

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung für Klinische Nuklearmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Detektion okkult medullärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten einer
universitären Schilddrüsen-Ambulanz:
Diagnostischer Wert von Calcitonin-Screening, Pentagastrintest und
Gastrinrezeptorzintigraphie**



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Kathrin Voigt
aus Düsseldorf

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
29.06.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. T. M. Behr

Korreferent: PD Dr. med. S. Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
2	BISHERIGE STUDIENLAGE	9
3	DAS MEDULLÄRE SCHILDDRÜSENKARZINOM	14
3.1	MORPHOLOGIE.....	14
3.1.1	Makroskopisches Erscheinungsbild.....	15
3.1.2	Mikroskopisches Erscheinungsbild.....	15
3.2	FORMEN DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS.....	16
3.2.1	Die sporadische Form.....	17
3.2.2	Die familiäre Form.....	17
3.2.3	Differentialdiagnose: C-Zell Hyperplasie (CCH).....	20
3.2.3.1	Neoplastische und Reaktive (Physiologische) C-Zell Hyperplasie.....	20
3.2.3.2	Histologische Merkmale.....	22
3.3	AKTUELLE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN.....	23
3.3.1	Genetische Diagnostik.....	24
3.3.2	Biochemische Verfahren.....	25
3.3.2.1	Calcitonin im Serum.....	25
3.3.2.1.1	Bedeutung des Calcitonin.....	25
3.3.2.1.2	Calcitonin als Tumormarker.....	26
3.3.2.1.3	Methodik der Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum.....	28
3.3.2.1.4	Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin.....	28
3.3.2.1.5	Verhalten der Calcitoninkonzentration im Serum bei FMTC und MEN.....	29
3.3.2.1.6	Calcitoninsekretion beeinflussende Faktoren.....	30
3.3.3	Bildgebende Verfahren.....	32
3.3.3.1	Nuklearmedizinische Verfahren.....	32
3.3.3.1.1	Kombination von Sonographie und klassischer Schilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m} Tc-Perchnetat oder ¹²³ Iod.....	32
3.3.3.1.2	Ganzkörperszintigraphien mit Radiopharmaka.....	33
3.3.3.1.2.1	^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC.....	33
3.3.3.1.2.2	^{99m} Tc-[V]-DMSA.....	34
3.3.3.1.2.3	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) mit ¹¹¹ In-Indium-Octreotid.....	34
3.3.3.1.2.4	CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie mit ¹¹¹ In-Indium-DTPA ⁰ -D-Glu ¹ Minigastrin.....	36
3.3.3.1.2.5	Radioaktiv markierte Antikörper gegen Carcinoembryonales Antigen (CEA).....	39
3.3.3.1.2.6	Radioaktiv markierte Antikörper gegen Calcitonin-Antigen.....	39
3.3.3.1.3	Positronenemissionstomographie (PET) mit ¹⁸ F-FDG und ¹⁸ F-Fluordopa.....	40
3.3.3.2	Morphologische bildgebende Verfahren.....	41
3.3.4	Feinnadelaspirations-Zytologie.....	42
3.3.5	Selektive Halsvenenkatheterisierung.....	43
3.3.6	Thyreoidektomie.....	43
3.4	THERAPEUTISCHE ANSÄTZE.....	44
3.4.1	Chirurgische Therapie.....	44
3.4.2	Strahlentherapie.....	46
3.4.3	Medikamentöse Therapie.....	46
3.4.4	Radioimmuntherapie mit anti-CEA.....	46
3.4.5	Radiopeptid-Therapie mit Cholezystokinin(CCK)-2/Gastrin.....	47
3.5	PROGNOSE.....	48
4	PATIENTEN UND METHODIK	49
4.1	PATIENTEN.....	49
4.2	METHODIK.....	54
4.2.1	Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum.....	54
4.2.2	Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin.....	56
4.2.3	Die CCK-2-Rezeptorszintigraphie.....	57
4.2.4	Die histologische Aufarbeitung.....	57

5	ERGEBNISSE	58
5.1	ERGEBNIS DER PATHOLOGIE	58
5.2	ERGEBNIS DER SZINTIGRAPHIE	59
5.3	ÜBERSICHT DER CALCITONINKONZENTRATIONEN IM SERUM BEI VERSCHIEDENEN HISTOLOGISCHEN BEFUNDEN UND IHRE SIGNIFIKANZ.....	63
5.3.1	Signifikanz medulläres Schilddrüsenkarzinom vs. Neopl. CCH, Nod. und Diff. CCH, o.p.B.....	66
5.4	DIE HÖHE DER CALCITONINKONZENTRATION ABSOLUT IM VERGLEICH ZUM HISTOLOGISCHEN BEFUND -OHNE DAS MEDULLÄRE SCHILDDRÜSENKARZINOM	67
5.5	¹¹¹ INDIUM-GASTRIN-ANREICHERUNG IN DER SCHILDDRÜSE IM VERGLEICH ZUR CALCITONIN- KONZENTRATION IM SERUM UND ZUM HISTOLOGISCHEN BEFUND –OHNE DAS MEDULLÄRE SCHILDDRÜSENKARZINOM	72
5.6	VERGLEICH DER LOKALISATION DER BEFUNDE IN DER SZINTIGRAPHIE UND DER SONOGRAPHIE IM VERGLEICH ZUM HISTOLOGISCHEN BEFUND.....	77
6	DISKUSSION	79
6.1	CALCITONINKONZENTRATION IM SERUM.....	79
6.1.1	Vergleichsstudien.....	79
6.1.2	Diskrepanz der Prävalenzen.....	83
6.1.3	Grenzwert für die Calcitoninkonzentration.....	85
6.1.3.1	Das relative Verhältnis des basalen Calcitoninwertes zum stimulierten Calcitoninwert	88
6.1.4	Erhöhung des Grenzwertes für die Calcitoninkonzentration im Serum.....	89
6.2	GASTRINSZINTIGRAPHIE.....	91
6.2.1	Anreicherungsmuster von ¹¹¹ Indium-D-Glu ¹ -sulfatiertem Minigastrin im Vergleich zum histologischen Befund.....	91
6.2.2	Anreicherung von ¹¹¹ Indium-D-Glu ¹ -sulfatiertem Minigastrin im Vergleich zur Höhe der Calcitoninkonzentration	95
6.2.3	Vergleichsstudien.....	95
6.3	DIAGNOSTISCHE KASKADE	97
6.4	ABSCHLIEßENDE WERTUNG.....	98
7	ZUSAMMENFASSUNG	101
8	LITERATURVERZEICHNIS	105
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	126
10	ANHANG	128
10.1	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER.....	128
10.2	DANKSAGUNG.....	129

1 Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma, MTC) ist einer der selteneren Tumoren. Nur vier bis zehn Prozent aller Schilddrüsen-Neoplasien sind medulläre Schilddrüsenkarzinome. Es wird zu den neuroendokrinen Tumoren gezählt.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt in zwei Formen auf, der familiären Form (25 %), der eine Mutation des RET-Protoonkogens im Rahmen eines MEN-Syndroms zugrunde liegt und der sporadisch auftretenden Form (75 %).

Das Wachstumsverhalten des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist aggressiver, als das von den Thyreozyten ausgehende Schilddrüsenkarzinom. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bei mehr als 50 % der Patienten bereits Lymphknoten- und Fernmetastasen vor (Henry et al. 1998, Marsh et al. 1995, Saad et al. 1984). Von ihnen sterben 33 % innerhalb von 5 Jahren. Als Therapieoption bleibt letztlich nur die früheste mögliche radikale chirurgische Therapie mit anzustrebender vollständiger Entfernung aller bereits bestehenden Metastasen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch eine große Anzahl von Patienten neue Erkenntnisse in der Früherkennung des okkulten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) zu erlangen, da es derzeit noch kein verlässliches diagnostisches Mittel zur Früherkennung des medullären Schilddrüsenkarzinoms gibt. Es wurden insgesamt mehr als 4000 Patienten in die Studie eingeschlossen. Sie alle wurden zwischen Februar 2001 und Dezember 2004 in der Schilddrüsenambulanz der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, am Standort Marburg untersucht.

Zunächst wurde die diagnostische Bedeutung der routinemäßigen Bestimmung der basalen Calcitoninkonzentration im Serum untersucht. Bisher ist unklar, ab welchem Schwellenwert von einem pathologischen Befund gesprochen werden muss. Der Graubereich, in dem nicht von einem sicher pathologischem Ergebnis gesprochen werden kann, liegt bei Frauen zwischen 4,6 und 100 pg/ml, bei Männern zwischen 11,5 und 100 pg/ml. Ihnen wurde zur weiteren Abklärung die Durchführung eines Stimulationstests mit Pentagastrin empfohlen. Für die Calcitoninkonzentration im Serum nach

Pentagastrinstimulation gibt es ebenfalls keinen allgemein gültigen pathologischen Schwellenwert.

Zusätzlich wurde der diagnostische Nutzen einer CCK-2-Rezeptor Szintigraphie als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren in der Diagnostik des okkulten medullären Schilddrüsenkarzinoms untersucht.

2 Bisherige Studienlage

Die bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien lassen sich in zwei Kategorien aufteilen:

- In der ersten Kategorie wurde den Patienten die Schilddrüse abhängig vom Ergebnis der basalen Calcitoninkonzentration und des nachfolgenden Pentagastrintests entfernt (Pacini et al. 1994, Kaserer et al. 1998, Vierhapper et al. 1997, Özgen et al. 1999).
- In der zweiten Kategorie wurde ebenfalls das basale Calcitonin bestimmt und bei einigen der Pentagastrintest durchgeführt. Jedoch wurden die Patienten unabhängig vom Ausgang des Tests aufgrund anderer Indikationen wie Hyperthyreose, Morbus Basedow etc. operiert (Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Henry et al. 1996, Iacobone et al. 2002).

Beide Ansätze haben Schwächen in ihrer Aussagekraft:

- Im ersten Ansatz wurden nur Patienten mit positivem Testergebnis untersucht. Diejenigen, bei denen der Test negativ ausfiel, entzogen sich so der weiteren Diagnostik. Daher kann keine Aussage über die Spezifität gemacht werden. Als einziger empirischer Wert kann der von der Patientengruppe abhängige positive prädiktive Wert erhoben werden.
- Im zweiten Ansatz wurden nur Patienten untersucht, bei denen die Indikation zur Schilddrüsenoperation bereits aus anderen Gründen gestellt wurde.

Die aus den oben genannten Untersuchungen resultierenden Ergebnisse lassen sich daher nicht vorbehaltlos interpretieren und mit anderen Arbeiten vergleichen.

Die komplette Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) mit anschließender vollständiger feingeweblicher Untersuchung ist aktuell der Goldstandard der Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Sie liefert somit häufig erst postoperativ die Zufallsdiagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Ohne Frage ist die Thyreoidektomie eine invasive Maßnahme, die nicht nur das allgemeine Operationsrisiko mit sich bringt: es besteht die Gefahr der Lähmung eines Recurrensnerven (ca. 1 %) und einer Schädigung oder Entfernung der Nebenschilddrüsen mit anschließendem Hypoparathyreoidismus (ca. 1 %). Letztlich bedeutet diese Operation für den

Patienten eine lebenslange Substitutionspflicht mit Schilddrüsenhormonen. Besteht kein begründeter Verdacht für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und die Sicherheit der anschließenden Heilung, ist das oben angeführte Risiko keinem Patienten zumutbar. Sollte es möglich sein, die korrekte Lokalisation der zu resezierenden Tumoranteile im vornherein zu diagnostizieren, kann das Komplikationsrisiko gesenkt werden und im Verlauf beobachtet werden, ob ein Lokalrezidiv entsteht. Außerdem werden Patienten identifiziert, welche bei Tumorinfiltrationen in das angrenzende Gewebe nicht mehr von einer Operation profitieren.

Das Staging und die genaue Lokalisation des Tumors und seiner Metastasen bestimmen dabei selbstverständlich die Therapieplanung. Sie beinhaltet einen kurativen oder palliativen Therapieansatz. Insgesamt verbietet sich aus ethischen Gesichtspunkten die Thyreoidektomie, wenn der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nicht hinreichend gestellt werden kann.

Die Alternative zur Thyreoidektomie ist die Feinnadelpunktion zur Histologiegewinnung. Sie ist weniger invasiv und wäre ethisch vertretbarer, hat aber eine weitaus geringere Sensitivität (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Özgen et al. 1999).

Bei erhöhter Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin kann nur dann auf eine Operation verzichtet werden, wenn eine genügend lange Nachbeobachtung gewährleistet wird. Aktuelle Daten fehlen derzeit.

Wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des medullären Schilddrüsenkarzinoms noch keine Symptome vorliegen, ist häufig eine kurative Operation möglich. Der einzig kurative Ansatz ist die erwähnte Thyreoidektomie mit klassischer-radikaler zentraler Neckdissektion (Kallinowski et al. 1993). Alternativ bleibt die weniger invasive mikrochirurgische, modifizierte radikale Neckdissektion. Sie ist neben der zentralen Neckdissektion ein sehr viel aufwändigerer Eingriff, der zur Indikationsstellung einer zuverlässigen präoperativen Lokalisationsdiagnostik bedarf. Mit ihr soll die wahrscheinliche Seitenlokalisierung festgelegt werden können, die letztendlich die nur einseitige Neckdissektion erforderlich macht (Buhr et al. 1995).

Bei klinisch manifester Erkrankung ist eine Operation unter kurativen Gesichtspunkten meist nicht mehr möglich. Die Wahrscheinlichkeit ein diagnostiziertes medulläres Schilddrüsenkarzinom zu überleben hängt dabei entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab, d.h. von der Tumorgröße, der Infiltration des Tumors in die Umgebung mit möglicher Obstruktion der oberen Atemwege, der Infiltration der großen Gefäße, dem Differenzierungsgrad und der Metastasierung (Kebebew et al. 2000). Trotz aggressiven chirurgischen Vorgehens erleidet etwa die Hälfte der Patienten ein Rezidiv (Dralle und Frank-Raue et al. 1998). Die Studie von De Groot et al. (2004) zeigt, dass bei Auftreten von einem Tumorrezidiv eine erhöhte Mortalitätsrate besteht. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit postoperativ persistierender erhöhter Serum-Calcitoninkonzentration liegt bei 86 %, obwohl die primäre Tumorentfernung scheinbar erfolgreich im Gesunden verlief.

Ein anderer untersuchungswürdiger Punkt ist, dass der Grenzwert, ab dem das basale bzw. pentagastrinstimulierte Calcitonin als pathologisch zählt, vom Untersucher bisher rein empirisch gewählt wurde.

Für die basale Calcitoninkonzentration wurde in den meisten Studien Grenzwerte zwischen 100 und 150 pg/ml gefunden. Dies hat einen hohen prädiktiven Wert zur Folge. Bei Özgen et al. (1999) zum Beispiel lag er bei einem Grenzwert von 150 pg/ml bei 100 %. In der Studie von Hahm et al. (2001) wiesen allerdings 50 % der an einem medullärem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten eine basale Calcitoninkonzentration zwischen 10 und 100 pg/ml auf. Diese Untersuchung zeigte, dass bei der Verwendung eines Grenzwertes von 100 bis 150 pg/ml viele medulläre Schilddrüsenkarzinome unentdeckt bleiben würden.

Weiterhin ist unklar, welchen Stellenwert der Pentagastrin-Test in der Primärdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms einnehmen sollte und welche Bedeutung ihm zukommt. Der als pathologisch gewertete obere Grenzwert liegt bei einem Stimulationswert von prinzipiell 100 pg/ml. Auch dieser Grenzwert wurde rein empirisch gewählt (Niccoli et al. 1997, Henry et al. 1996).

In den oben erwähnten Studien fielen wiederholt an medullären Schilddrüsenkarzinomen erkrankte Patienten auf, deren Mikro-Karzinome sich im ultrasonographisch unauffälligem Gewebe, d.h. in der Umgebung der in der Sonographie zu sehenden Schilddrüsenknoten, befanden. Um bei Patienten ohne sonographisch gesicherte noduläre Schilddrüsenerkrankung solche Mikro-Karzinome zu entdecken, sollte neben der in den Leitlinien empfohlenen Routinebestimmung des Calcitonins nur dann der Pentagastrintest durchgeführt werden, wenn das basale Calcitonin im Serum erhöht ist.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass der Pentagastrintest auch bei nicht an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Personen eine pathologisch erhöhte Calcitoninkonzentration im Serum ergab. Dies sind beispielsweise Patienten mit kleinzelligen und anderen Bronchialkarzinomen, Pankreatitiden, Pankreastumoren, andere neuroendokrinen Tumoren, Niereninsuffizienz, Phäochromozytom, sowie Frauen, die sich in der Schwangerschaft oder Stillzeit befinden (Dambacher et al. 1981).

Derzeit besteht keine Möglichkeit im vornherein ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sicher zu identifizieren. Daher muss bei einer über den gewählten Grenzwerten erhöhten Calcitoninkonzentration im Serum von einem neu aufgetretenen medullären Schilddrüsenkarzinom, Tumorresten oder einem Rezidiv ausgegangen werden (De Groot et al. 2004). Sollte die Calcitoninkonzentration im Serum im Nachbeobachtungszeitraum ansteigen, kann dies ein Hinweis für residuelles Tumorgewebe sein oder frühzeitig für ein Tumorrezidiv. Da es sich meist um einen nur mikroskopisch nachweisbaren Befall der regionären Lymphknoten handelt, sind für die Prognose der Erkrankung die frühzeitigen immunhistochemischen Nachweismethoden zur Diagnostik der Lymphknotenmetastasen unerlässlich (Parisella et al. 2004).

Raue et al. (1993) haben in ihrer Untersuchung den Verlauf von 139 an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten beobachtet. Die 10-Jahres Überlebensrate der Patienten, die nur durch Calcitonin-Screening und Pentagastrintest aufgefallen sind, betrug 100 %. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fassbare Symptome wie Diarrhoen hatten, lag diese bei nur noch 81 %. Um die Überlebensrate zu steigern, muss

es möglich werden, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in einem Stadium zu diagnostizieren, in welchem noch keine Symptome bestehen.

Alle Studien, die zum Ziel hatten, die Sensitivität eines bildgebenden Verfahrens zur Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms zu evaluieren, wurden wenn möglich, mit der postoperativen Histologie verglichen. Zu bemerken ist aber, dass im metastasierten Stadium nicht alle Läsionen zu entfernen sind. Insgesamt zeigen die Studien, dass weder die Computertomographie (CT), noch die Positronenemissionstomographie (PET), aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität als alleiniges diagnostisches Verfahren ausreicht (Gotthardt et al. 2004).

Schließlich ist nicht nur das bei jedem invasiven Eingriff bestehende Komplikationsrisiko, sondern auch der mit einer Operation verbundene Kostenaufwand vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Tumorstadium abhängig. Horvit et al. 1997 behaupten daher, dass eine frühe Entdeckung der Tumoren auch zu einer Kostensenkung im Gesundheitswesen führt.

3 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Bei ca. 15 % aller Erwachsenen in Deutschland lässt sich eine Struma nodosa nachweisen. In der Regel handelt es sich um gutartige Veränderungen. Es können aber auch maligne Entartungen dahinter stecken. Als malignomverdächtig gelten fast ausschließlich szintigraphisch „kalte“ Knoten. Als „kalter“ Knoten werden hypofunktionelle Areale beschrieben, die bei über 90 % aller malignen Schilddrüsentumoren einschließlich des medullären Schilddrüsenkarzinoms vorkommen. Die höchste Malignomprävalenz hat dabei die Kombination von sonographisch solidem echoarmen unscharf begrenztem Knoten und szintigraphisch kaltem Areal. Unter diesen „kalten“ Knoten sind ca. 9 % maligne. Zu diesen Malignomen gehören das papilläre, follikuläre oder anaplastische Schilddrüsenkarzinom, Lymphome, Metastasen anderer Tumore und das medulläre Schilddrüsenkarzinom.

Der Anteil des medullären Schilddrüsenkarzinoms an allen Schilddrüsen-Neoplasien liegt dabei zwischen vier und zehn Prozent. Das Risiko für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom beträgt bei einer Knotenstruma ungefähr 0,26 % bis 1,37 % (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Costante et al. 2007). So zählt das medulläre Schilddrüsenkarzinom zu den seltenen neuroendokrinen Tumoren (Henry et al. 1998, Pacini et al. 1994, Rieu et al. 1995, Niccoli et al. 1997). Man unterscheidet heute zwischen einer sporadischen (75 %) und familiären (25 %) Form.

3.1 Morphologie

Diese besondere Entität des Schilddrüsenkarzinoms, für das runde bzw. ovoide kompakte Zellgruppen charakteristisch sind, wurde erstmals von Horn et al. (1951) beschrieben. Von Hazard (1959) wurde diese Tumorform detailliert untersucht. Er entdeckte als Besonderheit dieses Tumortyps das Vorkommen stromalen Amyloids. In diesem Amyloid wird Calcitonin im Überschuss produziert und lokal angelagert. Hazard bezeichnete diesen Typ erstmals als medulläres Karzinom. Williams et al. (1966) erkannten seinen Ursprung in den C-Zellen der Schilddrüse.

3.1.1 Makroskopisches Erscheinungsbild

Das Erscheinungsbild der sporadischen Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist meist gekennzeichnet durch überwiegend solitär auftretende Tumore. Zum Teil sind sie von einer fibrösen bindegewebigen Kapsel umgeben und lassen sich dann gut von der Umgebung abgrenzen.

Die familiäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms kann in beiden Schilddrüsenlappen multilokuläre Herde zeigen, die sich oft unscharf von der Umgebung abgrenzen.

Bei beiden Formen ist das Colorit der Tumore meist gelbbraun bis pinkfarben. Die Konsistenz des Gewebes reicht von weich bis sehr fest. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom finden sich nicht immer aber häufig lokalisierte Verkalkungen, die sich in Form lokal mindergefärbter Areale darstellen. Diese können bereits in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung erkennbar sein.

Die Ausdehnung der Herde variiert sowohl bei der familiären als auch bei der sporadischen Form zwischen makroskopisch gerade erkennbaren Herden und Tumoren, die die Größe der gesamten Schilddrüse einnehmen. Sind die Tumore sehr groß, infiltrieren sie häufig bereits das umgebende Weichteilgewebe der Schilddrüse, die angrenzenden Gefäß- und Nervenstrukturen, die Trachea oder den Ösophagus (Feldkamp et al. 2002). Bei der familiären Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) 2 A treten vor allem kleinere Läsionen auf, die sich oft zwischen dem oberen und mittleren Drittel der beiden Schilddrüsenlappen, lateral befinden. Der Grund hierfür liegt in dem gehäuften Vorkommen der C-Zellen in diesem Bereich, da sie in der Embryonalzeit von lateral in das Schilddrüsengewebe einwandern.

3.1.2 Mikroskopisches Erscheinungsbild

Wie das makroskopische ist auch das mikroskopische Erscheinungsbild des medullären Schilddrüsenkarzinoms sehr variabel. In den üblichen Färbeverfahren ist der Tumor oft nicht von anderen Entitäten maligner Schilddrüsentumoren zu unterscheiden. Hierzu zählen die wesentlich häufiger vorkommenden differenzierten Schilddrüsenkarzinome vom papillären und follikulären Typ, sowie das sehr seltene anaplastische Schilddrüsenkarzinom.

Im medullären Schilddrüsenkarzinom finden sich sowohl lobuläre, trabekuläre, insuläre, als auch schichtweise aufgebaute Strukturen. Die Tumorzellen können rund, polygonal oder spindelig sein oder auch als Mischform vorliegen. Insgesamt liegt also ein sehr „buntes“ mikroskopisches Erscheinungsbild vor, dass dem Untersucher die histologische Diagnose erschwert (Feldkamp et al. 2002).

In bis zu 80 % der medullären Schilddrüsenkarzinome lagert sich Amyloid ab, weshalb es als typisches Merkmal angesehen wird. Diese Amyloidablagerungen zeigen eine positive Färbereaktion für Calcitonin (Westermarck et al. 1988). Neben dem Calcitonin lässt sich auch das Carcinoembryonale Antigen (CEA) immunhistochemisch zur histologischen Diagnostik nutzen. Fast hundert Prozent der medullären Schilddrüsenkarzinome sind immunhistochemisch positiv für CEA (Goltzmann et al. 1974, Saad et al. 1984, Schröder et al. 1987). In den Fällen, bei denen keine fokal vorhandene positive Färbereaktion für Calcitonin vorliegt, wird die Nachweisreaktion für CEA zur Hilfe genommen (Busnardo et al. 1984). Dies ist meist in fortgeschrittenen Tumorstadien mit zunehmender Entdifferenzierung der Fall, da die Tumore dann zwar kein Calcitonin mehr sezernieren aber weiterhin CEA produzieren (Busnardo et al. 1984, Mendelsohn et al. 1984).

3.2 Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Epidemiologisch lassen sich zwei Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms unterscheiden. Bei 75 % der Fälle liegt die sporadisch auftretende Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms vor. Bei 25 % der Fälle tritt das so genannte familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom im Rahmen einer familiären Erkrankung, der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) 2 auf (Marsh et al. 1995). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert, ungeachtet seiner Form, in die regionalen Lymphknotenstationen, das heißt in die zervikalen und mediastinalen Lymphknotenstationen, und auch hämatogen, bevorzugt in die Leber, Lunge und in das Knochenmark (Gimm et al. 1999).

3.2.1 Die sporadische Form

Der sporadischen Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms liegt keine Mutation in der Keimbahn des RET-Protoonkogens zugrunde, was die Früherkennung erschwert. Die Prävalenz zufällig entdeckter, so genannter „okkult“ sporadischer medullärer Schilddrüsenkarzinome im T1-Stadium, liegt nach Literaturangaben zwischen ungefähr 0,26 % und 1,37 % (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Costante et al. 2007). Sie werden häufig als Zufallsbefund im Rahmen der Thyreoidektomie intraoperativ diagnostiziert. Die überwiegende Anzahl (36-100 %) hat dabei einen Durchmesser von kleiner als 1 cm (Bergholm et al. 1989, Berssi et al. 1998, Pacini et al. 1994). Diese Tumore treten in 20-25 % der Fälle multifokal auf (Berssi et al. 1998, Pacini et al. 1994). Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei über 95 % und ist von der Art des Eingriffs und dem TNM-Stadium abhängig (Bergholm et al. 1989, Berssi et al. 1998).

Ebenso wie die Frühdiagnostik, ist auch die spätere Lokalisationsdiagnostik von biochemisch nachweisbarem Tumorresidualgewebes oder eines Tumorrezidivs, eine diagnostische Herausforderung. Von deren Lokalisation ist die Operationstaktik und spätere Therapie entscheidend abhängig: Art der Neckdissektion, Umfang der Operation, Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren etc. (Buhr et al. 1993).

3.2.2 Die familiäre Form

Bei der familiären, genetisch bedingten Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms, sind in der Regel mehr als ein Familienmitglied betroffen. Die medullären Schilddrüsenkarzinome treten im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) auf, bei der immer mehrere Organe gleichzeitig oder sequentiell und häufig multifokal betroffen sind. Abhängig vom Mutationstyp und dem entsprechenden Befallsmuster lassen sich drei verschiedene Varianten des MEN-Syndroms unterscheiden. Alle drei Varianten gehen mit pathologisch erhöhter Proliferation endokriner Organe einher, in Form von Adenomen oder Karzinomen. Es kommt nur beim so genannten MEN-Syndrom Typ-2 zum Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Penetranz des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird dabei auf bis zu 100 % geschätzt (Carlson et al. 1994). Die medullären Schilddrüsenkarzinome wachsen im Rahmen des MEN-Syndroms aggressiv und es treten häufig

Rezidive auf. Die Karzinome können bereits schon in jungem Alter, abhängig von der spezifischen Mutation des RET-Protoonkogens, auftreten (Dunn et al. 1994). Außerdem gibt es hereditäre Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Rahmen eines MEN-Syndroms Typ-2, die ohne eine andere Organmanifestation auftreten, die so genannten „familiar medullary thyroid carcinoma“ (FMTC).

Ein MEN-Syndrom Typ-1 entsteht bei Funktionsverlust des MEN1-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11q13). Es handelt sich dabei um ein Tumorsuppressorgen, welches bei erhaltener Funktion die Proliferation von Zellen der betroffenen Organe physiologisch regelt.

Die von einem MEN Typ-1 betroffenen Organe sind typischerweise die Nebenschilddrüsen, das Pankreas und die Hypophyse. In den Nebenschilddrüsen hyperplasieren die Parathormon-sezernierenden Zellen und ein primärer Hyperparathyreoidismus entsteht. Im Pankreas kann es zu einer Entstehung eines Insulinoms, eines Karzinoids oder eines Gastrinoms kommen. In der Hypophyse kann zum Beispiel ein Prolaktin-produzierender oder ein STH-produzierender Tumor entstehen und in Folge eine Akromegalie auftreten (Carlson et al. 1994).

Das MEN-Syndrom Typ-2 wird autosomal-dominant vererbt und entsteht bei aktivierenden Mutationen des RET-Protoonkogens. Das Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 10 (10q11.2) lokalisiert (Carlson et al. 1994, Raue et al. 1994 und 1998).

Die häufigste Form, die ca. 80 % der MEN Typ-2 Erkrankungen ausmacht, ist die *MEN Typ-2 A*, das so genannte Sipple-Syndrom. Das bei ihr am häufigsten befallene Organ ist die Schilddrüse. Bei nahezu 100 % aller unbehandelten Patienten mit MEN Typ-2 A entwickelt sich früher oder später ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Außer dem medullären Schilddrüsenkarzinom sind auch andere endokrine Manifestationen nachweisbar. Hierzu gehört unter anderem das Nebennierenmark. Etwa 50 % aller MEN Typ-2 A Betroffenen entwickeln im Laufe ihres Lebens ein Phäochromozytom. Etwa 30 % der Patienten entwickeln eine Nebenschilddrüsenhyperplasie und als Folge einen primären Hyperparathyreoidismus.

Die *MEN Typ-2 B*, das so genannte William-Syndrom, das etwa 5 % aller Familien mit MEN Typ-2 betrifft, ist die seltenere Variante der MEN Typ-2. Es ähnelt im Befallsmuster der MEN Typ-2 A, es fehlt aber der Hyperparathyreoidismus. Ferner treten neben einem Befall der endokrinen Organe auch mukokutane Neurinome, intestinale Ganglioneuromatosen und ein dem Phänotyp des Marfan-Syndroms ähnelndes Erscheinungsbild auf. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich bei der MEN Typ-2 B vor allem durch einen deutlich aggressiveren Verlauf aus.

Im Durchschnitt manifestiert sich die MEN Typ-2 B 20 Jahre früher als die MEN Typ-2 A. Die hohe Rate von Neumutationen der MEN Typ-2 B, die bei mehr als 50 % der Betroffenen vorliegt, ist ein Grund für die schlechtere Prognose der Erkrankung. Die Familienanamnese ist unauffällig, so dass die Erkrankung im Gegensatz zu Familien mit bekannten MEN Typ-2 Erkrankungen unerwartet auftritt. Bei der MEN Typ-2 A sind dagegen Neumutationen eine Rarität.

15 % aller MEN Typ-2 Familien sind nur an einem medullärem Schilddrüsenkarzinom erkrankt. Deshalb werden sie auch als „familiar medullary thyroid carcinoma“ (FMTC) oder FMTC-only-Familien bezeichnet (Tabelle 1, Seite 19). Allerdings sehr selten können auch hierbei die anderen endokrinen Manifestationen auftreten. Insgesamt handelt es sich aber generell um ein genetisch bedingtes, milder ausgeprägtes Krankheitsbild (Moers et al. 1996, Siggelkow 2000).

	Manifestation	Inzidenz-Häufigkeit (in Prozent)
MEN Typ-2 A	- Medulläres Schilddrüsenkarzinom oder C-Zell Hyperplasie - Phäochromozytome - Nebenschilddrüsenadenome	100 % ca. 50 % ca. 30 %
FMTC-only	- Medulläres Schilddrüsenkarzinom	100 %
MEN Typ-2 B	(wie MEN Typ-2 A) plus - Mukokutane Neurinome - Marfanoider Habitus - Intestinale Ganglioneuromatose	100 %

Tab. 1: MEN Typ-2 Klassifikation und der typische Organbefall
(modifiziert nach Höppner et al. 2002)

3.2.3 Differentialdiagnose: C-Zell Hyperplasie (CCH)

Als C-Zell Hyperplasie wird entsprechend etablierter morphologischer Kriterien eine quantitative Vermehrung der C-Zellen in der Schilddrüse bezeichnet. Das bedeutet, dass unter dem Mikroskop bei einer 100fachen Vergrößerung beide Schilddrüsenlappen untersucht werden und in mindestens einem Gesichtsfeld mehr als 50 C-Zellen erkennbar sein müssen (Perry et al. 1996).

3.2.3.1 Neoplastische und Reaktive (Physiologische) C-Zell Hyperplasie

Es lassen sich grundsätzlich zwei Typen der C-Zell Hyperplasie entsprechend ihrer physiologischen Charakteristika unterscheiden: die neoplastische C-Zell Hyperplasie und die reaktive C-Zell Hyperplasie, auch physiologische C-Zell Hyperplasie genannt.

Um eine solche C-Zell Hyperplasie als neoplastisch zu bezeichnen, bedarf es morphologischer und biologischer Kriterien, und impliziert nach Perry et al. (1996) eine Assoziation mit der familiären Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms, denn die neoplastische C-Zell Hyperplasie stammt aus der Keimbahn-Mutation des RET-Protoonkogens im Rahmen eines MEN Typ-2-Syndroms (Guyetant et al. 2006). Patienten mit MEN Typ-2 entwickeln in nahezu 100 % der Fälle eine C-Zell Hyperplasie und im weiteren Verlauf in mehr als 70 % der Fälle ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (De Lellis et al. 1997, Hinze et al. 2000, Hinze et al. 1998, Schröder et al. 1992, Wolfe et al. 1973). Der Zeitpunkt seiner Entartung zum medullären Schilddrüsenkarzinom hängt von der RET Mutation ab (Costante et al. 2007). Deshalb wird die hereditäre C-Zell Hyperplasie auch als neoplastische C-Zell Hyperplasie bezeichnet und als echte Präkanzerose im Sinne eines „Carcinoma in situ“ betrachtet.

Die reaktive C-Zell Hyperplasie entsteht infolge eines externen Stimulus auf die C-Zellen, deren maligne Entartungstendenz noch nicht dokumentiert wurde (Guyetant et al. 2006). Diese sporadische, nicht mit der MEN Typ-2 assoziierte C-Zell Hyperplasie wird als Begleitphänomen ohne erkennbare Ursache bei einigen thyreoidalen Erkrankungen gefunden. Hierzu gehören die nicht medullären, differenzierten Schilddrüsentumoren, der Morbus Basedow und die Autoimmunthyreoiditis.

Sie treten aber auch bei extrathyreoidalen Erkrankungen wie bei dem Hyperparathyreoidismus oder der Hypergastrinämie auf und können zum Teil auch im umliegenden Gewebe eines medullären Schilddrüsenkarzinoms entstehen. Die biologische Rolle dieser C-Zell Hyperplasie ist bislang nicht hinreichend geklärt (Perry et al. 1996, Poppe et al. 1999, De Lellis et al. 1997). Vermutlich handelt es sich bei diesen Formen der C-Zell Hyperplasie um zufällig assoziierte oder reaktive Veränderungen, ohne ihren Entstehungsmechanismus in bisherigen Studien hinreichend erklären zu können (Perry et al. 1996, De Lellis et al. 1997). Ein Erklärungsversuch könnte der sein, dass es sich bei einem Teil von ihnen um einen harmlosen embryologischen Entwicklungsfehler handelt (Hinze et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die reaktive C-Zell Hyperplasie infolge eines externen Stimulus auf die C-Zellen entsteht. Bisher konnte noch nie beobachtet werden, dass diese sporadische Form der C-Zell Hyperplasie maligne entartet (Costante et al. 2007).

Eine eindeutige morphologische Unterscheidung zwischen einer sporadischen und hereditären C-Zell Hyperplasie ist nicht möglich. Als zuverlässige Unterscheidungskriterien sind dabei weder die absolute C-Zell Zahl, noch der Grad der Atypie zulässig. Nach Erfahrungen von Hinze et al. (1998) zeigt die MEN Typ-2 assoziierte C-Zell Hyperplasie ein ungleichmäßigeres Verteilungsmuster innerhalb der Schilddrüse und es wird häufiger ein noduläres Wachstumsmuster mit Ausbildung großer solitärer C-Zell-Knoten beobachtet. Ferner zeigen sie als Ausdruck ihrer malignen Entartungstendenz meist mikroinvasive Anteile bei zum Teil nur diskreter C-Zell Hyperplasie.

Die Höhe der basalen oder nach Stimulation mit Pentagastrin gemessenen Calcitoninkonzentration korreliert nach bisherigem Stand nicht mit der Dignität der C-Zell-Läsion. So kann die zu messende Calcitoninkonzentration bei deutlicher C-Zell Hyperplasie oder mikroinvasivem Karzinom normal oder grenzwertig sein (Scheuba et al. 1999, Costante et al. 2007). Andererseits lassen sich pathologische Werte bei sporadischer C-Zell Hyperplasie ohne medullärem Schilddrüsenkarzinom finden. Dagegen sind Calcitoninkonzentrationen nach Stimulation mit Pentagastrin über 560 pg/ml laut Scheuba et al. (1999) hoch prädiktiv für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Es besteht ebenso keine strenge Korrelation zwischen der C-Zell Dichte und der Höhe der basalen bzw. nach Stimulation mit Pentagastrin ermittelten Calcitoninkonzentration. Scheuba et al. (1999) stellten fest, dass selten auch Calcitoninkonzentrationen nach Stimulation mit Pentagastrin gemessen werden, die trotz über dem Schwellenwert liegender Werte kein morphologisches Korrelat haben (Scheuba et al.1999).

Als etabliertes morphologisches Kriterium zur Diagnosestellung einer C-Zell Hyperplasie zweifeln Guyetant et al. (1997) den oben angegebenen Grenzwert von 50 Calcitonin-positiven Zellen pro 100fachem Vergrößerungsfeld in beiden Schilddrüselappen an. Sie wiesen in einer umfangreichen Autopsiestudie bei 33 % der Präparate eine über dem Grenzwert liegende C-Zellzahl nach, ohne dass die Patienten vorher klinisch dahingehend auffällig gewesen waren oder eine Struma nodosa bekannt war.

Dies lässt vermuten, dass die Variabilität der C-Zell-Dichte in der Normalbevölkerung deutlich über einem Grenzwert von 50 Zellen pro 100 fachem Vergrößerungsfeld liegt. Eine morphologisch definierte Hyperplasie besitzt somit nicht automatisch Krankheitswert.

3.2.3.2 Histologische Merkmale

Die C-Zell Hyperplasie wird nach Studien von De Lellis (1997) und Wolfe et al. (1973) in drei histologische Formen eingeteilt:

- „fokal“: es lassen sich einzelne C-Zellen innerhalb des Follikels finden
- „diffus“: ringartige C-Zell-Proliferate mit partieller Verdrängung der Follikel-epithelien
- „nodulär“: knotige Proliferate mit vollständiger Verdrängung des Follikel-epithels

Histologisch stellten sich bei *diskreten Formen einer C-Zell Hyperplasie* die C-Zellen innerhalb der folliculären Basalmembran dar. Dabei liegen sie entweder zwischen den Follikelepithelien oder in einer zweiten Reihe unterhalb einer kontinuierlichen Follikelepithelzelllage.

Bei *moderater C-Zell Hyperplasie* entwickeln sich knotige, zum Teil halbmondförmige Proliferate innerhalb der Follikel, mit Bindung an der Basalmembran, oder auch kleine mikrofollikuläre Proliferate, welche nahezu vollständig aus C-Zellen bestehen. In ausgeprägten Fällen konfluieren diese von einer Basalmembran umschlossenen C-Zell Knoten zu so genannten C-Zell Cluster.

Ausgedehnte C-Zell Hyperplasien sind bereits in der Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung erkennbar. Bei ihnen kann von einer immunhistochemischen Untersuchung mit Antikörpern gegen Calcitonin, Carcinoembryonales-Antigen (CEA) oder Chromogranin A abgesehen werden (Hinze et al. 2001).

Nach Perry et al. (1996) weist die neoplastische C-Zell Hyperplasie vor allem einen höheren Grad der Zell-Atypie auf, die bereits im HE-Schnitt erkennbar sein soll. Hinze et al. (2001) schränkten dazu ein, dass die Nachweisbarkeit der C-Zell Hyperplasie im HE-Schnitt nicht nur vom Grad der Atypie, sondern auch von der Quantität der C-Zellen und der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Der Begriff neoplastische C-Zell Hyperplasie beinhaltet ferner eine autonome Proliferation der C-Zellen.

3.3 Aktuelle diagnostische Verfahren

Die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms wird derzeit aufgrund folgender Konstellationen gestellt:

- Es stellt sich die Diagnose im Rahmen des genetischen Screenings der Familienangehörigen von Indexpatienten mit bekanntem MEN Typ-2 Syndrom
- Ein erhöhter Stimulationswert mit Pentagastrin legt den Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nahe
- Im Rahmen der Abklärung eines klinisch oder sonographisch auffälligen Schilddrüsenknotens ergibt sich aus der Feinnadelaspirations-Zytologie (FNAC) der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Nach einer Schilddrüsenoperation wegen zum Beispiel einer Struma nodosa wird das medulläre Schilddrüsenkarzinom nach histologischer Aufarbeitung als Zufallsbefund festgestellt

3.3.1 Genetische Diagnostik

Nahezu 100 % aller Familien mit MEN Typ-2 A in Deutschland und über 90 % weltweit weisen Mutationen im so genannten RET-Protoonkogen auf. Zwei Arbeitsgruppen wiesen 1993 die Bedeutung dieses Gens für die Erkrankung nach (Donis-Keller et al. 1993, Mulligan et al. 1993).

Die genetische Diagnostik kann somit das biochemische Screening mit der Bestimmung des basalen Calcitonins im Serum in den MEN Typ-2 und FMTC Familien komplett ablösen. Es werden in der Regel die drei am häufigsten betroffenen Exons [Exon 10,11,13] im Rahmen der molekularen Diagnostik auf das Vorliegen von Mutationen untersucht. Wird bei einem Patienten eine Mutation im RET-Protoonkogen identifiziert, werden dann bereits betroffene Familienmitglieder oder mögliche Genträger nur noch auf das Vorliegen dieser bestimmten Mutation untersucht. Da sich durch die Mutationsanalyse 50 % der Angehörigen von weiteren biochemischen Screenings ausschließen lassen, sollten deshalb aufgrund der Bedeutung und Konsequenzen allen Familienangehörigen eine Mutationsanalyse empfohlen werden (Höppner et al. 2002).

Findet sich in der Familienanamnese kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, handelt es sich also um ein sporadisch auftretendes medulläres Schilddrüsenkarzinom. Auch dann wird obligat eine genetische Diagnostik empfohlen, da es sich um die Erstmanifestation eines familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms handeln kann. Sollte der Befund positiv ausfallen, erfolgt dementsprechend eine Abklärung bezüglich der anderen MEN Typ-2 Manifestationen. Das bedeutet für den Patienten, dass er laborchemisch auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms (Katecholamine im Sammelurin) und eines Hyperparathyreoidismus (Parathormon im Serum) untersucht wird (Höppner et al. 2002). Bei 8-12 % der Patienten, bei denen initial von einer sporadischen Form eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ausgegangen wird, wird im Verlauf eine Mutation gefunden. Dies führt zu einer Änderung der Diagnose, da die hereditäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms vorliegt (Berndt et al. 1998, Ponder et al. 1988). In diesem Fall wird ein Familienscreening obligat und bei bestehender Mutation eine prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter empfohlen.

3.3.2 Biochemische Verfahren

Zu den biochemischen Screening-Methoden gehört die Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum sowohl basal, als auch nach Bolus-Pentagastrin-Gabe, die so genannte stimulierte Calcitoninkonzentration. Sie können zu einer frühen Diagnosefindung beitragen (Cornelis et al.1994). Untersuchungen zufolge ist das Calcitonin-Screening, in Kombination mit einem Pentagastrin-Stimulationstest, die aktuell beste Methode zur Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Sensitivität der Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum ist höher als die der Feinnadelpunktion (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Özgen et al. 1999).

Problematisch ist, dass beide Tests aktuell nur nach rein empirisch basierenden Gesichtspunkten durchgeführt und beurteilt werden. Es existieren keine Studien in der die Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum im Vergleich mit einem Goldstandard bestimmt werden.

3.3.2.1 Calcitonin im Serum

3.3.2.1.1 Bedeutung des Calcitonin

Calcitonin ist ein Peptidhormon, das aus 32 Aminosäuren mit einer endständigen Cystinbrücke besteht und von den parafollikulären Zellen, den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert wird. Sie lassen sich in unterschiedlicher Anzahl in jeder gesunden Schilddrüse nachweisen (Hinze et al. 2001). Die Calcitonin-Ausschüttung erfolgt proportional zur Höhe des Calciumionenspiegels im Serum (Koolmann und Röhm 1998). Über die so genannte enterothyreoidale Achse werden nach oraler Calcium-Aufnahme Hormone im Gastrointestinaltrakt sezerniert und die C-Zellen stimuliert Calcitonin freizusetzen. Calcitonin bewirkt im menschlichen Körper eine Senkung des Calcium- und Phosphationenspiegels im Blut. Es wirkt somit antagonistisch zum Parathormon. Calcitonin reguliert den Calciumhaushalt und wirkt zusätzlich analgetisch.

Calcitonin beeinflusst altersabhängig folgende Organsysteme in ihrer Funktion:

- Während des Wachstums ist vor allem das Skelett sein Wirkort. Hier verringert es den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklastentätigkeit.
- Im Erwachsenenalter fördert Calcitonin den Calciumeinbau ins Osteoid. Dies erfolgt dadurch, dass Calcitonin durch einen spezifischen Rezeptor an Osteoklasten bindet und induziert so die Resorption von Calcium- und Phosphationen (Nicholson et al. 1988).
- Außerdem senkt Calcitonin den Calcium-Serumspiegel durch Hemmung der Resorption von Calcium- und Phosphationen in den Nieren (Marx et al. 1975).

Seine analgetische Wirkung wird in der Schmerztherapie von Knochenmetastasen oder Phantomschmerzen nach Amputationen verwendet.

Ob die Osteoklasten hemmende Wirkung des Calcitonins beim Menschen tatsächlich relevant ist, bleibt anzuzweifeln, da weder der Verlust von C-Zellen nach totaler Thyreoidektomie, noch deren Überfunktion, z.B. bei der Hypercalcitoninämie beim medullären Schilddrüsenkarzinom, den Knochenstoffwechsel nachweislich beeinflusst (Poppe et al. 1999). Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom sind in den meisten Fällen asymptomatisch.

3.3.2.1.2 Calcitonin als Tumormarker

In den malignen Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms, welche von den C-Zellen ausgehen, ist die Calcitoninexpression nicht nur erhalten, sondern im Vergleich zu den normalen C-Zellen aktiviert (Becker et al. 1979). Dies gilt für das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC), das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Rahmen der MEN Typ-2 und auch für die sporadische Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Busnardo et al. zeigten in Ihrer Arbeit, dass Calcitonin im Serum beim medullären Schilddrüsenkarzinom mit seiner Entdifferenzierung sinken oder ansteigen kann (Busnardo 1984). Beim sporadisch auftretenden medullären Schilddrüsenkarzinom fehlt in sehr seltenen Fällen die Calcitoninexpression (Becker et al. 1980). Zur Frühdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird die Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum erst seit Mitte der 90er Jahre von verschiedenen Autoren propagiert. Ihre Bestimmung geschieht im Rahmen der Routinediagnostik bei Patienten mit Struma nodosa (Rieu et al. 1995,

Niccoli et al. 1997, Kaserer et al. 1998, Marsh et al. 1996, Vierhapper et al. 1997, Busnardo et al. 1984).

Damit ist Calcitonin der Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom und wird heutzutage zur Erstdiagnose, Verlaufsbeobachtung und Rezidivdiagnostik bestimmt (Grauer et al. 1992). Oberhalb einer Calcitoninkonzentration von mehr als 100 pg/ml wird das Vorhandensein eines medullären Schilddrüsenkarzinoms wahrscheinlich. Zwischen der oberen Normgrenze, die für jedes Nachweisverfahren unterschiedlich spezifisch ist, und 100 pg/ml liegt der Graubereich. Bei Calcitoninwerten, die in diesem Bereich liegen, kann keine sichere Aussage darüber getroffen werden, ob ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vorliegt oder ob es sich um eine C-Zell Hyperplasie unklarer Relevanz handelt oder ob ein C-Zell gesunder Patient untersucht wird. In diesem Fall hilft die Bestimmung der Calcitoninkonzentration nach Pentagastringabe weiter. Bei einem Teil der Patienten lassen sich erst nach Stimulation mit Pentagastrin eindeutige pathologische Calcitoninkonzentrationen oberhalb von 100 pg/ml nachweisen (Grauer 2000). Eine Normalisierung der Calcitoninkonzentration nach Thyreoidektomie aufgrund eines medullären Schilddrüsenkarzinoms gilt bei präoperativ erhöhter Calcitoninkonzentration als verlässliches Indiz für eine erfolgreiche Operation des Primärtumors. Ein erneuter Anstieg des Calcitonins im Serum kann ein Hinweis für ein Rezidiv sein (Grauer et al. 1992).

Die Studie von Ésik et al. (2001) stellte eindrucksvoll die Bedeutung der Calcitoninkonzentrationsbestimmung im Serum als Tumormarker für die Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms dar. In ihrer Arbeit wiesen sie multiple hypervaskuläre Lebermetastasen von geringer Größe mit einer Prävalenz von 89 % nach, welche weder in der Computertomographie (CT), in der Magnetresonanztomographie (MRT) noch in der FDG-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) darstellbar waren. Die Calcitoninkonzentration im Serum war bei den betroffenen Patienten erhöht. Diffuse Metastasierungen sind häufig nicht durch die herkömmliche bildgebende Diagnostik wie CT und MRT diagnostizierbar.

3.3.2.1.3 Methodik der Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum

Im menschlichen Blutkreislauf findet sich eine große Zahl unterschiedlicher Arten von immunreaktivem Calcitonin. Das Molekulargewicht variiert dabei zwischen 3.400 Dalton bei der monomeren Form und 70.000 Dalton bei der polymeren Form (Body et al. 1983). Heutzutage werden in der Regel two-site Assays als Nachweismethode verwandt (siehe Seite 54). Insgesamt haben sie eine deutlich höhere Spezifität als herkömmliche Assays. Die Bedeutung der höheren Spezifität lässt sich anhand der Studie von Engelbach et al. (2000) darstellen. Bei 214 Patienten wurde die Calcitoninkonzentration im Serum nach einer totalen Thyreoidektomie wegen eines nicht-medullären Schilddrüsenkarzinoms bestimmt. Die Bestimmung erfolgte in zwei verschiedenen Nachweisverfahren: einmal mit einem herkömmlichen konventionellen RIA und einmal mit einem modernen Lumineszenz two-site Assay. Bei über 95 % der Proben lag mit dem modernen two-site Assay die Calcitoninkonzentration im Serum unter der Nachweisgrenze. In einer Untergruppe von 24 Patienten wurde parallel eine Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum mittels des konventionellen RIAs vorgenommen. In dieser Untergruppe ließ sich im two-site Assay bei keinem Patienten Calcitonin nachweisen. In dem weniger spezifischen RIA lag die Calcitoninkonzentration bei allen 24 Patienten im messbaren Bereich.

3.3.2.1.4 Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin

Pentagastrin bindet an den extrazellulär gelegenen transmembranösen Cholezystokinin(CCK)-2/Gastrin- Rezeptor der C-Zellen. Dadurch wird die Sekretion von Calcitonin angeregt, das in intrazellulär gelegenen Granula gespeichert ist (Reubi et al. 1997). Es lässt sich dann das freigesetzte Calcitonin im Serum bestimmen.

Während der Entdifferenzierung der C-Zellen reduziert sich die Funktion des Cholezystokinin(CCK)-2/Gastrin- Rezeptor. Somit reduziert sich auch die Sekretion von Calcitonin und der damit messbare Wert im Serum (Reubi et al. 1997). Studien zeigen, dass die Cholezystokinin(CCK)-2/Gastrin- Rezeptor Expression in frühen Tumorstadien, bei T1- und T2-Tumorstadien, höher ist, als in fortgeschrittenen Tumorstadien, wie im Tumorstadium T3 oder T4 (Bläker et al. 2002).

Diskutiert wird, welche Bedeutung im klinischen Alltag der Pentagastrin-Test bei Patienten mit normaler basaler Calcitoninkonzentration im Serum hat. Der Pentagastrin-Test kann hierbei die diagnostische Trennschärfe deutlich erhöhen. Um zu entscheiden, ob der Pentagastrin-Test pathologisch ausfällt, muss eine obere Grenze entweder willkürlich festgelegt werden oder es muss ein Grenzwert durch eine Gruppe gesunder Probanden ermittelt werden. Normwerte für die Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin wurden in einer Untersuchung an gesunden Probanden für jedes existierende two-site Chemiluminiszenz-Assay ermittelt (Grauer et al. 1997). Klinische Studien von Niccoli et al. (1997) und Henry et al. (1996) legten als pathologisch die stimulierte Calcitoninkonzentration im Serum von über 100 pg/ml fest, da ab dieser Konzentration der hochgradige Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bestünde.

Die Untersuchungen von Niccoli et al. (1997) und Henry et al. (1996) zeigten aber auch, dass bei einigen Patienten erst nach Stimulation mit Pentagastrin eine eindeutig pathologische Calcitoninkonzentration von mehr als 100 pg/ml nachzuweisen ist. Auch bei gesunden Personen steigt nach Pentagastringabe die Calcitoninkonzentration im Serum deutlich an.

Trotzdem kann sich auch nach einer Stimulation mit Pentagastrin der Wert weiterhin im unklaren Graubereich befinden. So kann dann keine eindeutige Empfehlung für das weitere diagnostische Vorgehen gegeben werden und es muss aufgrund klinischer Erfahrung oder nach Verlaufsbeobachtung entschieden werden (Grauer 2000).

3.3.2.1.5 Verhalten der Calcitoninkonzentration im Serum bei FMTC und MEN

Beim familiären medullären Schilddrüsenkarzinom zeigte sich in der Frühdiagnostik durch die Bestimmung der Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin eine deutlich höhere diagnostische Sensitivität. Die anschließende Thyreoidektomie, die heutzutage bei genetischem Defekt bereits im Kindesalter empfohlen wird, verbesserte die Prognose der betroffenen Patienten wesentlich (Donis-Keller et al. 1993, Crenshaw et al. 1987, Thiagalingam et al. 1996).

Durch die Möglichkeit des molekulargenetischen Screenings ist es mittlerweile erheblich einfacher geworden, das hereditäre medulläre Schilddrüsenkarzinom möglicherweise noch vor seinem Ausbruch zu diagnostizieren. Nach Identifizierung eines Indexfalls in einer Familie, können mögliche weitere gefährdete Personen eindeutig identifiziert und bereits prophylaktisch thyreoidektomiert werden. Die Thyreoidektomie sollte bis zum Alter von 10 Jahren erfolgen (Gagel et al. 1988).

Nach Einführung der genetischen Diagnostik wurde klar, dass nicht alle Patienten mit pathologischem Pentagastrintest aus den betroffenen Familien tatsächlich auch Mutationsträger sind. Vor Einführung der genetischen Diagnostik wurden ca. 5-10 % der genetisch negativen Personen aufgrund pathologischer Ergebnisse des Pentagastrintests thyreoidektomiert (Hernandez et al. 1997).

Aus diesen Gründen kommt dem Pentagastrintest in der Frühdiagnostik von dem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom oder der MEN Typ-2 eine zunehmend geringere Bedeutung zu.

Im Rahmen der Nachsorge zum Ausschluss residualen Tumorgewebes oder in der Rezidivdiagnostik spielt er aber weiterhin eine zentrale Rolle. Ebenso ist die Calcitoninbestimmung als Screeninguntersuchung bei Gesunden zur Diagnostik des sporadisch auftretenden medullären Schilddrüsenkarzinoms und zur Diagnose des Indexfalls in einer Familie sinnvoll.

3.3.2.1.6 Calcitoninsekretion beeinflussende Faktoren

Die höchste Calcitoninkonzentration beim Menschen findet sich in der Schilddrüse. Immunreaktives Calcitonin lässt sich jedoch auch im Dünndarm, Thymus, Urogenitaltrakt, Lunge und Leber nachweisen. Die Bildung des Calcitonins erfolgt in den neuroendokrinen Zellen dieser Gewebe (Pacini et al. 1994, Rosenfeld et al. 1983).

Wenn das Nachweisverfahren zur Bestimmung des Calcitonins im Serum ausschließlich monomeres Calcitonin erfasst, trägt das extrathyreoidal gebildete Calcitonin in der Regel nicht zu der gemessenen Plasmakonzentration bei (Stolarsky-Fredman et al. 1990).

Da die physiologische hormonelle Wirkung von Calcitonin im menschlichen Organismus eine Senkung des Calcium-Spiegels hervorruft, führt eine akute Calciumbelastung zu einem Anstieg von Calcitonin im Serum (Stolarsky-Fredman et al. 1990). Eine chronische Calciumbelastung, wie bei Tumorhyperkalzämien und primärem Hyperparathyreoidismus, hat dagegen nur einen geringen Einfluss auf die Calcitoninsekretion (Parthemore et al. 1979).

Weitere Erkrankungen können ebenfalls mit einem Anstieg der basalen Calcitoninkonzentration im Serum einhergehen. Dazu gehören verschiedene histologische Subtypen des Bronchialkarzinoms und das Mammakarzinom. Nur in Einzelfällen konnte im Rahmen dieser Erkrankungen auch ein Anstieg der Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin beobachtet werden. Dabei ist der prozentuale Anstieg deutlich niedriger, als bei Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (Fritzen et al. 2000, Zwermann et al. 2000). Ferner kann sowohl die Autoimmunthyreoiditis als auch die C-Zell Hyperplasie zu einer erhöhten Calcitoninkonzentration im Serum führen. Nicht selten liegt die C-Zell Hyperplasie in direkter Nachbarschaft zu papillären oder follikulären Schilddrüsenadenomen und Schilddrüsenkarzinomen (Hansen et al. 1978, Samaan et al. 1980).

Eine leichte Erhöhung der Calcitoninkonzentration im Serum findet sich bei Patienten unter Hämodialysetherapie aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz, da die renale Exkretion von Calcitonin geringer ist. Eine Korrelation mit der Konzentration von Calcium, Phosphat und Parathormon im Serum konnte nicht nachgewiesen werden (Lambert et al. 1979).

Inwiefern gastrointestinale Hormone, wie z.B. Gastrin und Glukagon, Einfluss auf die Calcitoninsekretion haben, ist noch nicht abschließend erforscht. Bereits untersucht sind pharmakologische Effekte, die sich reproduzierbar nachweisen lassen. Hierzu gehört der Anstieg von Calcitonin basal und nach Stimulation mit Pentagastrin durch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern. Sie erhöhen durch Hemmung der Magensäureproduktion Gastrin im Serum, welches wiederum im geringen Maß das basale Calcitonin im Serum erhöht (Parthemore et al. 1979).

3.3.3 Bildgebende Verfahren

3.3.3.1 Nuklearmedizinische Verfahren

3.3.3.1.1 Kombination von Sonographie und klassischer Schilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Pertechnetat oder ¹²³Jod

Die präoperative Diagnostik des primären medullären Schilddrüsenkarzinoms besteht regelhaft in einer Sonographie der Schilddrüse mit einem 7,5 MHz Schallkopf und einer Szintigraphie der Schilddrüse zur weiteren Knotenabklärung (Dietlein et al. 1999). Dabei kommt routinemäßig ^{99m}Technetium als Pertechnetat (20-80 MBq) oder ¹²³Jod in Form von Natriumjodid (5-20 MBq) als Radiotracer zum Einsatz (Dietlein et al. 1999). Als Besonderheit kann das medulläre Schilddrüsenkarzinom Mikrokalzifikationen oder auch Makrokalzifikationen aufweisen, die sich in der Sonographie als echodichte Einlagerungen innerhalb des Schilddrüsengewebes darstellen. Diese Mikrokalzifikationen gelten jedoch nicht als für das medulläre Schilddrüsenkarzinom pathognomische Erscheinungen, da sie ebenso häufig auch bei papillären Schilddrüsenkarzinomen auftreten (Kakkos et al. 2000). Durch die Feinnadelpunktion kann der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bestätigt werden. Durch sie lassen sich zytologisch in der Regel die typischen spindeligen Epithelien, unregelmäßig konturierte Kerne, eine Hyperchromasie und kleine punktförmige Nukleolen erkennen (Rendl et al. 2002).

Aufgrund ihres neuroendokrinen Ursprungs zeigen C-Zellen keine Radiojodspeicherung. Deshalb ist beim medullären Schilddrüsenkarzinom zur Lokalisationsdiagnostik die bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen übliche Radiojod-Szintigraphie mit den Jodisotopen ¹³¹Jod oder ¹²³Jod nicht indiziert (Ljungberg 1966, Anderson et al. 1978).

3.3.3.1.2 Ganzkörperszintigraphien mit Radiopharmaka

In zahlreichen Studien wurden unterschiedliche Radiopharmaka zur nichtinvasiven bildgebenden Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms und seiner Metastasen erprobt:

- ^{201}Tl Thalliumchlorid (Adalet et al. 1999, Hoefnagel et al. 1986)
- ^{67}Ga Galliumcitrat (Higashi et al. 1988)
- $^{131/123}\text{I}$ Jod-meta-jodobenzylguanidine (MIBG) (Kaltsas et al. 2001)
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EDDA/HYNIC-TOC (Decristoforo et al. 2000, Breeman et al. 2001)
- **Pentavalente $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccininsäure ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{V}]\text{DMSA}$)** (Ohta et al. 1984)
- **Monoklonale Antikörpern gegen Calcitonin Antigen** (Guilloteau et al. 1985)
- **Antikörper gegen Carcinoembryonales Antigen** (Juweid et al. 1996)
- **Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ^{111}In -Octreotid** (Kölby et al. 1998, Krausz et al. 1999, Krenning et al. 1991)
- **CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie mit ^{111}In -DTPA⁰-D-Glu¹-Minigastrin** (Behr et al. 1997, Reubi et al. 1996 und 1997)

Die weitaus größte Erfahrung existiert mit pentavalenter $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccininsäure ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{V}]\text{DMSA}$) und dem mit ^{111}In markierten Somatostatinanalogon Octreotid, deren Sensitivität suboptimal ist. Insgesamt variiert die Sensitivität dieser Verfahren nach Literaturangaben zwischen 33 % und 95 %, wobei je nach Studienaufbau die eine oder andere szintigraphische Untersuchung das bessere bildgebende Verfahren zu sein scheint.

3.3.3.1.2.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EDDA/HYNIC-TOC

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC hat eine ähnliche Bioverfügbarkeit und Hämoclearance wie ^{111}In -DTPA-Octreotid. Decristoforo et al. (2000) haben in präklinischen Studien vielversprechende Ergebnisse für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC als ein neues Radiopharmazeutikum zur Darstellung Somatostatin-Rezeptor positiver Gewebe erzielen können. Im Vergleich zu ^{111}In -DTPA-Octreotid bindet es mit einer höheren Affinität an den Somatostatin-Rezeptoren vom Subtyp III und V (Breeman et al. 2001). Es hat sich jedoch nicht durchgesetzt, da es eine sehr kurze Halbwertszeit (HWZ) von sechs Stunden

hat. Die Spätaufnahmen nach 24 Stunden, in denen die Bio-Verteilung dargestellt wird, können mit ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC nicht durchgeführt werden.

3.3.3.1.2.2 ^{99m}Tc Technetium-[V]-DMSA

Von Ohta et al. (1984) wurde als erstes ^{99m}Tc -[V]-DMSA bei vier Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt. Bei ihnen konnten erfolgreich Lokalrezidive und Fernmetastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms lokalisiert werden. Im Gegensatz zur Originalstudie konnte in nachfolgenden Studien von Rendl et al. (2002), Reiners (1992) und Hilditch et al. (1986) kein signifikant erhöhter Uptake von ^{99m}Tc -[V]-DMSA bei Patienten mit einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden. Im Durchschnitt lag die Sensitivität laut Reiners (1992) bei 68 %, ein Mittelwert aus 16 publizierten Studien. In anderen zu diesem Thema durchgeführten Studien lag sie zwischen 33 und 95 % (Adalet et al. 1999, Ugur et al. 1996, Guerra et al. 1988, Mojiminiyi et al. 1991, Berna et al. 1995, Adams et al. 1998, Diehl et al. 2001). Deutlich niedriger wird die Sensitivität angegeben, wenn frühe Stadien eines Tumorrezidivs vorliegen oder nur minimales Resttumorgewebe vorhanden ist (Hilditch et al. 1986, Rendl et al. 2002).

3.3.3.1.2.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) mit $^{111}\text{Indium}$ -Octreotid

Das mit $^{111}\text{Indium}$ -markierte Somatostatinanalogon Octreotid stellt in der konventionellen Nuklearmedizin einen anderen möglichen Tracer zur Lokalisation eines metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms dar. Physiologisch spielt Somatostatin eine wichtige Rolle bei der auto- und parakrinen Regulation der Calcitoninsekretion (Pacini et al. 1989). Reubi et al. (1991) konnten bei 40-60 % der primären medullären Schilddrüsenkarzinome immunhistochemisch Somatostatinrezeptoren nachweisen. Kölby et al. (1998) stellten dann Somatostatinrezeptoren mittels $^{111}\text{Indium}$ -Octreotid in vivo szintigraphisch dar. Die in mehreren Studien ermittelte Sensitivität liegt jedoch mit 25-34 % noch unter der Sensitivität der ^{99m}Tc (V)DMSA-Szintigraphie (Hoegerle et al. 2001, Berna et al. 1995, Adams et al. 1998, Berna et al. 1998, Krausz et al. 1999). Begründung hierfür ist, dass die Dichte jener Somatostatinrezeptor-Subtypen an die Octreotid mit

hoher Affinität bindet, im medullären Schilddrüsenkarzinom gering ist. So haben Krausz et al. (1999) festgestellt, dass die Affinität von $^{111}\text{Indium}$ -Octreotid nur für Somatostatinrezeptoren vom Subtyp II besonders hoch ist. Die Affinität für die Somatostatinrezeptoren vom Subtyp III und V ist dagegen deutlich geringer. Ein anderer Grund für die unterschiedlichen Affinitäten der Somatostatinrezeptoren und der damit verbundenen Anreicherung des Radiopharmakons liegt darin, dass die Tumoren die Expression ihrer Somatostatinrezeptoren verändern können; außerdem kann auch ihre Anzahl durch Metastasierung und Entdifferenzierung abnehmen (Behr et al. 1996, Krausz et al. 1999).

Zur Darstellung von Tumorresidualgewebe eines medullären Schilddrüsenkarzinoms scheint die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie im Vergleich zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren, wie der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie, eine höhere Sensitivität zu erzielen. Krenning et al. (1991) stellten mit $^{111}\text{Indium}$ -markiertem Octreotid bei 7 von 9 Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom den Tumor dar. Auch Krausz et al. (1999) konnten einen pathologisch erhöhten Uptake bei 9 von 10 Patienten mit persistierendem oder rezidivierendem medullären Schilddrüsenkarzinom nachweisen. Von den neun medullären Schilddrüsenkarzinomen konnten fünf mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren, wie der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie nicht nachgewiesen werden. Vergleichbar gute Resultate konnten Dörr et al. (1993) in einer prospektiven Studie an 18 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erzielen. Sie teilten sie in zwei Gruppen, eine mit makroskopisch erkennbarem und die andere mit nur minimalem Residualtumor. Bei der Gegenüberstellung von Magnetresonanztomographie und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wurden von 19 histologisch bestätigten medullären Schilddrüsenkarzinomen, 13 in der Magnetresonanztomographie und 18 in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie korrekt diagnostiziert. Auch Patienten bei denen durch eine persistierende Calcitonin-Erhöhung bestätigt wurde, dass sie an einer minimal residualen Tumorerkrankung litten, schnitt die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie schlechter ab: in der Magnetresonanztomographie wurde eins von sieben Rezidiven erkannt, in der SRS dagegen fünf von sieben. Die niedrigere Sensitivität für die Magnetresonanztomographie könnte daran liegen, dass ein nur sehr kleiner

Residualtumor lange Zeit der Bildgebung mit dem MRT verborgen bleibt (Sweeney et al. 2000).

Frank-Raue et al. (1995 und 1998) zeigten in ihren Studien, dass die Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie nicht nur von der Tumorgröße sondern auch stark von der Tumorlokalisierung abhängt. So konnten beispielsweise Lebermetastasen nicht dargestellt werden, obwohl sie zwischen 1,5 und 10 cm groß waren, da die Leber einen physiologischen Uptake des Somatostatins hat. Andererseits erwies sich die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie in der frühzeitigen Visualisierung von Lungenmetastasen gegenüber anderen Verfahren als überlegen.

3.3.3.1.2.4 CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie mit $^{111}\text{Indium-DTPA}^0\text{-D-Glu}^1$ Minigastrin

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik gibt es bisher keine Möglichkeit der sicheren und exakten Lokalisation des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Rezeptoraudiographische Studien weisen in mehr als 90 % der medullären Schilddrüsenkarzinome das Vorkommen von Cholezystokinin (CCK)-2-Gastrin-Rezeptoren nach, unabhängig vom jeweiligen Differenzierungsgrad (Reubi et al. 1996). Im Gegensatz zu dieser Studie zeigten die vorher erwähnten Studien zur Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, dass dedifferenzierte und klinisch aggressivere Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms ihre Somatostatin-Rezeptoren in vivo verlieren (Behr et al. 1997).

An die CCK-2-Gastrin-Rezeptoren bindet Pentagastrin während des Pentagastrinstimulationstests. Anzumerken ist, dass diese zu einem hohen Prozentsatz auch in verschiedenen anderen Tumortypen, z.B. kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Stroma-Ovarialkarzinomen und Astrozytomen exprimiert werden (Reubi et al. 1997). Physiologisch kommen diese Gastrinrezeptoren auch im Magen vor. In der Szintigraphie findet sich zusätzlich eine physiologische Mehranreicherung in den Nieren, die auf eine tubuläre Rückresorption des glomerulär filtrierte Radiopharmakons zurückzuführen ist, in der Harnblase und in dem Darm, da hierüber der Radio-Tracer ausgeschieden wird.

Für szintigraphische Zwecke werden sulfatierte Gastrin-Derivate gegenüber CCK-Derivaten bevorzugt verwendet. In einer Arbeit von Behr et al. (1997) wird gezeigt, dass sulfatierte Gastrin-Derivate im Vergleich zu den nicht-sulfatierten Gastrin- und den CCK-Derivaten für die CCK-2 Rezeptoren spezifischer sind. Zusätzlich besitzen die Gastrin-Derivate einen niedrigeren Uptake in den physiologisch CCK-rezeptorexprimierenden Organen des Intestinaltrakts (Behr et al. 1997).

Beispiel Gastrinszintigraphie:

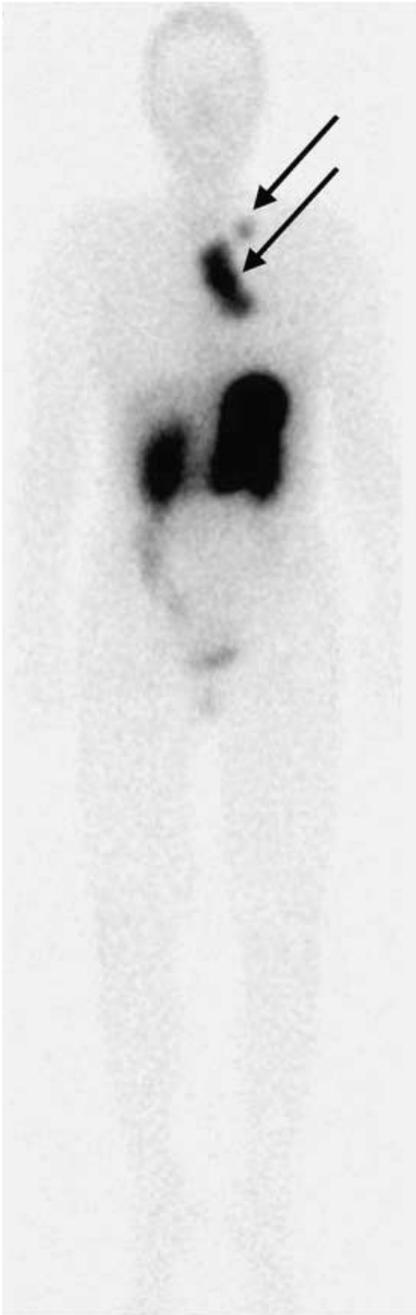


Abb. 1: Ansicht von anterior eines 24-Stunden p.i. durchgeführten Gastrin-Scans bei einem Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (modifiziert nach Gotthardt et al. 2006)

In einer von Behr. et al. (1999) durchgeführten Phase-I/II-Studie wurde bei 16 Patienten mit okkult metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom 185MBq $^{111}\text{Indium-DTPA}^0\text{-D-Glu}^1\text{-Minigastrin}$ injiziert und im Anschluss nach 4 und 24 Stunden ein Ganzkörperscan und eine SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie) durchgeführt. Dabei ließ sich in der CCK-2-Rezeptor-

Szintigraphie in 15 von 16 Fällen mindestens eine pathologische Anreicherung nachweisen. Die Patienten-basierte Sensitivität lag bei ca. 94 %.

Aufgrund dieser Arbeit ist davon auszugehen, dass die CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie im Staging des medullären Schilddrüsenkarzinoms der bisherigen bildgebenden Diagnostik deutlich überlegen ist. Allerdings wurde noch nicht untersucht, welche mögliche Rolle die CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie in der Primärdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit erhöhter basaler Calcitoninkonzentration und pathologischem Pentagastrintest spielen könnte. Ferner ist derzeit auch ihre Bedeutung zur primären Lokisationsdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms unklar. Sollte sie bei der exakten Lokalisation des medullären Schilddrüsenkarzinoms hilfreich sein, könnte durch sie das notwendige Ausmaß einer Operation reduziert werden.

3.3.3.1.2.5 Radioaktiv markierte Antikörper gegen Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Juweid et al. haben in ihrer Studie die Detektion eines okkulten medullären Schilddrüsenkarzinoms mittels radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper (mit ^{99m}Techneium, ¹²³Iodid und ¹³¹Iodid) gegen Carcinoembryonales Antigen untersucht (Juweid et al. 1996). Im Vergleich zur Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Knochenscan oder andere bildgebende Verfahren liegt die Sensitivität für die oben genannten Anti-CEA Antikörper zwischen 76 % und 100 %. Bei sieben von neun Patienten mit okkultem medullären Schilddrüsenkarzinom, die einen erhöhten basalen Calcitonin- oder CEA-Wert hatten und bei denen in herkömmlichen bildgebenden Verfahren kein Tumor nachzuweisen war, war der Antikörper-Scan positiv (Juweid et al. 1996).

3.3.3.1.2.6 Radioaktiv markierte Antikörper gegen Calcitonin-Antigen

Guilloteau et al. haben Mäusen mit transplantiertem medullären Schilddrüsenkarzinom mit ¹³¹Jod-markierte Antikörper gegen Calcitonin-Antigen appliziert. Dabei stellten sie fest, dass ¹³¹Jod-markierte Antikörper nicht zur Detektion eines medullären Schilddrüsenkarzinoms geeignet ist (Guilloteau et al. 1985).

3.3.3.1.3 Positronenemissionstomographie (PET) mit ^{18}F -FDG und ^{18}F -Fluordopa

Die Positronenemissionstomographie (PET) wird als bildgebendes Verfahren zur Darstellung von funktionellen Eigenschaften von Geweben eingesetzt.

Zum Beispiel ist die PET-Untersuchung mit ^{18}F -FDG (Fluordesoxyglucose) eine PET-Untersuchung wo vermehrt Glucoseanreichernde Tumoranteile zum Beispiel eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und seinen Rezidiven oder Metastasen dargestellt werden können.

Die PET-Untersuchung mit ^{18}F -Fluorodopa, einem Substrat des Norepinephrin-Transporters, als Radiopharmakon verspricht nach ersten Studien, wie beispielsweise die von Hoegerle et al. (2001), höhere Trefferquoten, als die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie oder die ^{18}F -FDG-PET. So hat die PET mit ^{18}F -fluorodopa eine deutlich höhere Sensitivität als die mit ^{18}F -FDG. Bei der PET mit ^{18}F -FDG als radiopharmazeutischer Tracer gibt es ebenfalls einige Ergebnisse, wie zum Beispiel die Arbeit von Brandt-Mainz et al. (2000), die zum Teil viel versprechend sind. Sie beinhalten allerdings nur geringe Fallzahlen, operierte Patienten mit zurückhaltendem, weniger radikalem chirurgischem Vorgehen, oder Patienten, bei denen nur eine Teilkörperaufnahme durchgeführt wurde.

De Groot et al. (2004) empfehlen die Durchführung einer ^{18}F -FDG-PET zur Diagnostik eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Sie postulieren, dass die ^{18}F -FDG-PET sowohl der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)DMSA- und ^{111}In dium-Octreotid-Szintigraphie als auch den konventionellen morphologischen bildgebenden Verfahren, wie die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie in Kombination mit der Knochenszintigraphie, überlegen ist (Hoegerle et al. 2001, Szakall et al. 2002). Auch Diehl et al. (2001) und Bockisch et al. (2003) gaben Sensitivitäten von bis 80 % an. In anderen Untersuchungen ließen sich diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen (Adams et al. 1998, Hoegerle et al. 2001).

Die Hauptschwäche der PET-Untersuchung mit ^{18}F -FDG ist, dass die Wachstums- und Proliferationsrate der neuroendokrinen Tumore, zu denen auch das medulläre Schilddrüsenkarzinom zählt, relativ niedrig ist. Diese PET-Untersuchung benötigt einen erhöhten Glucose-Metabolismus, um

pathologische Herde durch eine lokale Mehranreicherung darstellen zu können (Hoegerle et al. 2001, Adams et al. 1998). Falsch positive Befunde können entstehen, wenn Entzündungsherde im Körper vorhanden sind, da die in ihnen enthaltenen Leukozyten ebenfalls einen erhöhten Glucose-Metabolismus haben (Shreve et al. 1999).

3.3.3.2 Morphologische bildgebende Verfahren

Morphologische bildgebende Verfahren wie die Sonographie, Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) haben nur einen eingeschränkten diagnostischen Wert. Durch sie können nur wenige Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms lokalisiert werden (Gimm et al. 2001). Sie können aber gut zum Lymphknotenstaging genutzt werden und sind dabei limitiert durch die morphologische Größe der Tumorherde (Parisella et al. 2004).

Für die Sonographie gibt es typische Befundkonstellationen die auf das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms hinweisen. Dies sind in der Schilddrüse echoarme Knoten ohne Halo-Zeichen, intranoduläre Verkalkungen, so genannter Mikroverkalkungen, sowie die intranoduläre Hypervaskularisation.

Die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie kann Tumorherde mit einer Größe über 1 cm Durchmesser sicher darstellen. Die Sensitivität für die Magnetresonanztomographie liegt dabei zwischen 74 und 98 %, die Spezifität bei 67 bis 98 %. Die Ergebnisse sind von den morphologischen Kriterien des umgebenden gesunden Gewebes und dem der Metastasen abhängig (Diehl et al. 2001, Wang et al. 1999). Benigne Läsionen können von malignen Läsionen rein morphologisch oft nicht eindeutig unterschieden werden. Auch kann in der Schnittbilddiagnostik die Kontrastmittelgabe nicht weiterhelfen, da die Kontrastmittel-aufnehmenden Herde meist zu klein sind, um sicher erkannt zu werden. Die tatsächliche diagnostische Spezifität ist daher für die Schnittbilddiagnostik sehr gering (De Groot et al. 2004). Die Sensitivität der Computertomographie liegt zwischen 38 und 70 %, die der Sonographie zwischen 28 und 78 % (Wang et al. 1999, Schewerk et al. 1985).

Gotthardt et al. (2004) zeigten in ihrer Untersuchung, dass computertomographische Schichtaufnahmen diagnostisch geringfügig besser sind, als die Bildgebung mit ^{18}F -FDG in der Positronenemissionstomographie. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist deutlich schlechter als diese beiden Methoden. Dieses Ergebnis stimmt mit zwei vergleichbaren Studien von Brandt-Mainz et al. (2000) und Hoegerle et al. (2001) überein.

Auf der anderen Seite stellten Diehl et al. (2001) und Szakall et al. (2002) bessere Ergebnisse für die ^{18}F -FDG-Positronenemissionstomographie fest. Die Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist aber auch in diesen Studien deutlich niedriger als die der Computertomographie oder der ^{18}F -FDG-Positronenemissionstomographie.

Die bisher etablierten nuklearmedizinischen Methoden sind zwar in der Diagnostik des rezidivierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms hilfreich, zeigen aber keine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich zu den konventionellen, morphologischen bildgebenden Verfahren wie der Sonographie, der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie (Gotthardt et al. 2004).

Die Szintigraphie mit Gastrin ist zur Primärdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms nicht geeignet, sie ist aber in der Verlaufskontrolle bei postoperativ persistierendem oder ansteigendem Calcitoninwert und bei der Rezidivdiagnostik beim familiären MTC sehr gut anwendbar (Behr et al. 1999, Gotthardt et al. 2006).

Der eigentliche Vorteil der nuklearmedizinischen Methoden besteht darin, dass es sich bei ihr um eine komplette Ganzkörperdarstellung handelt und sie im Falle einer MIBG-, Anti-CEA Antikörper- und Octreotid-Anreicherung zusätzlich auch für eine mögliche Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms genutzt werden können (Gotthardt et al. 2004).

3.3.4 Feinnadelaspirations-Zytologie

Zur Routinediagnostik der Patienten mit nodulärer Schilddrüsenerkrankung gehört die Feinnadelaspirations-Zytologie (FNAC). Es wurde aber in zahlreichen Studien gezeigt, dass es sehr schwierig ist anhand der FNAC die korrekte Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sicherstellen zu

können. Die Histopathologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms kann sehr stark variieren (Kini et al. 1984, Zeppa et al. 1990, Mendonca et al. 1991, Bose et al. 1992, Das et al. 1992). Die FNAC ist aufgrund ihrer sehr niedrigen Sensitivität von nur 10 bis 30 % als Referenz-Standard ungeeignet (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Özgen et al. 1999).

3.3.5 Selektive Halsvenenkatheterisierung

In Zentren mit enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von Endokrinologen und interventionellen Radiologen stellt die selektive Halsvenenkatheterisierung eine bedeutsame aber sehr invasive Zusatzuntersuchung bei persistierend erhöhter Calcitoninkonzentration im Serum nach einer totalen Thyreoidektomie dar. Sie dient dabei zur Lokalisationsdiagnostik von residualem Tumorgewebe, einer Metastase oder eines Tumorrezidivs. Bei ihr wird am Hals „Etagenweise“ die Calcitoninkonzentration bestimmt, um anhand des Konzentrationsgradienten den Ort mit der höchsten Calcitoninkonzentration und dadurch die Tumorlokalisierung zu bestimmen. Die selektive Halsvenenkatheterisierung hat so im Gegensatz zu den herkömmlichen bildgebenden Verfahren eine höhere Sensitivität und Spezifität, ist aber sehr invasiv (Parisella et al. 2004, Abdelmoumene et al. 1994).

3.3.6 Thyreoidektomie

Aufgrund der Seltenheit eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, lässt sich zu seiner Diagnostik die radikale, d.h. komplette Entfernung der Schilddrüse, die so genannte Thyreoidektomie mit anschließender feingeweblicher, d.h. histologischer Aufarbeitung durch den Pathologen als Goldstandard nicht rechtfertigen. Neben den allgemeinen Operationsrisiken, gehören zu den speziellen Risiken der Thyreoidektomie, die Verletzungsgefahr der Stimmbandnerven, die so genannte Nervus recurrens-Lähmung. Bei einseitiger Schädigung bedeutet dies das Auftreten von Heiserkeit und Stimmchwäche, bei beidseitiger Lähmung Ruhedyspnoe mit gegebenenfalls notwendiger Tracheotomie. Die Häufigkeit der unilateralen permanenten Parese ist bei einer Erstoperation benigner Schilddrüsenveränderungen in weniger als 1 % zu erwarten. Bei bekanntem Schilddrüsenkarzinom beträgt sie bis zu 5 %. Dies betrifft vor allem Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien. Eine Schädigung, bzw. das Entfernen sämtlicher Nebenschilddrüsen mit

anschließendem Hypoparathyreoidismus und dadurch resultierender Hypokalzämie wird bei totaler Thyreoidektomie in bis zu 3 % der Fälle gesehen. Nicht zuletzt besteht nach totaler Thyreoidektomie ein lebenslanger Substitutionsbedarf mit Schilddrüsenhormonen (Pacini et al. 1994, Kaserer et al. 1998, Raue et al. 1993). Sollte kein begründeter Anhalt bestehen, dass die Krankheit durch die Operation erkannt und der Patient sogar geheilt werden kann, sollte er nicht diesem Risiko ausgesetzt werden.

3.4 Therapeutische Ansätze

Das Wachstumsverhalten des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist ein wenig aggressiver als das anderer differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bei mehr als 50 % der Patienten bereits Lymphknoten- und Fernmetastasen vor (Henry et al. 1998, Marsh et al. 1995, Saad et al. 1984).

Die therapeutischen Optionen richten sich auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom nach dem Stadium, dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls und dem Vorhandensein von Metastasen. Ferner spielt es eine Rolle, ob es sich um eine sporadische oder eine familiäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms handelt. Diese Faktoren bestimmen ebenfalls entscheidend die Prognose.

3.4.1 Chirurgische Therapie

Bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ist die frühzeitige radikale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion und eventueller Resektion bekannter Metastasen die Therapie der Wahl (Marsh et al. 1995, Wells et al. 2000). Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie macht in ihren Leitlinien den Umfang und Art der Lymphknotendissektion davon abhängig, ob es sich um ein sporadisches oder familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom handelt. Deshalb ist zunächst die genetische Untersuchung unabdingbar.

Bei der sporadischen Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms gilt als Standardverfahren die Lymphknotendissektion des zentralen und unilateralen Kompartements. Die Studie von Parisella et al. (2004) zeigt, dass Patienten mit sporadisch auftretendem medullärem Schilddrüsenkarzinom oft postoperativ eine erhöhte Calcitoninkonzentration im Serum haben, aber klinisch und radiologisch kein Anhalt für residuelles Tumorgewebe besteht. Sie überleben

nur dann langfristig, wenn eine zentrale Neckdissektion durchgeführt wird (Parisella et al. 2004). Bei bestehenden Fernmetastasen sollte eine palliative Resektion der regionären Lymphknoten durchgeführt werden (Chen et al. 1997).

Für die familiäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird bei fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen mindestens eine Dissektion des zentralen Lymphknotenkompartiments empfohlen. Denn meist liegen schon weder prä- noch intraoperativ feststellbare sehr kleine, makroskopisch nicht zu erkennende Metastasen vor. Makroskopisch bereits erkennbare Metastasen werden unmittelbar dissektiert. Wenn zervikozentrale Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation existieren wird mindestens eine ipsilaterale Lymphknotendissektion empfohlen. Gimm et al. (1998 und 1999) postulieren in ihrer Studie auch die Dissektion des kontralateralen Lymphknotenkompartiments, da nach ihren Erkenntnissen ipsilateral 100 % und kontralateral 50 % der Lymphknoten befallen sein können. Eine Dissektion der mediastinalen Lymphknoten sollte laut Gimm et al. (1999) bei einem Befall der dem Mediastinum nah gelegenen zervikalen Lymphknoten erfolgen. In anderen Studien wird die Dissektion der ipsilateralen Lymphknoten ab einer Primärtumorgröße von 2 cm empfohlen (Moley 1995). Marzano et al. (1995) und Junginger et al. (1996) empfehlen die routinemäßig durchgeführte beidseitig-laterale Lymphknotendissektion.

Aufgrund der klinischen Penetranz des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms von 70 % kann und sollte diese Operation in Zentren mit entsprechender Erfahrung bereits im Alter von 6 Jahren mit einer dann sehr geringen Morbidität durchgeführt werden (Dralle et al. 1998). Die Operation bereitet bei fortgeschrittenen, diffus metastasierten oder primär inoperablen Tumoren eine erhöhte Gefahr für intraoperative Komplikationen (Pape 2000).

Die Deutsche Krebsgesellschaft sieht in ihren Leitlinien von 2002 vor, dass bei sporadischem und familiärem medullären Schilddrüsenkarzinom zusätzlich zur zentralen Lymphknotendissektion obligat die beidseitige systematische laterale Halslymphknotendissektion erfolgt. Als Ausnahme gelten die allein durch Genscreening identifizierten Patienten. Bei ihnen erfolgt lediglich die

Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion in Abhängigkeit von Alter, Mutation und pentagastrinstimulierter Calcitoninkonzentration.

3.4.2 Strahlentherapie

Die C-Zellen, die beim medullären Schilddrüsenkarzinom das Zielgewebe darstellen, sind nicht sehr strahlensensibel. Deshalb ist die Rolle der perkutanen Bestrahlung höchst umstritten. Leider gibt es zum heutigen Zeitpunkt noch keine randomisierte Studien, die eindeutige Aussagen zum Nutzen der Strahlentherapie niederlegen würden. Bei fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren wird heute allgemein die Strahlentherapie als eine palliative Maßnahme eingesetzt. Dabei wird eine Herddosis von mindestens 50 Gy empfohlen (Pape 2000).

3.4.3 Medikamentöse Therapie

Nur selten ist eine Chemotherapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom indiziert. Sie kommt bei Patienten zum Einsatz, die chirurgisch austherapiert sind und die sich im Stadium der progredienten Fernmetastasierung befinden oder ein symptomatisches Lokalrezidiv haben (Raue 1999). Verwendet wird Adriamycin als Mono- oder in einer Kombinationstherapie. Die Indikation sollte für jeden Patienten individuell und unter Abwägung von Nutzen und Risiken gestellt werden, da bis jetzt keine gesicherte lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen werden konnte, aber gravierende Nebenwirkungen auftreten. Therapeutische Ansätze mit Somatostatin und Interferon haben experimentellen Charakter und sollten nur in Rahmen von Studien eingesetzt werden (Frank-Raue 2000).

3.4.4 Radioimmuntherapie mit anti-CEA

Juweid et al. und Chatal et al. stellten in Ihren Untersuchungen erfolgversprechende Therapieansätze mit radioaktiv markierten Antikörpern gegen Carcinoembryonales Antigen dar (Juweid et al. 1996, Chatal et al. 2006).

Juweid et al. untersuchten in Ihrer Arbeit die Pharmakokinetik, Dosimetrie, Toxizität und therapeutischen Wert von radioaktiv markierten NP-4 und MN-14c Anti-CEA Antikörper im medullären Schilddrüsenkarzinom. Dabei wurden 18 Patienten mit fortgeschrittenem medullären Schilddrüsenkarzinom in eine klinische Studie einbezogen, bei der ihnen therapeutische Dosen von mit ¹³¹Jod-markierten NP-4 und MN-14 monoklonale Mausantikörper appliziert

wurden. Diese Antikörper reagierten mit carcinoembryonalem Antigen. Bei sieben der 14 auswertbaren Patienten konnte in einem Beobachtungszeitraum von 26 Monaten ein Ansprechen der Therapie beobachtet werden: Fallen der Tumormarker, rückläufiger Befund in der Computertomographie und Besserung der Klinik des Patienten (Juweid et al. 1996).

Chatal et al. applizierten 29 Patienten mit fortgeschrittenem medullären Schilddrüsenkarzinom zunächst Indium, welches mit einem bispezifischen monoklonalen Antikörper gegen Carcinoembryonales Antigen bzw. DTPA markiert wurde. Vier Tage später wurde ein mit ¹³¹Jod-markiertes bivalentes Hapten appliziert. Das Gesamtüberleben dieser Patienten wurde mit 39 Patienten verglichen, die nicht behandelt wurden und vergleichbare prognostische Indikatoren hatten. Das Ergebnis war viel versprechend, da die radioimmun behandelten Patienten ein längeres Überleben zeigten als vergleichbare unbehandelte Patienten (Chatal et al. 2006).

3.4.5 Radiopeptid-Therapie mit Cholezystokinin(CCK)-2/Gastrin

Einige Autoren erzielten gute Ergebnisse mit der Radionuklid-Therapie. Dabei werden Somatostatin-Rezeptor-Liganden mit ⁹⁰Yttrium oder ¹⁷⁷Lutetium markiert (De Jong et al. 2002). In entsprechenden Studien konnte nachgewiesen werden, dass in mehr als 90 % der medullären Schilddrüsenkarzinome Cholezystokinin(CCK)-2-Gastrin-Rezeptoren vorhanden sind, die vom Differenzierungsgrad des Tumors unabhängig sind (Reubi 1996). Dedifferenzierte und klinisch aggressivere Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms verlieren im Gegensatz dazu ihren Somatostatin-Rezeptorbesatz in vivo (Behr et al. 1997).

Die sulfatierten Gastrin-Derivate sind gegenüber sulfatierten CCK-Derivaten für eben diese CCK-2-Rezeptoren selektiv. Sie besitzen einen niedrigeren Uptake in normalen CCK-rezeptorexprimierenden Organen des Intestinaltrakts und in lymphatischen Geweben, wie zum Beispiel der Milz (Behr et al. 1999).

3.5 Prognose

Da Patienten mit erblichem Risiko an einem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom zu erkranken engmaschig überprüft werden, können diese hereditären Formen häufig im Frühstadium diagnostiziert werden. Sie zeigen insgesamt eine sehr hohe Heilungsrate von nahezu 95 % und eine niedrige Inzidenz zervikaler Lymphknotenmetastasen (Rosenberg-Bourgin et al. 1989, Kebebew et al. 2000).

Patienten, die an der sporadischen Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms erkranken, werden meist erst im Stadium, in dem sich der Tumor bereits klinisch manifestiert hat, vorstellig. In einem überwiegenden Anteil liegen bereits Metastasen vor. 33 % der Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren (Kebebew et al. 2000). Hierbei stellen Tumorgöße und postoperative Normalisierung der Calcitoninkonzentration entscheidende Prognosefaktoren für die Überlebensrate dar (Gimm et al. 1998).

Insgesamt ist die Prognose der Patienten, die an einem sporadisch auftretenden medullären Schilddrüsenkarzinom erkranken, sehr schlecht. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen meist bereits klinische Symptome vor und häufig befinden sich die Patienten in einem fortgeschrittenen metastasierten Tumorstadium. Eine ausreichend sichere Primärdiagnostik zur frühzeitigen Diagnosestellung gibt es aktuell nicht. Deshalb ist das Ziel der vorliegenden Arbeit durch eine große Zahl von Patienten den diagnostischen Wert von Calcitonin-Screening, Pentagastrintest und Gastrinrezeptor-szintigraphie zu untersuchen.

4 Patienten und Methodik

4.1 Patienten

In der vorliegenden Untersuchung, die von der Ethikkommission genehmigt wurde, wurden Männer und Frauen eingeschlossen, die sich vom 23.02.2001 bis zum 01.12.2004, innerhalb von 47 Monaten in der Schilddrüsen-Sprechstunde der Klinik für Nuklearmedizin in der Universitätsklinik Marburg vorstellten. Ihr Alter lag zwischen 27 und 78 Jahren, mittleres Alter 57,5 Jahre. Bei Ihnen wurde zusätzlich zur Routinediagnostik die basale Calcitoninkonzentration im Serum gemessen. So wurden insgesamt 4858 Patienten erfasst.

Bei 300 Patienten (6,2 %) lag die basale Calcitoninkonzentration im Serum über dem Referenzwert von 4,6 pg/ml bei Frauen, und 11,5 pg/ml bei Männern.

Diese Patientengruppe wurde erneut zu einem Stimulationstest mit Pentagastrin einbestellt. Es fanden sich 259 Patienten (86,3 %) zur Durchführung des Pentagastrintests als weitere Stufe in der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms in unserer Ambulanz ein. Auf eine Feinnadelaspirations-Zytologie wurde aufgrund der zuvor beschriebenen schlechten Sensitivität verzichtet (Pacini et al. 1994, Niccoli et al. 1997, Hahm et al. 2001, Özgen et al. 1999).

Fiel der Pentagastrintest physiologisch aus, d.h. die Calcitoninkonzentration im Serum stieg nicht über den hypothetisch festgelegten Wert von 100 pg/ml an, wurde empfohlen, dass die basale Calcitoninkonzentration im Serum jährlich kontrolliert werden sollte. Sollte in der Kontrolle die basale Calcitoninkonzentration im Serum um 100 % im Vergleich zum vorher gemessenen Wert ansteigen, oder der basale Calcitoninwert nun mehr als 100 pg/ml betragen, wird empfohlen, dass ein erneuter Pentagastrintest zur Verifizierung durchgeführt wird.

Bei 55 Patienten (21,2 %) stieg die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin auf mehr als 100 pg/ml (siehe Tabelle 2, Seite 52 und 53). Davon stimmten 34 Patienten (61,8 %) der Durchführung einer CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie zu. Dabei sollte überprüft werden, ob erstens das

Vorhandensein und zweitens die Seitenlokalisierung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms vorhergesagt werden kann. Das Ergebnis der CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie hatte keinen Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen. Dies traf auch für die Patientengruppe zu, die eine CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie ablehnten. Alle Patienten wurden chirurgisch zur Thyreoidektomie vorgestellt.

Es ließen sich schließlich 31 der 55 Patienten mit einem erhöhten stimulierten Calcitoninwert im Serum (56,4 %) thyreoidektomieren. Es blieb den untersuchenden Kollegen der Chirurgie und der Pathologie das Ergebnis der CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie unbekannt. Präoperativ sollte dreimal die Katecholaminausscheidung im 24h-Sammelurin bestimmt werden, um Patienten mit MEN und Phäochromozytomen, die ein stark erhöhtes operatives Risiko aufweisen, auffindig zu machen. Der Kreis der Operateure wurde auf fünf Personen eingegrenzt, um eine optimale Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Die gesamte Schilddrüse wurde schließlich histologisch aufgearbeitet und auf das Vorhandensein einer C-Zell Hyperplasie oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms untersucht. Dabei wurde histologisch zwischen einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie (neopl. CCH), einer diffusen (diff.) oder nodulären (nod.) C-Zell Hyperplasie (CCH) und einem unauffälligem Schilddrüsengewebe (o.p.B) unterschieden, welches weder einen Hinweis für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom noch für eine C-Zell Hyperplasie hatte.

Als *neoplastische C-Zellhyperplasie* wurden die C-Zellen bezeichnet, die kleine Follikel und Gruppen von kleinen Follikeln bildeten. Ein invasives Wachstum oder Atypie kam bei ihnen nicht zur Darstellung. Die *diffuse C-Zellhyperplasie* zeichnete sich dadurch aus, dass innerhalb des Schilddrüsengewebes diffus die Zahl der C-Zellen erhöht ist, nämlich mehr als 50 pro 100er Gesichtsfeld. Von einer *nodulären C-Zellhyperplasie* wurde gesprochen, wenn fokale gelagerte C-Zellen innerhalb eines Follikels vorkamen und die Zahl der C-Zellen mehr als 50 pro 100er Gesichtsfeld betrug. Das Ergebnis der Histologie wurde in Unkenntnis des Szintigraphiebefundes erhoben.

Bei malignem Ergebnis wurden die betroffenen Patienten auf das Vorhandensein einer MEN und damit weiteren endokrinen Neoplasien genetisch untersucht. Konnte man eine entsprechende Mutation im RET-Protoonkogen finden, wurde den Familienangehörigen der Patienten ein genetisches Screening angeboten, um ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostizieren zu können. Im Rahmen der Tumornachsorge wurde die basale Calcitoninkonzentration im Serum kontrolliert.

Tab. 2: Alle 55 Patienten mit pathologischem Pentagastrintest

Patient	Geschlecht	Alter	Basalwert	Stimulationswert
		Jahre	pg/ml	pg/ml
1	Männl.	75	393,0	2400,0
2	Weibl.	68	164,5	2000,0
3	Weibl.	37	10,7	207,5
4	Weibl.	55	6,3	145,9
5	Männl.	49	20,0	249,8
6	Männl.	62	15,3	115,2
7	Männl.	55	12,4	179,6
8	Männl.	44	15,0	161,2
9	Männl.	43	20,1	100,1
10	Männl.	63	13,0	125,3
11	Männl.	51	16,5	171,5
12	Männl.	70	24,4	305,8
13	Männl.	62	15,4	162,4
14	Männl.	49	15,9	149,6
15	Männl.	35	21,4	121,6
16	Männl.	67	26,3	184,2
17	Männl.	63	23,6	170,9
18	Männl.	67	17,0	136,0
19	Männl.	67	19,0	851,0
20	Männl.	59	28,0	152,3
21	Männl.	34	20,9	301,9
22	Weibl.	27	6,3	138,4
23	Männl.	67	39,3	237,9
24	Männl.	61	19,0	116,0
25	Männl.	36	20,4	171,6
26	Männl.	51	20,2	319,7
27	Weibl.	42	7,5	116,9
28	Männl.	55	21,6	146,9
29	Männl.	51	19,8	110,9
30	Männl.	55	34,9	158,5
31	Männl.	57	26,1	288,8
32	Männl.	77	22,1	203,8
33	Männl.	74	12,0	109,4
34	Männl.	67	31,6	108,7
35	Männl.	61	17,3	103,6
36	Männl.	62	11,8	100,9
37	Männl.	58	14,4	122,9
38	Weibl.	78	27,9	326,7
39	Männl.	65	26,4	165,5
40	Männl.	44	20,2	120,5
41	Männl.	75	39,5	318,4
42	Weibl.	76	45,1	155,2
43	Männl.	57	27,5	151,2
44	Männl.	73	24,9	263,5
45	Männl.	67	15,4	226,0
46	Männl.	70	18,5	149,5
47	Männl.	66	53,4	167,4
48	Männl.	59	51,4	102,9

Tab. 2: Alle 55 Patienten mit pathologischem Pentagastrintest (Fortsetzung)

Patient	Geschlecht	Alter	Basalwert	Stimulationswert
		Jahre	pg/ml	pg/ml
49	Männl.	61	18,3	238,8
50	Männl.	73	13,7	136,5
51	Männl.	63	15,8	114,0
52	Weibl.	74	33,7	142,0
53	Männl.	64	24,3	308,0
54	Männl.	69	16,4	213,7
55	Männl.	55	36,3	320,8

Kein Pentagastrintest wurde bei Frauen durchgeführt, bei denen eine Schwangerschaft bestand oder die sich in der Stillperiode befanden. Außerdem wurden Patienten vom Pentagastrintest ausgeschlossen, die jünger als 18 Jahre oder älter als 78 Jahre waren. Bei Patienten, die an einem medullären Schilddrüsenkarzinom bereits erkrankt waren, oder an einer bekannten Multiplen Endokrinen Neoplasie litten wurde ebenfalls kein Pentagastrintest durchgeführt. Patienten mit einer bekannten familiären Belastung durch das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom wurden ebenso ausgeschlossen. Auch Patienten bei denen ein anderes Malignom zuvor bekannt war, wurden nicht in die Studie einbezogen. Wurde bei ihnen im Verlauf ein Malignom diagnostiziert, wurde von der Schilddrüsenoperation abgeraten.

In der Patientengruppe mit physiologischer basaler Calcitoninkonzentration im Serum wurden keine weiteren Schritte unternommen.

4.2 Methodik

4.2.1 Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum

Zur Bestimmung der Calcitoninkonzentration werden heutzutage in der Regel two-site Assays zum Nachweis verwendet.

Sie beinhalten meist zwei monoklonale Antikörper, die eine hohe Spezifität für monomeres Calcitonin aufweisen (Grauer et al. 1997). Gegenüber herkömmlichen Radioimmunoassays (RIA) hat dies einerseits zu einer erheblichen Absenkung der unteren Nachweisgrenze geführt, d.h. es können bereits sehr niedrige Calcitoninkonzentrationen im Serum nachgewiesen werden (Grauer et al. 1997). Andererseits kam es dadurch auch zu einer deutlichen Absenkung der oberen Grenze des Normbereichs (Grauer et al. 1997). Insgesamt konnte so die Spezifität der Assays für monomeres Calcitonin deutlich verbessert werden (Grauer et al. 1997). Dies erklärt insgesamt niedrigere Messwerte (Grauer et al. 1997). Die Sensitivität konnte nicht gleichzeitig verbessert werden, denn bei Männern einer Normalbevölkerung liegen noch 50 % der Proben unterhalb der Nachweisgrenze, bei Frauen einer Normalbevölkerung sind es 80 % (Grauer et al. 1997). Zusammenfassend lässt sich aber trotzdem sagen, dass die neuen two-site Assays in der Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und Rezidivdiagnostik eine essentielle Rolle spielen (Grauer et al. 1997).

Das Testprinzip beruht auf der Chemilumineszenz eines Immunoassays. Das bedeutet: Es werden chemilumineszierende Acridinium-Ester als Marker in dem entsprechenden chemilumineszierenden Immunoassay kit verwendet (Hersteller: Nichols Institute Diagnostics, Catalog No. 60-4410). Acridinium-Ester geben Licht in Verbindung mit Wasserperoxidase und alkalischer Lösung ab.

Die Trigger 1 Lösung enthält Wasserstoffperoxidase in Säure gelöst, die Trigger 2 Lösung beinhaltet gelöste Natronlauge. Ein Luminometer injiziert automatisch Trigger 1 und 2 Lösung in das Assay-Röhrchen, welche den Acridinium-Ester oxidieren. Die oxidierten Produkte sind in einem geladenen Zustand. Die anschließende Wandlung in den Grundzustand resultiert in der Absonderung von Licht, welches 2 Sekunden lang quantifiziert wird und in relativen Lichtparametern des Luminometers gemessen wird.

Das Calcitonin Assay ist ein Immunoassay mit zwei Bindungsstellen, welches über Chemilumineszenz Licht abgibt. Es wurden zwei monoklonale Mausantikörper verwendet die menschlichem Calcitonin zugefügt werden. Einer der Mausantikörper (gegen Calcitonin 11-23 gerichtet) ist an Biotin gebunden, der andere monoklonale Mausantikörper (gegen Calcitonin 21-32 gerichtet) bindet an einen Acridinum-Ester um den Nachweis zu erbringen. Calcitonin wird also zwischen diesen Antikörpern gebunden, wie ein Sandwich.

Es handelt sich somit um ein nicht-kompetitives Assay, welches zwei verschiedene Antikörper benötigt, die das Antigen erkennen und sich dabei nicht gegenseitig in ihrer Bindung an das Antigen behindern. Beim Vergleich mit dem kompetitiven Format ist insbesondere die bei den meisten Anwendungen höhere Sensitivität von Vorteil. Es wird bei einem Sandwich-Assay zunächst einer der beiden Antikörper an einer festen Phase immobilisiert. Dieser wird als Primärantikörper oder auch als Fänger bezeichnet. Nach der Zugabe des Patientensерums als Probenlösung, bindet das darin enthaltene Calcitonin als Antigen an den Primärantikörper. Anschließend wird das Patientensерum entfernt und der als Sekundärantikörper oder Detektor bezeichnete zweite Antikörper in gelöster Form auf die feste Phase gegeben. Der Detektor bindet nun ebenfalls an das durch den Primärantikörper gebundene Calcitonin. Für den Nachweis und die Quantifizierung ist der Sekundärantikörper mit einer Licht abgebenden Essenz, der Chemilumineszenz, selbst markiert. Somit lässt er sich nachweisen. Die Bindung beider Antikörper an ein Antigen erfolgt nur in Anwesenheit von Calcitonin. Es wird nur dieser Antikörper-Antigen-Komplex quantifiziert. Schließlich werden die Komplexe zu einer Avidin-besetzten Platte hinzugefügt und aufgrund der hohen Affinität zwischen Biotin und Avidin binden sie an ihr:

Avidin – Biotin-Ak – Calcitonin – Acridinium-Ak

Ungebundene Antikörper werden anschließend durch Aspirieren und Waschen von der Platte mit den daran gebundenen Antikörper-Antigen-Komplexen gelöst. Die Platte wird in ein Luminometer gelegt welches Trigger 1 und 2 enthält. Diese lösen die chemilumineszierende Reaktion aus. Das absorbierte Licht wird im Luminometer letztendlich quantifiziert und als RLU (relative light units) gemessen. Die Anzahl der gebundenen Antikörper ist unmittelbar

proportional zu der Calcitoninkonzentration des Patientenserums. Eine Standardkurve wurde nach Sammeln der RLU versus die entsprechende Calcitoninkonzentration für jeden Wert in einer logarithmischen Skala erstellt. So kann in dieser RLU-Standardkurve die gemessene RLU direkt der jeweiligen Calcitoninkonzentration zugeordnet werden. Die Sensitivität des Assays liegt bei einem kalkulierten Wert von 0,7 pg/ml. Die Sensitivität des Tests ist definiert mit dem kleinsten Einzelwert, welche durch eine Konfidenz von 0 mit 95 % charakterisiert ist.

4.2.2 Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin

Vor Verabreichung des Pentagastrins (Hersteller: Cambridge Laboratories Limited) wurde dem Patienten nach Legen einer Venenverweilkanüle initial 5 ml Blut abgenommen, um die basale Calcitoninkonzentration im Serum zu bestimmen. Anschließend wurde Pentagastrin als Bolus in der Dosis von 0,5 µg/kg Körpergewicht injiziert. Es folgten Blutentnahmen von je 5 ml über die liegende Kanüle nach 2, 5 und 10 Minuten. In ihnen wurde jeweils die Calcitoninkonzentration nach Stimulation durch Pentagastrin im Serum bestimmt.

Das Prinzip der laborchemischen Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum entsprach der oben genannten Methode zur Bestimmung der basalen Calcitoninkonzentration im Serum. Es wurde das gleiche Sandwich-Assay verwendet.

Zur Pentagastrinlösung: in einer Ampulle à 2 ml sind 500 µg Pentagastrin enthalten. Trägerstoffe sind dabei NaCl, H₂O, Ammoniumchlorid, Ammoniumbicarbonat. Pentagastrin ist ein synthetisches Pentapeptid und ähnelt Gastrin. Es besteht aus einer endständigen Carboxylgruppe mit einem Tetrapeptid. Im menschlichen Körper verhält es sich so, wie das physiologisch vorkommende Hormon Gastrin. Vor allem im Magen stimuliert es die Sekretion der Magensäure, des Pepsins und des intrinsic factors (Becker et al. 1979). Ferner stimuliert es die Pankreasenzymsekretion und hemmt die Reabsorption von Wasser und Elektrolyte im Ileum (Becker et al. 1979).

Es kontrahiert die glatte Muskulatur, vor allem den unteren Ösophagus sphinkter und den Magen und relaxiert den Sphinkter Oddi bei Erhöhung des Blutflusses in der Magenmucosa. Die Halbwertszeit für Pentagastrin im Blutkreislauf

beträgt weniger als 10 min. Es wird unter anderem in der Leber metabolisiert, aber vor allem über die Nieren ausgeschieden.

4.2.3 Die CCK-2-Rezeptorszintigraphie

Zur Gastrin-Rezeptorszintigraphie wurde als Radiopharmakon 10 µg DTPA⁰-D-Glu¹-Minigastrin verwandt, welches am Tyrosinrest sulfatiert ist und mit 185 MBq ¹¹¹Indium markiert wurde. Ganzkörperszintigramme der Patienten wurden nach 4 und 24 Stunden p.i. angefertigt. Zusätzlich erfolgten nach 4 und 24 Stunden Detailaufnahmen der Schilddrüse in SPECT-Technik.

4.2.4 Die histologische Aufarbeitung

Oft sind Calcitonin produzierende C-Zellen nur unter Zuhilfenahme immunhistochemischer Verfahren mit Antikörpern gegen Calcitonin, Carcinoembryonales Antigen (CEA) oder Chromogranin A darstellbar (Hinze et al. 2001).

Die Operationspräparate wurden zur abschließenden Diagnostik histologisch aufgearbeitet. Dabei wurde das Präparat zunächst mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und mikroskopisch auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie untersucht. In einem zweiten Schritt wurde aufgrund der speziellen Fragestellung das Präparat immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Calcitonin gefärbt. Hiermit ließen sich die C-Zellen anfärben. So konnte die Art der C-Zell Hyperplasie und das Stadium der Zellatypie semiquantitativ erfasst werden (Hinze et al. 2001, Kaserer et al. 2002).

5 Ergebnisse

Die basale Calcitoninkonzentration im Serum wurde bei 4858 Patienten bestimmt. Bei 300 Patienten (6,2 %) lag die basale Calcitoninkonzentration im Serum über dem Referenzbereich von 4,6 (bei Frauen) bzw. 11,5 pg/ml (bei Männern).

259 Patienten (86,3 %) aus der Patientengruppe mit pathologisch erhöhter basaler Calcitoninkonzentration im Serum ließen einen Pentagastrintest durchführen, der bei 55 (21,2 %) Patienten pathologisch ausfiel (siehe Tabelle 3 Seite 60 bis 62).

5.1 Ergebnis der Pathologie

Aus der Patientengruppe mit pathologischem Pentagastrintest wurde acht Patienten von einer Operation abgeraten. Der Grund hierfür lag bei zwei Patienten darin, dass bei einem grenzwertigen Befund zu einer Verlaufskontrolle des Pentagastrintests geraten wurde, bei einem Patienten war das Operationsrisiko zu hoch und fünf Patienten galten im Verlauf als inoperabel, da bei ihnen zum Beispiel ein Pankreas oder Mamma Karzinom, bzw. eine schwere psychische Erkrankung diagnostiziert wurde.

Den anderen 46 Patienten aus der Gruppe mit pathologischem Pentagastrintest wurde zur Operation geraten. Von ihnen ließen sich 32 Patienten operieren und das Operationsmaterial wurde histologisch aufgearbeitet. Die 14 anderen Patienten lehnten eine Operation ab. Einer von den 32 operierten Patienten ließ sich auswärts operieren. Das Ergebnis der Histologie liegt zwar vor, sie wurde aber in einem auswärtigen Institut für Pathologie erhoben, also nicht im Referenzlabor.

In der Patientengruppe, die thyreoidektomiert wurde ließ sich bei zwei Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom histologisch bestätigen. Dreizehn Patienten in dieser Gruppe hatten eine neoplastische C-Zell Hyperplasie, die Vorstufe des hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms. Bei 17 Patienten ergab die Operations-Histologie keinen Anhalt für Malignität. Von ihnen hatten zwölf Patienten eine diffuse, noduläre oder physiologische C-Zell Hyperplasie und bei fünf Patienten fand sich histologisch unauffälliges Schilddrüsengewebe.

5.2 Ergebnis der Szintigraphie

34 Patienten stimmten im Rahmen der präoperativen Diagnostik der Durchführung einer ¹¹¹Indium-Gastrin-Szintigraphie zu. Aus dieser Patientengruppe wurden schließlich 25 Patienten thyreoidektomiert.

Von den beiden am medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten reicherte ein Patient, bei dem das medulläre Schilddrüsenkarzinom 0,8 cm betrug ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an, der andere Patient, bei dem das medulläre Schilddrüsenkarzinom 1 cm betrug, reicherte kein ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an.

In der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie reicherten vier Patienten ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an, sechs Patienten zeigten in der Szintigraphie keine ¹¹¹Indium-Gastrin Anreicherung. Unter den Patienten mit physiologischer nodulärer oder diffuser C-Zell Hyperplasie reicherten fünf Patienten ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an, vier Patienten reicherten kein ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an. In der Patientengruppe ohne Hinweis auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine neoplastische oder physiologische C-Zell Hyperplasie reicherte ein Patient ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse an und drei Patienten zeigten keine ¹¹¹Indium-Gastrin Anreicherung in der Schilddrüse.

Tab. 3: Alle 55 Patienten mit pathologischem Pentagastrintest und den Ergebnissen der Sonographie, Gastrinszintigraphie, Pathologie

Patient	männl./weibl.	Basalwert [pg/ml]	Stimulationswert [pg/ml]	Sonographie	Gastrinszintigraphie	Pathologie	Bemerkung
1	männl.	393,0	2400	vergrößert, Knoten bds.	Keine Anreicherung	MTC	
2	weibl.	164,5	2000	vergrößert, Knoten bds.	Fokale Anreicherung	MTC	
3	weibl.	10,7	207,5	vergrößert, Knoten bds.	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
4	weibl.	6,3	145,9	vergrößert, Knoten bds., caudal re.	Diffuse Anreicherung	Neopl. CCH	
5	männl.	20,0	249,8	vergrößert, Knoten re. und Isthmus		Neopl. CCH	
6	männl.	15,3	115,2	vergrößert, Knoten v.a. re.	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
7	männl.	12,4	179,6	vergrößert, Knoten re.	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
8	männl.	15,0	161,2	vergrößert, Knoten re.		Neopl. CCH	
9	männl.	20,1	100,1	normalgroß, Knoten li. und re. caudal		Neopl. CCH	
10	männl.	13,0	125,3	vergrößert, Knoten bds.	Diffuse Anreicherung	Neopl. CCH	
11	männl.	16,5	171,5	vergrößert, Knoten re.	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
12	männl.	24,4	305,8	vergrößert, Knoten bds. v.a. re.	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
13	männl.	15,4	162,4	vergrößert, Knoten bds.	Fokale Anreicherung	Neopl. CCH	
14	männl.	15,9	149,6	normalgroß	Keine Anreicherung	Neopl. CCH	
15	männl.	21,4	121,6	vergrößert, Knoten li. caudal	Fokale Anreicherung	Neopl. CCH	
16	männl.	26,3	184,2	vergrößert, Knoten bds.	Fokale Anreicherung	Nod. CCH	
17	männl.	23,6	170,9	vergrößert, Knoten bds.	Fokale Anreicherung	Nod. CCH	
18	männl.	17,0	136,0	vergrößert, Knoten bds.	Keine Anreicherung	Nod. CCH	
19	männl.	19,0	851,0	vergrößert, Knoten bds.	Fokale Anreicherung	Nod. CCH	
20	männl.	28,0	152,3	vergrößert, Knoten bds.		Nod. CCH	
21	männl.	20,9	301,9	vergrößert	Diffuse Anreicherung	Diff. CCH	
22	weibl.	6,3	138,4	normalgroß		Diff. CCH	

Tab. 3: Alle 55 Patienten mit pathologischem Pentagastrintest und den Ergebnissen der Sonographie, Gastrinszintigraphie, Pathologie (Fortsetzung)

Patient	männl./weibl.	Basalwert [pg/ml]	Stimulationswert [pg/ml]	Sonographie	Gastrinszintigraphie	Pathologie	Bemerkung
23	männl.	39,3	237,9	normalgroß	Keine Anreicherung	Diff. CCH	
24	männl.	19,0	116,0	vergrößert	Keine Anreicherung	Diff. CCH	
25	männl.	20,4	171,6	vergrößert		Diff. CCH	auswärtiger Pathologie-Befund
26	männl.	20,2	319,7	vergrößert	Fokale Anreicherung	Diff. CCH	
27	weibl.	7,5	116,9	normalgroß	Keine Anreicherung	Diff. CCH	
28	männl.	21,6	146,9	vergrößert, Knoten Isthmus	Fokale Anreicherung	o.p.B.	
29	männl.	19,8	110,9	vergrößert	Keine Anreicherung	o.p.B.	
30	männl.	34,9	158,5	vergrößert, Knoten bds.	Keine Anreicherung	o.p.B.	
31	männl.	26,1	288,8	vergrößert	Keine Anreicherung	o.p.B.	
32	männl.	22,1	203,8	vergrößert, Knoten re.		o.p.B.	
33	männl.	12,0	109,4	vergrößert		Keine OP	Disseminierte Autonomie, Radiojod-Therapie
34	männl.	31,6	108,7	vergrößert, Knoten li.		Keine OP	Patient nicht weiter untersucht, psychisch erkrankt
35	männl.	17,3	103,6	vergrößert		Keine OP	Kontrolle des Pentagastrin-Tests 58,5 pg/ml
36	männl.	11,8	100,9	normalgroß, Knoten li.	Keine Anreicherung	Keine OP	Kontrolle des Pentagastrin-Tests 66,3 pg/ml
37	männl.	14,4	122,9	normalgroß, Knoten re.	Keine Anreicherung	Keine OP	Rat zu OP, Pat. lehnt OP ab
38	weibl.	27,9	326,7	vergrößert, Knoten li.		Keine OP	ossär metastasiertes Mamma-Carcinom
39	männl.	26,4	165,5	vergrößert, Knoten li.		Keine OP	Pankreas Carcinom
40	männl.	20,2	120,5	vergrößert, Knoten li.	Fokale Anreicherung re. caudal	Keine OP	Patient nicht weiter untersucht, psychisch erkrankt
41	männl.	39,5	318,4	vergrößert, Knoten bds.		Keine OP	Von OP abgeraten wegen erhöhtem OP-Risiko
42	weibl.	45,1	155,2	normalgroß, Knoten bds.	Fokale Anreicherung, li. caudal	Keine OP	Pat. zur Schilddrüsen-Sprechstunde nicht erschienen
43	männl.	27,5	151,2	vergrößert, Knoten li.	Keine Anreicherung	Keine OP	Pat. zur Schilddrüsen-Sprechstunde nicht erschienen
44	männl.	24,9	263,5	vergrößert		Keine OP	Pat. zur Schilddrüsen-Sprechstunde nicht erschienen
45	männl.	15,4	226,0	vergrößert		Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab
46	männl.	18,5	149,5	vergrößert		Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab
47	männl.	53,4	167,4	vergrößert, Knoten bds.		Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab
48	männl.	51,4	102,9	vergrößert	Keine Anreicherung	Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab
49	männl.	18,3	238,8	vergrößert		Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab

Tab. 3: Alle 55 Patienten mit pathologischem Pentagastrintest und den Ergebnissen der Sonographie, Gastrinzintigraphie, Pathologie (Fortsetzung)

Patient	männl./weibl.	Basalwert [pg/ml]	Stimulationswert [pg/ml]	Sonographie	Gastrinzintigraphie	Pathologie	Bemerkung
50	männl.	13,7	136,5	vergrößert, Knoten bds.	Diffuse Anreicherung	Keine OP	Rat zur OP, Pat. lehnt OP ab
51	männl.	15,8	114,0	vergrößert, Knoten bds.		Keine OP	Rat zu OP, Pat. nicht erschienen
52	weibl.	33,7	142,0	normalgroß, Knoten li.	Keine Anreicherung	Keine OP	Rat zu OP, Pat. nicht erschienen
53	männl.	24,3	308,0	vergrößert		Keine OP	Rat zu OP, Pat. nicht erschienen
54	männl.	16,4	213,7	vergrößert	Diffuse Anreicherung	Keine OP	Rat zu OP, Pat. nicht erschienen
55	männl.	36,3	320,8	vergrößert		Keine OP	Rat zur OP, Pat. nicht erschienen

5.3 Übersicht der Calcitoninkonzentrationen im Serum bei verschiedenen histologischen Befunden und ihre Signifikanz

Die basale und nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum, lag bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom deutlich über der Konzentration, die in der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie, nodulärer oder diffuser C-Zell Hyperplasie und ohne Hinweis auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie gemessen worden ist (siehe Abbildung 2, Seite 63).

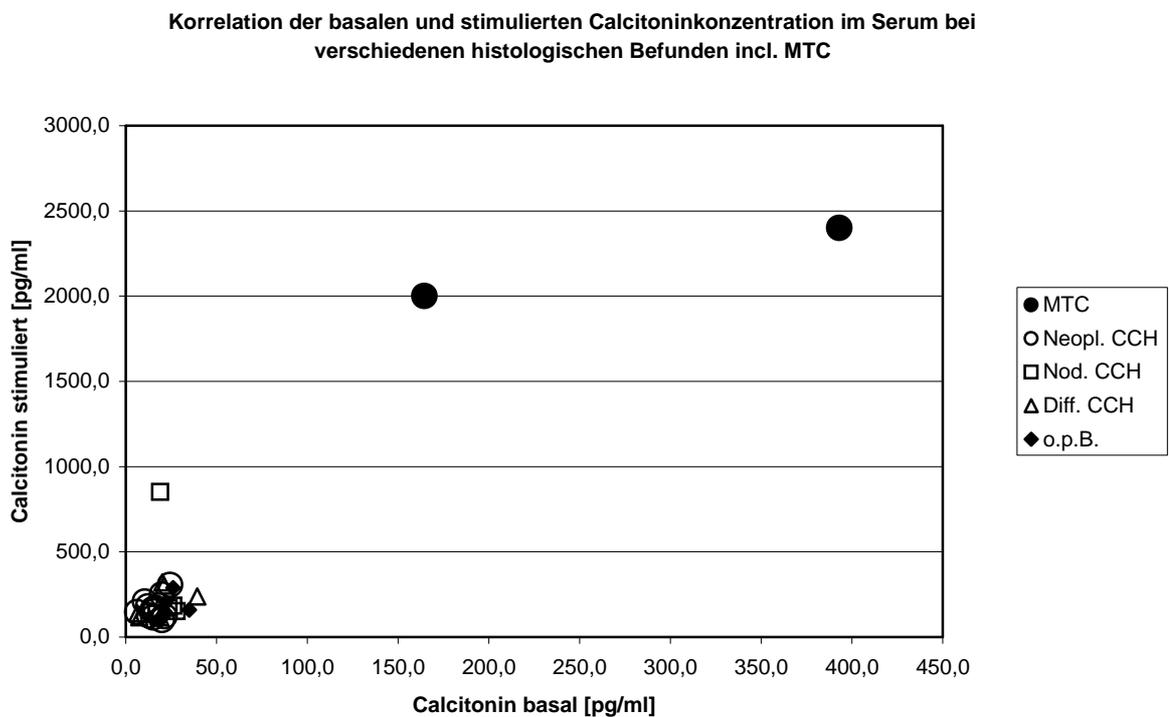


Abb. 2: Verteilung Calcitonin basal und nach Stimulation im Serum entsprechend ihrer histologischen Befunde inklusive den Ergebnissen für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in [pg/ml]

Zur übersichtlicheren Darstellung der Calcitoninkonzentration im Serum in Korrelation zum histologischen Befund wurde in Abbildung 3, Seite 65 die Calcitoninkonzentration der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom nicht eingezeichnet:

Die basale und nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum lag in der Patientengruppe mit neoplastischer (Neopl. CCH), nodulärer (Nod. CCH) und diffuser C-Zell Hyperplasie (Diff. CCH) genauso hoch, wie in der Patientengruppe, die in ihrem Schilddrüsengewebe kein Hinweis für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie (o.p.B.) hatte. In der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie (Neopl. CCH) lag die basale Calcitoninkonzentration im Serum sogar eher unter der Konzentration, die in der Patientengruppe gemessen wurde, die keinen Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (o.p.B.) hatte. Anhand der Calcitoninkonzentration basal und nach Stimulation mit Pentagastrin ließ sich der histologische Befund nicht vorhersagen.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Calcitoninkonzentration des basalen Calcitonins lag bei allen Patientengruppen zwischen 6,3 pg/ml und 39,3 pg/ml:

- *Patienten mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie:* zwischen 6,3 pg/ml und 24,4 pg/ml (n=13)
- *Patienten mit nodulärer C-Zell Hyperplasie:* zwischen 17,0 pg/ml und 28,0 pg/ml (n=5)
- *Patienten mit diffuser C-Zell Hyperplasie:* zwischen 6,3 pg/ml und 39,3 pg/ml (n=6)
- *Patienten ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom:* zwischen 19,8 pg/ml und 34,9 pg/ml (n=5)

Die Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin lag in allen Patientengruppen zwischen 100,1 pg/ml und 319,7 pg/ml:

- *Patienten mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie:* zwischen 100,1 pg/ml und 305,8 pg/ml (n=13)
- *Patienten mit nodulärer C-Zell Hyperplasie:* zwischen 136,0 pg/ml und 851,0 pg/ml (n=5)

- *Patienten mit diffuser C-Zell Hyperplasie:* zwischen 116,0 pg/ml und 319,7 pg/ml (n=6)
- *Patienten ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom:* zwischen 110,9 pg/ml und 288,8 pg/ml (n=5)

Einmalig wurde in der Patientengruppe mit nodulärer C-Zell Hyperplasie (Nod. CCH) nach Stimulation mit Pentagastrin eine sehr hohe stimulierte Calcitoninkonzentration von 851,0 pg/ml gemessen.

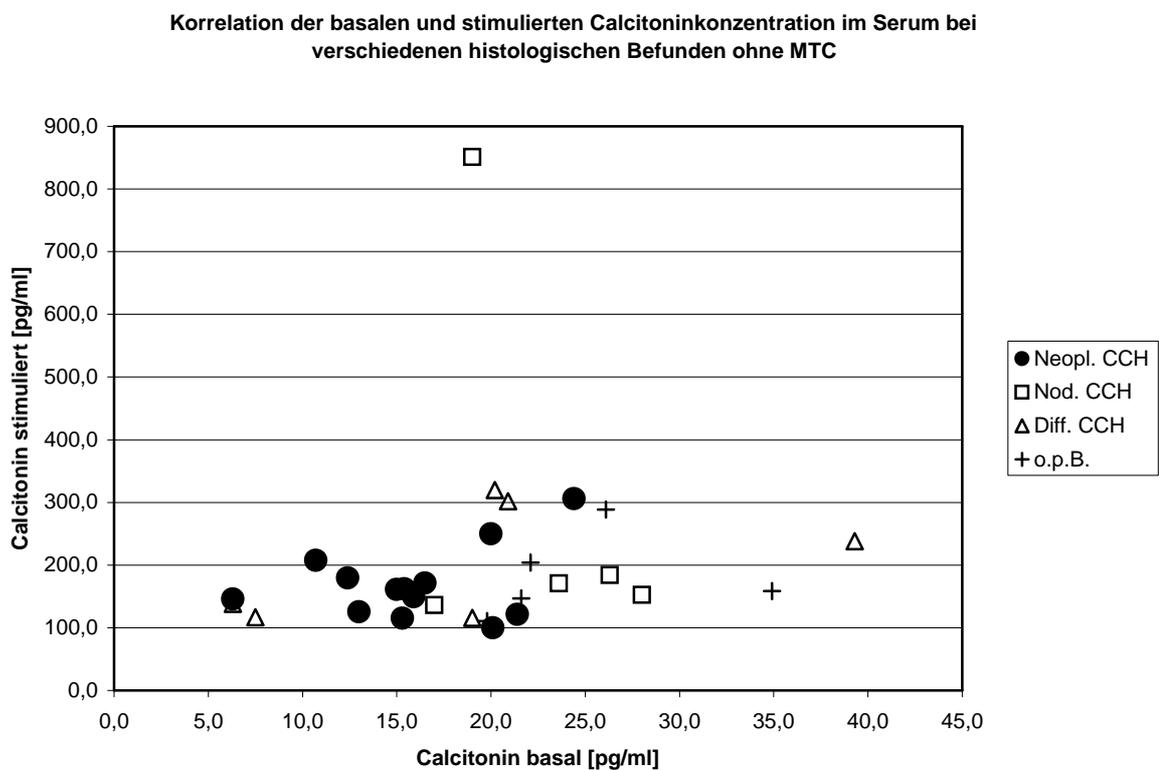


Abb. 3: Darstellung der Korrelation Calcitonin basal und nach Stimulation im Serum bei verschiedenen histologischen Befunden ohne die Werte beim medullären Schilddrüsenkarzinom in [pg/ml]

5.3.1 Signifikanz medulläres Schilddrüsenkarzinom vs. Neopl. CCH, Nod. und Diff. CCH, o.p.B

Die Höhe des *basalen Calcitoninwertes* im Serum für das medulläre Schilddrüsenkarzinom unterscheidet sich signifikant zur neoplastischen (Neopl. CCH) und physiologischen C-Zell Hyperplasie (Nod. und Diff. CCH) und zum unauffälligen Schilddrüsengewebe (o.p.B) [p 0,13].

Der *Calcitoninwert nach Stimulation mit Pentagastrin* ist für das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zur neoplastischen, physiologischen C-Zell Hyperplasie und zum unauffälligen Schilddrüsengewebe nicht signifikant unterschiedlich [p 0,03].

- Neopl. CCH vs. Nod. und Diff. CCH, o.p.B.

Im Vergleich der neoplastischen C-Zell Hyperplasie zur physiologischen C-Zell Hyperplasie und zum unauffälligen Schilddrüsengewebe ist die Bestimmung des *basalen Calcitoninwertes* nicht signifikant unterschiedlich [p 0,01]. Die Bestimmung des *Calcitoninwertes nach Stimulation mit Pentagastrin* ist jedoch signifikant unterschiedlich [p 0,12].

- Neopl. CCH und Nod. und Diff. CCH vs. o.p.B.

Die neoplastische und physiologische C-Zell Hyperplasie zeigt für den *basalen Calcitoninwert* im Serum im Vergleich zum unauffälligen Schilddrüsengewebe mit p von 0,03 keinen signifikanten Unterschied der Werte, die Bestimmung der *stimulierten Calcitoninwerte nach Pentagastringabe* sind hingegen wieder signifikant unterschiedlich [p 0,30].

5.4 Die Höhe der Calcitoninkonzentration absolut im Vergleich zum histologischen Befund -ohne das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Im Folgenden wird die ermittelte Calcitoninkonzentration basal und nach Stimulation mit Pentagastrin im Vergleich zu den einzelnen histologischen Ergebnissen dargestellt:

neoplastische C-Zell Hyperplasie (neopl. CCH), physiologische C-Zell Hyperplasie (CCH) unterteilt in noduläre C-Zell Hyperplasie (nodul. CCH) und diffuse C-Zell Hyperplasie (diff. CCH), ohne Anhalt für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (o.p.B.).

Nebenbemerkung:

Bei den zwei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom lag die basal und unter Stimulation bestimmte Calcitoninkonzentration mit 164,5 pg/ml und 393,0 pg/ml bzw. 2000,0 pg/ml und 2400 pg/ml so hoch, dass sie in Abbildung 4, Seite 69 und Abbildung 5, Seite 71 aus Normierungsgründen nicht berücksichtigt sind.

Die mittlere basale Calcitoninkonzentration im Serum betrug bei

- *Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom: 278,8 pg/ml (n=2)*
- *Patienten mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie: 15,9 pg/ml ± 4,6 pg/ml (n=13)*
- *Patienten mit nodulärer C-Zell Hyperplasie: 22,8 pg/ml ± 4,2 pg/ml (n=5)*
- *Patienten mit diffuser C-Zell Hyperplasie: 18,9 pg/ml ± 10,9 pg/ml (n=6)*
- *Patienten ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom: 24,9 pg/ml ± 5,4 pg/ml. (n=5)*

In den Patientengruppen mit neoplastischer, nodulärer und diffuser C-Zell Hyperplasie lag die basale Calcitoninkonzentration im Serum zwischen $15,9 \pm 4,6$ pg/ml und $22,8 \pm 4,2$ pg/ml. Bei allen Patienten mit einer C-Zell Hyperplasie, lag die Calcitoninkonzentration in der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie somit mit $15,9 \pm 4,6$ pg/ml am niedrigsten. Auch im Vergleich zur Patientengruppe ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom lag der Mittelwert der Calcitoninkonzentration in der Gruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie deutlich niedriger. Im Gesamtvergleich, die Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ausgeschlossen, wurde in der Patientengruppe ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie die höchste Calcitoninkonzentration gemessen (siehe Abbildung 4, Seite 69 und Tabelle 4, Seite 69).

Basale Calcitoninkonzentration im Serum vs. OP-Histologie ohne MTC

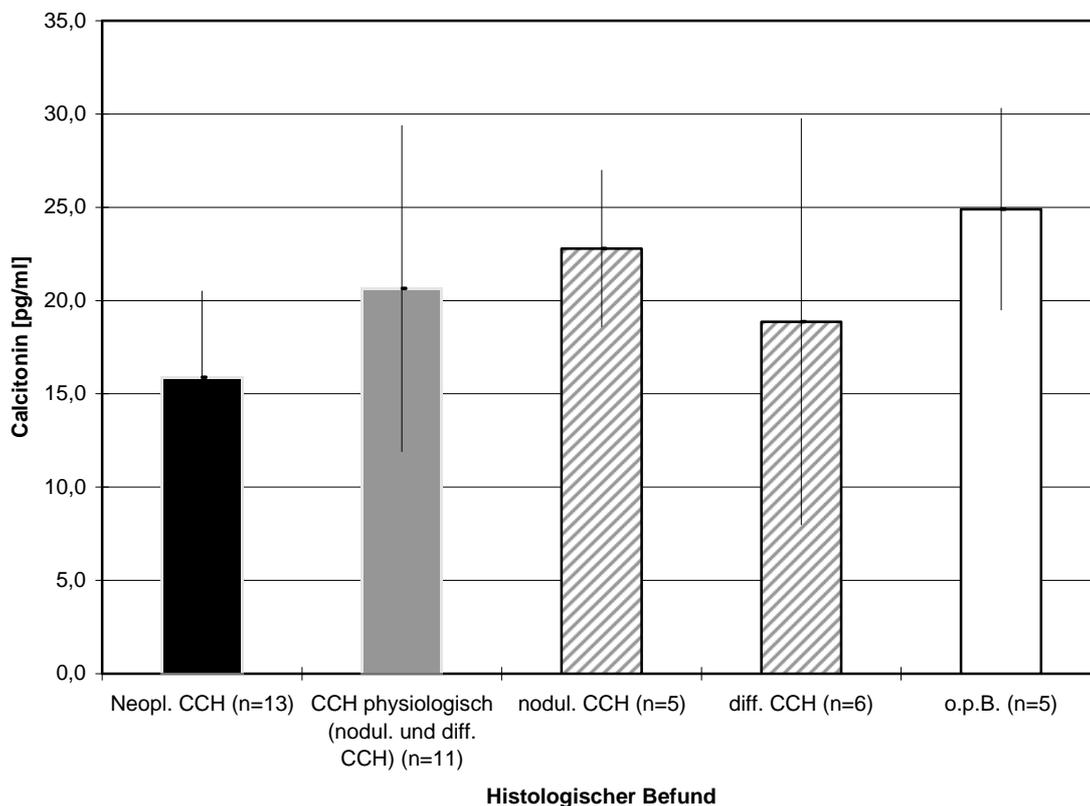


Abb. 4: Die basale Calcitoninkonzentration im Serum im Vergleich zur Operations-Histologie ohne das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Histologischer Befund	Patienten [n]	MW ± sd	Median	Minimum	Maximum
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	2	278,8 ¹	278,8	164,5	393
Neoplastische C-Zell Hyperplasie	13	15,9 ± 4,6	15,4	6,3	24,4
Physiologische C-Zell Hyperplasie	11	20,6 ± 8,7	20,2	6,3	39,3
Noduläre C-Zell Hyperplasie	5	22,8 ± 4,2	23,6	17	28
Diffuse C-Zell Hyperplasie	6	18,9 ± 10,9	19,6	6,3	39,3
Kein Anhalt für ein MTC oder CCH	5	24,9 ± 5,4	22,1	19,8	34,9

¹ für zwei Patienten ist keine Standardabweichung berechenbar

Tab. 4: Calcitoninkonzentration basal bei unterschiedlichen Operations-Histologiebefunden [pg/ml]

Die mittlere Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin im Serum betrug bei

- *Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom: 2200,0 pg/ml (n=2)*
- *Patienten mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie: 168,9 pg/ml \pm 9,1 pg/ml (n=13)*
- *Patienten mit nodulärer C-Zell Hyperplasie: 298,9 pg/ml \pm 276,5 pg/ml (n=5)*
- *Patienten mit diffuser C-Zell Hyperplasie: 205,1 pg/ml \pm 85,4 pg/ml (n=6)*
- *Patienten ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom: 181,8 pg/ml \pm 61,2 pg/ml (n=5).*

In den Patientengruppen mit neoplastischer, nodulärer und diffuser C-Zell Hyperplasie lag die Calcitoninkonzentration unter Stimulation mit Pentagastrin im Serum zwischen 168,9 pg/ml \pm 9,1 pg/ml und 298,9 pg/ml \pm 276,5 pg/ml. Die niedrigste Calcitoninkonzentration wurde wieder in der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie gemessen: 168,9 \pm 9,1 pg/ml (siehe Abbildung 5, Seite 71 und Tabelle 5, Seite 71). Am höchsten lag die Calcitoninkonzentration in der Patientengruppe mit nodulärer C-Zell Hyperplasie mit 298,9 pg/ml \pm 276,5 pg/ml. Die hohe Standardabweichung ist Folge einer sehr hohen Calcitoninkonzentration von 851,0 pg/ml bei einem Patienten. Wird bei der Berechnung des Mittelwertes dieser Wert herausgenommen, wäre die ermittelte Calcitoninkonzentration der Patientengruppe mit nodulärer C-Zell Hyperplasie mit 160,8 pg/ml die am niedrigsten gemessenen. Die höchste Calcitoninkonzentration wäre dann in der Patientengruppe mit diffuser C-Zell Hyperplasie bestimmt worden.

Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation vs. OP-Histologie ohne MTC

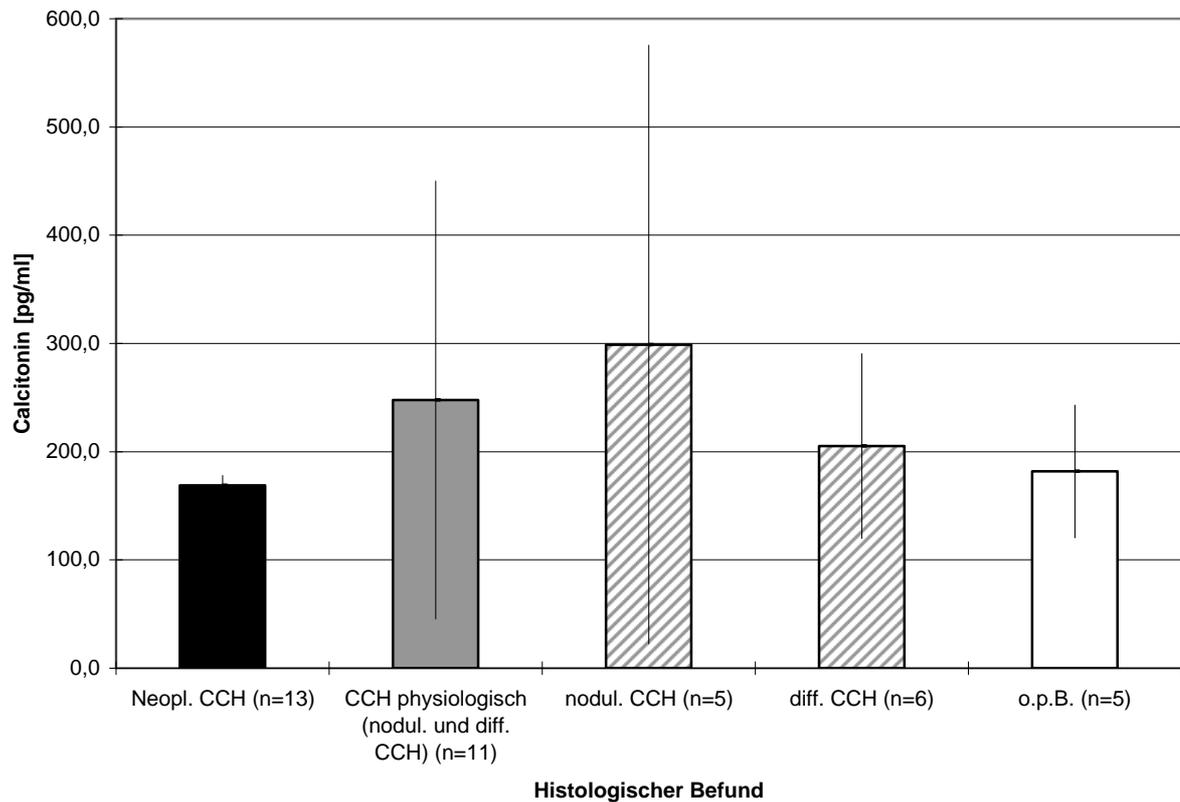


Abb. 5: Die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin im Vergleich zur Operations-Histologie ohne das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Histologischer Befund	Patienten [n]	MW ± sd	Median	Minimum	Maximum
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	2	2200 ¹	2200	2000	2400
Neoplastische C-Zell Hyperplasie	13	168,9 ± 9,1	161,2	100,1	305,8
Physiologische C-Zell Hyperplasie	11	247,7 ± 202,3	170,9	116	851
Noduläre C-Zell Hyperplasie	5	298,9 ± 276,5	170,9	136	851
Diffuse C-Zell Hyperplasie	6	205,1 ± 85,4	188,2	116	319,7
Kein Anhalt für ein MTC oder CCH	5	181,8 ± 61,2	158,5	110,9	288,8

¹ für zwei Patienten ist keine Standardabweichung berechenbar

Tab. 5: Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin bei unterschiedlichen Operations-Histologiebefunden [pg/ml]

5.5 ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse im Vergleich zur Calcitoninkonzentration im Serum und zum histologischen Befund – ohne das medulläre Schilddrüsenkarzinom

- im Vergleich zur Calcitoninkonzentration im Serum

In der ¹¹¹Indium-Gastrin-Szintigraphie, die bei 34 Patienten mit pathologischem Pentagastrin Stimulationstest durchgeführt wurde, gab es drei Befundtypen: keine, fokale oder diffuse Anreicherung von ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse.

Abbildung 6, Seite 74 vergleicht das Anreicherungsmuster in der Szintigraphie mit der Calcitoninkonzentration im Serum basal und nach Stimulation mit Pentagastrin.

Nebenbemerkung:

Die Ergebnisse der beiden Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom wurden in der Abbildung 6 jedoch aus Normierungsgründen nicht berücksichtigt. Bei dem Patienten, der ¹¹¹Indium-Gastrin fokal in der Schilddrüse anreicherte, lag die basale Calcitoninkonzentration bei 164,5 pg/ml, die nach Stimulation mit Pentagastrin bei 2000,0 pg/ml. Bei dem anderen vom medullären Schilddrüsenkarzinom betroffenen Patienten ohne ¹¹¹Indium-Gastrin Anreicherung in der Schilddrüse betrug die basale Calcitonin-konzentration 393,0 pg/ml, die nach Stimulation mit Pentagastrin 2400,0 pg/ml.

Die mittlere basale Calcitoninkonzentration im Serum lag bei

- *Patienten ohne Anreicherung* bei 20,5 pg/ml ± 8,0 pg/ml (n=18)
- *Patienten mit fokaler Anreicherung* bei 23,8 pg/ml ± 6,5 pg/ml (n=9)
- *Patienten mit diffuser Anreicherung* bei 18,5 pg/ml ± 10,1 pg/ml (n=5).

Die höchste Calcitoninkonzentration wurde in der Patientengruppe mit fokaler ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse gemessen. Die niedrigste Calcitoninkonzentration wurde in der Patientengruppe mit diffuser ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse bestimmt. Die Calcitoninkonzentration in der Patientengruppe ohne ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse lag genau dazwischen (siehe Abbildung 6, Seite 74).

Die Calcitoninkonzentration unter Stimulation mit Pentagastrin im Serum betrug bei

- *Patienten ohne Anreicherung* 197,5 pg/ml \pm 73,9 pg/ml (n=18)
- *Patienten mit fokaler Anreicherung* 269,6 pg/ml \pm 216,6 pg/ml (n=9)
- *Patienten mit diffuser Anreicherung* 201,6 pg/ml \pm 90,4 pg/ml (n=5).

Die höchste Calcitoninkonzentration unter Stimulation mit Pentagastrin im Serum wurde in der Patientengruppe mit fokaler ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse bestimmt. Auch hier ergibt sich die hohe Standardabweichung daraus, dass bei einem Patienten eine hohe Calcitoninkonzentration von 851,0 pg/ml gemessen wurde. Die niedrigste Calcitoninkonzentration unter Stimulation wurde in der Patientengruppe ohne ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse bestimmt. Die Calcitoninkonzentration der Patientengruppe mit diffuser ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse lag dazwischen (siehe Abbildung 6, Seite 74).

Wird die hohe Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin von 851,0 pg/ml aus der Berechnung des Mittelwertes herausgelassen, ergäbe sich ein Mittelwert für die Calcitoninkonzentration in der Patientengruppe mit fokaler ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung von 196,9 pg/ml und sie wäre die niedrigste mittlere Calcitoninkonzentration im Serum unter Stimulation.

Calcitoninkonzentration im Serum vs. Szintigraphischer Befund ohne die Ergebnisse für das medulläre Schilddrüsenkarzinom

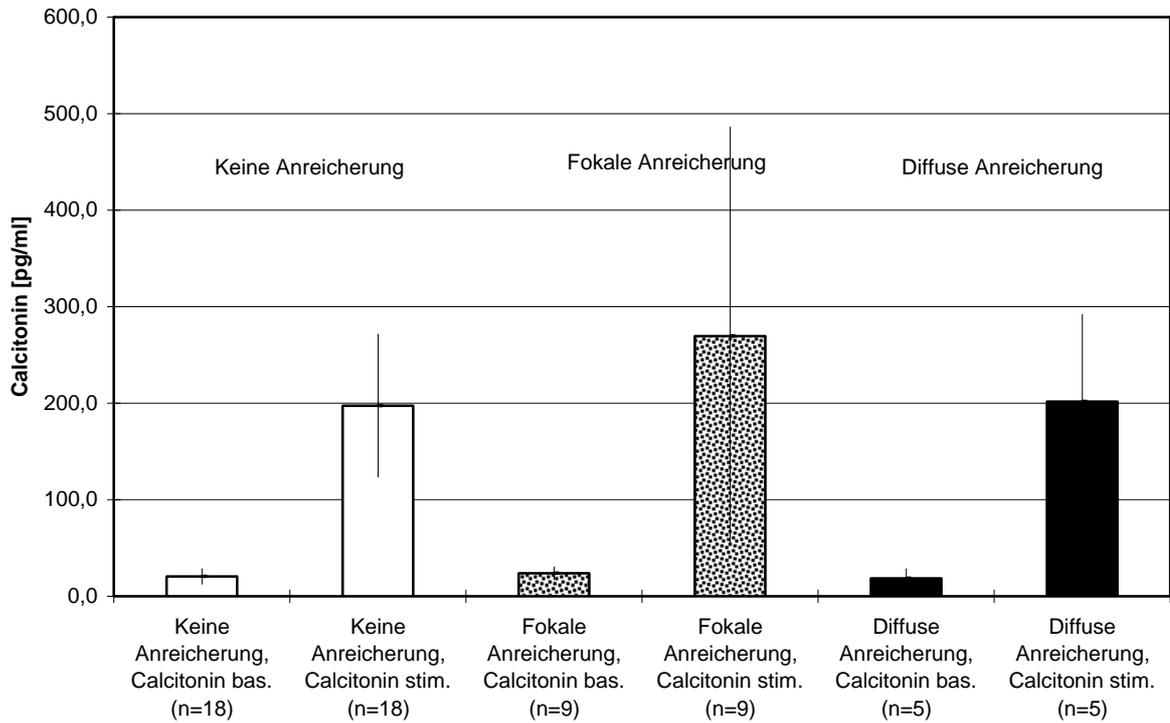


Abb. 6: Die Calcitoninkonzentration basal und nach Stimulation mit Pentagastrin im Serum [pg/ml] im Vergleich zum szintigraphischen Befund ohne die Ergebnisse für das medulläre Schilddrüsenkarzinom

- im Vergleich zum histologischen Befund

Von den 34 Patienten, die präoperativ eine ¹¹¹Indium-Gastrin-Szintigraphie durchführen ließen, wurden 25 Patienten thyreoidektomiert. So konnte dieser Untersuchungsgruppe dem Anreicherungsmuster von ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse der entsprechende histologische Befund gegenübergestellt werden. Auch hier wurde zwischen drei Befundtypen unterschieden: Keine Anreicherung, fokale oder diffuse Anreicherung (siehe Tabelle 6, Seite 75).

Histologischer Befund	Keine Anreicherung	Anreicherung		
		gesamt	Fokal	Diffus
Medulläres Schilddrüsen-Karzinom (MTC)	1	1	1	0
Neoplastische C-Zell Hyperplasie	6	4	2	2
Physiologische C-Zell Hyperplasie	4	5	4	1
Noduläre C-Zell Hyperplasie	1	3	3	0
Diffuse C-Zell Hyperplasie	3	2	1	1
Kein Anhalt für MTC oder CCH	3	1	1	0

Tab. 6: Muster der ¹¹¹Indium-Gastrin-Anreicherung in der Schilddrüse im Vergleich zum histologischen Befund

Das Anreicherungsmuster von ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse fiel wie folgt dargestellt aus (siehe Tabelle 6, Seite 75):

- *Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom:*
 der eine Patient reicherte kein ¹¹¹Indium-Gastrin an,
 der andere Patient reicherte ¹¹¹Indium-Gastrin fokal an.
 Nebenbemerkung: Bei dem Patienten, der ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse anreicherte war das Karzinom 0,8 cm groß. Bei dem Patienten ohne ¹¹¹Indium-Gastrin Anreicherung in der Schilddrüse maß das medulläre Schilddrüsenkarzinom 1,0 cm.
- *Patienten mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie:*
 bei sechs Patienten reicherte kein ¹¹¹Indium-Gastrin an,
 von den vier Patienten, die ¹¹¹Indium-Gastrin anreicherten, reicherte es sich bei zwei Patienten fokal an, bei den beiden anderen Patienten diffus.

- *Patienten mit nodulärer C-Zell Hyperplasie:*
ein Patient reicherte kein $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin an,
die drei anderen Patienten hatten eine fokale Anreicherung von $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin
- *Patienten mit diffuser C-Zell Hyperplasie:*
drei Patienten reicherten kein $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin an,
von den zwei Patienten, die $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin anreicherten, reicherte es sich bei einem fokal an, bei dem anderen diffus an
- *Patienten ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom:*
drei Patienten reicherten kein $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin an,
nur ein Patient zeigte eine fokale Anreicherung von $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin

5.6 Vergleich der Lokalisation der Befunde in der Szintigraphie und der Sonographie im Vergleich zum histologischen Befund

Bei der Untersuchung ob der sonographische und/oder der szintigraphische Befund mit dem histologischen Befund in der Lokalisation tatsächlich übereinstimmt, konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

	Histologischer Befund	
	Übereinstimmung ¹	Keine Übereinstimmung
Sonographie	9	20
Szintigraphie	8	16
Sonographie und Szintigraphie	2	20

¹ bei histologisch MTC oder CCH: sonographisch Knoten und/oder szintigraphisch fokale Anreicherung
bei histologisch weder MTC noch CCH: unauffällige Sonographie und/oder keine szintigraphische Anreicherung

Tab. 7: Lokalisation des sonographischen und szintigraphischen Befund im Vergleich zur Histologie

Eine Übereinstimmung zwischen den diagnostischen Verfahren Sonographie und Szintigraphie mit dem tatsächlichen histologischen Befund bestand bei zwei Patienten: Das heißt, dass bei zwei Patienten die histologisch nachweisbar ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und/oder eine C-Zell Hyperplasie hatten, sich sonographisch an dieser Stelle ein Knoten in der Schilddrüse zeigte und in der Szintigraphie an dieser Stelle lokal ¹¹¹Indium-Gastrin in der Schilddrüse anreichterte oder sich bei unauffälliger Histologie ebenfalls ein unauffälliger sonographischer sowie szintigraphischer Befund zeigte.

Neun Patienten zeigten in der Sonographie eine Übereinstimmung mit dem histologischen Befund: es zeigte sich entweder sonographisch ein Knoten an der Stelle, an der ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vorlag oder eine C-Zell Hyperplasie vorlag oder eine unauffällige Sonographie bei ebenfalls unauffälligem histologischen Befund.

Bei acht Patienten stimmte das Ergebnis der Szintigraphie mit der Histologie überein: sie reichertem $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin fokal an und hatten an dieser Stelle histologisch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bzw. eine C-Zell Hyperplasie oder reichertem kein $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin an bei ebenfalls unauffälligem histologischen Befund.

Insgesamt besteht überwiegend keine Übereinstimmung des histologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden diagnostischen Verfahren der Sonographie und $^{111}\text{Indium}$ -Gastrin-Szintigraphie.

6 Diskussion

6.1 Calcitoninkonzentration im Serum

Dem histologischen Befund zur Folge hatten zwei der insgesamt 4858 Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und 24 Patienten eine C-Zell Hyperplasie. Von den 24 Patienten mit C-Zell Hyperplasie hatten dreizehn Patienten eine neoplastische C-Zell Hyperplasie, die mutmaßliche Vorstufe des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die anderen elf Patienten hatten eine mutmaßliche physiologische C-Zell Hyperplasie, das heißt eine diffuse oder noduläre C-Zell Hyperplasie. Formal errechnet sich hieraus eine Prävalenz für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom von 0,0004 (0,04 %). Die Prävalenz einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie beträgt in der vorliegenden Studie 0,0027 (0,27 %).

6.1.1 Vergleichsstudien

Erstautor (Literatur)	Jahr	Zeitraum in Monate	Patienten im Calcitonin-Screening	Pentagastrintest gesamt/positiv	Operierte Patienten	CCH	MTC	MTC (%)
Pacini ¹	1994	12	1385	8/8	8	0	8	0,57
Niccoli ²	1997		1167		1167	9	16	1,37
Hahm ³	2001	16	1448	39/23	194		10	0,69
Costante ⁴	2007	48	5817	58/17	26	7	15(6)	0,26
Daten dieser Arbeit	2009	47	4858	259/55	31	24	2	0,04

Tab. 8: Untersuchungen zur Ermittlung von Daten zur Prävalenz eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten, die sich in einer Schilddrüsenambulanz vorstellten

In Vergleichsstudien wurden folgende Ergebnisse erhoben (siehe Tabelle 8, Seite 79):

¹ Pacini et al. (1994) schlossen Patienten mit Struma nodosa im Alter zwischen 13 und 78 Jahren ein. Das verwendete Assay war das ELSA-hCT, CIS, Gif-Sur Yvette, Frankreich. Bei Erhöhung der basalen Calcitoninkonzentration über den Referenzbereich des verwendeten Assays wurde ein Pentagastrintest durchgeführt. Er galt als positiv, wenn die Calcitoninkonzentration >100 pg/ml betrug. In der Arbeit wurden insgesamt 1385 Patienten mit einer Struma nodosa untersucht. Es wurde bei acht Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entdeckt. Die Prävalenz betrug 0,57 %. Alle acht Patienten hatten eine basal erhöhte Calcitoninkonzentration im Serum (55-10000 pg/ml). Die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin lag in dieser Patientengruppe ebenfalls über dem Normbereich (101-26000 pg/ml). Die diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinome gehörten zur sporadischen Form (Pacini et al. 1994).

² Niccoli et al. (1997) schlossen Patienten mit Struma nodosa im Alter zwischen 9 und 83 Jahren in ihre Untersuchung ein. Bei ihnen war bereits eine Operationsindikation gestellt worden und es wurde präoperativ die Calcitoninkonzentration bestimmt. Als Assay wurde, wie in der Studie von Pacini et al. (1994), das ELSA-hCT, CIS, Gif-Sur Yvette, Frankreich verwendet. Anschließend wurde eine partielle oder komplette Thyreoidektomie durchgeführt. So ließ sich bei 16 von den insgesamt 1167 thyreoidektomierten Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nachweisen. Dies entsprach einer Prävalenz von 1,37 %. Der positive prädiktive Wert für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom war um 30fach gesteigert, wenn die basale Calcitoninkonzentration im Serum pathologisch ausfiel. Es wurde bei 3 % (34 Patienten) eine erhöhte basale Calcitoninkonzentration im Serum gemessen. Von diesen 34 Patienten hatten retrospektiv 14 Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, neun Patienten eine C-Zell Hyperplasie und 11 Patienten ein unauffälliges Schilddrüsengewebe. Unter den Patienten mit histologisch nachgewiesener C-Zell Hyperplasie wurde nicht zwischen einer pathologischen oder physiologischen C-Zell Hyperplasie differenziert.

Bei einer Patientengruppe von 121 Patienten, deren Calcitoninkonzentration im Serum mit <10 pg/ml im Normalbereich lag, führte Niccoli einen Pentagastrintest durch. In dieser Patientengruppe lag der Calcitoninwert im Serum nach Pentagastrinstimulation bei 114 Patienten unter 30 pg/ml. Bei den anderen sieben Patienten dieser Gruppe stieg das Calcitonin im Serum nach Pentagastrinstimulation auf mehr als 30 pg/ml an. Der Wert des Calcitonins lag dabei zwischen 37 und 372 pg/ml. Unter ihnen ließ sich bei zwei Patienten nach der histologischen Aufarbeitung ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ohne Lymphknotenbefall nachweisen. Der Calcitoninwert im Serum nach Pentagastrininjektion betrug bei ihnen 100 und 372 pg/ml, der basale Calcitoninwert im Serum betrug 9 und 5 pg/ml (Niccoli et al. 1997).

³ Hahm et al. (2001) schlossen Patienten mit Struma nodosa zwischen 14 und 86 Jahren ein. Insgesamt wurden 1448 Patienten mit einer Struma nodosa untersucht. Ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ließ sich bei 10 Patienten diagnostizieren. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,69 %. Es wurden 194 Patienten thyreoidektomiert, die eine basale oder nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum von mehr als 100 pg/ml hatten oder die in der Feinnadelaspirationsbiopsie der hochgradige Verdacht auf ein Malignom geäußert wurde. Das verwendete Assay war von MED-GENIX CT-U.S.-IRMA kit, BioSource Europe S.A., Belgien. In der Patientengruppe mit medullärem Schilddrüsenkarzinom betrug die basale Calcitoninkonzentration im Serum bei fünf der Patienten mehr als 100 pg/ml. Bei den anderen fünf Patienten war die basale Calcitoninkonzentration moderat auf 12-86 pg/ml angestiegen. Die nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum stieg in der Patientengruppe mit medullärem Schilddrüsenkarzinom auf Werte über 100 pg/ml an. Bei weiteren 39 Patienten wurde der Pentagastrintest durchgeführt. In dieser Patientengruppe wurde bei 23 Patienten eine basale Calcitoninkonzentration im Serum von >10 pg/ml gemessen. Bei den anderen 16 Patienten, bei denen der basale Calcitoninwert 10 pg/ml oder weniger betrug, wurde der Pentagastrintest durchgeführt, weil sie Mitglieder von Familien waren, in denen eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A oder ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTTC) vorkamen,

oder bereits in der Feinnadelbiopsie der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bestand (Hahm et al. 2001).

⁴ Costante et al. (2007) schlossen Patienten mit Struma nodosa im Alter zwischen 11 und 72 Jahren ein. Insgesamt wurden 5817 Patienten mit Struma nodosa in die Untersuchung einbezogen. Der verwendete Assay stammte von Nichols Advantage Calcitonin Chemiluminescence assay, San Juan Capistrano, CA, USA. Ein medulläres Schilddrüsenkarzinom wurde bei 15 Patienten diagnostiziert. Die Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms lag somit bei 0,26 %, die der C-Zell Hyperplasie bei 0,12 %. 66 der Patienten hatten eine basale Calcitoninkonzentration von gleich oder mehr als 20 pg/ml. Bei neun von ihnen lag die Calcitoninkonzentration basal über 100 pg/ml und sie wurden ohne vorherige Durchführung eines Pentagastrintests thyreoidektomiert. Postoperativ ließ sich bei allen neun Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom feststellen. Von den 57 Patienten mit einer basalen Calcitoninkonzentration weniger als 100 pg/ml, aber über 20 pg/ml, fiel der Pentagastrintest bei 16 Patienten positiv aus. Positiv wurden die Patienten gewertet, bei denen die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin über 100 pg/ml lag. Bei sechs Patienten aus der Patientengruppe mit positivem Pentagastrintest konnte histologisch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden. Sechs Patienten dieser Gruppe hatten eine C-Zell Hyperplasie, die anderen vier Patienten lehnten eine Operation ab oder im Operationsmaterial ließ sich weder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom noch eine C-Zell Hyperplasie nachweisen. Der positive prädiktive Wert für die basale und nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum lag bei 86,6 %, das heißt, es wurde ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie diagnostiziert. Isoliert für das medulläre Schilddrüsenkarzinom lag der positive prädiktive Wert bei 40 %. Je höher die basale Calcitoninkonzentration im Serum war, desto höher war der positive prädiktive Wert, der das Vorhandensein eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer C-Zell Hyperplasie vorhersagt. Betrug die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin über 1000 pg/ml, war der positive prädiktive Wert für die Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms 100 %. Bei einer Calcitoninkonzentration im

Serum nach Stimulation zwischen 100 und 1000 pg/ml lag der positive prädiktive Wert für die C-Zell Hyperplasie bei 80 %. Einen Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium des medullären Schilddrüsenkarzinoms und der Höhe der basalen Calcitoninkonzentration konnten Costante et al. nicht feststellen (Costante et al. 2007).

6.1.2 Diskrepanz der Prävalenzen

Den oben genannten Vergleichstudien zu Folge liegt die Prävalenz bei einer nodulären Schilddrüsenerkrankung an einem medullärem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken zwischen 0,26 % und 1,37 %. Die Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung liegt mit 0,04 % demnach deutlich darunter. Die Diskrepanz zwischen den Prävalenzen der einzelnen Arbeiten kann zum einen an den Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien liegen: Alter der Patienten, Ausschluss von Patienten mit hinsichtlich eines medullären Schilddrüsenkarzinoms positiver Familienanamnese, relevante Vorerkrankungen die mit einer Hypercalcitoninämie einhergehen können, Kriterien zur Operationsindikation.

In unserer Arbeit wurde jeder Patient untersucht, der sich in unserer Schilddrüsenambulanz vorstellte und bei dem die oben genannten Ausschlusskriterien nicht vorlagen. Hierzu gehörten Patienten mit Struma nodosa und solche mit einer unauffälligen Schilddrüsen. Somit ist zu diskutieren, dass in unserer Studie Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor nicht bereits durch eine Struma nodosa auffällig geworden sind. Wir postulieren, dass in der vorliegenden Arbeit ein Großteil des Patientenkollektivs bei dem Calcitonin im Serum bestimmt wurde, Schilddrüsen-gesund war. Es war zu erwarten, dass die Prävalenz an einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu erkranken bei Patienten mit sonographisch und szintigraphisch unauffälliger Schilddrüse, im Vergleich zu den unter Kapitel 6.1.1 genannten Studien, niedriger sein musste.

Zum anderen spielt die Genauigkeit der nicht einfachen, histopathologischen Aufarbeitung mit der Abgrenzung der verschiedenen histologischen Formen der C-Zell Hyperplasie von einem medullären Schilddrüsenkarzinom eine wichtige Rolle.

Schließlich hängt die Prävalenz auch von der Wahrscheinlichkeit ab, mit der die untersuchte Patientengruppe an einer Struma nodosa leidet, nämlich in Abhängigkeit von ihrer Jodaufnahme. Hessen zählt dabei zu den Jodmangelgebieten. Bei den oben genannten Vergleichsstudien handelt es sich bei Hahm et al. (2001) mit Seoul/Korea und bei Pacini et al. (1994) mit Pisa/Italien um kein Jodmangelgebiet. Hier ist demnach eine deutlich höhere Prävalenz bei Patienten mit Struma nodosa zu erwarten und tatsächlich auch ermittelt worden: bei Hahm et al. (2001) 0,69, bei Pacini et al. (1994) 0,57. Costante et al. (2007) beschreiben, dass die von ihnen untersuchten Patienten aus Teilen Italiens kommen, die zu den milden bis moderaten Jodmangelgebieten gehören. Ihre Prävalenz liegt mit 0,26 und die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Prävalenz von 0,04 unter denen von Hahm et al. (2001) und Pacini et al. (1994). Bei Niccoli et al. (1997) lässt sich nicht nachvollziehen aus welcher Art von Jodmangelgebiet die untersuchten Patienten kamen.

Allen Publikationen ist gemeinsam, dass es sich um eine Selektion aus Schilddrüsenzentren handelt und dass damit keine epidemiologischen Daten vorliegen.

Außerdem haben die in den jeweiligen Studien eingesetzten verschiedenen Assays unterschiedliche Sensitivitäten. Somit ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse aus den unterschiedlichen Studien erschwert. Hierbei wäre eine Berechnung mit Umrechnungsfaktoren zwischen den verschiedenen Assays hilfreich (Costante et al. 2007).

Schließlich besteht eine große Varianz zwischen dem Studienaufbau der zu vergleichenden Arbeiten. Mit ihm unterscheidet sich die Gesamtzahl der tatsächlich thyreoidektomierten Patienten und damit die Anzahl der zur Verfügung stehenden Operations-Histologien erheblich. Zum Beispiel wurden in der Arbeit von Niccoli et al. (1997) alle 1167 untersuchten Patienten auch anschließend operiert. Damit war die Rate der Operations-Histologien auch 37,6mal höher, als in der vorliegenden Untersuchung. Es ist anzunehmen, dass somit auch die Prävalenz in dieser Untersuchungsgruppe ansteigt.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose für die familiäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms beträgt 33 Jahre (Raue et al. 1998). Für die

sporadische Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms beträgt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 50 Jahre (Raue et al. 1998). Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Studie mit der Wahl der untersuchten Altersgruppe sowohl die Patienten erfasst werden konnten, bei denen die Erstmanifestation des familiären als auch die des sporadisch auftretenden medullären Schilddrüsenkarzinoms vorlag. Eine Verlegung der Altersgrenze auf unter 18 Jahren ist laut des oben genannten mittleren Alters zum Zeitpunkt der Erstmanifestation nicht notwendig.

6.1.3 Grenzwert für die Calcitoninkonzentration

In der vorliegenden Arbeit erhöhte sich mit der Höhe der basalen Calcitoninkonzentration der positive prädiktive Wert für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Zwischen einer neoplastischen oder einer physiologischen C-Zell Hyperplasie, oder einem unauffälligen Schilddrüsengewebe konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund des basalen und nach Stimulation mit Pentagastrin ermittelten Calcitoninwertes nicht differenziert werden.

So muss laut den vorliegenden Ergebnissen, ab einer basalen Calcitoninkonzentration im Serum von 164,5 pg/ml und einer Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin von 2000 pg/ml mit dem Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms gerechnet werden. Der positive prädiktive Wert beträgt bei diesen Grenzwerten 100 %.

Die untere Grenze für das Auftreten einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie, die mutmaßliche Vorstufe des hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms, liegt bei einer basalen Calcitoninkonzentration im Serum von 6,3 pg/ml und einer Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin von 145,9 pg/ml.

Um sicher zu sein, dass eine neoplastische C-Zell Hyperplasie nicht übersehen wird, ist der Grenzwert für eine pathologische basale und nach Stimulation mit Pentagastrin gemessene Calcitoninkonzentration im Serum mit 4,6 pg/ml (bei Frauen) bzw. 11,5 pg/ml (bei Männern) und 100,0 pg/ml laut den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit richtig gewählt. Diese Ergebnisse entsprechen denen in vorherigen Studien ermittelten Werten.

Auch Dietlein et al. haben in ihrer Vergleichsstudie auf Schwierigkeiten in neueren Studien hingewiesen, anhand der Calcitoninkonzentration zwischen einer C-Zell Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden (Dietlein et al. 2008). Dies liege daran, dass sich bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, zum Beispiel basales Calcitonin mehr als 100 pg/ml, erwartungsgemäß eine hohe Spezifität ergibt. Eine Abnahme der Spezifität ist zu erwarten, wenn bei leicht erhöhter basaler Calcitoninkonzentration im Serum, unterhalb von 100 pg/ml, zur weiterführenden Diagnostik ein Stimulationstest mit Pentagastrin durchgeführt wurde. Es ergab sich nun eine größere Patientengruppe mit pathologischem Pentagastrintest, denen zur Operation geraten wurde (Dietlein et al. 2008). Unter diesen operierten Patienten konnte nun häufiger histologisch die Diagnose einer C-Zell Hyperplasie gestellt werden (Dietlein et al. 2008). Bei nur minimal erhöhter basaler Calcitoninkonzentration erhöhte sich somit die Wahrscheinlichkeit eine C-Zell Hyperplasie zu diagnostizieren und seltener ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (Dietlein et al. 2008). Ein Beispiel dafür ist die Studie von Costante et al. (2007): je höher die basale Calcitoninkonzentration im Serum war, desto höher war der positive prädiktive Wert, der das Vorhandensein eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer C-Zell Hyperplasie vorhersagt.

So konnten Costante et al. unter den 15 operierten Patienten mit einem Calcitonin nach Pentagastrinstimulation von mehr als 100 pg/ml bei sechs Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden und bei sieben Patienten eine C-Zell Hyperplasie. Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen die These von Dietlein et al. ebenfalls, denn es wurde bei zwei der Patienten mit einem stimulierten Calcitoninwert von mehr als 100 pg/ml ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und bei 23 Patienten eine C-Zell Hyperplasie festgestellt.

Bezüglich der Korrelation der Anzahl der C-Zellen mit der basalen Calcitoninkonzentration stellten Verga et al. fest, dass bei Patienten mit Struma multinodosa eine basale Calcitoninkonzentration von mehr als 50 pg/ml zwar immer mit einer C-Zell Hyperplasie einhergeht, die basale Calcitoninkonzentration dabei aber nicht mit der Anzahl der C-Zellen korreliert

(Verga et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit kann ebenfalls nicht von der Höhe des basalen Calcitoninwertes im Serum auf das Muster der C-Zell Hyperplasie und damit auf die mutmaßliche Menge der C-Zellen geschlossen werden. So lag der basale Calcitoninwert in der Patientengruppe mit neoplastischer, nodulärer und diffuser C-Zell Hyperplasie deutlich unter den Werten, die in der Patientengruppe ohne Hinweis für eine C-Zell Hyperplasie gemessen wurden (siehe Abbildung 4, Seite 69 und Tabelle 4, Seite 69).

Scheuba et al. (2007) fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass anhand der Höhe der Calcitoninkonzentration im Serum nicht zwischen einer C-Zell Hyperplasie und einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom und zwischen einem medullären Schilddrüsenkarzinom und einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom unterschieden werden kann (Scheuba et al. 2008). Der Grund dafür liegt darin, dass sich während der Entdifferenzierung der C-Zellen die Funktion der Cholezystokinin(CCK)-2-Gastrin-Rezeptoren reduziert (Scheuba et al. 2008). Somit reduziert sich auch die Sekretion von Calcitonin und die damit messbare Konzentration im Serum. Die Studie von Bläker et al. (2002) zeigt, dass die Cholezystokinin(CCK)-2-Gastrin-Rezeptor Expression in den frühen Tumorstadien T1 bzw. T2 höher ist, als in den fortgeschrittenen Tumorstadien. Das heißt, dass die Expression von Cholezystokinin(CCK)-2-Gastrin-Rezeptoren im Tumorstadium T3 und T4, mit abnehmender Zell-Differenzierung und zunehmender Metastasierung abnimmt.

Costante et al. (2007) zeigen in ihrer Arbeit, dass der positive prädiktive Wert für die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer C-Zell Hyperplasie bei einem positiven Pentagastrintest bei Patienten mit einem basalen Calcitonin im Serum zwischen 20 und 100 pg/ml bei 90 % liegt. Um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom zu diagnostizieren lag der positive prädiktive Wert in dieser Patientengruppe mit 40 % deutlich niedriger.

In unserer Arbeit lag bei dreizehn Patienten mit einem positiven Pentagastrin-Stimulationstest der basale Calcitoninwert zwischen 20 und 100 pg/ml. Der positive prädiktive Wert in dieser Patientengruppe eine C-Zell Hyperplasie zu diagnostizieren lag bei 77 %, der positive prädiktive Wert ein medulläres Schilddrüsenkarzinom festzustellen lag bei 0 %. Unter den Patienten mit positivem Pentagastrin-Stimulationstest, bei denen die basale

Calcitoninkonzentration mehr als 100 pg/ml betrug, lag der positive prädiktive Wert für eine C-Zell Hyperplasie oder ein Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei 100 %.

Es sollte deshalb bei jeder, über dem Normbereich liegender Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin, die Thyreoidektomie empfohlen werden. Dies ist im Ergebnisteil in Abbildung 3 und 4, Seite 65 und 69 graphisch dargestellt und zeigt, dass bei stimulierten Calcitoninwerten mehr als 100 pg/ml mit einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie, der mutmaßlichen Präkanzerose des hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms gerechnet werden muss. Dabei muss beachtet werden, dass die Referenzwerte bei Männern und Frauen unterschiedlich sind. Der Referenzwert ist dem jeweiligen Assay zugeordnet. In der vorliegenden Arbeit lag der obere Referenzwert bei Frauen bei 4,6 pg/ml und bei Männern bei 11,5 pg/ml.

Wird schließlich aufgrund einer Hypercalcitoninämie nach Stimulation mit Pentagastrin die Operationsindikation gestellt, ist der Grenzwert zur Entscheidung über das Operationsausmaß, Thyreoidektomie bzw. Thyreoidektomie einschließlich zentraler Lymphadenektomie, auch nicht eindeutig evidenzbasiert festzulegen (Dietlein et al. 2008).

6.1.3.1 Das relative Verhältnis des basalen Calcitoninwertes zum stimulierten Calcitoninwert

Für das medulläre Schilddrüsenkarzinom liegt das relative Verhältnis des basalen Calcitoninwertes zum stimulierten Calcitoninwert bei einem Koeffizienten von 9,2. Für die neoplastische C-Zell Hyperplasie liegt es bei 11,6, für die noduläre C-Zell Hyperplasie bei 14,5 und für die diffuse C-Zell Hyperplasie bei 11,6. Damit liegt das relative Verhältnis für die C-Zell Hyperplasien über dem des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die absoluten Calcitoninwerte im Serum, sowohl basal als auch stimuliert, liegen für das medulläre Schilddrüsenkarzinom jedoch so hoch, dass sie immer deutlich über denen der C-Zell Hyperplasie liegen.

Interessant ist außerdem, dass das relative Verhältnis des unauffälligen Befundes (o.p.B.) mit einem Koeffizienten von 7,4 unter dem für das medulläre Schilddrüsenkarzinom und der C-Zell Hyperplasie liegt, obwohl die absoluten

Zahlen des basalen Calcitoninwertes im Serum bei einem unauffälligen Befund über denen der C-Zell Hyperplasien liegen.

6.1.4 Erhöhung des Grenzwertes für die Calcitoninkonzentration im Serum

Eine Erhöhung des Grenzwertes für die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin auf 200 pg/ml, ist aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und denen der oben genannten Studien nicht zu empfehlen. Bei den in der vorliegenden Untersuchung diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinomen liegt die Konzentration nach Stimulation mit Pentagastrin bei beiden Patienten zwar mit 2000 bzw. 2400 pg/ml deutlich über dem aktuell vorliegenden Grenzwert von 100 pg/ml und dem diskutierten Grenzwert von 200 pg/ml. Jedoch lag bei den Patienten mit einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie, die eine Präkanzerose bei dem hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom darstellt, die untere Calcitoninkonzentration nach Stimulation mit Pentagastrin im Serum mit 145,9 pg/ml deutlich unterhalb von 200 pg/ml. In dem vorliegenden Fall wären zehn von 13 Patienten einer prophylaktischen Thyreoidektomie entgangen. Wäre bei den zehn Patienten die Schilddrüse in situ belassen worden, hätte die somit nicht entfernte neoplastische C-Zell Hyperplasie jederzeit in ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entarten können.

Sechs Patienten wurden thyreoidektomiert, ohne dass ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine neoplastische C-Zell Hyperplasie vorlag. Retrospektiv wurden diese Patienten umsonst thyreoidektomiert.

Eine Erhöhung der basalen Calcitoninkonzentration im Serum auf Werte zwischen dem oberen Referenzwert und 100 pg/ml, ohne weiteren Pentagastrin-Stimulationstest begründet keine Operationsindikation. Hier ist eine Kontrollbestimmung der basalen Calcitoninkonzentration im Serum im Verlauf empfehlenswert. Bei erneut positivem Befund ist ein Stimulation mit Pentagastrin indiziert (Dietlein et al. 2008). Erst wenn der Pentagastrintest positiv ist, d.h. die Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mehr als 100 pg/ml beträgt, sollte eine Thyreoidektomie durchgeführt werden. Dabei darf der Grenzwert nicht zu niedrig gewählt werden.

Die Daten der vorliegenden Studien bestätigen den Grenzwert von 100 pg/ml. In Anbetracht der Malignität eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ist eine retrospektiv nicht notwendige Entfernung der Schilddrüse ab einem Grenzwert von 100 pg/ml trotz der allgemeinen und speziellen Risiken und Komplikationen der Operation in jedem Fall zu rechtfertigen. Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Daten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, mit der Thyreoidektomie den Patienten prophylaktisch die mögliche Vorstufe eines medullären Schilddrüsenkarzinoms zu entfernen, als retrospektiv umsonst.

Bei der Beurteilung dieser Daten sollte berücksichtigt werden, dass bei den von den Thyreozyten ausgehenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Vergleich zum medullären Schilddrüsenkarzinom, die Indikation zur Schilddrüsenoperation bei einer Malignitätswahrscheinlichkeit eines szintigraphisch „kalten“ Knotens von weniger als 5 % gestellt wird (Schicha und Schober 2003).

6.2 Gastrinszintigraphie

6.2.1 Anreicherungsmuster von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin im Vergleich zum histologischen Befund

In der vorliegenden Untersuchung reicherte in der Gastrinszintigraphie $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin nur bei einem an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten in der Schilddrüse an. Die Größe des medullären Schilddrüsenkarzinoms betrug dabei 0,8 cm. Bei dem anderen, an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten, zeigte sich szintigraphisch keine Anreicherung. Bei diesem Patienten war das medulläre Schilddrüsenkarzinom 1 cm groß. Die Größe des medullären Schilddrüsenkarzinoms sollte gleich oder mehr als 1 cm betragen, um bei Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in den Aufnahmen der Schilddrüse in der Gastrinszintigraphie gesehen werden zu können. Da in der vorliegenden Arbeit nur zwei Patienten an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, ist die Aussagefähigkeit sehr eingeschränkt.

Vier Patienten, der insgesamt zehn Patienten in der Patientengruppe mit neoplastischer C-Zell Hyperplasie, welches mutmaßlich die Vorstufe des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist, reicherten $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der durchgeführten Gastrinszintigraphie in der Schilddrüse an. Bei den anderen sechs Patienten war die Gastrinszintigraphie unauffällig, das heißt es gab keine Anreicherung. Hieraus lässt sich formal eine Sensitivität von 0,4 errechnen. Auch hier ist die Aussagefähigkeit aufgrund der niedrigen Patientenzahl eingeschränkt.

Wenn wir davon ausgehen, dass ein richtig positiver Befund vorliegt, wenn eine C-Zell Hyperplasie durch die Gastrinszintigraphie detektiert wird ohne zwischen einer neoplastischen oder physiologischen C-Zell Hyperplasie zu unterscheiden, errechnen sich folgende Sensitivitäten:

Fünf der Patienten mit physiologischer C-Zell Hyperplasie reicherten in der Gastrinszintigraphie $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse an, bei vier Patienten ergab sich in der Gastrinszintigraphie keine Anreicherung. Die Sensitivität für die Gastrinszintigraphie lag somit bei 0,56.

Um zwischen einer diffusen und nodulären physiologischen C-Zell Hyperplasie zu unterscheiden, errechnet sich für die noduläre C-Zell Hyperplasie bei drei Patienten mit $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin-Anreicherung in der Schilddrüse von insgesamt vier Patienten eine Sensitivität von 0,75. Für die diffuse C-Zell Hyperplasie beträgt die Sensitivität 0,4.

Wenn wir mit der Gastrinszintigraphie nur Anreicherungen bei einem medullären Schilddrüsenkarzinom oder einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie nachweisen möchten, liegt die Spezifität bei der physiologischen C-Zell Hyperplasie bei 0,56.

Ein Patient aus der Patientengruppe ohne Hinweis für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie reichte in der Gastrinszintigraphie $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse an, drei der Patienten zeigten keine Anreicherung in der Gastrinszintigraphie. Die Spezifität der Gastrinszintigraphie betrug somit 0,75. Das bedeutet, dass nur 25 % der Patienten $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse anreicherten, die eine eigentlich unauffällige Schilddrüse hatten.

Zusammengefasst ergibt sich hieraus, dass die Sensitivität für die Gastrinszintigraphie beim medullären Schilddrüsenkarzinom, neoplastischen und physiologischen C-Zell Hyperplasie zwischen 0,4 und 0,56 lag. Wenn wir zwischen einer nodulären und diffusen physiologischen C-Zell Hyperplasie unterscheiden liegt die Sensitivität für die Gastrinszintigraphie bei einer nodulären C-Zell Hyperplasie mit 0,75 am höchsten. Dies bedeutet, dass die Sensitivität der Gastrinszintigraphie laut der vorliegenden Daten zur Diagnostik eines medullären Schilddrüsenkarzinoms gering ist und nur bei einer nodulären C-Zell Hyperplasie sinnvoll ist. Hierbei ist zu bemerken, dass die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Patientenzahl in der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt zu betrachten ist.

Die Spezifität für die Gastrinszintigraphie, dass Patienten mit unauffälliger Histologie, das heißt dass kein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell Hyperplasie vorliegt, auch kein $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse anreicherten, lag in unserer Arbeit bei 0,75. Von den vier Patienten mit unauffälliger Histologie reichert nämlich nur ein Patient fokal

¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse an. Die Spezifität für die Gastrinszintigraphie ist mit 0,75 hoch, doch auch hier ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt zu beurteilen.

Trotz der geringen Patientenzahlen mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (2) und einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie (13) zeigt die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte geringe Sensitivität, dass die Gastrinszintigraphie als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren keinen diagnostischen Wert hinsichtlich der Primärdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms hat. Eine sehr viel wichtigere Rolle spielt jedoch die Gastrinszintigraphie im Re-Staging eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, wie die Studie von Gotthardt et al. zeigen (Gotthardt et al. 2006).

Würde die Gastrinszintigraphie als Entscheidungsgrundlage zur Operation dienen, ergibt sich daraus praktisch, dass in unserem Fall sieben (58 %) der insgesamt zwölf Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom, bzw. neoplastischer C-Zell Hyperplasie nicht operiert worden wären, weil sich ihre Schilddrüse in der Gastrinszintigraphie als unauffällig darstellte. Sechs Patienten (46 %) von dreizehn wären infolge der positiven Gastrinszintigraphie operiert worden, und somit den Risiken und Komplikationen einer Thyreoidektomie ausgesetzt worden, obwohl sie retrospektiv weder an einem medullären Schilddrüsenkarzinom, noch an einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie erkrankt waren. Von diesen sechs Patienten hatten fünf eine physiologische C-Zell Hyperplasie und ein Patient bezüglich einer C-Zell Hyperplasie oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ein unauffälliges Schilddrüsengewebe.

Nebenbemerkung:

Kritisch ist zu bemerken, dass eine diffuse Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse nach 24 Stunden physiologisch ist. Deshalb sollte nur eine fokale Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse als pathologisch gewertet werden (Behr et al. 1999).

Wenn nur die fokale Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse als pathologische Anreicherung bewertet wird, bedeutet dies, dass die diffuse Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse ein unauffälliger Befund ist. Dadurch ergeben sich folgende Sensitivitäten:

Bei einer fokalen Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse, hatte ein Patient der insgesamt acht Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und zwei von ihnen eine neoplastische C-Zell Hyperplasie. Von den anderen fünf Patienten mit fokaler $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin-Anreicherung hatten drei Patienten eine noduläre C-Zell Hyperplasie, ein Patient eine diffuse C-Zell Hyperplasie und bei einem Patient ließ sich histologisch kein pathologischer Befund in der Schilddrüse feststellen. Die Sensitivität, dass bei fokaler Gastrinanreicherung in der Schilddrüse auch tatsächlich eine auffällige Histologie vorlag, das heißt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, eine neoplastische, noduläre oder diffuse C-Zell Hyperplasie wie in Tabelle 6, Seite 75 dargestellt, lag nur bei 0,33. Dies bedeutet, dass 67 % der Patienten mit einer auffälligen Histologie kein $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertes Minigastrin in der Schilddrüse anreicherten.

Zusammengefasst bedeutet das, dass die Sensitivität im Vergleich zu der oben genannten von 0,4 bis 0,56 mit 0,33 noch geringer ausfällt. Aufgrund dieses Ergebnisses wird noch deutlicher, dass die Gastrinszintigraphie zur Primärdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms ungeeignet ist. Im Gegensatz dazu spielt die Gastrinszintigraphie jedoch zur postoperativen Verlaufskontrolle und zur Rezidiv- bzw. Metastasensuche bei persistierendem oder ansteigendem Calcitoninwert im Serum eine wichtige Rolle (Behr et al. 1999, Gotthardt et al. 2006).

6.2.2 Anreicherung von ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin im Vergleich zur Höhe der Calcitoninkonzentration

Die Höhe der Calcitoninkonzentration hängt laut der Daten der vorliegenden Arbeit mit dem Befund der Gastrinszintigraphie zusammen.

So lag bei fokaler Anreicherung von ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse, die als ein pathologischer Befund mit Hinweis für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder C-Zell Hyperplasie gewertet wird, sowohl die basale als auch die nach Stimulation mit Pentagastrin ermittelte Calcitoninkonzentration über der Konzentration, die bei diffuser bzw. bei fehlender Anreicherung von ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse, also einem unauffälligen Befund, gemessen wurde.

Wenn wir davon ausgehen, dass die Höhe der Calcitoninkonzentration basal und nach Stimulation mit Pentagastrin mit dem Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer C-Zell Hyperplasie, neoplastisch und physiologisch, korreliert, weist eine fokale Anreicherung von ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin in der Schilddrüse auf einen pathologischen Befund hin. Es lässt sich jedoch nicht zwischen einem medullären, einer neoplastischen oder einer physiologischen C-Zell Hyperplasie differenzieren.

6.2.3 Vergleichsstudien

Nur wenige Studien haben sich mit der Gastrinszintigraphie zur Primärdiagnostik eines medullären Schilddrüsenkarzinoms auseinandergesetzt.

Viele Studien befassen sich mit dem Staging oder Re-Staging eines bekannten medullären Schilddrüsenkarzinoms. So haben Gotthardt et al. (2003) eine Arbeit mit einem großen Patientenkollektiv zur Diagnostik im Rahmen des Re-Stagings mittels ¹⁸F-FDG-PET bei metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom veröffentlicht. In dieser Arbeit konnte mit der ¹⁸F-FDG-PET bei 56,8 %/80,6 % der Patienten mit im Staging zunächst auffallend hohem Calcitonin oder CEA-Wert im Serum eine Tumorrezidiv dargestellt werden. Weitere Studien zum Re-Staging eines metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms mit der ¹⁸F-FDG-PET wurden von De Groot et al. (2004) und Oudoux et al. (2007) herausgegeben. Rubello et al. (2008) zeigen in ihrer

Studie, dass ^{18}F -FDG PET/CT das sensitivste diagnostische bildgebende Verfahren zur Diagnose von erneut auftretenden Metastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ist. Behr et al. (1999) haben eine Phase-I/II-Studie veröffentlicht, bei der 16 Patienten mit okkult metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom $185\text{MBq }^{111}\text{Indium-DTPA}^0\text{-D-Glu}^1\text{-Minigastrin}$ (Aktivität gewichtsadaptiert) injiziert wurde und im Anschluss eine CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt wurde. Dabei ließ sich in 15 von 16 Fällen mindestens eine Läsion nachweisen. Die Patientensensitivität lag dabei bei ca. 94 % (Behr et al. 1999). Damit liegt sie deutlich höher als die Sensitivität im Primär-Staging, wie in der vorliegenden Arbeit von 42 %.

In einer vergleichbaren Studie zur Primärdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms stellten Rufini et al. (2008) fest, dass der ^{18}F -FDG-Uptake von der Größe des medullären Schilddrüsenkarzinoms abhängt und zum Teil von dem Differenzierungsgrad der Zellen, sowie der biologischen Aggressivität des Tumors. Daher postulieren sie, dass die Durchführung eines ^{18}F -FDG-PETs bei Patienten sinnvoll ist, bei denen eine sehr hohe Calcitoninkonzentration gemessen wird und der Tumor eine hohe Wachstumsrate hat. Wie bei anderen neuroendokrinen Tumoren ist für das medulläre Schilddrüsenkarzinom typisch, dass es Aminosäuren aufnimmt, und/oder Peptid-Rezeptoren auf seiner Zellmembran hat. Dieser Umstand erlaubt deshalb den klinischen Gebrauch von spezifischen Radiopharmazeutika, welche die unterschiedlichen Stoffwechselfvorgänge des medullären Schilddrüsenkarzinoms widerspiegeln und zum Teil auch die Synthese, die Speicherung und Sezernierung der Hormone. Hierzu gehören: ^{18}F -Dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -DOPA und ^{18}F -Fluorodopamine, ^{18}F -FDA. Zur Expression von Rezeptoren gehört: ^{68}Ga -DOTA-TOC (Rufini et al. 2008).

Nach den Daten der vorliegenden Arbeit lässt sich zur Diskussion stellen, dass die Szintigraphie mit $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin keinen diagnostischen Wert zur Primärdiagnostik eines medullären Schilddrüsenkarzinoms hat, sehr wohl jedoch im Staging und in der Rezidivdiagnostik (siehe oben). Die Anreicherung von $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin in der Gastrinszintigraphie hat laut unseren Daten keinen zuverlässigen diagnostischen Vorhersagewert für das Vorhandensein

eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Gastrinszintigraphie sollte daher nicht als Entscheidungsgrundlage zur Thyreoidektomie herangezogen werden.

Im Vergleich mit anderen Studien stellt die ¹⁸F-FDG-PET eine interessante diagnostische Verfahrensweise dar um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom frühzeitig diagnostizieren zu können. Gegebenenfalls sollte sie in Kombination mit einer computertomographischen Untersuchung zur bildmorphologischen Darstellung herangezogen werden. Hier sollten weitere Studien ansetzen.

6.3 Diagnostische Kaskade

Die Richtigkeit der Vorgehensweise in der Diagnostik des okkulten medullären Schilddrüsenkarzinoms zunächst die basale Calcitoninkonzentration im Serum zu bestimmen, bei erhöhter Konzentration die Calcitoninkonzentration im Serum nach Pentagastringabe zu bestimmen und erst bei pathologischem Ergebnis eine Operation anzustreben, konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Bei einer basalen Calcitoninkonzentration im Graubereich, in der vorliegenden Untersuchung bei Frauen zwischen 4,7 pg/ml und 100 pg/ml, bei Männern zwischen 11,6 pg/ml und 100,0 pg/ml, sollte zunächst ein Pentagastrintest durchgeführt werden und erst bei pathologischem Ergebnis eine Thyreoidektomie empfohlen werden. Der Schwellenwert der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin sollte bei 100,0 pg/ml liegen.

Insgesamt ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom ein selten auftretendes Malignom, in der vorliegenden Arbeit mit einer Prävalenz von 0,04 %, mit mäßiger Malignität. Würde bereits bei gering erhöhtem basalen Calcitoninwert im Serum, der unter 100 pg/ml liegt, ohne anschließenden Pentagastrintest eine Thyreoidektomie durchgeführt werden, würde eine zu hohe Anzahl von Patienten operiert werden, die retrospektiv keine Operationsnotwendigkeit haben.

6.4 Abschließende Wertung

Aktuell gibt es noch keine einheitliche Leitlinie für die routinemäßige Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum bei Patienten mit einer Struma nodosa.

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (seit 2004) und die European Thyroid Association haben das Calcitonin-Screening für Patienten mit Schilddrüsenknoten empfohlen (Karges et al. 2004, Pacini et al. 2006). Die Leitlinien der American Thyroid Association verzichten auf eine derartige Empfehlung (Cooper et al. 2006). Weiterhin ist noch nicht einheitlich festgelegt, ab welchem Grenzwert eine pathologisch erhöhte Calcitoninkonzentration im Serum vorliegt. Dabei müssen auch die unterschiedlichen Referenzwerte der entsprechenden Assays berücksichtigt werden. Hilfreich wäre hierbei ein Umrechnungsfaktor zwischen den verschiedenen Assays (Costante et al. 2007). Eine basale Calcitoninkonzentration unter dem Grenzwert des verwandten Assays (geschlechtsspezifisch) schließt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein medulläres Schilddrüsenkarzinom aus. Eine nur leicht erhöhte basale Calcitoninkonzentration begründet ohne eine weitere Stimulation mit Pentagastrin keine Operationsindikation. Empfehlenswert ist hier eine Kontrollbestimmung der basalen Calcitoninkonzentration im Serum im Verlauf und bei erneut positivem Befund eine Stimulation mit Pentagastrin. Eine basale Calcitoninkonzentration von mehr als 100 pg/ml geht fast immer mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom einher.

Aufgrund der in dieser Arbeit ermittelten Daten lassen sich folgende Rückschlüsse für das diagnostische und therapeutische Vorgehen ziehen:

1. Eine routinemäßige Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum bei Patienten mit oder ohne Struma nodosa ist sinnvoll, da das medulläre Schilddrüsenkarzinom ein mäßig maligner Tumor ist, der häufig erst bei fortgeschrittenem Stadium klinische Symptome zeigt.
2. Ab einer basalen Calcitoninkonzentration im Serum von 6,3 pg/ml bei Frauen und 12,4 pg/ml bei Männern kann eine C-Zell Hyperplasie zugrunde liegen. Der obere Schwellenwert der basalen Calcitoninkonzentration im Serum sollte deshalb entsprechend dem in der vorliegenden Arbeit verwandten Assay bei 4,6 pg/ml (bei Frauen) und bei 11,5 pg/ml (bei Männern) angesetzt werden. Bei einer basalen Calcitoninkonzentration im Graubereich, in der vorliegenden Untersuchung zwischen 4,7 pg/ml bzw. 11,6 pg/ml und 100,0 pg/ml, sollte zunächst ein Pentagastrintest durchgeführt werden und erst bei pathologischem Ergebnis eine Thyreoidektomie empfohlen werden. Der Schwellenwert der Calcitoninkonzentration im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin sollte bei 100,0 pg/ml liegen.
3. Eine sichere Unterscheidung zwischen einer Präkanzerose und einer benignen C-Zell Hyperplasie ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit anhand der Höhe der basalen Calcitoninkonzentration im Serum bzw. nach Stimulation mit Pentagastrin nicht möglich. Nur bei Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom lag sowohl die Konzentration des basalen Calcitonins mit mehr als 164,5 pg/ml als auch des nach Stimulation mit Pentagastrin mit mehr als 2000 pg/ml deutlich über der Calcitoninkonzentration die bei einer C-Zell Hyperplasie gemessen wurde.
4. Die Gastrinzintigraphie als diagnostisches Verfahren zur Primärdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms stellt laut der vorliegenden Untersuchung und der aktuellen Datenlage, kein ausreichend valides Verfahren dar. Eine wichtige Rolle spielt sie jedoch zur postoperativen Verlaufskontrolle und zur Rezidiv- bzw. Metastasensuche bei

persistierendem oder ansteigendem Calcitoninwert im Serum
(Behr et al. 1999, Gotthardt et al. 2006).

7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es an einer großen Zahl von Patienten den Wert des Calcitonin Screenings zur Frühdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms zu untersuchen.

Insbesondere wurde untersucht, ab welchem Grenzwert des basalen Calcitoninwertes im Serum mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom oder der mutmaßlichen Präkanzerose des hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms, der neoplastischen C-Zell Hyperplasie, gerechnet werden muss.

Ergänzend wurde der diagnostische Wert der Pentagastrin-stimulierten Calcitoninkonzentration im Serum untersucht, ebenso der zu wählenden Grenzwert. Als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren wurde präoperativ neben der Sonographie, eine CCK-2-Rezeptor Szintigraphie mit ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin durchgeführt und verglichen, ob eine pathologische Anreicherung mit der Calcitoninkonzentration im Serum und dem histologischen Befund korreliert. Abschließend wurde bewertet, ob die aktuell durchgeführte diagnostische Kaskade sinnvoll ist.

Die untersuchte Patientengruppe stammt aus einer universitären Schilddrüsenambulanz. Es wurden alle Patienten mit vorhandener Schilddrüse, die sich zur Schilddrüsenuntersuchung vorstellten, in die Studie einbezogen.

In 47 Monaten wurde bei 4858 Patienten die basale Calcitoninkonzentration im Serum gemessen. 300 Patienten zeigten eine erhöhte Calcitoninkonzentration im Serum, das heißt bei Frauen mehr als 4,6 pg/ml und bei Männern mehr als 11,5 pg/ml. Bei 259 Patienten erfolgte ein Pentagastrin-Stimulationstest. Bei 1,1 % dieser Patienten stieg der Calcitoninwert im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin auf Werte über 100 pg/ml an. Den Patienten, bei denen der Calcitoninwert im Serum nach Stimulation mit Pentagastrin weniger als 100 pg/ml betrug, wurde eine jährliche Kontrolle der basalen Calcitoninkonzentration empfohlen.

34 von 55 Patienten ließen vor Thyreoidektomie eine CCK-2-Rezeptor-Szintigraphie mit ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfatiertem Minigastrin durchführen. Letztendlich wurden 32 Patienten operiert und bei zwei Patienten histologisch

ein medulläres Schilddrüsenkarzinoms diagnostiziert. Die Prävalenz an einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu erkranken betrug 0,04 %. Sowohl die basalen Calcitoninwerte, als auch die Calcitoninwerte nach Pentagastrin-stimulation lagen bei den Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom deutlich über den Calcitoninwerten die bei Patienten gemessen wurden, bei denen eine C-Zell Hyperplasie oder histologisch normales Schilddrüsengewebe vorlag. Die Calcitoninwerte bei beiden Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom überschritten die gewählten Grenzwerte um ein Vielfaches. Zur Unterscheidung zwischen einer neoplastischen, einer nodulären oder diffusen C-Zell Hyperplasie oder unauffälligem Schilddrüsengewebe, ist die Bestimmung des basalen und stimulierten Calcitoninwertes dagegen nicht hilfreich.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist es umso wichtiger die diagnostische Reihenfolge einzuhalten. Es sollte routinemäßig der Calcitoninwert im Serum bestimmt werden und bei pathologischem Ergebnis (Grenzwert abhängig vom Assay) zunächst ein Stimulationstest mit Pentagastrin durchgeführt werden, da erst ab einem Stimulationswert von 100 pg/ml mit einem medullärem Schilddrüsenkarzinom oder einer neoplastischen C-Zell Hyperplasie zu rechnen ist. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Grenzwert von 100,0 pg/ml ist korrekt gewählt, da dadurch mehr Schilddrüsen mit bereits pathologischen Gewebsveränderungen, als gesunde Schilddrüsen operativ entfernt wurden. Deshalb sollte die Thyreoidektomie erst bei pathologisch ausfallendem Pentagastrintest erfolgen.

Die Gastrinszintigraphie mit $^{111}\text{Indium-D-Glu}^1$ -sulfatiertem Minigastrin ist zur Primärdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ungeeignet, sie spielt jedoch eine wichtige Rolle zur postoperativen Verlaufskontrolle und zur Rezidiv- bzw. Metastasensuche bei persistierend erhöhtem oder ansteigendem Calcitoninwert im Serum.

Abstract

In patients with medullary thyroid carcinoma or neoplastic c-cell hyperplasia extremely elevated basal calcitonin levels are known. The aim of this study was to analyze the value of a basal calcitonin screening for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma or neoplastic c-cell hyperplasia in a large population of clinically inconspicuous individuals. The diagnostic value of elevated calcitonin levels after Pentagastrin stimulation test, the use of preoperative diagnostic ultrasound, and CCK-2-receptor scintigraphy with ¹¹¹Indium-D-Glu¹-sulfated Minigastrin in terms of predictive values were also evaluated. Additionally the correlation between the pathologic tracer enhancement, the calcitonin levels and the final histological diagnosis was analysed. In conclusion we re-evaluated our current diagnostic algorithm.

A total of 4858 patients over a period of 47 months were reviewed. All of them underwent testing of basal calcitonin level in serum blood and were clinically examined in the thyroid ambulance of a medicine university hospital. 300 patients off all had increased calcitonin levels considering normal cut off values < 4,6 pg/ml in women and < 11,5 pg/ml in men. 259 of them underwent a stimulation test with Pentagastrin. 1,1% of these patients had also elevated stimulated calcitonin levels >100,0 pg/ml. Patients having stimulated calcitonin levels less than 100,0 pg/ml were advised to control the calcitonin level once a year. 34 of 55 patients with suspicious calcitonin levels and prior to thyroidectomy had additional CCK-2 receptor scintigraphy with ¹¹¹Indium-D-Glu¹ sulfated Minigastrin. Finally 32 patients underwent surgery whereof two had a medullary thyroid carcinoma. The prevalence to suffer from medullary thyroid carcinoma in this population was 0,04%. Both patients with medullary thyroid carcinoma had an advanced basal and the stimulated calcitonin level compared with patients with c-cell hyperplasia or a thyroid without pathological findings. For differential diagnosis of thyroid carcinoma, neoplastic, nodular or diffuse c-cell hyperplasia or an inconspicuous thyroid the calcitonin test (basal and stimulated) by itself can not be used.

On the basis of the results of the present study it is very important using a diagnostic cascade. First basal calcitonin level should be checked in blood serum. In case of extensive values (dependance on used assay), a stimulation test with Pentagastrin should be added. Only a stimulated value >100,0 pg/ml presumes the existence of a medullary thyroid carcinoma or a neoplastic c-cell hyperplasia. The extreme value of stimulated calcitonin of 100,0 pg/ml appears to be correct, because after thyroidectomy we detected more pathological thyroids (CA, nodulary-, diffuse C-cell hyperplasie), than thyroids without pathological findings. Indication for thyroidectomy in these patients is only seen in pathologically elevated calcitonin levels after stimulation.

Scintigraphy with ¹¹¹Indium-D-Glu¹ sulfated Minigastrin is inadequate for primary diagnosis of medullary thyroid carcinoma. The more it is important in postoperative clinical monitoring, detecting recurrent disease or metastases, or in cases of persistent increased calcitonin levels.

8 Literaturverzeichnis

Abdelmoumene, N., Schlumberger, M., Gardet, P., Roche, A., Travagli, J.P., Francese, C., Parmentier, C. (1994): Selective venous sampling catheterisation for localisation of persisting medullary thyroid carcinoma. *British Journal of Cancer* 69:1141-1144

Adalet, I., Kocak, M., Oguz, H., Alagol, F., Cantez, S. (1999): Determination of medullary thyroid carcinoma metastases by ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin. *Nucl Med Comm* 20:353-9

Adams, S., Baum, R.P., Hertel, A., Schumm-Dräger, P.M., Usadel, K.H., Hör, G. (1998): Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 25:1277-1283

Adams, S., Baum, R.P., Rink, T., Schumm-Dräger, P.M., Usadel, K.H., Hör, G. (1998): Limited value of ^{18}F Fluorine-fluorodesoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 25:79-83

Anderson, R.J., Sizemore, G.W., Wahner, H.W., Carney, J.A. (1978): Thyroid scintigram in familial medullary carcinoma of the thyroid gland. *Clin Nucl Med* 3:147-151

Ball, D.W., Baylin, S.B., de Bustros, A.C. (1996): Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D., (Hrsg.): *Werner and Ingbar's The Thyroid-A Fundamental and Clinical Text*, S. 946-960. 7th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia/New York

Baudin, E., Lombroso, J., Schlumberger, M., Leclere, J., Giammarile, F., Gardet, P., Roche, A., Travagli, J.P., Parmentier, C. (1996): Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:912-916

Becker, K.L., Snider, R.H., Moore, C.F., Monaghan, K.G., Silva, O.L. (1979): Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta. Endocrinology (Copenhagen)* 92:746-751

Becker, K.L., Geelhoed, G., O'Neill, W. et al. (1980): Calcitonin in tissues of thyroidectomized monkey. *Experimentia* 36:609-610

Behr, T.M., Gratz, S., Markus, P.M. et al. (1997): Anticarcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 80:2436

Behr, T.M., Gratz, S., Markus, P.M. et al. (1997): Enhanced bilateral somatostatin receptor expression in mediastinal lymph nodes („chimney sign“) in okkult metastatic medullary thyroid cancer: a typical site of tumor manifestation? *Eur J Nucl Med* 24:184-191

Behr, T.M., Béhé, M., Angerstein, C., Gratz, S., Mach, R., Hagemann, L., Jenner, N., Stiehler, M., Frank-Raue, K., Raue, F., Becker, W. (1999): Cholecystokinin-B/gastrin receptor binding peptides: preclinical development and evaluation of their diagnostic and therapeutical potential. *Clin Cancer Research* 5:3124-3138

Behr, T.M., Jenner, N., Béhé, M., Angerstein, C., Gratz, S., Raue, F., Becker, W. (1999): Radiolabeled peptides for targeting of cholecystokinin-B/gastrin receptor expressing tumors: from preclinical development to initial clinical results. *J Nucl Med* 40:1029-1044

Behr, T.M., Béhé, M. (2000): Diagnose und Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms mit radioaktiv markierten Cholezystokinin (CCK)-B/Gastrin-Rezeptorliganden. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg.von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.93-115

Behr, T.M., Béhé, M.P. (2002): Cholezystokinin-B/gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholezystokinin-B receptor-expressing malignancies. *Semin Nucl Med* 32:97-109

Bergholm, U., Adami, H.O., Bergström, R., Johansson, H. (1989): Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid cancer. *Cancer* 63:1196-1204

Berna, L., Cabezas, R., Mora, J., Torres, G., Estorch, M., Carrio, I. (1995): ^{111}In -octreotide and $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocr* 144:339-345

Berna, L., Chico, A., Matias-Guiu, X. et al. (1998): Use of somatostatin analogue scintigraphy in the localization of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 25:1482-8

Berndt, I., Reuter, M., Saller, B., Frank-Raue, K., Groth, P., Grussendorf, M., Raue, F., Ritter, M.M., Hoepfner, W. et al. (1998): A new hot spot for mutations in the *ret* Protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 83:770-774

Berssi, N., Campos, J., Berssi, J.P., Franc, B., Niccoli-Sire, P., Conte-Delvox, B., Murat, A., Caron, P., Baldet, L., Kraimps, J.L., Cohen, R., Bigorgne, J.C., Chabre, O., Lecomte, P., Modigliani, E. (1998): Sporadic medullary thyroid microcarcinoma of the thyroid: A retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 8:1039-1044

Bläker, M., de Weerth, A., Tometten, M., Schulz, M., Höppner, W., Arlt, D., Hoang-Vu, C., Dralle, H., Terpe, H., Jonas, L., von Schenck, T. (2002): Expression of the cholecystokinin-2-receptor in normal human thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 146:89.96

Bockisch, A., Brandt-Mainz, K., Gorges, R., Müller, S.P. et al. (2003): Diagnosis in medullary thyroid cancer with ^{18}F -FDG-PET and improvement using a combined PET/CT scanner. *Acta Med Austriaca* 30:22-5

Body, J.J., Heath, H., III. (1983): Estimates of circulating monomeric calcitonin: physiological studies in normal and thyroidectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 57:897

Bose, S., Kapila, K., Verma, K. et al. (1992): Medullary carcinoma of the thyroid: A cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Diagnostic Cytopathology* 8:28-32

Brandt-Mainz, K., Müller, S.P., Gorges, R., Saller, B., Bockisch, A. (2000): The value of ¹⁸fluorine-fluorodeoxy-glucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 27:490-496

Breeman, W.A.P., De Jong, M., Kwekkeboom, D.J. et al. (2001): Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: Basic science, current knowledge, limitations, and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 28:1421

Buhr, H.J., Kallinowski, F., Raue, F., Frank-Raue, K., Herfarth, C. (1993): Microsurgical neck dissection for occultly metastasizing medullary thyroid carcinoma. Three-year results. *Cancer* 72:3685-3693

Buhr, H.J., Kallinowski, F., Raue, F., Frank-Raue, K., Herfarth, C. (1995): Microsurgical neck dissection for metastasizing medullary thyroid carcinoma. *European J Surg Oncol* 21:195-197

Busnardo, B., Girelli, M.E., Simioni, N., Nacamulli, D., Busetto, E. (1984): Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary Thyroid carcinoma. *Cancer* 53(2):278-85

Carlson, K.M., Dou, S., Chi, D., Scavarda, N., Toshima K., Jackson, C.E., Wells, S.A., Jr., Goodfellow, P.J., Donis-Keller, H. (1994): Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET Protooncogene is associated with multiple endocrine neoplastic type 2B. *Proc National Academy of Science, USA* 91:1579-1583

Chatal, J-F., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Bardet, S., Vuillez, J-P., Charbonnel, B., Rohmer, V., Chang, C-H., Sharkey, R.M., Goldenberg, D.M., Barbet, J. (2006): Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted Anti-Carcinoembryonic-Antigen Radioimmunotherapy: A collaborative study with the french endocrine tumor group. *J Clin Oncol* 24:1705-1711

Chen, H., Roberts, J.R., Ball, D.W. et al. (1997): Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Ann Surgery* 59:279

Costante, G., Meringolo, D., Durante, C., Bianchi, D., Nocera, M., Tumino, S., Crocetti, U., Attard, M., Maranghi, M., Torlontano, M., Filetti, S. (2007): Predictive value of serum calcitonin levels for diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92(2):450-455

Cornelis, J.M., Lips, M.D., Landswater, R.M. et al. (1994): Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *New England J Med* 331:828-835

Crenshaw, E.B. III, Russo, A.F., Swanson, L.W., Rosenfeld, M.G. (1987): Neuron-specific alternative RNA processing in transgenic mice expressing a metallothionein-calcitonin fusion gene. *Cell* 49:389-398

Dambacher, M.A., Born, W., Heitz, Ph. U., Olah, J., Tobler, P.H., Fischer, J.A. (1981): Die Differentialdiagnose des Hypercalcitoninismus. *Schweiz. med. Wschr.* 111:1897-1901

Das, A., Gupta, S.K., Banerjee, A.K., Srinivasan, R., Radotra, B.D., Nijhawan, R., Dey, P., Rajwanshi, A. et al. (1992): Atypical cytological features of medullary carcinoma of the thyroid. A review of 12 cases. *Acta Cytology* 36:137-141

Decristoforo, C., Mather, S.J., Cholewinski, W. et al. (2000): ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: A new ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceutical for imaging somatostatin-receptor- positive tumors: First clinical results and inpatient comparison with ¹¹¹In-labeled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 27:1318

De Groot, J.W.B., Links, T.P., Jager, P.L., Kahraman, T., Plukker, J.T.M. (2004): Impact of ¹⁸F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in Patients with Biochemical Evidence of Recurrent of Residual Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surgic Oncolog* 11(8):786-794

De Jong, M., Kwekkeboom, D., Valkema, R. et al. (2002): Radio labelled peptides for tumor therapy: Current status and future directions. *Eur J Nucl Molec Imag* 30:463

De Lellis R.A. (1997): C-cell hyperplasia: A current perspective. *Advanced Anatomy and Pathology* 4:17-22

Deschodt-Lanckman, M. (1985): Enzymatic degradation of cholecystokinin in the central nervous system. In: Vanderhagen,J.J., Crawley,J.N., (Hrsg.): *Neuronal Cholecystokinin*. New York: Ann New York Academy of Science 448:87-98

Diehl, M., Risse, J.H., Brandt-Mainz, K. et al. (2001): ¹⁸Fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 28:1671-6

Dietlein, M., Dressler, J., Eschner, W., Leisner, B., Reiners, C., Schicha, H. (1999): Verfahrensweisung für die Schilddrüsenszintigraphie. *Nuklearmedizin* 38:209-210

Dietlein, M., Dressler, J. Joseph, K., Leisner, B., Moser, E., Reiners, C., Rendl, J., Schicha, H., Schober, O. (1999): Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 38:215-218

Dietlein, M., Wieler, H., Schmidt, M., Schwab, R., Goretzki, P.E., Schicha, H. (2008): Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders. *Nuklearmedizin* 47:65-72

Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K.M., Toshima, K., Lairmore, T.C., Howe, J.R., Moley, J.F.R., Goodfellow, P., Wells, S.A.Jr. et al. (1993): Mutations of the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human Molecul Gen* 2:851-856

Dörr, U., Wurstlin, S., Frank-Raue, K., Raue, F., Hehrmann, R., Iser, G., Scholz, M., Guhl, L., Buhr, HZ.J., Bihl, H. (1993): Somatostatin receptor scintigraphy and magnetic resonance imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma: a comparative study. *Norm Metabolism Research Supplement* 27:48-55

Dralle, H., Gimm, O., Simon, D., Frank-Raue, K., Goertz, G., Niederle, B., Wahl, R.A., Koch, B., Walgenbach, S., Hampel, R., Ritter, M.M., Spelsberg, F., Heiss, A., Hinze, R., Hoepfner, W. et al. (1998): Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 22:744-750

Dt. Krebsgesellschaft (2002): Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002

Dunn, J.T., Editorial (1994): When is a thyroid nodule a sporadic medullary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:824-825

Engelbach, M., Gorges, R., Forst, T., Pfutzner, A., Dawood, R., Heerdt, S., Kunt, T., Bockisch, A., Beyer, J. (2000): Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1890-1894

Ésik, O., Szavscur, P., Szakall, S.Jr. et al. (2001): Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 91:2084-95

Feldkamp, J. (2002): Histologische Aspekte des medullären Schilddrüsenkarzinoms. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.15-18

Frank-Raue, K., Bihl, H., Dörr, U., Buhr, H., Ziegler, R., Raue, F. (1995): Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 42:31-37

Frank-Raue, K. (1998): Das medulläre Schilddrüsenkarzinom: Bedeutung des Mutationsnachweises im RET-Proto-Onkogen, Lokalisationsmethoden bei Tumorpersistenz und prognostische Faktoren. *Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig*

Frank-Raue, K., Raue, F. (2000): Medikamentöse Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.87-92

Fritzen, R., Kaulen, D., Schott, M., Feldkamp, J., Scherbaum, W.A. (2000): Elevated calcitonin and pathologic stimulation by Pentagastrin in patients with Pseudohypoparathyroidism. *Experim Clin Endocrinol Diab* 108, Suppl 1:131

Gagel, R.F., Tashjian, A.H. Jr., Cummings, T. et al. (1988): The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *New Engl J Med* 318:478-484

Gasparoni, P., Rubello, D., Ferlin, G. (1997): Potential role of ¹⁸fluorine-desoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of the primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Investig* 20:527

Gimm, O. Ukkat, J., Dralle, H. (1998): Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 22:562-568

Gimm, O., Dralle, H. (1999): C-cell cancer: prevention and treatment. *Langenbecks Archive Surg* 384:16-23

Gimm, O., Sutter, T., Dralle, H. (2001): Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Research and Clin Oncol* 127:156-165

Goltzmann, D., Potts, J.T., Jr., Ridgway, R.C., Maloof, F. (1974): Calcitonin as a tumor marker. Use of the radioimmunoassay for calcitonin in the postoperative evaluation of patients with medullary thyroid carcinoma. *New Engl J Med* 290:1035-1039

Gotthardt, M., Battmann, A., Höffken, H., Schurrat, T., Pollum, H., Beuter, D., Gratz, S., Béhé, M., Bauhofer, A., Klose, K., Behr, T. (2004): ¹⁸F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and analysis of the literature. *Nucl Med Comm* 25:439-443

Gotthardt, M., Béhé, M.P., Grass, J., Bauhofer, A., Rinke, A., Schipper, M.L., Kalinowski, M., Arnold, R., Oyen, W.J.G., Behr, T.M. (2006): Added value of gastrin receptor scintigraphy in comparison to somatostatin receptor

scintigraphy in patients with carcinoids and other neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 13:1203–1211

Grauer, A., Blind, E. (1992): Tumor markers for the medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Canc Research* 125:55-89

Grauer, A., Raue, F., Ziegler, R. (1997): Clinical usefulness of a new chemiluminescent two-site immunoassay for human calcitonin [see comments]. *Experim Clin Endocrinol Diab* 106:353-359

Grauer, A. (2000): Die Bestimmung von Calcitonin zur Diagnostik und Verlaufskontrolle. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.49-55

Guerra, U., Pizzocaro, C., Terzi, A., Giubbini, R., Bestagno, M. (1988): The use of $^{99m}\text{Tc(V)DSMA}$ as imaging for the medullary thyroid carcinoma (MTC). *J Nucl Med Allied Science* 32:242-7

Guilloteau, D., Baulieu, J.L., Besnard, J.C. (1985): Medullary-thyroid-carcinoma imaging in an animal model: use of radiolabeled anticalcitonin F(ab`2 and meta-iodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 11(6-7):198-200

Guyetant, S., Rousselet, M.C., Durigon, M., Chappard, D., n Franc, B., Guerin, O., Saint-Andre, J.P. (1997): Sex-related C-cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:42-47

Guyetant, S., Blechet, C., Saint-Andre, J.P. (2006): C-cell hyperplasia. *Ann Endocrinol (Paris)* 67(3):190-7

Hahm, J.R., Lee, M.S., Lee, M.K., Kim, K.W., Nam, S.J., Yang, J.H., Chung, J.H. (2001): Routine Measurement of calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid disease. *Thyroid* 11:73-80

Hansen, M., Hansen, H.H., Tryding, N. (1978): Small cell carcinoma of the lung: serum calcitonin and serum histaminase (diamine oxigase) at basal levels and stimulated by pentagastrin. *Acta Medicine of Scandinavia* 204:257-261

Hazard, J.B., Hawk, W.A., Crile, G., Jr. et al. (1959): Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 19:152-161

Henry, J.F., Denizot, A., Puccini, M., Niccoli, P., Conte-Devolx, B., de Micco, C. (1996): Early diagnosis of sporadic medullary cancer of the thyroid: Value of systematic assay of calcitonin. *Presse Medizin* 25:1583-1588

Henry, J.F., Denizot, A., Puccini, M. et al. (1998): Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World J Surg* 22:752-756

Hernandez, G., Simo, R., Oriola, J., Mesa, J. (1997): False-positive results of basal and pentagastrin-stimulated calcitonin in non-gene carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid* 7:51-54

Higashi, T., Ito, K., Nishikawa, Y., Everhart, F.R., Ozaki, O., Manabe, Y., Suzuki, A., Yashiro, T., Hasegawa, M., Mimura, T. (1988): ⁶⁷Gallium imaging in the evaluation of thyroid malignancy. *Clin Nucl Med* 13:792-799

Hilditch, T.E., Connell, J.M., Elliot, A.T., Murray, T., Reed, N.S. (1986): Poor results with ^{99m}technetium(V)DMS and ¹³¹iodineMIBG in the imaging of medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 27:1150-1153

Hinze, R., Holzhausen, H.J., Gimm, O., Dralle, H., Rath, F.W. (1998): Primary hereditary medullary thyroid carcinoma- C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Arch* 433:203-208

Hinze, R., Gimm, O., Taubert, H., Bauer, G., Dralle, H., Holzhausen, H.J., Rath, F.W. (2000): Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions. *Virchows Arch* 437:256-263

Hinze, R., Gimm, O., Brauckhoff, M., Schneyer, U., Dralle, H., Holzhausen, H.J. (2001): „Physiologische“ und „neoplastische“ C-Zell Hyperplasien der Schilddrüse. Morphologisch und biologisch distinkte Entitäten? *Pathologie* 22:259-265

Hoefnagel, C.A., Delprat, C.C., Marcuse, H.R., de Vijlder, J.J. (1986): Role of ²⁰¹Thallium total-body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 27:1854-1857

Hoegerle, S., Althoefer, C., Ghanem, N., Brink, I., Moser, E. Nitzsche, E. (2001): ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28:64-71

Höppner, W., Ritter, M.M. (2002): Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ 2. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.3-14

Hofstra, R.M., Landsvater, R.M., Ceccherini, I., Stulp, R.P., Stelwagen, T., Luo, Y., Pasini, B., Hoppener, J.W.M., Ploos Van Amstel, H.K., Romeo, G., Lips, C.J.M., Buys, C.H.C.M. (1994): A mutation in the ret proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367:375-376

Horn, R.C. (1951): Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of 7 cases. *Cancer* 4:697-707

Horvit, P.K., Gagel, R.F. (1997): The goitrous patient with an elevated serum calcitonin - what to do? *J Clin Endocrinol Metab* 82:335-337

Iacobone, M., Niccoli-Sire, P., Sebag, F., De Micco, C., Henry, J.F. (2002): Can Sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg.* 2002 May 21

Jakubke, H.D. (1996): *Peptide- Chemie und Biologie.* Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Junginger, T. et al. (1996): Leitlinien der Chirurgie maligner Schilddrüsentumoren. Internationale Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Hrsg.), *Grundlagen der Chirurgie, G70,*. Demeter Verlag, Balingen.

Juweid, M., Sharkey, R.M., Behr, T., Swayne, L.C., Herskovic, T., Pereira, M., Rubin, A.D., Hanley, D., Dunn, R., Siegel, J., Goldenberg, D.M. (1996): Radioimmunotherapy of Medullary thyroid cancer with Iodine-131-Labeled Anti-CEA Antibodies. *J Nucl Med* 37:905-911

Juweid, M., Sharkey, R.M., Behr, T., Swayne, L.C., Rubin, A.D., Herskovic, T., Hanley, D., Markowitz, A., Dunn, R., Siegel, J., Kamal, T., Goldenberg, D.M. (1996): Improved detection of medullary thyroid cancer with radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol* 14(4):1209-17

Kakkos, S.K., Scopa, C.D., Chalmoukis, A.K., Karachalios, D.A., Spiliotis, J.D., Harkoftakis, J.G., Karavias, D.D., Androulakis, J.A., Vagenakis, A.G. (2000): Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 28:347-352

Kallinowski, F., Buhr, H.J., Meybie, H. et al. (1993): Medullary carcinoma of the thyroid: Therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery* 114:491

Kaltsas, G., Korbonits, M., Heintz, E., Mukherjee, J.J., Jenkins, P.J., Chew, S.L., Reznik, R., Monson, J.P., Besser, G.M., Foley, R., Britton, K.E., Grossmann, A.B. (2001): Comparison of Somatostatin Analog and Meta-Iodobenzylguanidine radionuclides in the Diagnosis and Localization of Advanced neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86:895-902

Kaserer, K., Scheuba, C., Neuhold, N. et al. (1998): C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *American J Surg Pathol* 22:722-728

Kaserer, K., Scheuba, C., Neihold, N., Weinhäusel, A., Vierhapper, H., Niederle, B. (2002): Recommendations for reporting C cell pathology of the thyroid. *Wiener Klin. Wschr* 114/7:274-278

Kebebew, E., Ituart, Ph.,H.,G., Siperstein, A.E., Duh, Qu.-Y., Clark, O. et al. (2000): Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139-1148

Kini, S.R., Miller, J.M., Hamburger, J.I., Smith, M.J. et al. (1984): Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. Arch. Pathol Labor Med 108:156-159

Kölby, L., Wangberg, B., Ahlman, H., Tisell, L.E., Fjälling, M., Forsell-Aronsson, E., Nilsson, O. (1998): Somatostatin receptor subtypes, octreotide scintigraphy, and clinical response to octreotide treatment in patients with neuroendocrine tumors. World J Surg 22:679-683

Kosowicz, J., Mikolajczak, R., Czepczynski, R., Ziemnicka, K., Gryczynska, M., Sowinski, J. (2007): Two peptide receptor ligands ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide and ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-(D) Glu-octagastrin for szintigraphy of medullary thyroid carcinoma. Cancer Biother Radiopharm 22(5):613-28

Krausz, Y., Rosler, A., Guttmann, H. et al. (1999): Somatostatin receptor scintigraphy for early detection of regional and distant metastases of medullary carcinoma of the thyroid. Clin Nucl Med 24:256-60

Krenning, E.P., Lamberts, S.W.J., Reubi, J.C. et al. (1991): Somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. Thyroid 1, Suppl 1:5-6

Lambert, P.W., Heath, H.III, Sizemore, G.W. (1979): Pre- and postoperative studies of plasma calcitonin in primary hyperparathyroidism. J Clin Invest 63:602-608

Learoyd, D.L., Roach, P.J., Briggs, G.M., Delbridge, L.W., Wilmshurst, E.G., Robinson, B.G. (1997): ^{99m}Technetium-Sestamibi scanning in recurrent medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 38:227-230

Lee, J.B., Tashjian, A.H. Jr., Streeto, J.M., Frantz, A.G. (1968): Familial pseudohypoparathyroidism. Role of parathyroid hormone and thyreocalcitonin. N Engl J Med 279:1179-1184

Lissak, B., Baudin, E., Cohen, R. et al. (1998): Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsivity of mature calcitonin. Thyroid 8:265-268

Ljungberg, O. (1966): Medullary carcinoma of the human thyroid gland. Autoradiographic localization of radioiodine. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 68:476-480

Manil, L., Boudet, F., Motte, P. et al. (1989): Positive anticalcitonin immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma and small lung cancer. *Cancer Res* 49:5480

Marsh, D.J., Learoyd, D.L., Robinson, B.G. (1995): Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 5:407-424

Marsh, D.J., McDowall, D., Hyland, V.J. et al. (1996): The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clin Endocrinol, Oxford* 44:213-220

Marx, S.J., Aurbach, G.D. (1975): Renal receptors for calcitonin: coordinate occurrence with calcitonin-activated adenylate cyclase. *Endocrinology* 97:241

Marzano, L.A., Porcelli, A., Biondi, B., Lupoli, G., Delrio, P., Lombardi, G., Zarilli, L. (1995): Surgical management and follow-up of medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 59:162-168

Mathupla, S.P., Rempel, A., Pedersen, P.L. (1995): Glucose catabolism in cancer cells. Isolation, sequence, and activity of the promoter for type II hexokinase. *J Biol Chem* 270:16918-16925

Mendelsohn, G., Wells, S.A., Baylin, S.B. (1984): Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 54: 657-662

Mendonca, M.E., Ramos, S., Soares, J. et al. (1991): Medullary carcinoma of thyroid: A re-evaluation of the cytological criteria of diagnosis. *Cytopathol* 2:93-102

Moers, A.M., Landsvater, R.M., Schaap, C., Jansen-Schillhorn van Veen, J.M., de Valk, I.A., Blijham, G.H., Hoppener, J.W., Vroom, T.M., van Amstel, H.K., Lips, C.J. et al. (1996): Familial medullary thyroid carcinoma: not a

distinct entity? Genotype-Phenotype correlation in a large family. *Am J Med* 101:635-641

Mojiminiyi, O.A., Udelsman, R., Soper, N.D., Shepstone, B.J., Dudley, N.E. (1991): Pentavalent $^{99m}\text{Tc(V)}$ DSMA szintigraphy. Prospective evaluation of this role in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 16:259-62

Moley, J.F. (1995): Medullary thyroid cancer. *Surgery in Clinic of Northern America* 75:405-420

Mulligan, L.M., Kwok, J.B.J., Healey, C.S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S.E., Moore, J.K., Papi, L., Ponder, M.A., Telenius, H., Tunnacliffe, A., Ponder, B.A.J. et al. (1993): Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). *Nature* 363:458-469

Niccoli, P., Wion-Barbot, N., Caron, P. et al. (1997): Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338-341

Nicholson, G.C., D`Santos, C.S., Evans, T., Mosely, J.M., Kemp, B.E., Martin, T.J. (1988): Solubilization of functional receptors. *Biochem J* 253:505

Ohta, H., Endo, K., Fujita, T. et al. (1984): Imaging of soft tissue tumors with $^{99m}\text{Tc(V)}$ -dimercaptosuccinic acid. A new tumor-seeking agent. *Clin Nucl Med* 9:568-573

Oudoux, A., Salaun, P.Y., Bournaud, C., Campion, L., Ansquer, C., Rousseau, C., Bardet, S., Borson-Chazot, F., Vuillez, J.P., Murat, A., Mirallie, E., Bardet, S., Goldenberg, D.M., Chatal, J.F., Kraeber-Bodere, F. (2007): Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with ^{18}F -fluorodesoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(12):4590-7

Özgen, A.G., Hamulu F., Bayraktar, F., Yilmaz, C., Tuzun, M., Yetkin, E., Tuncyurek, M., Kabalak, T. (1999): Evaluation of routine serum basal

calcitonin measurement for early diagnosis medullary thyroid cancer in 773 patients with nodular goiter. *Thyroid* 9:579-582

Pacini, F., Elisei, R., Anelli, S., Basolo, F., Cola, A., Pinchera, A. (1989): Somatostatin in medullary thyroid cancer. In vitro and in vivo studies. *Cancer* 63:1189-1195

Pacini, F., Fontanelli, M., Fugazzola, L. et al. (1994): Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:826-829

Pacini, F., Fontanelli, M., Fugazzola, L., Elisei, R., Romei, C., Di Cosceio, G., Miccoli, P., Pinchera, A. (1994): Routine measurement of serum calcitonin (CT). Study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338-341

Parisella, M., D'Alessandria, C., Bossche, B. van de, Chianelli, M., Ronga, G., Papini, E., Mikolajczak, R., Letizia, C., De Toma, G., Veneziani, A., Scopinaro, F., Signore, A. (2004): ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in the Management of Medullary thyroid carcinoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 9/2:211-217

Parthemore, J.G., Deftos, L.J. (1979): Calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 49:223-226

Pape, H. (2000): Strahlentherapie beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.83-86

Perry, A., Molberg, K., Albores-Saavedra, J. (1996): Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 77:750-756

Ponder, B.A., Ponder, M.A., Coffey, R., Pembrey, M.E., Gagel, R.F., Telenius-Berg, M., Semple, P., Easton, D.F. et al. (1988): Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* (8582):397-401

Poppe, K., Verbruggen, L.A., Velkeniers, B., Finne, E., Body, J.J., Vanhaelst, L. (1999): Calcitonin reserve in different stages of atrophic autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 9:1211-1214

Raue, F., Geiger, S., Buhr, H., Frank-Raue, K., Ziegler, R. (1993): The prognostic importance of calcitonin screening in familial medullary thyroid carcinoma. *Dt. Med. Wschr* 118(3):49-52

Raue, F., Frank-Raue, K., Grauer, A. et al. (1994): Multiple endocrine neoplasia type 2, clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin of North America* 23:137-156

Raue, F. (1997): Chemotherapie bei Schilddrüsenkarzinomen: Indikation und Ergebnisse. *Onkologie* 3:55-58

Raue, F. et al. (1998): German medullary thyroid carcinoma / multiple endocrine neoplasia registry. German MTC Study Group. *Langenbecks Arch. Surg.* 383:334-336

Reeve, J.R., Eysselein, V.E., Ho, F.J. et al. (1994): Natural and synthetic CCK-58-Novel reagents for studying cholecystokinin physiology. In: Reeve, J.R.Jr., Eysselein, V., Solomon, T.E., Go, V.L.W., (Hrsg.): *Cholecystokinin*. New York: Ann New York Acad Science 713:11-21

Reiners, Chr. (1992): Imaging methods for medullary thyroid cancer. *Recent Results Cancer Research* 125:125-145

Rendl, J., Reiners, C. (2002): Etablierte nuklearmedizinische Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. *Medulläres Schilddrüsenkarzinom/hrsg. von Joachim Feldkamp et al.: de Gruyter* S.19-32

Reubi, J.C., Chayvialle, J.A., Franc, B., Cohen, R., Calmettes, C., Modigliani, E. (1991): Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas. *Lab Invest* 64:567-573

Reubi, J.C., Waser, B. (1996): Unexpected high incidence of cholecystokinin/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* 67:644-647

Reubi, J.C., Schaer, J.C., Waser, B. (1997): Cholecystokinin (CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Research* 57:1377-1386

Rieu, M., Lame, M.C., Richard, A. et al. (1995): Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxford)* 42:453-460

Rosenberg-Bourgin, M., Gardet, P., De Sab, R. et al. (1989): Comparison of sporadic and hereditary forms of medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hospital Med J* 37:141-143

Rosenfeld, M.G., Mermod, J.J., Amara, S.G. et al. (1983): Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 304:129-135

Rubello, D., Rampin, L., Nanni, C., Banti, E., Ferdeghini, M., Fanti, S., Al-Nahas, A., Gross, M.D. (2008): The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 34(5):581-6

Rufini, V., Tregelia, G., Perotti, G., Leccisotti, L., Calcagni, M.L., Rubello, D. (2008): Role of PET in medullary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 33(2): 67-73

Saad, M.F., Ordonez, N.G., Guido, J.J., Samaan, N.A. (1984): The prognostic value of calcitonin immunostaining in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 59:850-856

Saad, M.F., Ordonez, N.G., Rashid, R.K., Guido, J.J., Hill, C.S., Hickey, R.C., Samaan, N.A. (1984): Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 63:319-342

Samaan, N.A., Castillo, S., Schultz, P.N., Khalil, K.G., Johnston, D.A. (1980): Serum calcitonin after pentagastrin stimulation in patients with bronchogenic and breast cancer compared to that in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 51:237-241

Scheuba, C., Kaserer, K., Weinhausl A. et al. (1999): Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 126:1089-1095

Scheuba, C., Kaserer, K., Bieglmayer, C., Asari, R., Riss, P., Drost, R., Niederle, B. (2008): Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment- a single-centre experience. *Surgery* 143(2):303

Schewerk, W.B., Grun, R., Wahl, R. (1985): Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 55:624

Schicha, H., Schober, O.: Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. 5. Auflage, Schattauer Verlag 2003

Schröder, S., Kloppel, G. (1987): Carcinoembryonic antigen and non-specific cross-reacting antigen in thyroid cancer. An immunocytochemical study using polyclonal and monoclonal antibodies. *Am J Surg Pathol* 11:100-108

Schröder, S., Holl, K., Padberg, B.C. (1992): Pathology of sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Research* 125:19-45

Shreve, P.D., Anzai, Y., Wahl, R.L. (1999): Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 19:61-77

Siggelkow, H. (2000): Presentation of a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma (Cys611Phe) demonstrating low grade malignancy

Stolarsky-Fredman, L., Leff, S.E., Klein, E.S., Crenshaw, E.B.III., Yeakley, J., Rosenfeld, M.G. (1990): A tissue-specific enhancer in the rat-calcitonin/CGRP gene is active in both neural and endocrine cell types. *Mol Endocrinol* 4:497-504

Strauss, L.G., Conti, P.S. (1991): The application of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32:623

Sweeney, D., Johnston, G. (2000): Medullary carcinoma of the thyroid. Nuclear Medicine imaging and treatment. In: Wartowsky, L., (Hrsg.): *Thyroid*

cancer. A comprehensive guide to clinical management. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 389-398

Szakall, S. Jr., Esik, O., Bajzik, G. et al. (2002): ^{18}F -FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 43:66-71

Thiagalingam, A., De Bustros, A., Borges, M. (1996): RREB-1, a novel zinc finger protein, is involved in the differentiation response to Ras in human medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Biol* 16:5335-5345

Ugur, O., Kostakglu, L., Guler, N. et al. (1996): Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DSMA}$, ^{201}Tl , and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 23:1367-71

Verga, U., Ferrero, S., Vicentini, L., Brambilla, T., Girello, V., Muzza, M., Beck-Peccoz, P., Fugazzola, L. (2007): Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia? *Endocr Relat Cancer* 14(2):393-403

Vierhapper, H., Raber, W., Bieglmayer, C., Kaserer, K., Weinhausl, A., Niederle, B. (1997): Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1589-1593

Wang, Q., Takashima, S., Fukuda, H., Takayamam, F., Kobayashi, S., Sonne, S. (1999): Detection of medullary thyroid carcinoma of the thyroid and regional lymph node metastases by magnetic resonance imaging. *Archive Otolaryngology Head Neck Surgery* 125:842-8

Wells, S.A. Jr., Franz, C. (2000): Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 24:952-956

Westermarck, P., Johnson, K.H. (1988): The polypeptide hormone derived amyloid forms: non-specific alterations or signs of abnormal peptide processing? *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 96:475-483

Williams, E.D. (1966): Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 19:114-118

Wolfe, H.J., Melvin, K.E.W., Cervi-Skinner, S.J., Al Saadi, A.A., Juliar, J.F., Jackson, C.E., Tahjian, A.H. (1973): C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *New Engl J Med* 289:437-441

Zeppa, P., Vetrani, A., Marino, M., Fulciniti, F., Boschi, R., De Rosa, G., Palombini, L. et al. (1990): Fine needle aspiration cytology of medullary thyroid carcinoma: A review of 18 cases. *Cytopathol* 1:35-44

Zwermann, O., Piepkorn, B., Kann, P., Engelbach, M., Beyer, J. (2000): Abnormal Pentagastrin response in a patient with Pseudohypoparathyroidism. *Experiment Clin Endocrinol Diab, Suppl* 1:132

9 Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
bas.	basal
bds.	beidseits
CCH	C-Zell Hyperplasie
CCK	Cholezystokinin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CT 11-23, CT 21-32	Calcitonin
C-Zellen	Calcitonin-produzierende Zellen
Diff.	Diffus
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDDA-HYNIC-TOC	Technetium markiertes Octreotid-Derivat
Et al.	Et altera
FDG	Fluordesoxyglucose
FMTc	familiar medullary thyroid carcinoma
FNAC	Feinnadelaspirations-Zytologie
Ga	Gallium
Glu	Glucose
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
HWZ	Halbwertszeit
H ₂ O	Wasser
li.	links
MBq	Mega-Becquerel
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MHz	Mega-Hertz
MIBG	Meta-Jodobenzylguanidine
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary thyroid carcinoma, medulläres Schilddrüsenkarzinom

MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
Neopl.	neoplastisch
Nod.	nodulär
OP	Operation
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	post injectionem
re.	rechts
RET	Rearranged during transfection Protoonkogen
RIA	Radioimmunoassay
RLU	relative light units
sd	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
STH	Somatotropes Hormon
stim.	stimuliert
Tc[V]DMSA	Technetium-dimercaptosuccininsäure
TNM-Stadium	Klassifikation zur Einteilung maligner Tumore (T=Tumor, N=Nodes=Lymphknoten, M=Metastasen)
TOC	Tektrotyd
T1	größte Tumorausdehnung höchstens 2 cm
T2	größte Tumorausdehnung mehr als 2 cm, aber höchstens 5 cm
T3	größte Tumorausdehnung mehr als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration umliegender Gewebe
vs.	versus

10 Anhang

10.1 *Verzeichnis der akademischen Lehrer*

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Behr, Bertalanffy, Bien, Cetin, Christiansen, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabilic, Feusser, Gemsa, Gerdes, Geus, Görg, Gotthardt, Gotzen, Griss, Gross, Happle, Heeg, Heidenreich, Herzum, Hoeffken, Hofmann, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klose, Köhler, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lennartz, Leppek, Lippert, Löffler, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Prinz, Renschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Steiniger, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Walters, Weihe, Werner, Wulf, Zielke in Marburg,

Halle in Berlin,

Mayr, Zanon in Bozen,

und Kaiser, Maurer in Liestal/Schweiz

10.2 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Thomas M. Behr, für die freundliche Überlassung des Themas. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Meike Schipper bedanken, sie hat mich bei der Untersuchung der Patienten in der nuklearmedizinischen Ambulanz eingearbeitet und in der Zeit der Datenerhebung tatkräftig unterstützt. Dieser Dank gilt gleichzeitig auch für sämtliche ärztliche und nichtärztliche Mitarbeiter der Ambulanz der Klinik für Nuklearmedizin. Hier fand ich jederzeit freundliche und kompetente Unterstützung bei der Organisation und Einbestellung der Patienten, in deren Vorbereitung auf den Pentagastrintest, bzw. Gastrinszintigraphie sowie in der Durchführung der Untersuchungen. Durch die Blutabnahme zur Bestimmung der Calcitoninkonzentration im Serum durch die ärztlichen Kollegen wurde diese Arbeit erst möglich. Sie alle hatten bedeutenden Anteil an dem Gelingen dieser Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors für die Bestimmung der Calcitoninkonzentration in den Serumproben. Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Klinik für Pathologie für die Anfertigung der speziellen immunhistochemischen Schnitte zur Beurteilung der Calcitoninproduzierenden Zellen und der Befundung derselbigen. Den Mitarbeitern der Chirurgischen Klinik danke ich dafür, dass mir nach Thyreoidektomie die Befunde der histologisch aufgearbeiteten Operationsmaterialien bereitgestellt wurden.

Herrn PD Dr. Helmut Höffken danke ich außerordentlich für die wertvolle Unterstützung und die umfassenden Anregungen bei der Anfertigung der Disserationsschrift. Er hatte zusammen mit meinem Freund einen wesentlichen Anteil daran, dass diese Arbeit zum Abschluss gebracht wurde.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. Andreas Pfestroff, der bei der Durchsicht der Arbeit wertvolle konstruktive Vorschläge für die Diskussion des Themas für mich hatte.

Meiner Familie und Freunden danke ich für ihre Geduld und Mühen mit denen sie mir bei der Durchsicht der Arbeit geholfen haben. Mein besonderer Dank gilt hier meinem Vater und meinem Freund.