

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
**Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin**  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober -

Risikostratifizierung von Patienten  
mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen  
mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Zoubi, Tarek  
aus Herford  
2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. B. Riemann

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. D. Palmes

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. B. Riemann  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. D. Palmes

### **Zusammenfassung**

#### Risikostratifizierung von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mittels $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

Zoubi, Tarek

Trotz der geringen Aggressivität des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms können im Verlauf entdifferenzierte Rezidive oder Metastasen entstehen. Die Prognose dieser Patienten verschlechtert sich wegen der fehlenden Radioiod-Speicherung in entdifferenziertem Gewebe. Die Positronen-Emissionstomographie (PET) mit 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-2-deoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) wird zum Nachweis entdifferenzierter Rezidive und Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. Ziel dieser Studie ist es, die Ergebnisse der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit dem klinischen Verlauf der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu korrelieren.

Zwischen 1996 und 2007 wurde bei 363 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (248 papilläre, 103 follikuläre und 12 gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome) eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET durchgeführt. Zum Zeitpunkt der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET betrug das mittlere Alter der 237 Frauen  $49 \pm 15$  Jahre und der 126 Männer  $50 \pm 16$  Jahre. 352 der 363 Patienten konnten den AJCC-Stadien I (34 %), II (22 %), III (9 %) und IV (35 %) von 1997 zugeordnet werden. Die mittlere Verlaufsbeobachtung betrug 7,1 Jahre. Die Parameter Alter, Geschlecht, Histologie, Thyreoglobulinspiegel, AJCC-Stadium, Sonographie,  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie sowie Anzahl und Lokalisation der PET-positiven Läsionen wurden retrospektiv analysiert und mit dem Gesamtüberleben korreliert.

In der univariaten Analyse wiesen die Parameter Alter, Geschlecht, AJCC-Stadium, Thyreoglobulinspiegel und PET-Positivität, sowie Anzahl und Lokalisation der PET-positiven Läsionen eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben auf. In der multivariaten Analyse waren nur die Parameter PET-Positivität und Anzahl der PET-positiven Läsionen signifikante prognostische Parameter. Mithilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kann frühzeitig die Prognose von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen beurteilt werden. Grund hierfür ist die Detektion entdifferenzierter Rezidive oder Metastasen. Der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kann damit auch eine wichtige Rolle bei der therapeutischen Stratifizierung von Hochrisikopatienten zukommen.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2011

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

*Risikostratifizierung von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET*

in der

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober)

unter Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. Burkhard Riemann

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster,

**Meiner Familie  
in Liebe und Dankbarkeit**

## Inhaltsverzeichnis

Kapitel		Seite
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Histologie des Schilddrüsenkarzinoms	2
1.3	Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms	5
1.4	Therapie des Schilddrüsenkarzinoms	6
1.5	Nachsorge	7
1.6	Problemdarstellung	9
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Ziel der Studie	10
2.2	Einschlusskriterien	10
2.3	Ausschlusskriterien	11
2.4	Datenerfassung und Dokumentation	11
2.5	Beobachtungsparameter	12
2.5.1	<sup>18</sup> F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie	13
2.5.2	<sup>131</sup> I-Ganzkörper-Szintigraphie	14
2.5.3	Klinische Chemie	15
2.5.3.1	Thyreoglobulin	15
2.5.3.2	TSH	15
2.6	Deskriptive Statistik und Auswertung	15
2.7	Uni- und Multivariate Analyse	16
2.8	TNM-Klassifikation	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1	Basisdaten	19
3.2	Univariate Analysen	21
3.2.1	Geschlecht	21
3.2.2	Dichotomiertes Alter	23
3.2.3	Thyreoglobulin	25
3.2.4	Histologie	26
3.2.5	AJCC-Stadium	27

3.2.6	<sup>131</sup> I-Ganzkörper-Szintigraphie	29
3.2.7	<sup>18</sup> F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie	31
3.2.7.1	Anzahl der Läsionen	32
3.2.7.2	Lokalisation der Läsionen	34
3.2.7.3	Vergleich mit der <sup>131</sup> I-Ganzkörper-Szintigraphie	36
3.3	Multivariate Analyse	39
3.4	Diskussion	41
3.5	Schlussfolgerung	45
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>54</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene maligne Erkrankung. So liegt das Schilddrüsenkarzinom bezüglich der Mortalität bei Krebserkrankungen bei Frauen auf Rang 17 in Deutschland, bei Männern auf Rang 15. Jedoch ist das Schilddrüsenkarzinom die häufigste von endokrinen Organen ausgehende Krebserkrankung in Deutschland.

Die Anzahl der Neuerkrankungen für maligne Tumore der Schilddrüse in Deutschland liegt für das Jahr 2006 bei 5280. Darauf entfallen laut dem Robert Koch Institut 1620 Fälle auf Männer [4].

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine Erkrankung der 5. bis 6. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter der Erstdiagnose liegt für Frauen bei 54, für Männer bei 57 Jahren.

Die Inzidenz für Menschen unter 45 Lebensjahren ist sowohl für Frauen als auch für Männer sehr niedrig und liegt bei 3,8 für Männer bzw. 1,3 für Männer. Die Mortalität liegt für beide Geschlechter bei 0.2-0.3 %.

Im europäischen Vergleich liegen die Inzidenzen in der Bundesrepublik Deutschland hinter Frankreich, Österreich, Tschechien, Belgien, Finnland und der Schweiz [4].

Betrachtet man die vergangenen geschätzten Raten der Inzidenz, so lässt sich für die Inzidenz seit 1990 ein geringer Anstieg bei Männern und ein deutlicher Anstieg bei Frauen erkennen.

Die Mortalität zeigt für beide Geschlechter seit 30 Jahren einen kontinuierlichen Rückgang.

## 1.2 HISTOLOGIE

Die histologische Einteilung von Schilddrüsentumoren erfolgt nach der Klassifikation von Schilddrüsentumoren der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahre 2004 (siehe Tabelle 1) [11].

<b>Schilddrüsenkarzinome</b>
Papilläres Karzinom
Follikuläres Karzinom
Gering differenziertes Karzinom
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Plattenepithelkarzinom
Mukodermoidkarzinom
Sklerosierendes Mukodermoidkarzinom mit Eosinophilie
Muzinöses Karzinom
Medulläres Karzinom
Gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom
Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung
<b>Schilddrüsenadenome</b>
Follikuläres Adenom
Hyalinisierender trabekulärer Tumor
<b>Andere Schilddrüsentumore</b>
Teratom
Primäres Lymphom und Plasmozytom
Ektopisches Thymom
Angiosarkom
Tumoren der glatten Muskulatur
Periphere Nervenscheidentumoren
Paragangliom
Solitärer fibröser Tumor
Tumor der follikulären dendritischen Zellen
Langerhans-Zell-Histiozytose
Metastasen

Tab.1: Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach der WHO-Klassifikation 2004 [11]

Tumoren der Schilddrüse manifestieren sich häufig als solitäre Knoten, die sich z.T. palpabel darstellen und zum Umgebungsgewebe sowohl verschieblich als auch fixiert sein können.

Zu den häufigsten malignen epithelialen Schilddrüsentumoren werden papilläre (ca. 50 %), follikuläre (ca. 20-30 %), gering differenzierte (< 10 %), anaplastische (< 5 %) sowie medulläre (5-10 %) Tumore gezählt.

Im Gegensatz zu medullären Karzinomen haben follikuläre, papilläre, gering differenzierte sowie anaplastische Karzinome ihren Ursprung in den Follikelepithelzellen.

Das papilläre Karzinom wird durch eine Bestrahlung des Halsbereiches begünstigt [11]. Es stellt sich histomorphologisch mit unterschiedlichen Wachstumsmustern dar. So werden eine Reihe histologischer Subtypen beschrieben, wie z.B. die follikulären, onkozytären, klarzellig, diffus sklerosierenden, großzellig, säulenförmigen, soliden und cribriformen Varianten. Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind meist befähigt Thyreoglobulin (Tg), Zytokeratin (CK) und den Thyreoidalen Transkriptionsfaktor-1 (TTF1) herzustellen. Dagegen sind sie immunhistochemisch negativ für Synaptophysin und Chromogranin. Eine tumorumgebende Kapsel kann vorkommen, ist jedoch nicht obligat. Das papilläre Karzinom zeigt häufig eine frühe lymphogene Metastasierung.

Follikuläre Karzinome finden sich gehäuft in Jodmangelgebieten sowie nach einer perkutanen Bestrahlung des Halsbereiches [11]. Das follikuläre Karzinom ist in der Regel größer als 1 cm und weist häufig eine Kapsel auf. Histologisch zeigen sich Kolloid-enthaltene Follikel, solide oder trabekuläre Wachstumsmuster unterschiedlicher Größe. Immunhistochemisch lassen sich in fast allen Fällen eine Expression von Tg, TTF1 und niedermolekulares CK nachweisen. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren selten in regionale Lymphknoten. Fernmetastasen finden sich bevorzugt in der Lunge und im Knochen.

Die gering differenzierten Karzinome wurden erst 2004 als eigenständige Tumorentität klassifiziert. Es existieren daher noch eine Reihe von Synonymen, wie z.B. gering differenziertes papilläres Karzinom, gering

differenziertes follikuläres Karzinom, solider Typ des follikulären Karzinoms, trabekuläres Karzinom, insuläres Karzinom und gering differenziertes Karzinom mit einer primitiven Zellkomponente [11]. Die Ursachen des gering differenzierten Karzinoms sind bislang nicht vollständig bekannt. Neben einer Genese aus vorbestehenden papillären und follikulären Karzinomen scheint auch eine eigenständige Entstehung möglich. Die Patienten fallen in der Regel durch einen größenprogredienten Schilddrüsenknoten auf. Häufig finden sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen.

Anaplastische Tumore – auch als undifferenzierte Tumore bezeichnet – zeigen ein breites Spektrum an Zellmorphologien. So zeigen sich spindelförmige, polygonale und Riesenzellen. Anaplastische Tumore haben meist die Fähigkeit verloren Thyreoglobulin zu produzieren.

Medulläre Karzinome haben ihren Ursprung in den parafollikulären C-Zellen, welche das Hormon Kalzitinin produzieren. In der Regel hat auch das medulläre Karzinom die Fähigkeit dieses Hormon zu produzieren. Daher ist das Kalzitinin basal oder im Pentagastrin-Stimualtionstest ein sehr sensibler Parameter für den Ausschluss oder die Nachsorge eines medullären Schilddrüsenkarzinoms [32]. Ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der medullären Schilddrüsenkarzinome tritt hereditär auf und wird autosomal dominant mit nahezu 100 %iger Penetranz vererbt.

10-15% der genetisch determinierten medullären Karzinome treten im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2a oder Typ 2b auf. Medulläre Karzinome metastasieren frühzeitig, insbesondere in die zervikalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen finden sich bevorzugt in der Leber, in der Lunge und im Knochen. Gelegentlich finden sich Metastasen auch im Gehirn, im Weichgewebe außerhalb des Halses und im Knochenmark.

### 1.3 DIAGNOSE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Die Untersuchung von Veränderungen im Bereich der Schilddrüsen beginnt grundsätzlich mit der gründlichen Palpation der Schilddrüse. Auf diese Weise lässt sich bereits ein Großteil der knotigen Veränderungen der Schilddrüsen erfassen [31].

Erst als weiterer diagnostischer Schritt werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Etabliert ist hier allen voran die Sonographie der Halsregion. Obwohl sonomorphologisch die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren meist sehr schwierig ist, gibt es dennoch Hinweise im Ultraschall, die auf Malignität hindeuten:

- echoarme Textur
- unregelmäßige Kontur
- Hyperperfusion
- Mikrokalzifikationen
- Durchbrechen der Schilddrüsenkapsel
- vergrößerte Halslymphknoten

(modifiziert nach [50])

Zeigt sich in der Sonographie der Schilddrüse ein Knoten  $> 1$  cm, so sollte eine Schilddrüsenzintigraphie erfolgen. Schilddrüsenkarzinome ergeben szintigraphisch den Befund eines kalten Knotens. Um den Verdacht auf ein sonographisch und/oder szintigraphisch festgestelltes Malignom zu bestätigen, sollte eine Feinnadelpunktion unter sonographischer Kontrolle erfolgen. Mit Ausnahme des follikulären Schilddrüsenkarzinoms kann die Befundung des Punktats durch einen Zytopathologen den Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom bestätigen.

Die routinemäßige Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin macht vor der Schilddrüsenoperation keinen Sinn.

Ebenso ist die Durchführung der Positronen-Emissions-Tomographie vor

Diagnosestellung in der Regel nicht indiziert.

Untersuchungen mit jodhaltigen Röntgen-Kontrastmitteln sollte vermieden werden, da die damit verbundene Iodkontamination die Durchführung einer Radioiodtherapie bis zu 6 Wochen verzögern kann.

#### 1.4 THERAPIE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Die primäre Therapie des malignen Schilddrüsentumors besteht in der möglichst einzeitigen totalen Thyreoidektomie unter Schonung des N. laryngeus recurrens inklusive einer zentralen Lymphknotendissektion. Im Fall eines papillären Mikrokarzinoms (PMC) ohne lymphogene und distante Metastasen sind eine Lobektomie oder subtotale Strumaresektion ausreichend. Das PMC ist definiert als ein papilläres Karzinom mit einem Durchmesser  $\leq 1$  cm.

Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen erhalten nach der Operation eine Radioiodtherapie, welche das Schilddrüsenrestgewebe und ggf. vorhandene Tumorzellen abladiert soll und diagnostisch für den Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen eingesetzt wird.

Es besteht keine Indikation einer primären perkutanen Bestrahlung von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

Nach der Radioiodtherapie erfolgt eine lebenslange Substitution und TSH-Suppression mit L-Thyroxin (L-T4) [19]. Ziel ist eine risikoadaptierte TSH-Suppression, da TSH einen Wachstumsfaktor für eventuell noch vorhandene Schilddrüsentumorzellen darstellt [49].

## 1.5 NACHSORGE

Die Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen erfolgt lebenslänglich und risikoadaptiert. Die Risikoklassifikation erfolgt in Anlehnung an die European Thyroid Association in die drei Gruppen *very low-risk*, *low-risk* und *high-risk* (siehe Tab. 2) [19].

Bereits einige Tage nach Radioablation des postoperativ verbliebenen Schilddrüsengewebes erfolgt die diagnostische <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie inklusiv SPECT/CT zur Dokumentation der Iodanreicherung im Schilddrüsenrestgewebe und Staging. Diese ermöglicht die Diagnose iod-speichernder Fernmetastasen. Evtl. vorhandenes versprengtes embryonales Schilddrüsengewebe, wie beispielsweise ein Lobus pyramidalis, oder die seltene Struma ovarii müssen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Zusätzlich erfolgt die Durchführung einer Sonographie der Halsregion, um ggf. vorhandene Lymphknoten-Metastasen der Halsregion zu detektieren, die nicht iod-speichernd sind.

Die Durchführung der <sup>131</sup>I-Szintigraphie benötigt gemäß den Leitlinien eine ausreichende TSH-Stimulation [64]. Diese erfolgt durch Absetzen der Schilddrüsenhormontherapie oder neuerdings alternativ durch die Gabe von rekombinantem humanen TSH (rhTSH) vor Untersuchungsbeginn [20]. Die Gabe von rhTSH vermeidet eine mehrere Wochen andauernde Phase einer Hypothyreose.

Dralle et al. [13] empfehlen in der 2006 herausgegebenen interdisziplinären Leitlinie in den ersten fünf Jahren nach Thyroidektomie eine halbjährliche Kontrolluntersuchung, die eine klinische Untersuchung, eine Sonographie der Halsregion, sowie Laborkontrollen (fT3, fT4, TSH<sub>basal</sub>, Thyreoglobulin (TG) unter T4-Stimulation) beinhalten. Nach 5 Jahren können diese Kontrollen jährlich durchgeführt werden. Dabei soll eine Individualisierung dieses Nachsorgeschemas erfolgen, die u.a. auch den Einsatz von Skelett-Szintigraphien, <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphien und der Positronen-Emissions-

Tomographie mit dem Glukoseanalogon  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Desoxy-Glukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) beinhaltet.

<i>very low-risk</i>	pT1a cN0 M0
<i>low-risk</i>	pT1b pN0/cN0 M0, pT1m pN0/cN0 M0, pT2 pN0/cN0 M0
<i>high-risk</i>	jedes pT3, jedes pT4, jedes M1, jedes pN1 / cN1

Tab. 2: Risikoklassifikation nach der European Thyroid Association [15]

Von entscheidender Wichtigkeit ist die Bestimmung des Thyreoglobulin als Tumormarker der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Ein Anstieg dessen kann das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen bedeuten.

Das Nachsorgeschema der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Münster zeigt Abb.1.

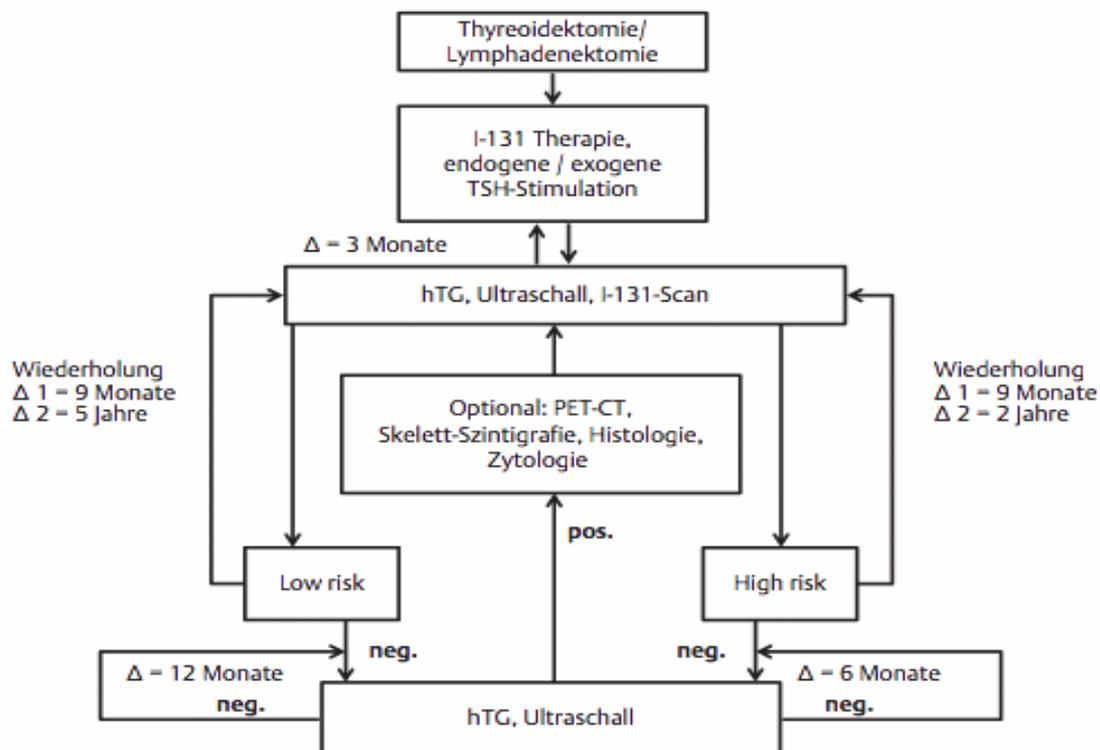


Abb. 1: Nachsorgeschema der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Münster aus [44]

## 1.6 PROBLEMDARSTELLUNG

Die Prognose von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate über 90% [36,58] als sehr gut einzuschätzen. Allerdings verschlechtert sich diese Prognose deutlich, sofern es zu Entdifferenzierungen der Karzinomzellen kommt [62]. Entdifferenzierte Tumoranteile zeigen einen erhöhten Metabolismus und können durch die Aufnahme der radioaktiv markierten Glukose – wie sie bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET verwendet werden – lokalisiert werden. Die ausreichende Expression der Natrium-Iodid-Symporter (NIS) auf den Tumorzellen spricht dagegen für eine gute Differenzierung und ist mit einer besseren Prognose verbunden. Die Expression der NIS lässt sich durch eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie nachweisen.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 ZIEL DER STUDIE

In einer Metaanalyse von Fletcher et al. [24] zeigte sich, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET dann bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt werden sollte, wenn es zu einer Erhöhung des TG-Spiegels kommt oder dieser im zeitlichen Verlauf zunimmt, ohne dass die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie ein diesbezügliches Korrelat liefert.

In anderen Studien zeigte sich, dass sich die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eignet [16, 25, 29, 36, 47].

Ziel dieser Studie ist es, die prognostische Bedeutung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET am großen Patientenkollektiv der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster zu untersuchen. Dazu soll das Ergebnis der initialen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit dem Überleben der Patienten korreliert werden.

### 2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN

In die Studie wurden alle Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen, die zwischen Januar 1996 und Februar 2007 ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET - bzw. seit dem Jahre 2004 ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT erhielten. Es erfolgte die Nachbeobachtung dieser Patienten bis April 2011.

Untersucht wurden Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, zu denen nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2004 [11] unter anderem folgende Entitäten gehören: papilläre, follikuläre sowie gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Die pathologische Stadieneinteilung erfolgte mit Hilfe der TNM-Klassifikation des American Joint Committee of Cancer (AJCC) und

der Union International Contre le Cancer (UICC) in der 5. Edition aus dem Jahre 1997 [23], da nicht alle Patienten in die aktualisierten TNM-Klassifikationen in der 6. und 7. Edition [21,28] überführt werden konnten (siehe Kapitel 2.8).

### 2.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten, bei denen der histopathologische Befund nicht vorlag oder es sich histologisch um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, eine Lymphommanifestation in der Schilddrüse oder eine Metastase eines anderen Malignoms in der Schilddrüse handelte.

### 2.4 DATENERFASSUNG UND DOKUMENTATION

Die Erfassung der Untersuchungsergebnisse erfolgte EDV-gestützt mit der Software MacDoc Version 5. Zusätzlich konnten Laborwerte mithilfe des Klinik-Information-Systems (KIS) ORBIS von Agfa HealthCare ermittelt werden.

Darüber hinaus wurden nicht EDV-erfasste Befunde aus den Patientenakten entnommen.

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit der Software Microsoft Excel 2004 für Mac Version 11.0.

## 2.5 BEOBACHTUNGSPARAMETER

Folgende Parameter wurden erhoben:

### 1.) Patientendaten

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der ersten  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung
- Datum des letzten Patientenkontakts
  - Ggf. Sterbedatum

### 2.) Initiales $^{18}\text{F}$ -FDG-PET / $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

- Datum des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET /  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT
- Nachweis PET-positiver Tumormanifestationen
  - Lokalisationen
    - Hals
    - Mediastinum
    - Lunge
    - Knochen
    - Andere
  - Anzahl
    - keine Läsionen
    - 1 oder 2 Läsion(-en)
    - 3 bis 9 Läsionen
    - 10 oder mehr Läsionen

### 3.) $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie\*

- Nachweis iodavider Tumormanifestationen
  - Lokalisation
    - Lokoregionäre Metastasen
    - Fernmetastasen

#### 4.) Weitere Verfahren

- Sonographie des Halsbereiches\*
  - Nachweis einer Tumormanifestation
  - Schilddrüsenlager
  - Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
- Skelettszintigraphie\*
  - Ossäre Metastasen

#### 5.) Klinische Chemie

- TSH zum Zeitpunkt der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET
- Thyreoglobulin zum Zeitpunkt der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

\*innerhalb von 6 Monaten vor oder nach der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

##### 2.5.1 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET UND $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET erfolgte mit dem ECAT Exact bzw. dem Biograph Sensation 16 der Firma Siemens Medical Solutions. Ein Teil der Untersuchungen erfolgte unter endogener TSH-Stimulation 4 Wochen nach Absetzen der Suppressionstherapie mit L-Thyroxin oder exogener Stimulation nach Applikation von rekombinantem humanem TSH (rhTSH) [3]. Die Patienten mussten vor Durchführung der Untersuchung eine Nahrungskarenz von mindestens 4 Stunden einhalten, um eine Hyperglykämie zu vermeiden. Nach Injektion der  $^{18}\text{F}$ -FDG mussten sich die Patienten für eine Stunde in einem Ruheraum aufhalten, um eine Aufnahme des FDG in die Muskulatur zu verhindern. Die Patienten wurden insbesondere angehalten nicht zu sprechen und den Kopf ruhig zu halten, um die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme der Stimmbänder

und Halsmuskulatur gering zu halten. Die Patienten wurden gebeten, vor Untersuchungsbeginn ihre Blase zu leeren. Dadurch konnte die Strahlenexposition der Patienten verringert und die Beurteilung der Beckenregion verbessert werden. Insbesondere in den Wintermonaten wurde darauf geachtet, dass die Patienten nicht frieren mussten, um die Aufnahme der  $^{18}\text{F}$ -FDG in das braune Fettgewebe zu minimieren.

Bei der  $^{18}\text{F}$ -PET/CT erfolgte für die Schwächungskorrektur zunächst eine Niedrigdosis-CT von der Schädelbasis bis zum Ansatz der Oberschenkel. In Abhängigkeit von der Fragestellung wurde anschließend noch eine diagnostische CT des Halses, Thorax oder Abdomens unter Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels durchgeführt.

## 2.5.2 $^{131}\text{I}$ -GANZKÖRPER-SZINTIGRAPHIE

Vor Durchführung einer diagnostischen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie - ggf. inklusive SPECT/CT der Halsregion - erfolgte in jedem Fall eine endogene oder exogene TSH-Stimulation. Die Untersuchung wurde  $\geq 72$  Stunden nach Gabe einer diagnostischen (370 MBq  $^{131}\text{I}$ od) oder therapeutischen Aktivität (3 - 10 GBq  $^{131}\text{I}$ od) durchgeführt. Die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie erfolgte mit einer Doppelkopf-Kamera. Bei Verdacht auf Schilddrüsenrestgewebe, lokoregionäre oder distante Metastasen wurden zusätzliche Schichtaufnahmen mit einer SPECT/CT Kamera akquiriert.

## 2.5.3 KLINISCHE CHEMIE

### 2.5.3.1 THYREOGLOBULIN

Die Bestimmung des Thyreoglobulins (TG) erfolgt im Zentrum für

Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster mittels eines Assays der Firma BRAHMS. Dieser Test erfolgte mit der Messmethode TRACE (Time-resolved Amplified Cryptate Emission). Die analytische Sensitivität dieses Tests beträgt 0,2 ng/ml, die funktionelle Sensitivität 0,7 ng/ml. Der Normbereich der im Zentrallabor durchgeführten Messungen beträgt daher < 0.2 ng/ml nach vorangegangener Thyroidektomie.

### 2.5.3.2 TSH

Auch die Bestimmung des Thyreotropins (TSH) erfolgte im Centrum für Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster. Hier wurde ein Assay der Firma cobas® verwendet. Das Prinzip dieses Tests beruht auf dem Sandwich-Prinzip, bei dem monoklonale Antikörper gegen TSH verwendet werden.

## 2.6 DESKRIPTIVE STATISTIK UND AUSWERTUNG

Folgende Parameter wurden ausgewertet:

- Geschlecht
- Alter: dichotomiert (< 45 Jahre, ≥ 45 Jahre)
- Tumornachweis in der <sup>18</sup>F-FDG-PET: positiv, negativ
  - Anzahl positiver Läsionen (0, 1 - 2, 3 - 9, ≥10)
  - Lokalisation positiver Läsionen (lokoregional, distant)
- <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie: positiv, negativ
  - lokoregionär, distant
- Histopathologie

- papillär
- follikulär
- gering differenziert
- TG-Wert: dichotomiert ( $\leq 2$  ng/ml,  $> 2$  ng/ml)
- AJCC-Stadium: I - IV (AJCC 5<sup>th</sup> Edition)

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS in der Version 18. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

## 2.7 UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE

Zur Risikoabschätzung wurde für die univariate Analyse der Log-Rang-Test verwendet. Definitionsgemäß wurde ein Risiko zwischen 2 Gruppen dann als signifikant gewertet, wenn der ermittelte p-Wert kleiner als 0,05 war (Signifikanzniveau von 5%).

Die multivariate Analyse erfolgte mittels Cox-Regression, es wurde die Methode nach Wald angewendet.

## 2.8 TNM-STADIUM

Alle mit der <sup>18</sup>F-FDG-PET oder <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT untersuchten differenzierten Schilddrüsenkarzinome wurden nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in der 5. Edition aus dem Jahre 1997 eingeteilt (Tabelle 4) [23].

Primärtumor	
T <sub>x</sub>	Beurteilung des Primärtumor nicht möglich
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T <sub>1</sub>	Tumor hat eine Ausdehnung von ≤ 1cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>2</sub>	Tumor > 1cm, < 4cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>3</sub>	Tumor ≥ 4cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>4</sub>	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
a/b	Jedes T-Stadium kann weiter unterteilt werden in: a: solitärer Tumor b: multifokaler Tumor (hier wird der größte Tumor zur Stadieneinteilung verwandt)
Regionäre Lymphknoten	
N <sub>x</sub>	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
N <sub>0</sub>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N <sub>1</sub>	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
N <sub>1a</sub>	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N <sub>1b</sub>	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten
Fernmetastasen	
M <sub>x</sub>	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
M <sub>0</sub>	Kein Anhalt für das Vorhandensein von Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen

Tab.4: TNM-Stadium in der 5. Edition aus dem Jahre 1997 [23]

Das AJCC/UICC-Staging erfolgt anhand des TNM-Stadiums auf folgende Weise (Tabelle 5):

I	Alter < 45 Jahre, jedes T-Stadium , jedes N-Stadium, M <sub>0</sub>
	Alter ≥ 45 Jahre, T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub>
II	Alter < 45 Jahre, jedes T-Stadium, jedes N-Stadium, M1
	Alter ≥ 45 Jahre, T <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub>
III	Alter ≥ 45 Jahre, T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> , N <sub>1</sub>
	Alter ≥ 45 Jahre, T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> -N <sub>1</sub>
IV	Alter ≥ 45 Jahre, jedes T-Stadium, jedes N-Stadium, M1

Tab. 5: AJCC Stadium in der 5. Edition aus dem Jahre 1997 [23]

Im Jahr 2002 erfolgte die Aktualisierung der TNM-Klassifikation in die 6. Edition, im Jahr 2003 erfolgten eine Modifikation und im Jahr 2009 eine erneute Aktualisierung (7. Edition, Tabelle 6) . Obwohl diese Aktualisierungen nach Lang et al. [35] Aussagen zur Prognose machen können, sind sie durchaus umstritten [53]. Des Weiteren konnten aufgrund fehlender Datenlage nicht alle Patienten eindeutig von der 5. Edition in die 7. Edition reklassifiziert werden [58]. Daher erfolgte die Auswertung der uni- und multivariaten Analyse anhand der AJCC-Klassifikation in der 5. Edition.

Tumor Stadium	
T <sub>x</sub>	Beurteilung des Primärtumor nicht möglich
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T <sub>1a</sub>	Tumor ≤ 1cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>1b</sub>	Tumor hat eine Ausdehnung von > 1cm ≤ 2cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>2</sub>	Tumor > 2cm < 4cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T <sub>3</sub>	Tumor in größter Ausdehnung über 4 cm begrenzt auf die Schilddrüse oder minimale extrathyroidale Ausbreitung (z.B. Infiltration in die sternothyroidale Muskulatur oder in die perithyroidalen Weichteile)
T <sub>4a</sub>	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Infiltration des subkutanen Weichgewebes, Larynx, Trachea, Ösophagus und/oder N. laryngeus recurrens
T <sub>4b</sub>	Tumorinfiltration der prävertebralen Faszie, mediastinalen Gefäße und/oder Einschluss der A. carotis
Regionäre Lymphknoten:	
N <sub>x</sub>	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
N <sub>0</sub>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N <sub>1</sub>	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
N <sub>1a</sub>	Lymphknotenmetastasen in Level VI (prätracheal, paratracheal, prälaryngeal)
N <sub>1b</sub>	Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
Fernmetastasen	
M <sub>x</sub>	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
M <sub>0</sub>	Kein Anhalt für das Vorhandensein von Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen

Tab.6: TNM-Stadium in der 7. Edition aus dem Jahre 2009 [21]

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 BASISDATEN

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die sich im Zeitraum von Januar 1996 bis Februar 2007 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom vorstellten. Dies traf auf 1594 Patienten zu. Aus dieser Gruppe wurden alle Patienten ausgewählt, die im Rahmen der Tumornachsorge ein <sup>18</sup>F-FDG-PET erhielten (n = 363). Diese 363 Patienten wurden in die endgültige Auswertung dieser Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Nachbeobachtung dieser Patienten bis zum April 2011. Aus dem Patientenkollektiv verstarben 36 Patienten innerhalb dieses Beobachtungszeitraums.

Der mittlere Follow-up betrug 84,7 Monate (7,1 Jahre) ± 45,1 Monate (3,8 Jahre). Die kürzeste Nachsorge betrug einen Monat, die längste Nachsorge 180,0 Monate (15,0 Jahre).

Der Anteil der Frauen betrug 65,3% (237 Patientinnen).

In Übereinstimmung mit dem AJCC-Staging wurden die Patienten zum Zeitpunkt der initialen <sup>18</sup>F-FDG-PET in die Altersgruppen < 45 Jahre und ≥ 45 Jahre dichotomiert. Die Anzahl der Patienten der Altersgruppe ≥ 45 Jahre betrug 232 Patienten und entspricht damit einem Anteil von 63,9%. Der Mittelwert betrug 49,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,3 Jahren (siehe Tab. 7).

	Mittelwert	SD	Median	Spannweite	Min	Max
<b>Alter</b>	49,4	15,3	50	79	12	91
<b>Alter (männlich)</b>	50,0	15,5	51	66	12	78
<b>Alter (weiblich)</b>	49,1	15,3	50	76	15	91

Tab. 7: Auswertung der Altersverteilung des Patientenstamms, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Das Staging anhand des AJCC-Stadiums ergab bei 124 Patienten (34,2%) ein Stadium IV. Mit 31 Patienten (8,5%) stellte das Stadium III die kleinste Gruppe dar. 11 Patienten konnten aufgrund fehlender histologischer Befunde nicht nach AJCC klassifiziert werden (siehe Tabelle 8).

AJCC	I	II	III	IV	Nicht klass.
n	121	76	31	124	11
%	33,3%	20,9%	8,5%	34,2%	3,0%

Tab.8: Absolute und relative Verteilung der Tumorstadien anhand der 5. Edition der AJCC-Klassifikation

Histologisch gliederte sich das Patientenkollektiv in 248 papilläre (68,3%), 103 follikuläre (28,4%) und 12 gering differenzierte (3,3%) Schilddrüsenkarzinome.

In 101 FDG-PET-Scans (27,8 %) ließen sich Tumormanifestationen nachweisen.

Bei 203 Patienten (55,9%) zeigte sich eine pathologische <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie. Davon projizierten sich 105 (51,7%) auf das Schilddrüsenlager. Bei 39 Patienten (10,7%) wurde keine <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie durchgeführt oder diese lag nicht im Zeitraum von 6 Monaten vor oder nach der Durchführung des initialen <sup>18</sup>F-FDG-PET.

Der durchschnittliche TG-Wert zum Zeitpunkt der initialen <sup>18</sup>F-FDG-PET zeigte einen Mittelwert von 0,48 ng/ml ± 0,50 ng/ml. Entsprechend den Literaturangaben wurde auch der TG-Wert in die Gruppen ≤ 2 ng/ml und > 2 ng/ml dichotomiert. 172 Patienten (47,3%) wiesen zum Zeitpunkt des initialen <sup>18</sup>F-PET-Scans einen TG-Wert von > 2 ng/ml auf.

Weitere Einzelheiten der demographischen und klinischen Befunde sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

N										
%	m	w	< 45	> 45	AJCC I-III*	AJCC IV*	N0*	N1*	M0*	M1*
<b>Gesamt</b>	126	237	131	232	235	124	187	151	239	100
	34,7%	65,3%	36,1%	63,9%	65,5%	34,5%	55,3%	44,7%	70,5%	29,5%
<b>m</b>			43	83	78	47	55	65	81	43
			34,1%	65,9%	62,4%	37,6%	45,8%	54,2%	65,3%	34,7%
<b>w</b>			88	149	157	77	132	86	158	57
			37,1%	62,9%	67,1%	32,9%	60,6%	39,4%	73,5%	26,5%
<b>&lt; 45</b>	43	88			130	0	54	74	99	32
	32,8%	67,2%			100,0%	0,0%	42,2%	57,8%	75,6%	24,4%
<b>&gt; 45</b>	83	149			105	124	133	77	140	68
	35,8%	64,2%			45,9%	54,1%	63,3%	36,7%	67,3%	32,7%
<b>AJCC I-III*</b>	78	157	130	105			132	95	201	32
	33,2%	66,8%	55,3%	44,7%			58,1%	41,9%	86,3%	13,7%
<b>AJCC IV*</b>	47	77	0	124			51	56	34	68
	37,9%	62,1%	0,0%	100,0%			47,7%	52,3%	33,3%	66,7%
<b>N0*</b>	55	132	54	133	132	51			147	32
	29,4%	70,6%	28,9%	71,1%	72,1%	27,9%			82,1%	17,9%
<b>N1*</b>	65	86	74	77	95	56			87	58
	43,0%	57,0%	49,0%	51,0%	62,9%	37,1%			60,0%	40,0%
<b>M0*</b>	81	158	99	140	201	34	147	87		
	33,9%	66,1%	41,4%	58,6%	85,5%	14,5%	62,8%	37,2%		
<b>M1*</b>	43	57	32	68	32	68	32	58		
	43,0%	57,0%	32,0%	68,0%	32,0%	68,0%	35,6%	64,4%		

Tab. 9: Patientenstamm ausführlich; \* abweichende Gesamtwerte beruhen auf unvollständigen Daten

## 3.2 UNIVARIATE ANALYSEN

### 3.2.1 GESCHLECHT

237 Patienten (65,3%) der Patienten waren weiblich. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es zu 16 Todesfällen weiblicher Patienten. 126 Patienten (34,7%) waren männlich. In dieser Gruppe kam es zu 20 Todesfällen. Die univariate Analyse der Variable Geschlecht zeigte im Log-Rank-Test einen p-Wert < 0,01 und damit Signifikanz. Weibliche Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hatten folglich ein signifikant besseres Überleben (Abbildung 2, Tabelle 10).

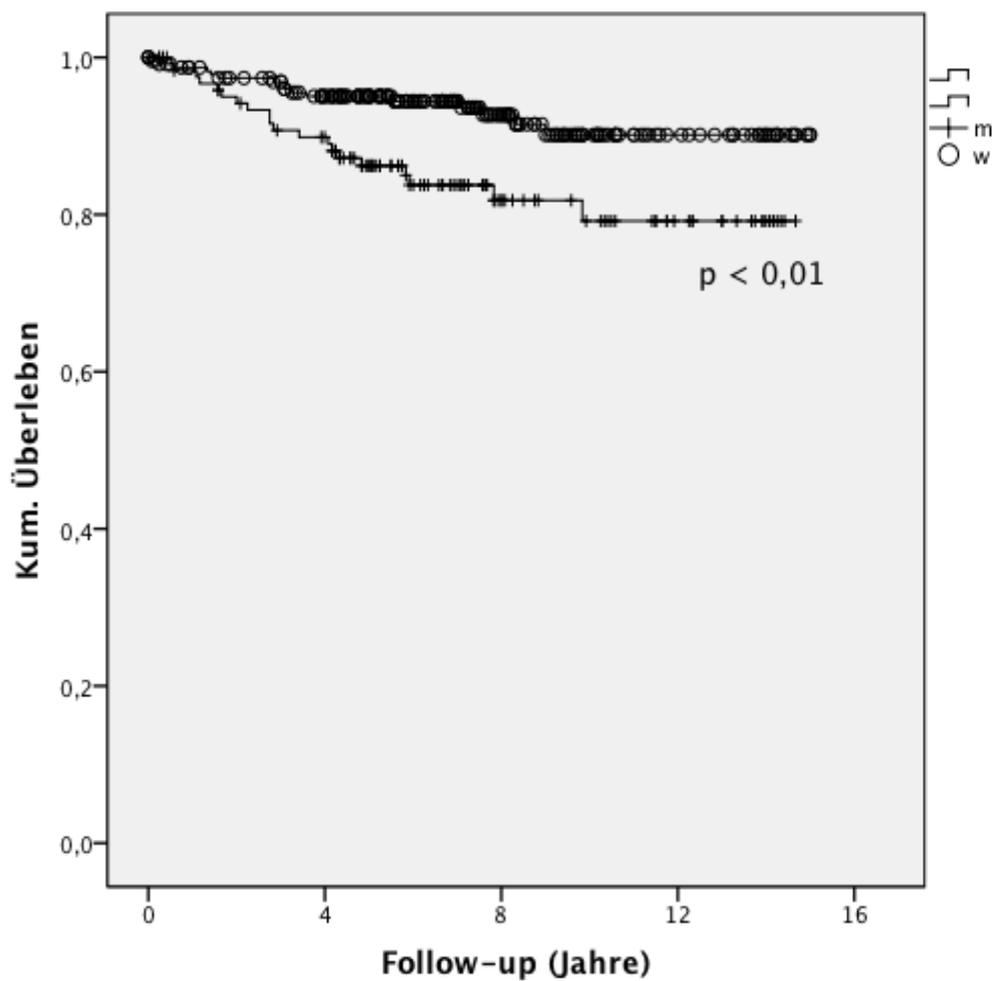


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Geschlecht

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
w	237 (65,3%)	16 (44,4%)	p < 0,01
m	126 (34,7%)	20 (55,6%)	
<b>gesamt</b>	<b>363 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

Tab. 10: Univariate Analyse des Parameters Geschlecht

### 3.2.2 DICHOTOMIERTES ALTER

Die Patienten wurden in die Gruppen  $< 45$  Jahre und  $\geq 45$  Jahre eingeteilt. Die Gruppe der Patienten mit einem Alter  $< 45$  Jahre zählte 131 Patienten (36,1%), von denen im Beobachtungszeitraum 3 Patienten verstarben. Die Patienten der Gruppe mit einem Alter  $\geq 45$  Jahre zählte 232 Patienten (63,9%). Hier kam es zu 22 Todesfällen (9,1%). Der Log-Rank-Test zeigte mit einem p-Wert von  $< 0,001$  Signifikanz, so dass das Überleben bei jungen Patienten mit differenzierten Schilddrüsentumoren signifikant besser war (Abbildung 3, Tabelle 11).

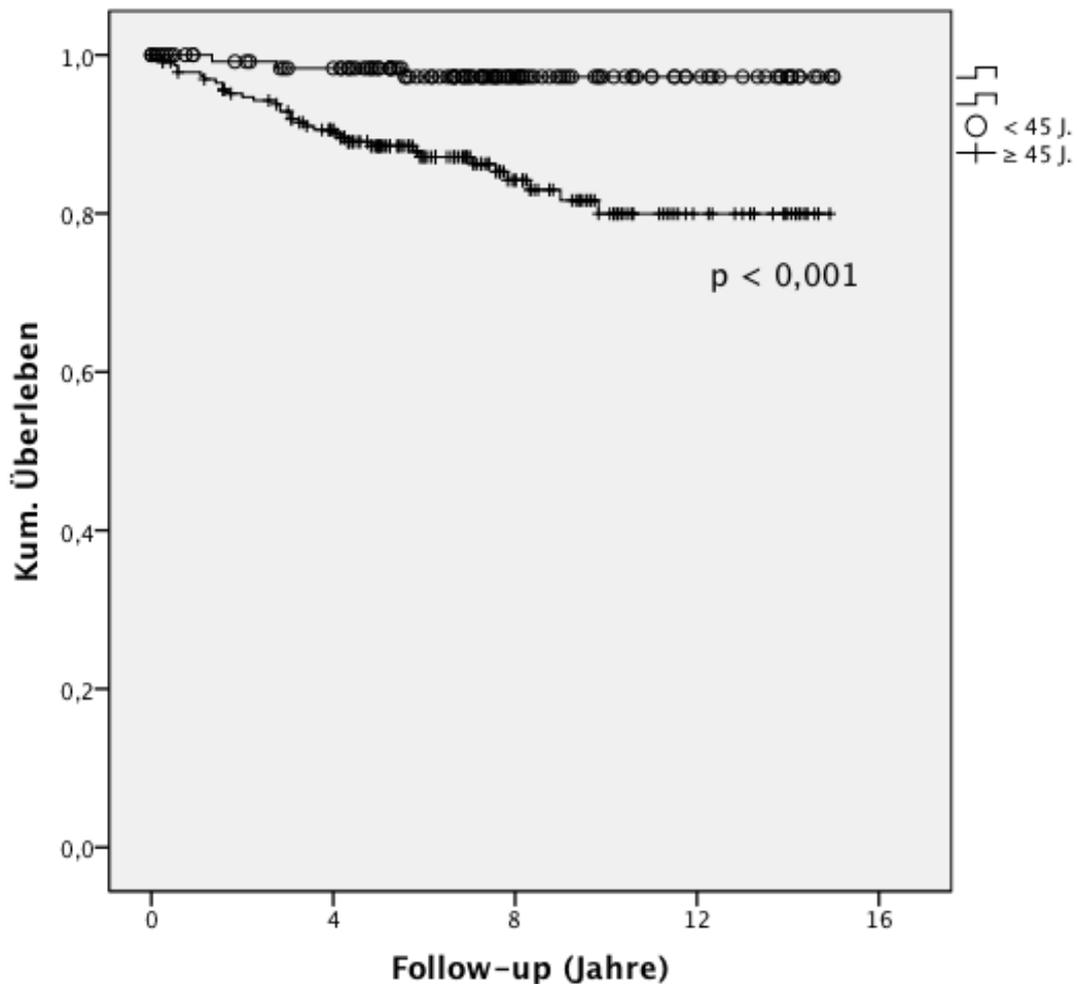


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Alter

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
< 45 Jahre	131 (36,1%)	3 (8,3%)	< 0,001
≥ 45 Jahre	232 (63,9%)	33 (91,7%)	
<b>Gesamt</b>	363 (100%)	36 (100%)	

Tab. 11: Univariate Analyse des Parameters Alter

### 3.2.3 THYREOGLOBULIN

Der TG-Spiegel zum Zeitpunkt des <sup>18</sup>F-FDG-PET-Scans wurde in die beiden Gruppen  $\leq 2$  ng/ml und  $> 2$  ng/ml dichotomiert. 191 Patienten (52,6%) hatten einen Serum-TG-Spiegel  $\leq 2$  ng/ml. Hier kam es zu 11 Todesfällen (30,6%) im Beobachtungszeitraum. Erhöhte TG-Werte fanden sich bei 172 Patienten (47,4%), von denen 25 verstarben.

Der p-Wert im Log-Rank-Test war  $< 0,01$  und zeigte damit auch Signifikanz. Patienten mit erhöhten TG-Spiegeln wiesen damit ein schlechteres Gesamt-Überleben auf (Abbildung 4, Tabelle 12).

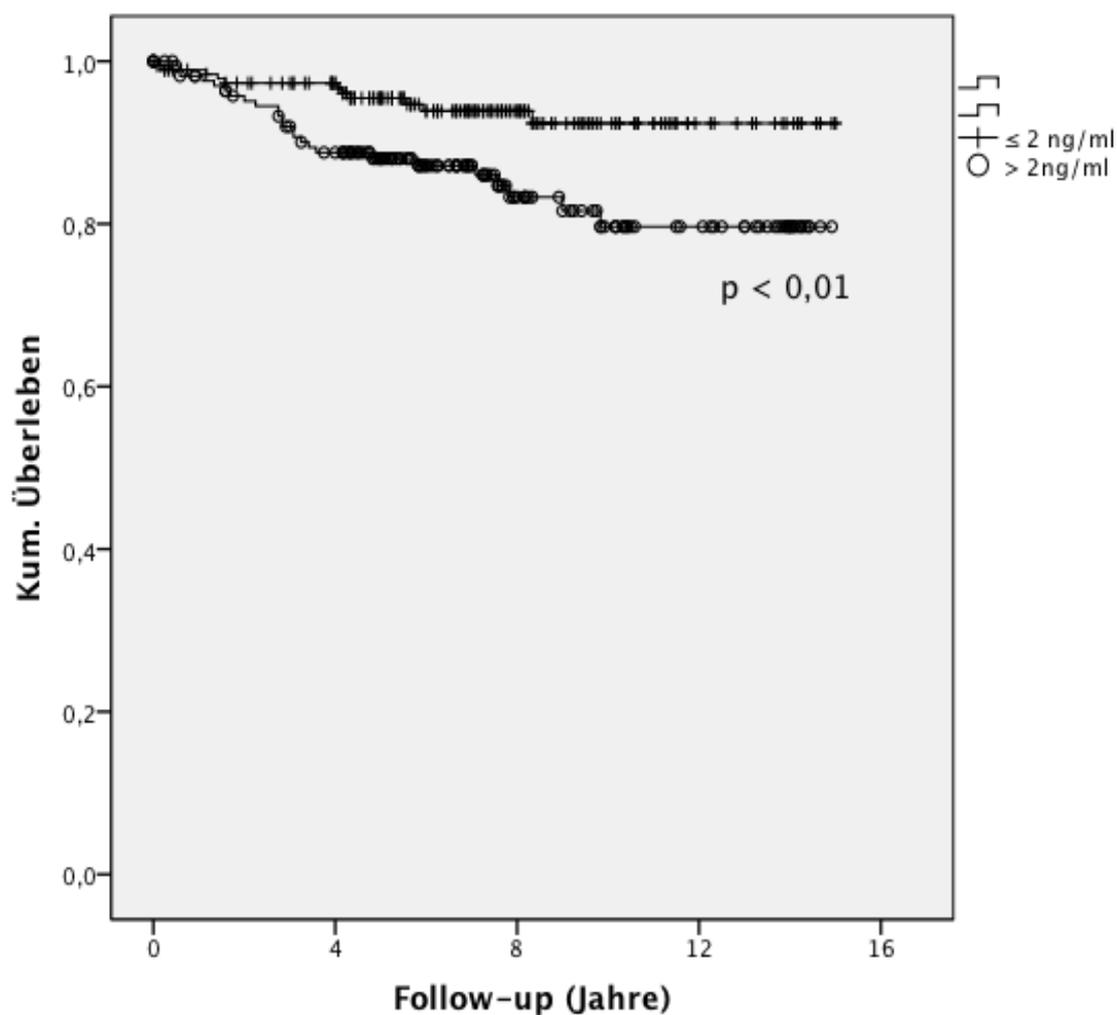


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Thyreoglobulin

	Gesamtzahl	Todesfälle	p-Wert
≤ 2 ng/ml	191 (52,6%)	11 (30,6%)	< 0,01
> 2 ng/ml	172 (47,4%)	25 (69,4%)	
<b>Gesamt</b>	<b>363 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

Tab. 12: Univariate Analyse des Parameters Thyreoglobulin

### 3.2.4 HISTOLOGIE

Die größte Gruppe stellten die Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen dar (n = 248, 68,3%). 103 Patienten (28,4%) hatten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. 12 Patienten (3,3%) wurden den gering differenzierten Karzinomen zugeordnet. Der Log-Rank-Test über alle Schichten ergab mit einem p-Wert von 0,224 keine Signifikanz (Tabelle 13a).

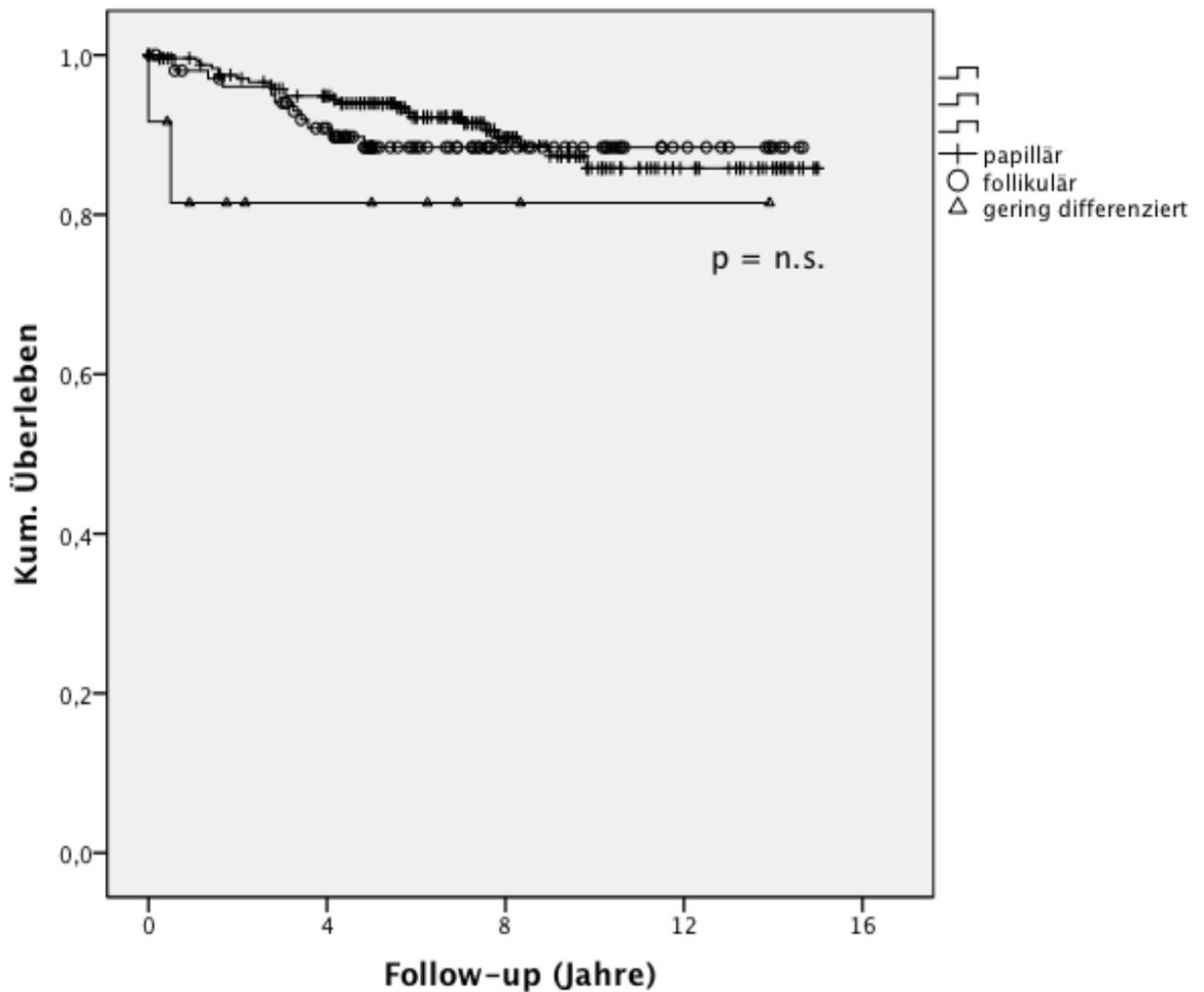


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Histologie

	Anzahl	Todesfälle	p-Wert
papillär	248 (68,3%)	23 (63,8%)	0,224
follikulär	103 (28,4%)	11 (30,6%)	
gering differenziert	12 (3,3%)	2 (5,6%)	
<b>Gesamt</b>	<b>363 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

Tab. 13a: Univariate Analyse des Parameters Histologie

Die p-Werte der Log-Rank-Analyse bei paarweisem Vergleich zeigt die Tabelle 13b.

	papillär	follikulär	gering differenziert
papillär		0,635	0,082
follikulär	0,635		0,197
gering differenziert	0,082	0,197	

Tab. 13b: p-Werte der univariaten Analyse des Parameters Histologie bei paarweisem Vergleich

### 3.2.5 AJCC-STADIUM

11 Patienten konnten aufgrund des fehlenden histopathologischen Befundes nicht nach AJCC klassifiziert werden. Insgesamt kamen daher 352 Patienten zur Auswertung. Zu der größten Gruppe (124 Patienten, 35,2%) zählten die Patienten, die als AJCC Stadium IV klassifiziert wurden. In dieser Gruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu 29 Todesfällen. Der Log-Rank-Test zeigte mit einem p-Wert < 0,001 über alle Schichten Signifikanz.

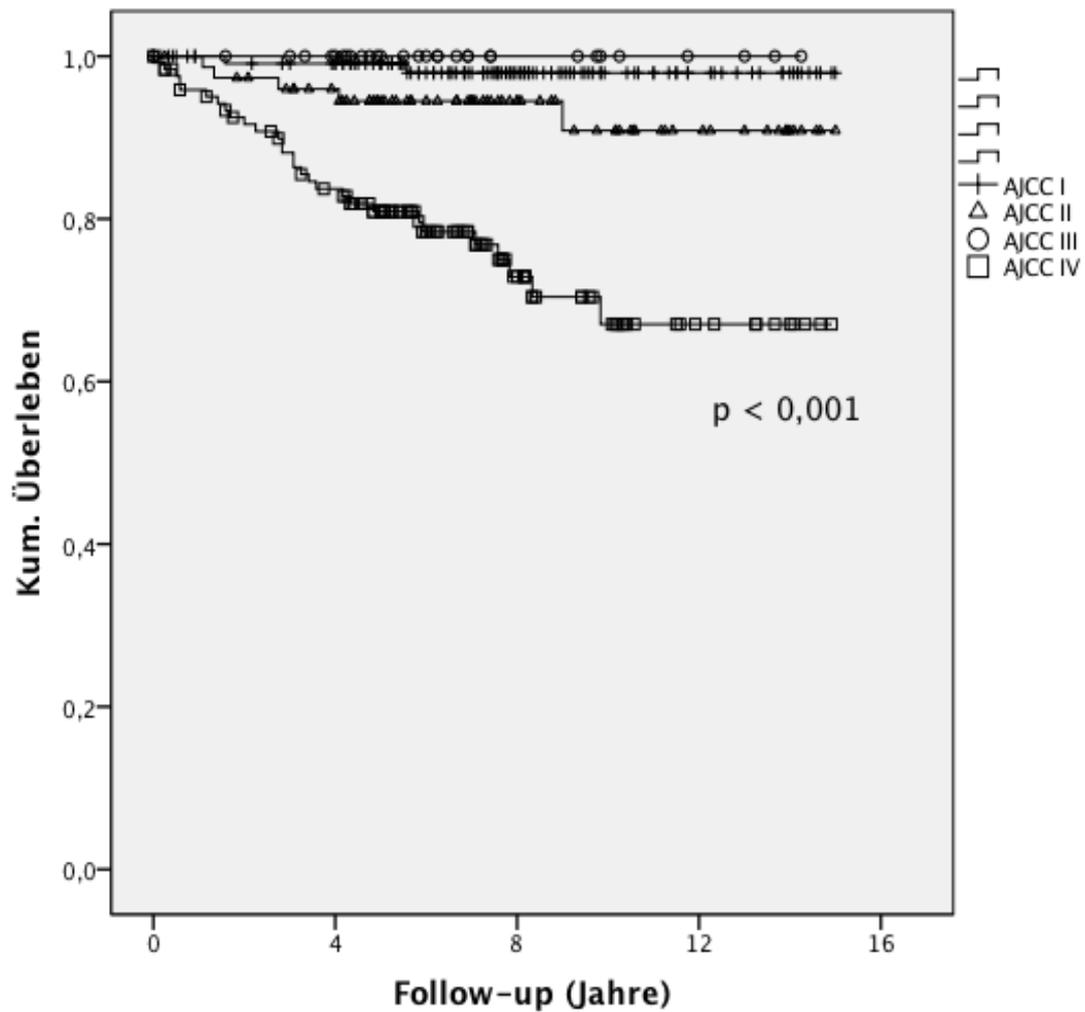


Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter AJCC-Klassifikation 5<sup>th</sup> Ed.

Patienten mit höheren AJCC-Stadien zeigten also ein schlechteres Überleben (Abbildung 6, Tabelle 14a).

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
AJCC I	121 (34,4%)	2 (5,5%)	< 0,001
AJCC II	76 (21,6%)	5 (13,9%)	
AJCC III	31 (8,8%)	0 (0%)	
AJCC IV	124 (35,2%)	29 (80,6%)	
<b>Gesamt</b>	<b>352 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

Tab. 14a: Univariate Analyse des AJCC-Stadiums

Die p-Werte der Log-Rank-Analyse bei paarweisem Vergleich zeigt die Tabelle 14b.

	AJCC I	AJCC II	AJCC III	AJCC IV
AJCC I		0,081	0,494	< 0,001
AJCC II	0,081		0,168	0,001
AJCC III	0,494	0,168		0,006
AJCC IV	< 0,001	0,001	0,006	

Tab. 14b: p-Werte der univariaten Analyse des AJCC-Stadiums bei paarweisem Vergleich

### 3.2.6 UNIVARIATE ANALYSE: <sup>131</sup>I-GANZKÖRPER-SZINTIGRAPHIE

Bei 324 Patienten wurde innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten vor bzw. nach der initialen <sup>18</sup>F-FDG-PET eine <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie durchgeführt. Diese war bei 121 Patienten (37,3%) unauffällig. 10 Patienten, die eine negative <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie erhielten, verstarben im Beobachtungszeitraum.

Bei 203 Patienten (62,7%) war der <sup>131</sup>I-Scan als pathologisch im Sinne von iodavidinen Lokalrezidivien oder Fernmetastasen zu werten. In dieser Gruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu 24 Todesfällen.

Bei 39 Patienten wurde in der Klinik für Nuklearmedizin keine <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie 6 Monate vor oder nach der initialen <sup>18</sup>F-FDG-PET durchgeführt. Diese kamen in der univariaten Analyse nicht zur Auswertung.

Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,285 und zeigte damit keine

Signifikanz (Abbildung 7, Tabelle 15).

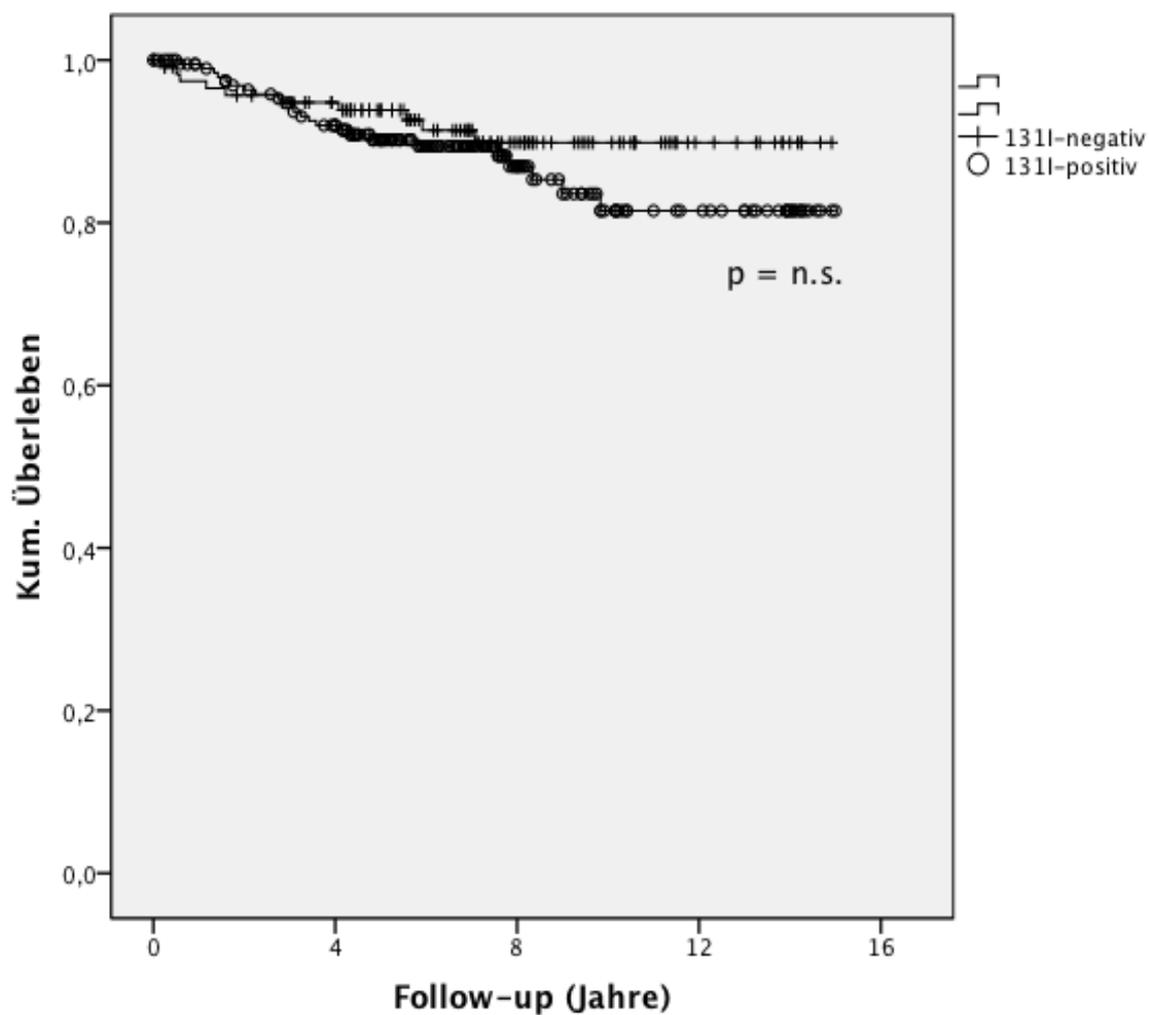


Abb.7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
Negativ	121 (37,3%)	10 (29,4%)	0,285
Positiv	203 (62,7%)	24 (70,6%)	
<b>Gesamt</b>	<b>324 (100%)</b>	<b>34 (100%)</b>	

Tab. 15: Univariate Analyse der pathologischen Anreicherung in der <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie

### 3.2.7 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

Im Patientenkollektiv wurden 101 (72,8%) initiale  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET durchgeführt, bei denen ein oder mehrere  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-positive Läsionen detektiert wurden. Von diesen 101 Fällen verstarben 26 (72,2%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Die univariate Analyse zeigte mit einem p-Wert  $< 0,001$  eine deutliche Signifikanz im Sinne einer deutlichen Prognoseverschlechterung für Patienten mit positiver  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (Abbildung 8, Tabelle 16).

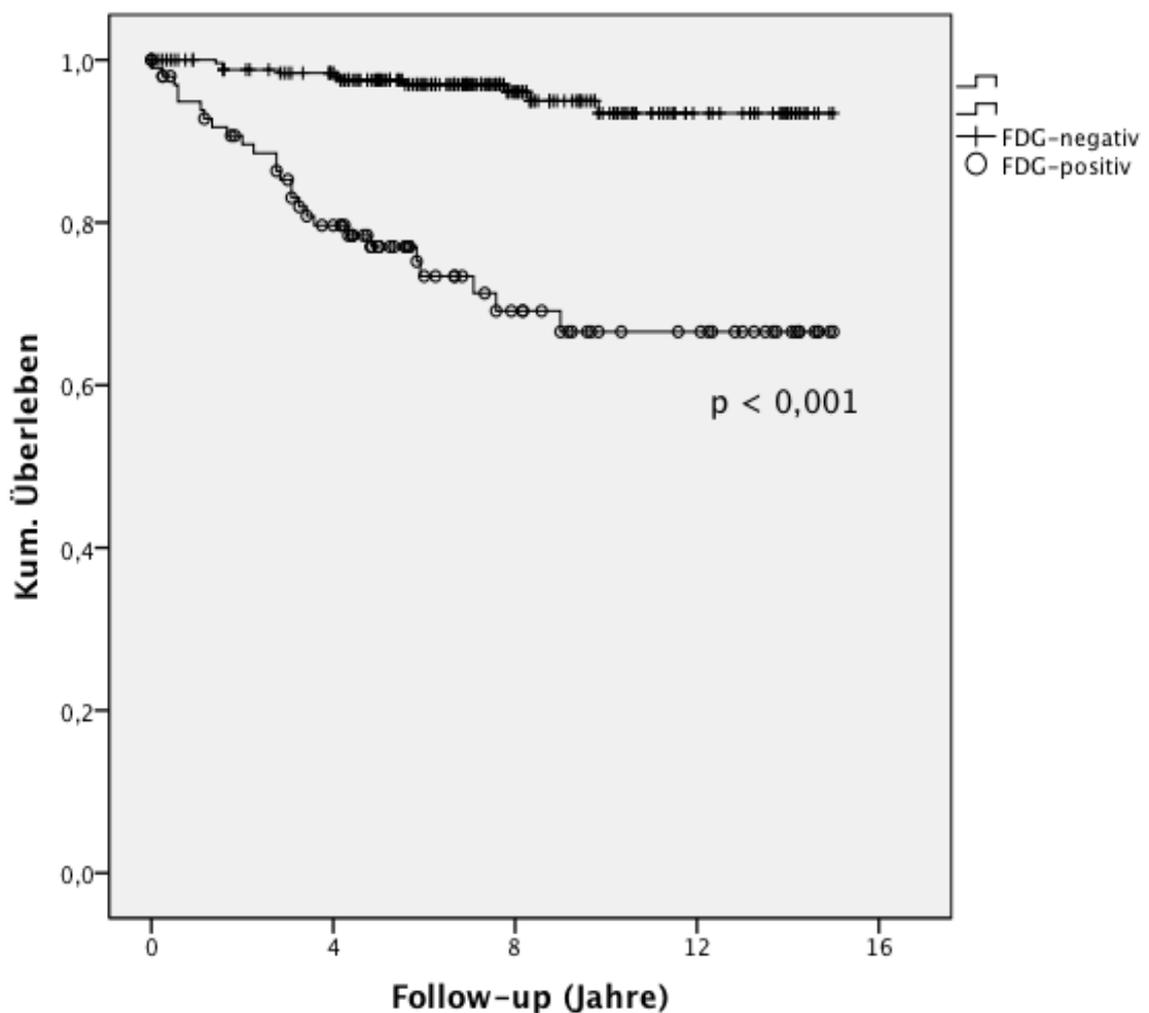


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter pathologische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung in der PET

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
Negativ	262 (72,2%)	10 (27,8%)	< 0,001
Positiv	101 (27,8%)	26 (72,2%)	
<b>Gesamt</b>	363 (100%)	36 (100%)	

Tab. 16: Univariate Analyse der pathologischen <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung in der PET

### 3.2.7.1 ANZAHL DER <sup>18</sup>F-FDG-PET-POSITIVEN LÄSIONEN

Bei Betrachtung der Anzahl der <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiven Läsionen ist die größte Gruppe diejenige, bei der keine Läsionen festgestellt wurden (n = 262, 72,1%). Bei 63 Patienten (17,4%) wurden 1 oder 2 Läsionen festgestellt. 22 Patienten (6,1%) hatten zwischen 3 und 9 Läsionen. 10 oder mehr Läsionen hatten eine Gruppe von 16 Patienten (4,4%). In letztgenannter Gruppe verstarben 10 Patienten (27,8%).

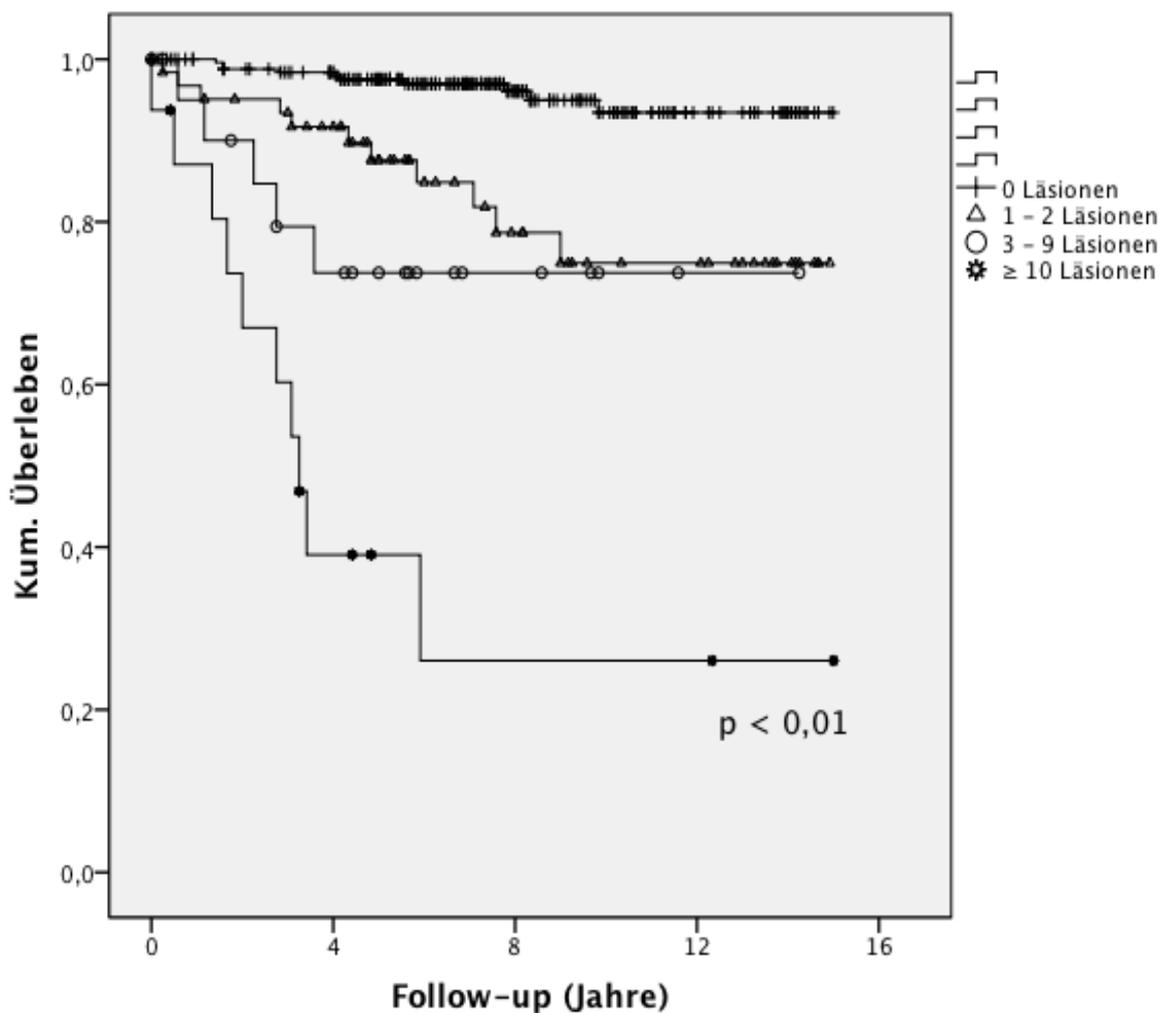


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Anzahl <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiv Läsionen

Der Log-Rank-Test erreichte mit einem p-Wert von  $p < 0,001$  das Signifikanzniveau (Abbildung 9, Tabelle 17a).

PET-positiv Läsionen	Anzahl	Todesfälle	p-Wert
0	262 (72,1%)	10 (27,8%)	$< 0,001$
1 - 2	63 (17,4%)	11 (30,5%)	
3 - 9	22 (6,1%)	5 (13,9%)	
≥10	16 (4,4%)	10 (27,8%)	
<b>Gesamt</b>	<b>363 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

Tab. 17a: Univariate Analyse der Anzahl <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiv Läsionen

Die p-Werte der Log-Rank-Analyse bei paarweisem Vergleich zeigt die Tabelle 17b.

	0	1 - 2	3 - 9	≥10
0		< 0,001	< 0,001	< 0,001
1 - 2	< 0,001		0,327	< 0,001
3 - 9	< 0,001	0,327		0,018
≥10	< 0,001	< 0,001	0,018	

Tab. 17b: p-Werte der univariaten Analyse der Anzahl <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiver Läsionen bei paarweisem Vergleich

### 3.2.7.2 LOKALISATION DER <sup>18</sup>F-FDG-PET-LÄSIONEN

Von den 101 Patienten, bei denen <sup>18</sup>F-FDG-PET-positive Tumormanifestationen diagnostiziert wurden, waren bei 40 Patienten (39,6%) Läsionen detektiert worden, die nur im Bereich des Halses bzw. des Schilddrüsenbetts lagen. Bei 61 Patienten (60,4%) wurden <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiv Läsionen im Bereich des Mediastinums, der Lunge und/oder des Skelettsystems (= distante Metastasen) diagnostiziert. 26 Patienten (92,3%), die im Beobachtungszeitraum verstarben, waren der letztgenannten Gruppe zuzuordnen (Abbildung 10).

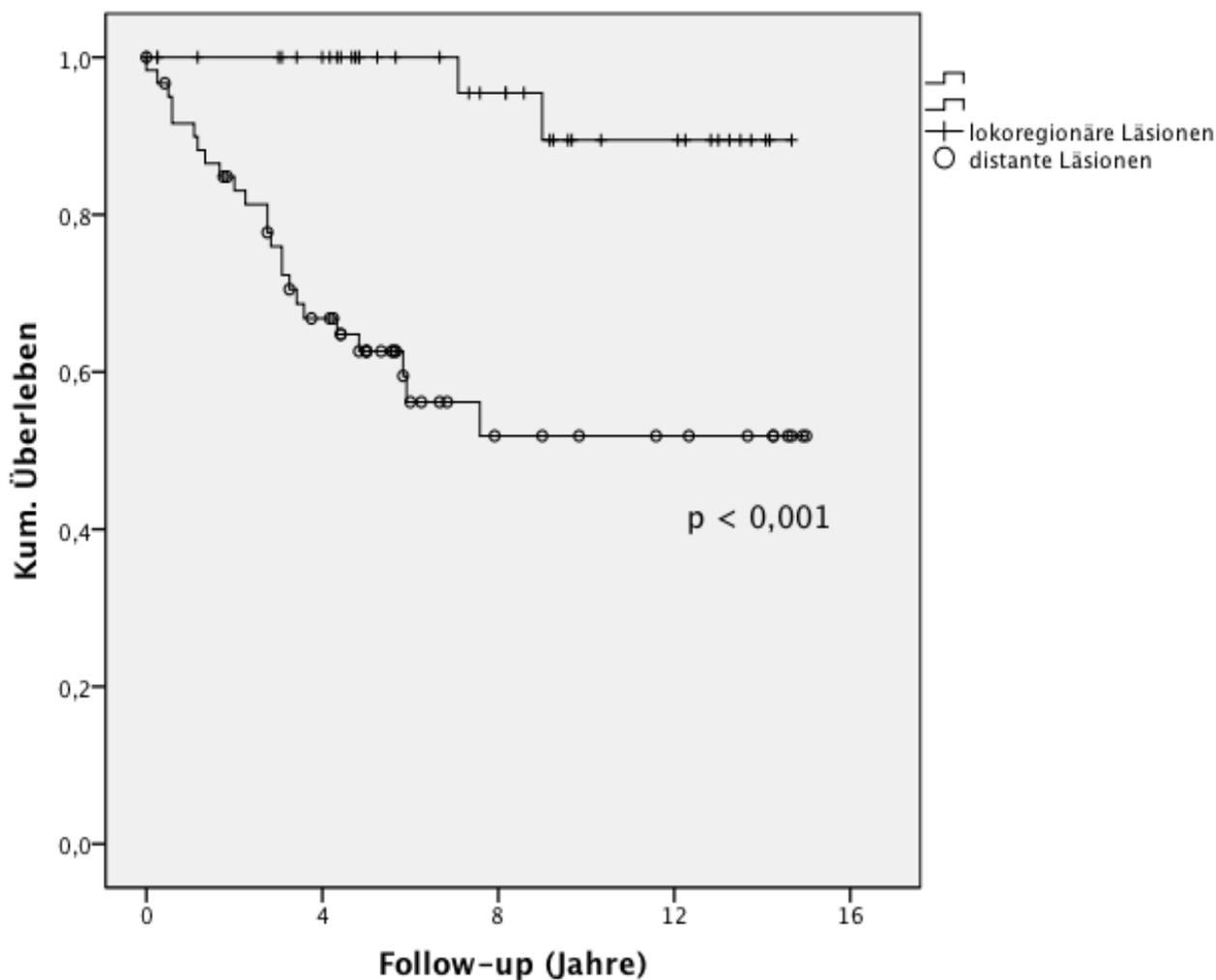


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter Lokalisation der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-positiven Läsionen

Die Log-Rank-Analyse ergab einen p-Wert von  $p < 0,001$  (Tabelle 18).

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>p-Wert</b>
Lokoregionäre Läsionen	40 (39,6%)	2 (7,7%)	< 0,001
Distante Läsionen	61 (60,4%)	24 (92,3%)	
<b>Gesamt</b>	101 (100%)	26 (100%)	

Tab. 18: Univariate Analyse des Parameters Lokalisation  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-positiver Läsionen

### 3.2.7.3 VERGLEICH MIT DER <sup>131</sup>I-GANZKÖRPER-SZINTIGRAPHIE

Bei 97 Patienten (30%) konnten weder in der <sup>18</sup>F-FDG-PET noch in der <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie Hinweise auf Lokalrezidive oder Fernmetastasen gefunden werden. Hier kam es zu drei Todesfällen im Beobachtungszeitraum. Relativ am häufigsten kam es in der Gruppe zu Todesfällen, in der die <sup>131</sup>I-Szintigraphie unauffällig war, während die <sup>18</sup>F-FDG-PET Mehrbelegungen im Sinne von Lokalrezidiven und / oder Metastasen detektierte. Dieser Gruppe waren 24 Patienten zuzuordnen, von denen 7 im Beobachtungszeitraum verstarben.

Die Log-Rank-Analyse über alle Schichten ergab einen p-Wert < 0,001. Es zeigt sich, dass das Überleben von Patienten signifikant am schlechtesten ist, wenn es bei negativem <sup>131</sup>I-Scan zum Auftreten <sup>18</sup>F-FDG-PET-positiver Läsionen kommt (Abbildung 11, Tabelle 19a).

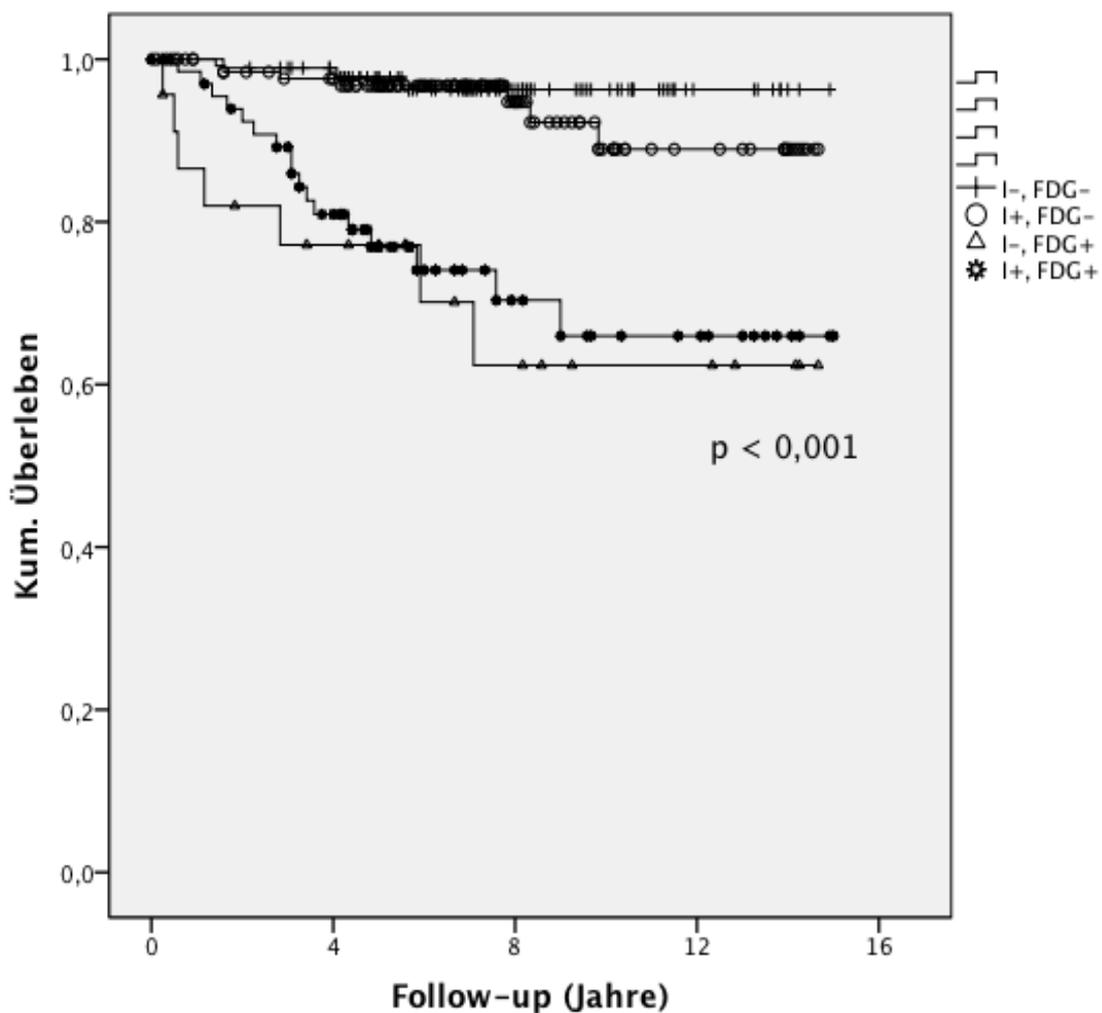


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Parameter  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

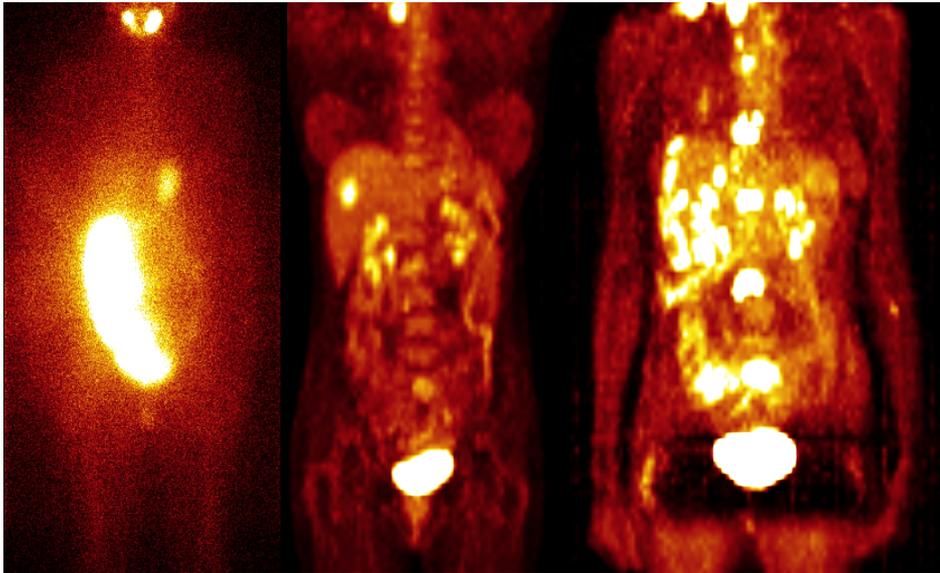
	Gesamtzahl	Todesfälle	p-Wert
$^{131}\text{I}$ -, $^{18}\text{F}$ -	97 (29,9%)	3 (8,8%)	p < 0,001
$^{131}\text{I}$ -, $^{18}\text{F}$ +	24 (7,4%)	7 (20,6%)	
$^{131}\text{I}$ +, $^{18}\text{F}$ -	134 (41,4%)	7 (20,6%)	
$^{131}\text{I}$ +, $^{18}\text{F}$ +	69 (21,3%)	17 (50,0%)	
<b>Gesamt</b>	324 (100%)	34 (100%)	

Tab. 19a: Univariate Analyse der kombinierten Parameter  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

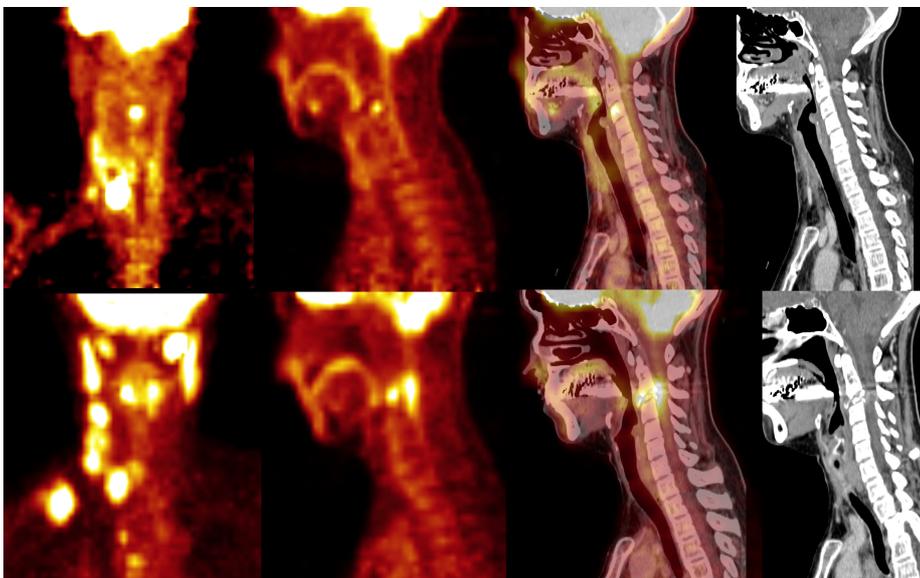
Die p-Werte der Log-Rank-Analyse bei paarweisem Vergleich zeigt die Tabelle 19b.

	<sup>131</sup> I -, <sup>18</sup> F -	<sup>131</sup> I -, <sup>18</sup> F +	<sup>131</sup> I +, <sup>18</sup> F -	<sup>131</sup> I +, <sup>18</sup> F +
<sup>131</sup> I -, <sup>18</sup> F -		< 0,001	0,387	< 0,001
<sup>131</sup> I -, <sup>18</sup> F +	< 0,001		< 0,001	0,606
<sup>131</sup> I +, <sup>18</sup> F -	0,387	< 0,001		< 0,001
<sup>131</sup> I +, <sup>18</sup> F +	< 0,001	0,606	< 0,001	

Tab. 19b: p-Werte der univariaten Analyse des kombinierten Parameter <sup>131</sup>I-Ganzkörper-Szintigraphie und <sup>18</sup>F-FDG-PET bei paarweisem Vergleich



**Abb.13a:** „Flip-flop-Phänomen“: 45-Jährige Patientin mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom pT4 (4.5 cm) pN1 cM1. In der posttherapeutischen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie fanden sich eine physiologische Nuklidretention im Gastrointestinaltrakt aber keine iodaviden Läsionen (links). In der initialen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET Nachweis entdifferenzierter zervikaler Lymphknotenmetastasen, ossärer Metastasen (SWK 1) sowie einer solitären hepatischen Metastase (Mitte). 3 Monate später in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ausgeprägter Befundprogress mit multiplen lymphogenen, ossären, hepatischen sowie pulmonalen Metastasen (rechts).



**Abb. 13b:** In der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT stellt sich die ossäre Metastase in HWK 3 in der CT zunächst mit einer kleinen Osteolyse dar (oben rechts). In der Verlaufskontrolle drei Monate später progredienter  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake und nahezu vollständige Lysierung des HWK 3 mit Instabilität (unten rechts).

### 3.3 MULTIVARIATE ANALYSE

Die in die multivariate Analyse eingegangenen Variablen waren:

- Alter
- Geschlecht
- TG-Wert zum Zeitpunkt des initialen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET
- AJCC-Stadium
- Histopathologie
- Ergebnis des  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie
- Ergebnis des initialen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scans
- Anzahl der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-positiven Läsionen im initialen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan

Die multivariate Analyse erfolgte mittels COX-Regression.

Als signifikant zeigten sich hier die Variablen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan ( $p < 0,01$ ) und die Anzahl der FDG-positiven Läsionen ( $p < 0,01$ ).

<b>Variable</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	0,310
Geschlecht	0,091
TG-Wert	0,922
AJCC-Stadium	0,135
Histopathologie	0,687
$^{131}\text{I}$ -Scan	0,731
$^{18}\text{F}$ -FDG-Scan	0,004
Anzahl FDG-positiver Läsionen	0,001

Tab. 20: Multivariate Analyse: Variablen und deren Signifikanzen

### 3.4 DISKUSSION

Die Studie zeigt, dass mithilfe der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, neben anderen klinischen Parametern, wie Ultraschall, Röntgen und TG-Wert, prognostische Aussagen zu Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen getroffen werden können.

Etablierte Prognosescores zur Beurteilung von Schilddrüsenkarzinomen schließen die Ergebnisse von PET-Scans bisher nicht ein. Dennoch kommt es zu einer deutlichen Prognoseverschlechterung, wenn  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-positive entdifferenzierte Läsionen detektiert werden können.

Obwohl das Schilddrüsenkarzinom insgesamt eine exzellente Prognose aufweist, ist eine kontinuierliche und zuverlässige Nachsorge für das Überleben dieser Patienten entscheidend [19]. Ain et al. [1] zeigten, dass obwohl die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit metastasierten papillären Schilddrüsenkarzinomen bei 15 Jahren liegt, einige Patienten mit Metastasen bereits schon nach einem Jahr verstarben. Dies macht die Notwendigkeit einer sorgfältigen und zuverlässigen Nachsorge deutlich. Ein Teil dieser Nachsorge stellt das FDG-PET dar, dessen Bedeutung in dieser Arbeit analysiert wurde.

In die Betrachtung wurde nur die initiale  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eingeschlossen, um einen Bias durch die häufigere Untersuchung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium zu vermeiden.

Damit die Ergebnisse der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET vergleichbar sind, wurde die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie nur dann bei der Auswertung berücksichtigt, sofern diese im Zeitraum von 6 Monaten vor oder nach der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET erfolgte.

In der univariaten Analyse waren das Geschlecht, das Alter, der Thyreoglobulinwert, das AJCC-Stadium, das Vorhandensein PET-positiver Läsionen, sowie deren Lokalisation und Anzahl signifikante Prädiktoren des Gesamt-Überlebens.

Somit ergab sich in der univariaten Analyse eine signifikante Verschlechterung der Prognose bei männlichen Patienten, erhöhtem TG-Spiegel ( $> 2\text{ng/ml}$ ), gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, positiver  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, sowie einer hohen Anzahl und distanter Lokalisation  $^{18}\text{F}$ -FDG-positiver Läsionen.

Die Parameter PET-Positivität und die Anzahl der PET-positiven Läsionen zeigten auch in der multivariaten Analyse Signifikanz.

In dieser Studie hatten Patienten mit  $^{18}\text{F}$ -FDG-positiven Läsionen ein 7-fach höheres Sterberisiko als Patienten, bei denen die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET negativ ausfiel.

In der Gruppe der Patienten mit negativem  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan konnten lediglich zehn Todesfälle dokumentiert werden.

Die Bedeutung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zeigte auch in vergleichbaren Studien ähnliche Ergebnisse:

Welsh et al. [63] entwickelten einen Prognosescore aus 25 Parametern, welcher auf 171 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angewandt wurde. Dieser zeigte mit einem p-Wert  $< 0,001$  eine sehr gute Prädiktion des rezidivfreien Überlebens. Es zeigten sich u.a. die Parameter der Iodavidität, das Vorhandensein einer Tumorkapsel, die Höhe des TG-Wertes sowie auch hier das Ergebnis der FDG-PET als signifikante Prädiktoren einer schlechten Prognose.

Auch Robbins et al. [47] untersuchten einen großen Patientenstamm ( $n = 902$ ) und zeigten in uni- und multivariater Analyse ein signifikant schlechteres Überleben von Patienten mit FDG-positiven Läsionen.

Bei Patienten mit einem erhöhten oder im zeitlichen Verlauf steigenden TG-Serumspiegel wird u.a. eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie durchgeführt (siehe 1.5). Zeigt sich dort keine pathologische Mehranreicherung, kann es zu Entdifferenzierung der Tumorzellen in Metastasen oder Lokalrezidiven gekommen sein, die sich dem Nachweis einer  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie entziehen. Dann kann eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung eingesetzt werden,

um diese Läsionen darzustellen. Grünwald et al. [29] konnten zeigen, dass gerade diese Patienten von der Durchführung einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET profitieren. Frilling et al. [27] konnten an einem Patientenkollektiv von 24 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nachweisen, dass bei 9 Patienten die operative Therapiestrategie aufgrund neu diagnostizierter Tumorkläsionen geändert werden musste. Pace et al. [40] zeigten in einer Übersichtsarbeit auch für 7 weitere Studien Änderungen in therapeutischen Entscheidungen aufgrund der Detektion von Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. In 25-62 % der Fälle führte die Zusatzinformation der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zu einer Erweiterung des operativen Eingriffs. In 6-55 % konnte aufgrund des Ergebnisses der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET auf eine unnötige Operation verzichtet werden.

Die Befundkonstellation einer positiven  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und einer negativen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie zeigte zudem eine signifikant schlechtere Prognose. Verminderte Iodavidität spricht für eine Entdifferenzierung von Tumorzellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome.

Der Nachweis von  $^{131}\text{I}$ -negativem und  $^{18}\text{F}$ -FDG-positivem Tumorgewebe wird in der Literatur auch als „flip-flop-Phänomen“ bezeichnet [22]. Dieses Phänomen war bei 24 Patienten dieser Studie zu beobachten. Ein solches Beispiel ist in den Abbildungen 13a und 13b zu sehen: Die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie zeigte hier eine physiologische Tracerretention im Bereich der Speicheldrüsen und des Gastrointestinaltraktes, ohne Hinweis auf iodavide Tumoranteile. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET allerdings zeigt eine pathologische hepatische Mehranreicherung sowie weitere multiple Stoffwechselsteigerungen in zervikalen Lymphknoten und der Wirbelsäule.

In einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Verlaufskontrolle 3 Monate später zeigte sich ein deutlicher Befundprogress mit einer disseminierten lymphogenen, pulmonalen, hepatischen und ossären Metastasierung.

Auch Robbins et al. [47] zeigte ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten, die ein solches "flip-flop-Phänomen" aufwiesen.

Die entdifferenzierten Tumorzellen sind der Radioiodtherapie deutlich schlechter zugänglich sind [61].

Bei einigen Patienten wurde eine kombinierte PET/CT durchgeführt.

Vorteil des kombinierten PET- und CT-Scans ist die zusätzliche anatomische Information zu den diagnostizierten stoffwechselaktiven Läsionen. Freudenberg et al. [25] untersuchten diesbezüglich 36 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, um den Nutzen der kombinierten PET und CT darzulegen. Alle 36 Patienten wiesen Radioiod-negative Rezidive auf und wurden einem Restaging mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zugeführt. Es wurden die Ergebnisse der PET, der CT und kombinierten PET/CT miteinander verglichen. Hier zeigte die Kombination von PET und CT mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 100% die besten Ergebnisse.

Jedoch kann die PET auch zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Sisson et al. [55] beschrieben, dass es gerade im Halsbereich bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zu falsch-positiven Befunden kommen kann, die u.a. auf inflammatorische Veränderungen zurückzuführen sind. In einer Studie von Schlüter et al. [51] wurden 16 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aufgrund des Nachweises PET-positiver Läsionen operiert und das gewonnene Gewebe histologisch analysiert. Hier zeigte sich, dass 13 von 16 Patienten tatsächlich Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms aufwiesen. Bei 2 Patienten wurden Lymphknoten festgestellt, die entzündlich verändert waren, bei einem Patienten reichte sich das  $^{18}\text{F}$ -FDG physiologisch in Thymusgewebe an.

Desweiteren ist die Detektion von Lungenmetastasen in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit einer Größe von weniger als 6 mm nicht zuverlässig genug [18]. Als Gründe hierfür werden Bewegungsartefakte bei In- und Expiration genannt.

### 3.5 SCHLUSSFOLGERUNG

Diese Studie zeigte, dass die 363 Patienten der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster, die im Zeitraum von 1996 bis 2007 an einem differenziertem Schilddrüsenkarzinom erkrankten und eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET oder eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT erhielten, eine deutlich schlechtere Prognose haben, wenn PET-positive Läsionen nachgewiesen werden. Diese Zusatzinformation spielt eine entscheidende Rolle im therapeutischen Management der Patienten. Gerade im Hinblick auf die Nachsorge von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, ist der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan hilfreich, sofern es nach Thyreoidektomie zu einem TG-Anstieg kommt und die übrigen bildgebenden Verfahren (Sonographie, Röntgen,  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie) keinen Anhalt für Metastasen oder Rezidive liefern. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET bietet die Möglichkeit, entdifferenzierte Rezidive und Fernmetastasen zu detektieren, die sich dem Nachweis in der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie entziehen können. Werden in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan keine Rezidiv-verdächtigen Läsionen detektiert, so kann eine zurückhaltende Strategie verfolgt werden.  $^{18}\text{F}$ -FDG-positive Läsionen jedoch sollten therapeutische Optionen chirurgischer, strahlentherapeutischer oder nuklearmedizinischer Art bedenken lassen.

Inwieweit es sinnvoll ist, das Ergebnis der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zusätzlich in die etablierten Prognosescores zu integrieren, muss jedoch – auch unter Berücksichtigung einer genauen Kosten-Nutzen-Analyse – in weiteren Studien evaluiert werden.

#### 4 LITERATUR

- [1] Ain KB (1995) Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 711-760
- [2] Al-Nahas A, Khan S, Gogbashian A, Banti E, Rampin L, Rubello D (2008) Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo* 22: 109-114
- [3] Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P, Schafers M, Schober O (1998) Positron emission tomography with F-18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. *Langenbecks Arch Surg* 383: 160-163
- [4] Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, et al. (2010) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends
- [5] Biermann M, Beyer F, Heindel W, Schober O (2010). Imaging of Neoplastic Diseases - Thyroid Carcinoma. In: PET-CT Hybrid Imaging. Eds. Schober O, Heindel W. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag
- [6] Biermann M, Schober O (2003) Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 160-163
- [7] Binz K, Haldemann A, Schweizer I, Gürtler T, Meier CA (2008) Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz Med Forum* 8: 818-822
- [8] Börner W, Rinens C (1987) Schilddrüsenmalignome. Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag
- [9] Branstetter BF, 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. (2005) Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology* 235: 580-586
- [10] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. (2006) Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 16: 109-142
- [11] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (2004) World Health Organisation: Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine organs. Lyon: IARC-Press
- [12] Delorme S, Hoffner S (2003) Diagnostik der Schilddrüse: Schilddrüsenknoten, Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms.

Radiologe 43: 179-195

[13] Deutsche Krebsgesellschaft (2006) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Maligne Schilddrüsentumoren.

[14] Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, et al. (2003) Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2). Nuklearmedizin 42: 109-115

[15] Dietlein M, Luster M, Reiners C (2008) Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge. Thieme Refresher Onkologie: R1-R24

[16] Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1998) Follow-up of differentiated thyroid cancer: what is the value of FDG and sestamibi in the diagnostic algorithm? Nuklearmedizin 37: 12-17

[17] Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, et al. (1999) Guidelines in thyroid diagnosis. Nuklearmedizin 38: 215-218

[18] Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K, Schmidt M, Theissen P, Voth E, et al. (2000) Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. Nucl Med Commun 21: 991-1000

[19] Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, et al. (2007) Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). Nuklearmedizin 46: 213-219

[20] Driedger AA, Kotowycz N (2004) Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 89: 585-590

[21] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (2009) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. New York: Springer-Verlag

[22] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Müller-Schauenburg W (1996) Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 37: 1468-1472

[23] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al. (1997) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia: Lippincott

- [24] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. (2008) Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 49: 480-508
- [25] Freudenberg LS, Frilling A, Kuhl H, Muller SP, Jentzen W, Bockisch A, et al. (2007) Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 17: 3139-3147
- [26] Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, Jentzen W, Rosenbaum SJ, Kuhl H, et al. (2008) Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of <sup>124</sup>I-PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 950-957
- [27] Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC (2001) Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 234: 804-811
- [28] Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. (2002) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- [29] Grünwald F, Kälicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauser K, Dietlein M, et al. (1999) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 26: 1547-1552
- [30] Hedinger C, Williams ED (1988) Histological Typing of Thyroid Tumours. WHO. Berlin: Springer-Verlag
- [31] Hoc S (2006) Schilddrüse: Knotensuche primär per Palpation. *Dtsch Arztlbl* 103: 2330
- [32] Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. (2004) Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112: 52-58
- [33] Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Zhang H, Endo K (2003) PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 76: 690-695
- [34] Klomp H.-J. (2003) Schilddrüse und Nebenschilddrüse. In: Chirurgie. Eds. Hirner A, Weise K. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag

- [35] Lang B, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY (2007) Restaging of differentiated thyroid carcinoma by the sixth edition AJCC/UICC TNM staging system: stage migration and predictability. *Ann Surg Oncol* 14: 1551-1559
- [36] Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur H- (1997) Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Studied in 500 Patients. *J Clin Oncol* 15: 2067-2075
- [37] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. (2008) Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1941-1959
- [38] Menzel C, Grunwald F (2006) Strange new logic in thyroid science: the trade of well-established diagnostic information for costly external thyrotropin stimulation-is that clever? *Thyroid* 16: 517-519
- [39] Moser E, Barke A, Digel W, Freudenberg N, Räddecke J, Reincke M (2002) Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Freiburg: Tumorzentrum Freiburg
- [40] Pace L, Nicolai E, Klain M, Salvatore M (2009) Diagnostic value of FDG PET/CT imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53: 503-512
- [41] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803
- [42] Reske SN, Kotzerke J (2001) FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 28: 1707-1723
- [43] Riccabona G (1987) *Thyroid Cancer - It's Epidemiology, Clinical Features and Treatment*. Berlin, New York: Springer-Verlag
- [44] Riemann B, Kramer JA, Schober O (2010) Langfristige Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Der Nuklearmediziner* 33: 249-256
- [45] Riemann B, Schober O (2009) Therapeutic strategy of papillary microcarcinoma of the thyroid gland: a nuclear medicine perspective. *Minerva Endocrinol* 34: 81-87
- [46] Riemann B, Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, et al. (2010) Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. Results of the MSDS trial. *Nuklearmedizin* 49: 79-84
- [47] Robbins RJ, Wan Q, Grewa RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al.

(2006) Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 498-505

[48] Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM (2002) Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3242-3247

[49] Schaffler A (2010) Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int* 107: 827-834

[50] Schicha H., Schober O. (2003) *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Köln, Münster: Schattauer Verlag, 5. Aufl.

[51] Schluter B, Grimm-Riepe C, Beyer W, Lubeck M, Schirren-Bumann K, Clausen M (1998) Histological verification of positive fluorine-18 fluorodeoxyglucose findings in patients with differentiated thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 383: 187-189

[52] Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M (2001) Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 42: 71-76

[53] Schmid K.W., Wittekind Ch. (2003) Die missglückte Klassifikation. *Der Pathologe* 5: 338

[54] Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. (2003) Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197: 191-197

[55] Sisson JC, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL (1993) Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1090-1094

[56] Terauchi T, Murano T, Daisaki H, Kanou D, Shoda H, Kakinuma R, et al. (2008) Evaluation of whole-body cancer screening using (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D: -glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Ann Nucl Med* 22: 379-385

[57] van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. (2002) Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin

stimulation. *Thyroid* 12: 381-387

[58] Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, et al. (2010) No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 276-283

[59] Verburg FA, Reiners C (2011) Continuous re-evaluation in differentiated thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 7: 127-128

[60] Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tackoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. (2001) Prognostic Value of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic Scanning in Patients with Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1107-1113

[61] Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. (2001) Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 11: 1169-1175

[62] Warburg O, Wind F, Negelein E (1927) The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol* 8: 519-530

[63] Welsch M, Abeln M, Zaplatnikov K, Menzel C, Ackermann H, Dobert N, et al. (2007) Multiparameter scoring system for the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 46: 257-62

[64] Wieler H, Bartenstein P, Becker HP, Bell E, Decker P, Jacob R, et al. (2004) Leitlinie zur Therapie maligner Schilddrüsentumoren: Plädoyer für eine Aktualisierung. *Nuklearmedizin* 43: 121-123

[65] Zimmer LA, McCook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, et al. (2003) Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 178-184

[66] Zimmer LA, Snyderman C, Fukui MB, Blodgett T, McCook B, Townsend DW, et al. (2005) The use of combined PET/CT for localizing recurrent head and neck cancer: the Pittsburgh experience. *Ear Nose Throat J* 84: 104-110

## 5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ATA:	American Thyroid Association
BRD:	Bundesrepublik Deutschland
Ca:	Carcinom
CK:	Zytokeratin
CT:	Computertomographie
CUP:	Cancer of unknown primary
DKG:	Deutsche Krebsgesellschaft
et al.:	et alii = und andere
ETA:	European Thyroid Association
evtl.:	Eventuell
<sup>18</sup> F-FDG:	<sup>18</sup> F-Deoxyglukose
ft3:	Freies Triiodthyronin
ft4:	Freies L-Thyroxin
FTC:	Follicular Thyroid Carcinoma, Follikuläres Schilddrüsen-Karzinom
GBq:	Giga Becquerel
Gy:	Gray
hTSH:	humanes Thyreotropin
HWK:	Halswirbelkörper
<sup>131</sup> I:	Iod-131
LK:	Lymphknoten
L-Thyroxin:	Levothyroxin
m:	männlich
MBq:	Mega Becquerel
MEN:	Multiple endokrine Neoplasie
Mio.:	Millionen
MRT:	Magnet-Resonanz- Tomographie
n:	Anzahl
N.:	Nervus
n.a.:	not available = nicht verfügbar
n.s.:	nicht signifikant
NIS:	Natrium-Iod-Symporter
pT:	Pathologische / postoperative histopathologische Klassifikation der Tumorstadien
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC:	Papillary Thyroid Carcinoma = Papilläres Schilddrüsen-Karzinom
RKI:	Robert Koch Institut
rhTSH:	rekombinantes humanes Thyreotropin
SD:	Schilddrüse
SWK:	sacraler Wirbelkörper

TNM: T = Tumor N = Nodes M = Metastasen  
TSH: Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon,  
thyreotropes Hormon  
TTF1: Thyroidaler Transkriptionsfaktor  
UICC: Union internationale contre le cancer  
USA: Vereinigte Staaten von Amerika  
vs.: Versus  
w: weiblich  
WHO: World Health Organisation

