert bei 10 von 12 richtig positiven Untersuchungen oberhalb von 1 ng/ml lag. Eine mögliche Ursache der falsch negativen Befunde könnte eine zu geringe Tumorgröße sein, bei der ein Nachweis mittels Bildgebung auflösungsbedingt noch nicht möglich ist. Die Indikationsstellung einer PET/CT sollte daher erst ab einer hTg-Konzentration >1ng/ml erfolgen, zumal auch keine Daten existieren, die bessere Behandlungsergebnisse bei früherem Rezidivnachweis belegen.

Im Gegenzug scheint ein abwartendes Verhalten bei auffälliger Sonographie oder Klinik gerechtfertigt zu sein, wenn der hTg-Spiegel nicht erhöht ist. Im eigenen Kollektiv erbrachte keine der Untersuchungen, die aufgrund einer ver-

dächtigen Sonographie oder klinischer Symptome bei unauffälligem hTg erfolgt war, einen pathologischen Befund.

Keine klinische Relevanz für die Indikationsstellung zur PET/CT wies die hTg-Konzentration bei Verdacht auf Tumorprogression auf. Auch aus der hTg-Verdopplungszeit ließ sich in dieser Situation keine Indikation ableiten. Allerdings lag für beide miteinander verglichenen Patientengruppe die hTg-Verdopplungszeit mit <12 Monaten in einem prognostisch ungünstigen Bereich, Daten von Patienten mit einer langsameren hTg-Verdopplungszeit standen bedauerlicherweise nicht zu Verfügung.

#### **4.5 Zweittumoren**

12 der in dieser Arbeit betrachteten 75 Patienten (=16%) wiesen zusätzlich zum bestehenden DTC eine zweite Tumorerkrankung auf. Bei 9 dieser Patienten (=12%) trat der Zweittumor erst nach Diagnose des DTC auf. Bei der Untersuchung, ob die mittels Radioiodtherapie verabreichte Strahlendosis einen Einfluss auf die Entwicklung der Zweittumoren hatte, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Strahlendosen der Patienten mit oder ohne Zweittumor (Durchschnittliche <sup>131</sup>I-Gesamtaktivität/Patient: 15,58 GBq vs 15,46 GBq). Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied in der Strahlendosis von Patienten mit schlechtem klinischen Verlauf des DTC gegenüber solchen mit gutem klinischem Verlauf (20,6 GBq vs 9,4 GBq). Dies scheint jedoch durch die geringere Anzahl an notwendigen RIT bei gutem Verlauf hinreichend begründet (1,5 vs 3 RIT). Bei allen Patienten mit Zweittumor lag ein schlechter klinischer Verlauf des DTC vor. Es gab jedoch bei Patienten mit schlechtem klinischem Verlauf des DTC keinen signifikanten Unterschied zwischen solchen mit und ohne Auftreten eines Zweittumors. Die Patienten mit Zweittumor hatten im Durchschnitt sogar geringere Aktivitätsmengen erhalten als Patienten ohne Zweittumor (15,46 GBq vs 21,57 GBq).

Clement et al. gaben in ihrer Übersichtsarbeit über die Langzeitfolgen nach RIT bei DTC ein Auftreten von Zweittumoren in 2,7 bis 8,7% an [12]. Hierbei handelte es sich insbesondere um Brustkrebs, Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Leukämien. Eine ältere Studie vom 1999 durch Jayne A. Franklyn et al. fand für diese Erkrankungen kein erhöhtes Risiko und kam sogar zu dem Schluss, dass durch eine RIT das generelle Krebsrisiko gesenkt werde, es jedoch zu einer Zunahme von Todesfällen durch intestinale Tumoren gekommen sei [31]. Laut den Richtlinien der American Thyroid Association ist generell mit einer Rate von Zweittumoren bei Patienten mit einer Tumorerkrankung von etwa 10% zu rechnen [32].

Der in dieser Arbeit beobachtete höhere Anteil an Zweittumoren könnte durch mehrere Faktoren bedingt sein, so zum Beispiel durch die geringe Größe des Patientenkollektivs oder durch eine regionale Varianz bei Patienten vor allem aus Südwestdeutschland.

#### **4.6 Zusammenfassung**

Die PET/CT zeigt in der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik des DTC im Vergleich zur RIS eine hohe Sensitivität (64 - 94% vs. 18 - 70% bei geringerer Spezifität (33 - 83% vs. 100%).

In 7,3 bis 27,2% der Untersuchungen bei erweiterter Erstdiagnostik und Rezidivverdacht ergaben sich durch die PET/CT kurativ operable Befunde, welche durch den RIS nicht erhoben werden konnten. Nach 5 Jahren lag die Tumorfreiheit der operierten Patienten bei 49,8%, 19,9% und 28,8%. Das 5-Jahresüberleben lag bei 91,1%, 100% und 71,3%. Bei Patienten mit bekanntem Tumorresiduum und V.a. Progress ergab sich durch die PET/CT dagegen kein klinischer Nutzen.

Im erweiterten Staging bei Hochrisikopatienten ist bei einem hTg-Spiegel von >20ng/ml die höchste Rate an klinisch relevanten Zusatzbefunden durch die PET/CT zu erwarten.

Bei hTg-Persistenz oder Anstieg nach Radioiodtherapie und in der Situation des Rezidivverdachts erwies sich prinzipiell jeder hTg-Nachweis als potentiell auffällig auch wenn sich die vermutete Tumormanifestation nicht immer in der PET/CT nachweisen ließ.

Bei bekanntem Tumorresiduum mit V.a. Progress zeigte sich in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen hTg-Spiegel oder -Verdopplungszeit mit klinisch relevanten Zusatzbefunden durch die PET/CT.

Es zeigte sich eine gering erhöhte Häufung von Zweittumoren bei Patienten mit insgesamt schlechtem Verlauf des DTC, ohne dass hierfür eine eindeutige Ursache festgestellt werden konnte.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Der unbestrittene klinische Nutzen der PET/CT lässt sich durch eine gezielte Indikationssteigerung nochmals erheblich steigern. Je nach Untersuchungszeitpunkt werden in 10 bis 30 Prozent der Untersuchungen potentiell kurativ operable Befunde erhoben, welche durch einen alleinigen Radioiodscan nicht dargestellt worden wären. In den meisten Fällen führten diese Operationen im Langzeitverlauf zu einem verbesserten tumorfreien Überleben und Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Radioiodtherapie.

Eine unauffällige PET/CT hat einen hohen negativen Prädikationswert, so dass ein Tumorrezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Die hTg-Konzentration ist der entscheidende Parameter zur Durchführung der PET/CT. Wobei je nach klinischer Situation ein anderer Cut-off-Wert gewählt werden muss.

Insgesamt lassen sich aus den zuvor angeführten Ergebnissen folgende Schlussfolgerungen ableiten:

1. Die Durchführung einer PET/CT bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom sollte zur Verlaufskontrolle bei hTg-Persistenz nach 1. oder 2. Radi-

iodtherapie erfolgen, da hier mit einem hohen Anteil klinisch relevanter Zusatzbefunde zu rechnen ist. Alternativ empfiehlt sich die Durchführung einer PET/CT bei Hochrisikopatienten (Tumorstadium von pT3 oder pT4 und/oder dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) mit einer hTg-Konzentration von >20ng/ml im Rahmen der 1. Radioiodtherapie.

2. Bei hTg-Nachweis nach klinisch gesicherter Remission ist die Durchführung einer PET/CT das Mittel der Wahl zum Ausschluss oder Sicherung eines kurativ behandelbaren Rezidivs. Bei hTg-Konzentrationen <1ng/ml muss jedoch mit einer verminderten Sensitivität gerechnet werden.
3. Bei Verdacht auf Tumorprogression bei bekanntem Tumorresiduum und hTg-Anstieg scheint aufgrund des hohen Anteils an Lungenmetastasen und geringer klinischer Relevanz die Durchführung einer CT ausreichend.
4. Dem beobachteten gehäuften Auftreten von Zweittumoren bei Patienten mit DTC sollte in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Hotze L-A, Schumm-Draeger M (2003) Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. 5. Auflage, Berliner Medizinische Verlagsanstalt, Berlin.
2. Gärtner, R (Hrsg) (2004) Schilddrüsenerkrankungen, Grundlagen - Diagnostik - Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
3. Asari R, Koperek O, Scheuba C (2009) Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg*, 249: 1023 – 1031.
4. Livolsi V und Balch Z (2009) The many faces of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Case Rev*, 14: 214 - 218.
5. Rosai J (2005) Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol*, 6: p. 279 – 284.
6. Schmid K, Farid N (2006) How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch*, 448: 385 - 393.
7. Wittekind C (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
8. Reiners C (2006) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. 2. Auflage, UNI-MED Verlag AG, Bremen.
9. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), (Hrsg) (2012) SK2-Richtlinie der Operativen Therapie maligner Schilddrüsenkarzinome der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV).  
URL: <https://www.awmf.org/leitlinien.html>.  
[Zugriff 07.02.2015]
10. Göke B, Fürst H (Hrsg) (2006) Manual endokrine Tumoren. 2006, W. Zuckschwerdt Verlag, München.
11. Schlumberger, M (2015) Lenvatinib versus placebo in radiiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 372: 621-630.
12. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van der Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJM, van Rijn RR, van der Pal HJH, Neggers SJ, Kremer LCM, van Eck-Smit BLF, van Santen HM (2015) Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 41: 925–934.
13. Zhang L, Zou G (2018) Role of thyroid ultrasound combined with thyroglobulin in the diagnosis of postoperative recurrence of thyroid cancer. *Minerva Endocrinol*, Epub ahead of print, 2018.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442477>.  
DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02740-2.  
[Zugriff: 17.03.2018]
14. Mihailovic J, Prvulovic M, Ivkovic M, Markoski B, Martinov D (2010) MRI Versus <sup>131</sup>I Whole-Body Scintigraphy for the Detection of Lymph Node Recurrences in Differentiated Thyroid Carcinoma. *AJR*, 195: 1197-1203.



15. Oh J, Byun BH, Hong SP, Chong A, Kim J, Yoo SW, Kang SR, Kim DJ, 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*, 8(38): 1459-68.
16. Zoller M (2007) Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: What is the impact of each modality? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34: 487-495.
17. Freudenberg E, Guillan T, Bridji B. (2007) Therapeutic impact of 18FDGPET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 142: 952-958.
18. Ozkan E, Aras G, Kucuk NO (2013) Correlation of 18F-FDG PET/CT Findings With Histopathological Results in Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Have Increased Thyroglobulin or Antithyroglobulin Antibody Levels and Negative 131I Whole-Body Scan Results. *Clinical Nuclear Medicine*, 38: 326-331.
19. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. URL: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf) [Zugriff 10.07.2018]
20. Morris, et al. (2013) The increasing incidence of thyroid cancer: The influence of access to care. *Thyroid*, 23: 885-891.
21. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D (2010) Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 8: 1228-1274.
22. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagali JP, Schlumberger M (2003) Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow-Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3): 1107–1111.
23. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, Finn RD, Rossai J, Robbins RJ (1999) [18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Localizes Residual Thyroid Cancer in Patients with Negative Diagnostic 131I Whole Body Scans and Elevated Serum Thyroglobulin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(7): 2291-2302.
24. Kim S-J (2009) Clinical implication of F-18 FDG PET/CT for differentiated thyroid cancer in patients with negative diagnostic iodine-123 scan and elevated thyroglobulin. *European Journal of Radiology* 2009, 70: 17-24.
25. Mirallie E, Guillan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C, Bodet-Milin C, Curtet C, Carnaille B, Murat A, Charbonnet B, Kraeber-Bodéré F (2007) Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 142(6): 952-958.
26. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, Schmidt D, Kuwert T, Dorn R, Sciuk J, Kodalle T, Schober O (2013) Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin*, 52: 1-6.
27. Ranade R, Kand P, Basu S (2015) Value of 18F-FDG PET negativity and Tg suppressibility as markers of prognosis in patients with elevated Tg

- and 131I-negative differentiated thyroid carcinoma (TENIS syndrome). *Nuclear Medicine Communications*, 36(10): 1014-1020.
28. Mosci C, Iagaru A (2011) PET/CT Imaging of Thyroid Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*, 36(12): 180-185.
  29. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L (2013) Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40: 874–880.
  30. Bannas P, Derlin T, Groth M, Apostolova I, Adam G, Mester J, Klutmann S (2011) Can 18F-FDG-PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan? *Ann Nucl Med*, 26(77-85).
  31. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P (1999) Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet*, 353: 2111–2115.
  32. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC (2015) American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26: 1-33.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. R. Bares am Institut der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Daten wurden durch mich mit Unterstützung von Prof. R. Bares erhoben.  
Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 12.07.2018

Patrick Wissert

## **Danksagung**

Insbesondere möchte ich Prof. Bares für seine unerschöpfliche Geduld und gute persönliche Betreuung danken.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Naumann herzlich bedanken.

Des Weiteren geht ein Dank an meine Familie und Freunde für ihre Unterstützung.