

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Vergleich der Gastrinrezeptorszintigraphie mit der
Positronenemissionstomographie, Computertomographie,
Somatostatinrezeptorszintigraphie, Knochenmarks- und
Knochenszintigraphie bei Patienten mit metastasierten
medullären Schilddrüsenkarzinomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Daniela Verena Beuter
aus Tübingen

Marburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 19.07.2007.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: PD Dr. M. Gotthardt

Korreferent: Prof. Dr. V. Klingmüller

**Meinen Eltern
und Jens**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeine Einführung	1
1.1.1.	Ausprägungsformen der multiplen endokrinen Neoplasie 2 (MEN 2)	4
1.2.	Symptome und diagnostische Verfahren	6
1.2.1.	Symptome	6
1.2.2.	Diagnostik medullärer Schilddrüsenkarzinome	6
1.2.2.1.	Pentagastrintest	6
1.2.2.1.1.	Prinzip	6
1.2.2.1.2.	Anwendung	7
1.2.2.1.3.	Klinischer Wert	7
1.2.2.2.	Karzinoembryonales Antigen	8
1.2.2.3.	Ultraschall	8
1.2.2.3.1.	Prinzip	8
1.2.2.3.2.	Anwendung	9
1.2.2.3.3.	Klinischer Wert	9
1.2.2.4.	Knochenmarksszintigraphie	10
1.2.2.4.1.	Prinzip	10
1.2.2.4.2.	Anwendung	10
1.2.2.4.3.	Klinischer Wert	11
1.2.2.5.	Knochenszintigraphie	11
1.2.2.5.1.	Prinzip	11
1.2.2.5.2.	Anwendung	12
1.2.2.5.3.	Klinischer Wert	12
1.2.2.6.	Computertomographie (CT)	12
1.2.2.6.1.	Prinzip	12
1.2.2.6.2.	Anwendung	13
1.2.2.6.3.	Klinischer Wert	14
1.2.2.7.	Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie	14
1.2.2.7.1.	Prinzip	14
1.2.2.7.2.	Anwendung	16

1.2.2.7.3.	Klinischer Wert	16
1.2.2.8.	¹⁸F-FDG PET (Positronenemissionstomographie)	17
1.2.2.8.1.	Prinzip	17
1.2.2.8.2.	Anwendung	17
1.2.2.8.3.	Klinischer Wert	18
1.2.2.9.	Somatostatinrezeptorszintigraphie	18
1.2.2.9.1.	Prinzip	18
1.2.2.9.2.	Anwendung	19
1.2.2.9.3.	Klinischer Wert	19
1.2.2.10.	Weitere Diagnoseverfahren	20
1.3.	Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms	21
1.3.1.	Gastrin Entwicklung und bisherige Untersuchungen	24
1.4.	Ziel der Untersuchung	26
2.	Patienten und Methoden	28
2.1.	Patienten	28
2.1.1.	Patientenauswahl	28
2.2.	Methoden	28
2.2.1.	Positronenemissionstomographie (PET)	28
2.2.2.	Computertomographie (CT)	29
2.2.3.	Somatostatinrezeptorszintigraphie und	29
2.2.4.	Gastrinrezeptorszintigraphie (SRS und GRS)	
2.2.5.	SPECT (Single-Photon-Emission-Computed- Tomographie)	30
2.2.6.	Knochenmarksszintigraphie (KNM-SZ)	30
2.2.7.	Knochenszintigraphie (KN-SZ)	31
2.3.	Interpretation der bildgebenden Verfahren	31
2.4.	Statistische Evaluation	33
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Patienten	34
3.2.	Patientenbezogene Auswertungsbögen	35

3.3.	Gesamtauswertung aller angewandten diagnostischen Verfahren	48
3.3.1.	Organe und Regionen von einer Methode als „sicher“ befallen erkannt	49
3.3.2.	Organe und Regionen, bei Kombination zweier Verfahren, von mindestens einer Methode als „sicher“ befallen erkannt	51
3.3.3.	Organe und Regionen, von mindestens zwei Methoden als „sicher“ befallen erkannt	52
3.3.4.	Organe und Regionen, bei Kombination zweier Verfahren, von zwei Methoden als „sicher“ befallen erkannt	54
3.3.5.	Organ- und knochenspezifische Detektionsraten der einzelnen Verfahren	55
3.3.6.	Knochenmarks- und Knochenszintigraphie als weitere bildgebende Verfahren	58
4.	Diskussion	60
5.	Zusammenfassung	69
6.	Anhang	71
7.	Literaturverzeichnis	73
8.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	89
9.	Lebenslauf	91
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	92
11.	Danksagung	93
12.	Ehrenwörtliche Erklärung	94

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

1951 wurde in der Literatur eine besondere Entität des Schilddrüsenkarzinoms beschrieben, die sich durch runde bzw. ovoide kompakte Zellgruppen kennzeichnete. Hazard konnte als Besonderheit stromales Amyloid nachweisen und bezeichnete es daher als medulläres Karzinom.

Williams stellte später fest, dass dieses Karzinom von C-Zellen abstammt (Williams, 1966 ; Feldkamp, 2002).

Die unterhalb des Kehlkopfs liegende Glandula thyroidea gehört zu den endokrinen Organen. Sie besteht aus zwei Seitenlappen, die über eine Gewebebrücke (Isthmus) miteinander verbunden sind. Weiterhin setzt sich die Schilddrüse aus vielen Läppchen zusammen, welche wiederum ungefähr drei Millionen Follikel besitzen. Diese sind mit einem einschichtigen Epithel, das auf einer Basalmembran sitzt, ausgekleidet und mit Kolloid gefüllt. Das Kolloid enthält an Thyreoglobulin gebundene Schilddrüsenhormone. Im interfollikulären Bindegewebe liegen parafollikuläre Zellen, die einzeln oder in Gruppen angeordnet sind und Calcitonin (Antagonist des Parathormons) produzieren. Aus diesen Zellen entsteht das C-Zell-Karzinom oder medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC = medullary thyroid carcinoma).

Auf der Dorsalseite befinden sich vier bis sechs Epithelkörperchen (Glandulae parathyreoideae), die das Parathormon bilden. Ebenso verlaufen dort die Nervi (Nn.) laryngei recurrentes. Die Schilddrüse wird sensibel und parasymphatisch aus dem Nervus (N.) laryngeus superior und inferior (Äste des N. vagus) innerviert. Die Blutversorgung des oberen Teils der Schilddrüse erfolgt über die Arteria (A.) thyroidea superior (Ast der A. carotis externa), die des unteren Teils über die A. thyroidea inferior (Ast des Truncus thyrocervicalis). Der venöse Abfluss findet beim oberen Teil über die Vena (V.) thyroidea superior (in die V. jugularis interna), beim mittleren über die Venae (Vv.) thyroideae mediae (in die V. jugularis interna) und aus dem unteren Teil über den Plexus thyroideus impar

(in die V. brachiocephalica sinistra) statt (Kahle et al., 1991 ; Horn et al., 1999). Außerdem ist das Schilddrüsengewebe von einem engmaschigen Netz an Lymphgefäßen durchzogen (Wurster, 1988).

Schilddrüsenkarzinome machen etwa 1% aller malignen Tumorerkrankungen aus. Davon liegt zu 6% ein medulläres Karzinom vor (Vosberg & Wagner, 1991), so dass es mit circa 200 Neuerkrankungen pro Jahr in der Bundesrepublik einen sehr seltenen endokrinen Tumor darstellt (Höppner & Ritter, 2002). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist für Männer und Frauen praktisch gleich (Vosberg & Wagner, 1991).

Die Einteilung der Schilddrüsentumoren nach klinischen Gesichtspunkten ist nach Vosberg & Wagner (1991) wie folgt:

1. Differenzierte organoide Karzinome
 - a) follikuläre Karzinome
 - b) papilläre Karzinome
 - c) C-Zell-Karzinome
2. Entdifferenzierte anaplastische Karzinome
3. Sarkome
4. Metastasen extrathyreoidaler Tumoren

Nach Ostendorf und Seeber (1997) liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für das MTC bei 40-60%. Wesentlicher prognostischer Faktor ist das Tumorstadium bei der Diagnosestellung (Grauer & Höppner, 2001). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines MTC liegen bei mehr als 50% der Patienten Lymphknotenmetastasen vor. Die Ursache ist in der frühzeitigen Neigung zur Metastasierung zu suchen (Rendl & Reiners, 2002). Die Diagnose wird typischerweise innerhalb einer von drei klinischen Konstellationen gestellt:

1. Klinisch oder sonographisch ist ein Schilddrüsenknoten aufgefallen, durch Feinnadelpunktion erhärtet sich der Verdacht auf ein MTC.
2. Nach einer Schilddrüsenoperation aufgrund einer Struma nodosa wird als Zufallsbefund nach histologischer Aufarbeitung ein MTC festgestellt.

3. Die Diagnose wird im Rahmen eines genetischen oder biochemischen Screenings der Familienangehörigen von Indexpatienten mit bekanntem MEN 2 Syndrom gestellt (Rendl & Reiners, 2002).

Bei ungefähr 75% aller Betroffenen liegt die sporadische, bei 25% die familiäre Form vor, die meist im Rahmen einer endokrinen Neoplasie Typ 2, auch multiple endokrine Neoplasie 2 (MEN 2) genannt, auftritt und autosomal dominant vererbt wird (Borrego et al., 2003). In Deutschland weisen nahezu 100%, weltweit über 90% aller Familien mit MEN 2 eine Keimbahnmutation des RET-Protonkogens auf, das sich auf dem Chromosom 10 befindet und für eine Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert (Höppner & Ritter, 2002).

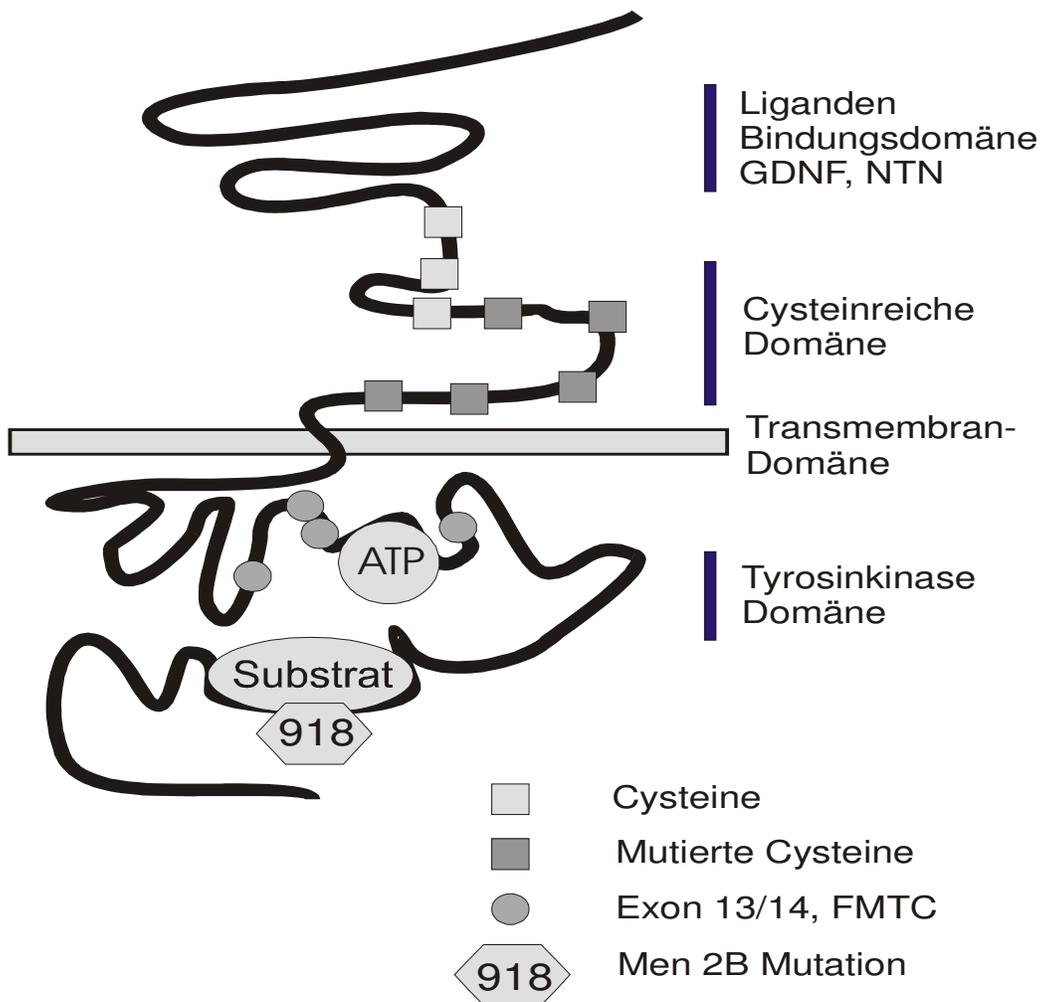


Abb. 1: Struktur des ret-Proteins nach Höppner & Ritter, 2002

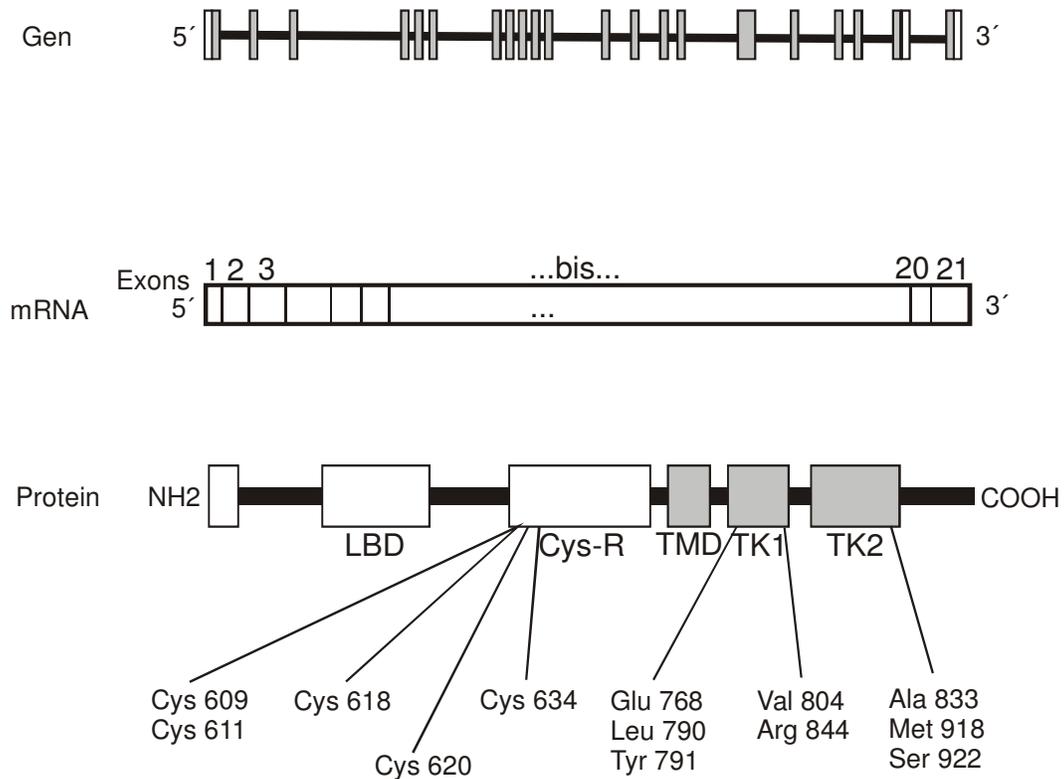


Abb. 2: Schematische Darstellung des RET-Protoonkogens, der mRNA und des Proteins mit den wichtigsten Mutationen nach Höppner & Ritter, 2002

1.1.1. Ausprägungsformen der multiplen endokrinen Neoplasie 2 (MEN 2)

Man unterscheidet **drei verschiedene Formen der MEN 2**.

Die häufigste Form ist mit ca. 80% die MEN 2A. Zusätzlich zum medullären Schilddrüsenkarzinom treten hierbei in 50% der Fälle Phäochromozytome und in 20% Nebenschilddrüsenadenome mit einem primären Hyperparathyreoidismus auf (Heitz & Steiner, 1981 ; Schröder & Padberg, 1991). Die Mutation liegt auf dem Codon 634 des Exons 11 (Höppner & Ritter, 2002).

In etwa 15% der Fälle liegt der FMTC (**f**amiliar **m**edullary **t**hyroid **c**arcinoma) Phänotyp vor, bei dem ausschließlich das medulläre Schilddrüsenkarzinom ohne weitere Erkrankungen auftritt. Hier befindet sich die Mutation auf dem Exon 10 (Höppner & Ritter, 2002).

Die dritte Form ist die MEN 2B, die mit einem Auftreten von ca. 5% sehr selten ist und bei der das medulläre Schilddrüsenkarzinom einen sehr aggressiven Verlauf nimmt. Zusätzlich zu den oben genannten endokrinen Manifestationen der MEN 2A treten mukokutane Neurinome, ein marfanoider Habitus und eine intestinale Ganglioneuromatose auf, während ein Hyperparathyreoidismus fehlt (Carney et al., 1980 ; Grauer & Höppner, 2001 ; Schilling & Grauer 2001). Das Exon 16, Codon 918 ist mutiert (Höppner & Ritter, 2002).

Makroskopisch kann man Unterschiede zwischen der sporadischen und familiären Form des MTC feststellen. Bei der sporadischen Form überwiegen scharf begrenzte, solitäre Tumore, die z.T. auch von einer Bindegewebskapsel umhüllt sind. Die familiäre Form wiederum besitzt multilokuläre Herde, die beidseitig vorkommen können und unscharf begrenzt sind.

Die Konsistenz reicht bei beiden von weich bis fest. Bei der Größe ergibt sich eine Spannbreite von makroskopisch gerade noch erkennbarem Herd bis zur Infiltration von Nachbarstrukturen (Feldkamp, 2002). Verkalkungen sind typisch und bereits mit bloßem Auge erkennbar (Krebs, 1984).

Mikroskopisch kann man das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei den üblichen Färbeverfahren oft nicht vom papillären, follikulären oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinom abgrenzen. Diese kommen jedoch wesentlich häufiger vor. In 80% der Fälle erkennt man beim MTC Amyloidablagerungen, die eine positive Anfärbarkeit für Calcitonin zeigen. In der Umgebung und in weiter entfernten Regionen der Schilddrüse finden sich bei familiär bedingten medullären Schilddrüsenkarzinomen häufig C-Zell-Hyperplasien, die bei der genetisch bedingten Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms als Vorformen von Karzinomen gelten. Umgekehrt ist eine C-Zell-Hyperplasie jedoch kein Beweis für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (Feldkamp, 2002). Die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen (Wilmanns et al., 2000).

1.2. Symptome und diagnostische Verfahren

1.2.1. Symptome

Speziell beim MTC stellen Lymphknotenmetastasen sehr häufig das erste klinische Symptom dar (Ostendorf & Seeber, 1997).

Ansonsten ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Frühstadium eher ein Zufallsbefund.

In späteren Krankheitsstadien treten bei ca. einem Drittel der Patienten therapierefraktäre Diarrhöen auf, die laut Berger et al. (1998) aufgrund eines Hypercalcitoninismus zustande kommen, während Ziegler (1999) die Ursache in der paraneoplastischen Sekretion vasoaktiver Substanzen sieht.

Weitere Merkmale sind eine fehlende Schluckverschieblichkeit beim Tastbefund, sowie eine gewisse Derbheit. Die zervikalen Lymphknoten können vergrößert sein, ohne eine Druckdolenz aufzuweisen. Schluckbeschwerden treten dann auf, wenn die Umgebung mit infiltriert wurde (z.B. der Ösophagus). Ferner lässt sich bei Infiltration des N. laryngeus recurrens Heiserkeit nachweisen. Durch Kompression oder ebenfalls Infiltration der Trachea kommt es zum Stridor (Horn et al., 1999).

1.2.2. Diagnostik medullärer Schilddrüsenkarzinome

1.2.2.1. Pentagastrintest

1.2.2.1.1. Prinzip

Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom von den parafollikulären C-Zellen ausgeht (Classen et al., 1998 ; Spelsberg et al., 2000), ist für diese Tumorart Calcitonin ein äußerst sensitiver und spezifischer Tumormarker (Gimm et al., 2001 ; Shapiro & Gross, 2001). Die Sensitivität des Tumormarkers wird jedoch dadurch beeinträchtigt, dass kleinste Tumorreste nicht am Basalwert erkannt werden können, sondern nur durch einen Calcitoninanstieg im Stimulationstest. Der Pentagastrintest stellt eine weit verbreitete Methode bei der Diagnose des

medullären Karzinoms dar (Bläker et al., 2002), da Pentagastrin die Calcitoninfreigabe über CCK₂- / Gastrinrezeptoren, die auf MTC Zellen gefunden wurden, stimuliert (Reubi et al., 1997). Klinisch hat sich hierbei die Stimulation mit Calcium und Pentagastrin in Kombination bewährt. Dieser Test ist ebenso in der Tumornachsorge unverzichtbar. Normalerweise lässt sich nach kurativer Thyreoidektomie mit fehlender Lymphknoten- und Fernmetastasierung kein Calcitonin mehr nachweisen (Spelsberg et al., 2000 ; Fritzen, 2002).

1.2.2.1.2. Anwendung

Der Pentagastrintest wird folgendermaßen durchgeführt:

- 2 mg Calcium pro kg Körpergewicht (also 14 ml einer 10%igen Calciumlösung für 70 kg) über eine Minute intravenös (i.v.)
- anschließend 0,5 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht über fünf Sekunden i.v.
- Messung des Calcitonins zum Zeitpunkt 0, 2, 3, 5 und 10 Minuten

Cave:

- Begleiterscheinung nach Calcitoningabe ist ein unangenehmes Hitzegefühl
- Begleiterscheinungen nach Pentagastringabe sind Übelkeit, Unruhe und Harndrang
- Symptome sind nach spätestens fünf Minuten verschwunden (Spelsberg et al., 2000).

1.2.2.1.3. Klinischer Wert

Ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom familiär bedingt, so war es früher unerlässlich, Mitglieder bis zum 35. Lebensjahr im jährlichen Abstand zu testen, damit diese im Falle eines positiven Tests durch eine rechtzeitige Thyreoidektomie geheilt werden können. Dieses Verfahren verlor durch die Möglichkeit von RET-Protoonkogen-Mutationsanalysen erheblich an Bedeu-

tung. Gefährdete Personen können dadurch eindeutig identifiziert und prophylaktisch thyreoidektomiert werden (Spelsberg et al., 2000 ; Fritzen, 2002). Der Eingriff kann im Alter von ungefähr sechs Jahren erfolgen. Somit sollte die genetische Diagnostik vorher stattfinden, falls gewünscht schon bei der Geburt (Höppner & Ritter, 2002).

1.2.2.2. Karzinoembryonales Antigen

Als weitere Untersuchungsmethode eignet sich die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) (Vuillez et al., 1992 ; Juweid et al., 1995).

Es stellt einen wichtigen immunhistologischen und serologischen Marker dar. CEA ist zwar weniger sensitiv und spezifisch als Calcitonin, eignet sich aber gerade bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit extrem hohen und schwankenden Calcitoninspiegeln besonders gut für die Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung (Wilmanns et al., 2000).

Ein hoher CEA-Spiegel mit einem niedrigen Calcitoninwert spricht für einen entdifferenzierten Tumor (schlechte Prognose), ein niedriger CEA-Wert, kombiniert mit einem hohen Calcitoninwert, bedeutet, dass ein höher differenzierter Tumor (gute Prognose) vorliegt (Busnardo et al., 1984 ; Behr et al., 1997). Laut Busnardo et al. (1984) gelten im Pentagastrinstimulationstest Werte für Calcitonin von 0,1 bis 0,3 ng/ml als normal; auch Behr et al. (1997) geben einen Normwert von 0,1 ng/ml an. Für CEA beträgt der Normbereich < 5 ng/ml (Busnardo et al., 1984 ; Behr et al., 1997).

1.2.2.3. Ultraschall

1.2.2.3.1. Prinzip

Ultraschall bezeichnet hochfrequente Schallwellen mit mehr als 20.000 Schwingungen pro Sekunde.

Im Schallkopf des Gerätes findet eine Umwandlung von elektrischer Schwingung (Wechselstrom) in mechanische Schwingung statt. Die Schall-

wellen dringen ins Gewebe ein und werden zum Teil reflektiert. Der Schallkopf nimmt das reflektierte Echo auf.

Zur Aufarbeitung und bildgebenden Darstellung der empfangenen Echos werden je nach Gerätetyp unterschiedliche Verfahren eingesetzt, die als Modi bezeichnet werden (Norer, 2000).

1.2.2.3.2. Anwendung

Die einzelnen Echos der beschallten Strukturen werden beim A-Scan (A: amplitude) als Amplitude auf einer Zeitachse aufgetragen.

Beim B-Scan (B: brightness) werden den einzelnen Amplituden Helligkeitspunkte zugeordnet (Norer, 2000). Reiht man diese aneinander, so entsteht ein zweidimensionales Bild. Geschieht dies 20 mal pro Sekunde, so spricht man von der Real-Time-Sonographie (Kauffmann et al., 2001).

Das M-Mode Verfahren (M: motion) zeichnet dynamische Prozesse wie z.B. Bewegungen der Herzklappen auf. Hierbei wird ein Ort konstant beschallt und die Echos als Grauwerte auf einer Zeitachse aufgetragen.

Beim Dopplerverfahren werden Frequenzverschiebungen von sich bewegenden Teilchen (Blutkörperchen) aufgezeichnet und akustisch wiedergegeben.

Die Duplexsonographie ist eine Kombination von Dopplerverfahren mit dem B-Scan (Schätzl, 1992 ; Krestin, 1995).

1.2.2.3.3. Klinischer Wert

Die Sonographie der Schilddrüse erlaubt Aussagen über Größe, Form, Lage und Struktur, sowie über ihr Volumen (laut WHO obere Grenzwerte bei Frauen 18 ml, bei Männern 25 ml).

Das Parenchym wird auf Homogenität, Abgrenzbarkeit von umliegendem Gewebe und Knoten untersucht. Um detailreiche Bilder zu erhalten, wird in einer hohen Frequenz von 5-12 MHz geschallt.

Für die Diagnostik der Schilddrüse wird in der Regel die Real-Time-Sonographie verwendet (Knesewitsch et al., 1990 ; Horn, 1999). Charakteristischerweise stellen sich maligne Schilddrüsentumore in über 95% als sonographisch echoarm sowie mit unregelmäßiger Randbegrenzung dar

(Ostendorf & Seeber, 1997). Herdbefunde können ab einer Größe von 3 mm gut erkannt werden. Der Nachteil der Schilddrüsen-sonographie besteht in der geringen Spezifität der Befunde (Spelsberg et al, 2000).

1.2.2.4. Knochenmarksszintigraphie

1.2.2.4.1. Prinzip

Bei der Knochenmarksszintigraphie wird das hämopoetisch aktive (rote) Knochenmark dargestellt. Beim Erwachsenen befindet es sich im Stammskelett sowie den proximalen Dritteln der Femura und Humeri.

Das physiologische Prinzip beruht auf einer Antigen-Antikörper-Interaktion. Als Hauptindikation gilt die Erfassung infiltrativer Prozesse (Schulthess, 1996b ; Moser, 2001).

1.2.2.4.2. Anwendung

Beim klassischen Verfahren werden Leukozyten oder Granulozyten in vitro mit Indium-111 markiert. Dafür werden dem Patienten 100 ml Blut entnommen, die Leukozyten oder Granulozyten durch spezielle Zentrifugationsverfahren isoliert und dem Patienten nach radioaktiver Markierung reinjiziert. Die Aufnahmen finden 2-6 bzw. 24 Stunden später statt (Schulthess, 1996b ; Moser, 2001).

Nachteilig erweist sich die aufwändige Markierung, die nur in einem entsprechend ausgestatteten Labor großer nuklearmedizinischer Zentren durchgeführt werden kann.

Deshalb werden heute mit ^{99m}Tc -markierbare monoklonale Antikörper gegen ein Granulozyten Epitop (NCA 95, eine Untereinheit des karzinoembryonalen Antigens, CEA) verwendet, das auf den Neutrophilen und ihren Vorstufen im Knochenmark nachweisbar ist (Schulthess, 1996b ; Moser, 2001).

Vier Stunden, nachdem den Patienten das Radiopharmakon i.v. injiziert wurde, beginnt die Ganzkörperszintigraphie, die etwa 30-60 Minuten dauert und mit einer Ganzkörper-Gammakamera in ventraler und dorsaler Sicht durchgeführt wird (siehe Knochenszintigraphie). Der Computer stellt die aufgenommenen

Szintigramme in unterschiedlichen Intensitäten dar. Die Auswertung erfolgt visuell-qualitativ (Schicha et al., 2003).

1.2.2.4.3. Klinischer Wert

Die Anreicherung ist normalerweise im hämopoetischen Markraum, den proximalen Abschnitten von Femur und Humerus (siehe oben) sowie Leber und Milz nachzuweisen. Anreicherungen in anderen Knochenabschnitten oder Weichteilen sind pathologisch.

Die klinische Wertigkeit beim MTC liegt in der Früherkennung von Markmetastasen, die sich als nicht speichernde Defekte darstellen (Fritsch & Knesewitsch, 1990).

1.2.2.5. Knochenszintigraphie

1.2.2.5.1. Prinzip

Bei der Knochenszintigraphie hat sich das ^{99m}Tc-Technetium als nützlichste radioaktive Markierung (Tracer) herausgestellt, da es ein reiner γ -Strahler ist. Es wird an Diphosphonaten, wie Methylendiphosphat (MDP) oder Dicarboxydiphosphat (DPD), gekoppelt eingesetzt (Squire & Novelline, 1993 ; Moser 2001).

Sie verteilen sich nach intravenöser Injektion im Körper und werden ins Knochengewebe aufgenommen. In Knochenabschnitten mit verstärkter Umbaurate, sprich gesteigerter Osteoblastenaktivität, wie es bei Entzündungen, Verletzungen, aber auch Tumoren vorkommt, ist eine verstärkte Aufnahme nachweisbar.

Diese Verteilung kann mit einer Gammakamera sichtbar gemacht werden. Gemessen wird die erhöhte Rate radioaktiven Zerfalls in einem betroffenen Knochenabschnitt (Ehrenfeld & Winter, 2000 ; Moser, 2001).

1.2.2.5.2. Anwendung

Die erste Aufnahme findet 0-30 Sekunden p.i. (post injectionem) statt und beurteilt die Perfusion. Die frühstatische Aufnahme oder Blutpoolphase wird innerhalb der ersten zehn Minuten p.i. durchgeführt.

Die Spätbilder entsprechen dann wieder der Skelettphase 2-3 Stunden p.i. und geben Aufschluss über den Knochenstoffwechsel (Schulthess, 1996b ; Moser, 2001).

1.2.2.5.3. Klinischer Wert

Die Skelettszintigraphie nimmt aufgrund der hohen Sensitivität in der Onkologie eine wichtige Rolle ein (Knesewitsch et al., 1990). Bei der Metastasensuche ist eine Skelettszintigraphie von ventral und dorsal 2-4 Stunden nach Applikation des Radiopharmazeutikums ausreichend (Dauer zwischen 15-20 Minuten) (Ehrenfeld & Winter, 2000 ; Moser, 2001).

Bei benignen Skelettaffektionen werden prinzipiell 2- oder 3-Phasen-Skelettszintigraphien durchgeführt. Dazu muss jedoch die Lokalisation der Knochenpathologie bekannt sein.

Das Radiopharmakon wird renal ausgeschieden, so dass sich Nieren und Harnblase auf physiologische Weise darstellen (Schulthess, 1996b ; Moser, 2001).

1.2.2.6. Computertomographie (CT)

1.2.2.6.1. Prinzip

Bei der CT handelt es sich um ein spezielles Schichtaufnahmeverfahren, wobei eine Röntgenröhre kontinuierlich um die Körperachse des liegenden Patienten gedreht wird. Dabei tastet ein dünner Röntgenstrahl den Patienten ab (Flesch, 1994), wird durch die verschiedenen Gewebearten ganz unterschiedlich geschwächt und trifft anschließend auf einen bandförmigen, entsprechend

gebogenen Detektorkranz. Die Schwächung wird erfasst und in die Datenmatrix eines Schnittbildes eingelesen (Schulthess, 1996a ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002).

1.2.2.6.2. Anwendung

Die Darstellung erfolgt in unterschiedlichen Grauwerten und ist auf 4000 Einheiten festgelegt. Da das menschliche Auge nur ca. 20 Grauwerte unterscheiden kann, wird die Fenstertechnik verwendet. Aus dem gesamten Spektrum der errechneten Dichtewerte, die in Graustufen dargestellt werden, präsentiert ein Fenster nur einen Teil. Beim Weichteilfenster werden z.B. nur Dichtewerte zwischen 240 bis -160 HE (Hounsfield-Einheit) berücksichtigt. Alle anderen Werte erscheinen schwarz oder weiß (Schulthess, 1996a ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002).

Der Aufnahmemodus erfolgt sequenziell, d. h. Schicht für Schicht. Geschieht die Drehung um den Patienten bei gleichzeitigem Patientenvorschub sehr schnell, ist eine Erfassung ganzer Körperabschnitte im Spiralmodus möglich (Schulthess, 1996a ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002). Aus mehreren Schichtebenen können sagittale, koronale und transversale Rekonstruktionen sowie dreidimensionale Darstellungen (3D-CT) hergestellt werden (Flesch, 1994). Die Darstellung kann mit Hilfe einer Kontrastmittelinjektion verbessert werden, mit der die vaskularisierten Bereiche in der Dichte angehoben werden (Flesch, 1994). Bei den Kontrastmitteln werden wasserlösliche von nicht-wasserlöslichen Kontrastmitteln unterschieden. Die klassische Substanz der nicht-wasserlöslichen Kontrastmittel stellt das Bariumsulfat dar. Es findet ausschließlich Anwendung in der Magen-Darm-Diagnostik und wird oral appliziert. Die wasserlöslichen Kontrastmittel enthalten als kontrastgebendes chemisches Element das Jod, gebunden an einen Benzolring in Form des Tri-Jod-Benzol. Sie werden i.v. (intravenös) appliziert. Die Unterteilung erfolgt in vier Gruppen:

- hochosmolare ionische Kontrastmittel
- niederosmolare ionische Kontrastmittel
- niederosmolare nicht-ionische Kontrastmittel (z.B. Iopamidol)
- isotone nicht-ionische Kontrastmittel

Eine exakte Schilddrüsenanamnese sollte der intravasalen Kontrastmittelgabe vorausgehen, um eine hyperthyreote Stoffwechsellaage bzw. eine Autonomie im Schilddrüsenhormonstoffwechsel auszuschließen. Ansonsten sollte ein Tag vor und bis zu zehn Tage nach Kontrastmittelgabe eine medikamentöse Behandlung mit Perchlorat-Tropfen und Carbimazol vorgenommen werden (Schätzl, 1992).

1.2.2.6.3. Klinischer Wert

Bei der Primärdiagnostik von Schilddrüsenmalignomen kann man über das Organ hinaus eine Infiltration von Fett- oder Muskelgewebe, Lymphknotenmetastasierungen, sowie eine Infiltration der Trachea erkennen (Pfannenstiel et al., 1997). Für die Darstellung des Lungenparenchyms ist die CT besonders gut geeignet, denn sie liefert Aufnahmen in Hochkontrast. Ein Scan der ganzen Lunge kann in einer Atemanhaltephase erfolgen, so dass keine Bewegungsartefakte durch die Atmung entstehen (Wieser & Reiser, 2004). Dies kann präoperativ für die Operationsplanung hilfreich sein. Ebenso erlaubt die Computertomographie einen sensitiven Nachweis von Lokalrezidiven sowie Metastasen nach Primärtherapie eines Schilddrüsenmalignoms (Pfannenstiel et al., 1997). Die Metastasen zeigen sich in ihrem Erscheinungsbild durch die arterielle Hypervaskularisation hyperdens (Grust & Fürst, 2002). Als Nachteil ist bei der Computertomographie die recht hohe Strahlenexposition zu nennen (CT Thorax ca. 8 Milli-Sievert, CT Abdomen > 10 Milli-Sievert) (Horn, 1999).

1.2.2.7. Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie

1.2.2.7.1. Prinzip

Mit Hilfe der MRT lassen sich Schnittbilder vom menschlichen Körper in jeder Raumebene herstellen, ohne dabei die Patienten einer Strahlenexposition auszusetzen. Es werden starke Magnetfelder zur Bildgebung genutzt (Langer & Felix, 1992 ; Flesch, 1994).

Alle Atomkerne mit ungerader Protonen- und / oder Neutronenzahl besitzen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin.

Im menschlichen Körper tritt als häufigstes Element der Wasserstoff auf. Deshalb werden diese Protonen bei der Kernspintomographie zur Bildgebung genutzt.

Ohne einwirkendes Magnetfeld sind die Kernspins nicht ausgerichtet. Kommen sie in ein Magnetfeld, so richten sich die Atomkerne entlang der Feldlinien aus. Dabei unterscheidet man eine parallele von einer antiparallelen Ausrichtung. Die Wirkungen der Spins in gleicher Richtung addieren sich, die der Spins in entgegengesetzter Richtung neutralisieren sich. Nach Ausrichtung der Atomkerne durch das äußere Magnetfeld kommt es zusätzlich zur Eigenrotation zu einer Kreiselbewegung entlang der Magnetfeldlinien. Diese Frequenz wird als Larmor-Frequenz bezeichnet.

Durch das Einstrahlen von elektromagnetischen Hochfrequenzwellen, die der Larmor-Frequenz der Kernspins entsprechen, entsteht eine Interaktion oder sogenannte Kernspinresonanz. Strahlt die Hochfrequenzenergie ein, so wird diese von den Kernen aufgenommen und mit einer Richtungsänderung beantwortet, die vom Impuls abhängt. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses kehren die Kernspins in ihre Ausgangslage zurück, dadurch wird ein elektromagnetisches Induktionsfeld erzeugt, welches von einer Empfängerspule aufgefangen und verstärkt wird. Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Rückkehr der Kernspins nach dem Hochfrequenzimpuls in die Gleichgewichtsverteilung vor Schaltung des Impulses. Die Spin-Spin Relaxationszeit T2 ist die Zeitkonstante des Abfalls der Quermagnetisierung (Laubenberger & Laubenberger, 1999 ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002 ; Hünerbein, 2004).

Man unterscheidet somit T1 von T2 gewichteten Bildern. Je nachdem bilden sich Substanzen oder Organe mit einer bestimmten T1- oder T2-Zeit im MRT hell oder dunkel ab.

Der Magnetresonanztomograph besteht aus einem Magneten (Permanentmagnet, resistiver Magnet, supraleitender Magnet), sowie einem Gradientensystem. Es ermöglicht im Magnetfeld eine Ortslokalisierung, indem zusätzlich Spulen in den drei Raumebenen angebracht werden, die einen geringen, ortsabhängigen Unterschied im Magnetfeld erzeugen.

Sende- und Empfängerantennen erzeugen und empfangen im Magneten ein Signal. Sie sind häufig in einer Spule integriert. Ein Rechnersystem steuert alle zur Bilderstellung erforderlichen Prozesse. Mit der MRT können sowohl zwei- als auch dreidimensionale Bilder angefertigt werden (Laubenberger & Laubenberger, 1999 ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002 ; Hünerbein, 2004).

1.2.2.7.2. Anwendung

Bei der MRT ergeben die Weichteile besonders gute Signale, Knochen dagegen schlechtere. Es existieren unterschiedliche Aufnahmetechniken, mit denen bestimmte Weichteile und deren pathologische Veränderungen sowie Gefäße besonders hervorgehoben werden können. Kontrastmittel (Gd-DTPA / Gadolinium Diäthyl-Triamin-Penta-Essigsäure / Magnevist, Schering) ermöglichen Änderungen der Bildsignale von vaskularisierten Bereichen (Flesch, 1994).

1.2.2.7.3. Klinischer Wert

Beim Schilddrüsenkarzinom erweist es sich als sehr sinnvoll, die MRT vor allem in den Fällen anzuwenden, in denen auch das Mediastinum mitbefallen ist (Reiners, 2001). Der Vorteil der MRT liegt in einem deutlich höheren Gewebekontrast als bei den Röntgenverfahren, was vor allem die Unterscheidung von gesundem und erkranktem Gewebe erleichtert. Die Kontrastauflösung der MRT ist im Vergleich zur CT um den Faktor 10 höher. Ein weiterer Vorteil liegt in der fehlenden ionisierenden Strahlung, so dass daraus keine schädigenden Wirkungen entstehen (Laubenberger & Laubenberger, 1999 ; Jäger & Reiser, 2000 ; Oestmann, 2002 ; Hünerbein, 2004).

Als Nachteile sind stärkere Artefakte durch Bewegungen des Herzens oder des Darms, aber auch ein Verwackeln durch eine unkontrollierte Bewegung (z.B. des Kopfes) zu nennen. Ebenso können Fehler bei der Datenerfassung, Abtastfehler, Abbildungsfehler durch chemische Verschiebung und Suszeptibilitäts-Artefakte auftreten (Dössel, 2000). Als weiterer Nachteil ist der große Arbeitsaufwand bei der Bilddarstellung anzuführen (Reiners, 2001).

1.2.2.8. ^{18}F -FDG PET (Positronenemissionstomographie)

1.2.2.8.1. Prinzip

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) werden Radionuklide eingesetzt, welche beim Zerfall Positronenstrahlung emittieren.

Diese treffen mit Elektronen der umliegenden Materie zusammen, wodurch eine Vernichtungsreaktion ausgelöst wird, bei der Gamma-Strahlung entsteht. Die Vernichtungsstrahlen haben eine Energie von 512 keV (Kilo Elektronenvolt) und breiten sich auf einer Linie in entgegengesetzter Richtung aus. Sie werden mit einem speziellen Kamerasystem, dem sogenannten PET-Scanner, gemessen, der aus einem Ring von Detektoren besteht, durch welchen der Patient schrittweise gefahren wird. Die Informationen der einzelnen Blockdetektoren werden an den Computer weitergeleitet, der zeitgleiche (koinzidente) Messwerte errechnet.

Da sich die Vernichtungsstrahlen linear in entgegengesetzter Richtung ausbreiten, liegt der Entstehungsort auf der Linie zwischen den Koinzidenten. Die genaue Lokalisation kann aber nur durch entsprechend viele Reaktionslinien bestimmt werden.

In vielen einzelnen Schritten erfolgt die Strahlungsmessung, wobei jeweils ein Abbild der Radiopharmakonverteilung in einer Schicht errechnet werden kann (Ehrenfeld & Winter, 2000).

1.2.2.8.2. Anwendung

Die Positronenemissionstomographie stellt meistens Gewebe dar, das einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweist.

Dafür werden dem seit mindestens zwölf Stunden fastenden Patienten 370 MBq ^{18}F -markierte Fluorodesoxyglucose (FDG) injiziert. Diese wird in die Zelle aufgenommen und zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert, aber nicht weiter verstoffwechselt, wodurch es zu einer intrazellulären Anreicherung kommt („metabolic trapping“), die direkt vom Glucosestoffwechsel der Zelle abhängt. Die Aktivitätsanreicherung gibt somit Aufschluss über die intrazelluläre Menge

an FDG-6-Phosphat und damit auch über den Glucoseumsatz (Ehrenfeld & Winter, 2000). Eine Stunde später erfolgt die Ganzkörper-PET-Untersuchung.

1.2.2.8.3. Klinischer Wert

Malignes Gewebe besitzt einen erhöhten Glucosebedarf, so dass es Glucose stärker speichert. Kleine Strukturen von 0,5-1 cm Größe lassen sich wegen des hohen Auflösungsvermögens (zwischen 4-10 mm) gut darstellen (Ehrenfeld & Prein, 2002). Die mittlere Sensitivität der ^{18}F -FDG PET beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist ungefähr bei 70% anzusetzen. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Tumorlokalisation. Die beste Sensitivität (88%) und Spezifität (> 90%) bei kleinen Lymphknotenmetastasen weist die PET im Bereich des Halses und Mediastinums auf (Musholt et al., 1997 ; Rendl, 2002).

1.2.2.9. Somatostatinrezeptorzintigraphie

1.2.2.9.1. Prinzip

Beim Somatostatin handelt es sich um eine Gruppe von Polypeptidhormonen, deren wichtigste Vertreter aus 14 (SS-14) und 28 (SS-28) Aminosäuren bestehen. Mehrere Hormone wie Gastrin, VIP, Wachstumshormone, Sekretin, Glukagon und Insulin werden physiologischerweise vom Somatostatin in ihrer Sekretion gehemmt, so dass man in zahlreichen Organen wie Darmmukosa und Pankreas ein natürliches Vorkommen an Somatostatinrezeptoren vorfindet. Ebenfalls werden diese von aktivierten Leukozyten, Epitheloidzellen in Granulomen und Lymphozyten (Reubi et al., 1992a ; Blum et al., 1999), sowie Zellen maligner Tumore (Karzinome der Lunge, der Brust und der C-Zellen, Meningeome, Hypophysentumore, gut differenzierte Astrozytome, maligne Lymphome und die meisten NET) exprimiert (Reubi et al., 1990a, 1990b ; Krenning et al. 1993 ; Schaer et al., 1997).

Somatostatin selbst besitzt durch sehr schnelle enzymatische Degradation eine Halbwertszeit von nur 2-3 Minuten; deshalb wurden stabilere Somatostatinanaloga für die Anwendung in vivo entwickelt (Behr et al., 2001).

1.2.2.9.2. Anwendung

Für die Untersuchung hat sich das mit ^{111}In markierte Octreotid (Octreo Scan[®]) bewährt. Beim ^{111}In -DTPA-D-Phe1-Octreotid ist das ^{111}In mit einem Chelator, bestehend aus DTPA (Diäthylen-Triamin-Penta-Essigsäure), komplexiert. Das Peptid wird intralysosomal degradiert, jedoch besteht für ^{111}In -DTPA kein Metabolismus bzw. kein Transportweg aus der Zelle, so dass es in der Zelle angereichert wird („metabolic trapping“) (Behr et al., 2001).

Milz, Schilddrüse, Hypophyse, Nieren und Leber nehmen physiologischerweise das ^{111}In -DTPA-Octreotid auf. Löst sich das ^{111}In aus der Chelatbindung, so weisen die Gallengänge und Gallenblase aufgrund der geringen biliären Exkretion eine Anreicherung auf. Im Vergleich zu den anderen Organen oder Tumorgewebe ist der Uptake der Nieren durch die renale Clearance des Radiopeptides bedingt, so dass dort die Aktivität in dem Maße abfällt, wie das Peptid aus dem Blut eliminiert wird (Krenning et al., 1993 ; Behr et al., 2001).

Mit einer effektiven Halbwertszeit von 2,8 Tagen sind beim ^{111}In -DTPA-D-Phe-Octreotid Spätaufnahmen nach 24 Stunden mit einem besseren Tumor-Hintergrund-Verhältnis möglich, als es bei Aufnahmen nach vier Stunden der Fall ist. Tumoren und Metastasen werden bei den Spätaufnahmen gut sichtbar, da die Menge an Radiopharmakon, die nicht an Rezeptoren gebunden wurde, bereits renal ausgeschieden ist (Jamar et al., 1995).

Insgesamt gibt es fünf verschiedene Somatostatinrezeptorsubtypen (sst1 bis sst5). Sie sind alle G-Protein gekoppelt und besitzen sieben transmembranöse Domänen, die funktionell die Adenylatcyclase inhibieren. Das native Somatostatin bindet an alle fünf Rezeptorsubtypen gleichermaßen. Octreotid als stabiles Somatostatinanalogon bewahrt die hohe Affinität zu Subtyp sst2 und sst5, weniger zu sst3, und verliert sie bei Subtyp sst1 und sst4 (Krenning et al., 1995 ; Reubi, 1997 ; Reubi et al. 2000 ; Behr et al., 2001 ; Diehl et al., 2001 ; Kwekkeboom et al, 2002).

1.2.2.9.3. Klinischer Wert

Die Sensitivität beim MTC reicht von 47% (Behr et al., 1997) bis zu 70% (Kwekkeboom & Krenning, 2002). Die Somatostatinrezeptordichte hängt vom

Grad der Entdifferenzierung ab, da das MTC mit zunehmender Entdifferenzierung an Somatostatinrezeptoren verliert .

Dieses Phänomen ist sogar im individuellen Patienten zu beobachten, dessen Tumor verschieden differenzierte Bereiche aufweist, so dass manche sehr entdifferenzierte Bereiche fast völlig frei von Somatostatinrezeptoren sind, während andere hoch differenzierte Bereiche eine höhere Expressionsrate von Somatostatinrezeptoren manifestieren (Behr et al., 1997 ; Behr & Becker, 2001).

1.2.2.10. Weitere Diagnoseverfahren

Eine Szintigraphie mit Radiojod durchzuführen erweist sich als wenig sinnvoll, da diese Tumorform mangels Beteiligung am Jodstoffwechsel kein Radiojod aufnimmt (Tumor geht von den parafollikulären C-Zellen aus); dagegen spielt das Radiojod in der Therapie von follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen sowie in der Diagnostik von Rezidiven eine große Rolle (Krebs, 1994 ; Bell & Grünwald, 1999). Andere Methoden, wie ^{99m}Tc (Technetium) markiertes Methoxy-Isobutyl-Isonitrile (MIBI), Meta-Iodo-Benzylguanidine (MIBG), ^{201}Tl (Thallium) oder Dimercapto-Bernsteinessigsäure (DMSA) wurden als weitere diagnostische Verfahren eingesetzt (Verga et al., 1989 ; Uğur et al., 1996). Die Leberangiographie erweist sich im Auffinden okkultter Lebermetastasen als effektiv. Speziell sehr kleine, nicht auf der Oberfläche der Leber sitzende Läsionen, können mit ihrer Hilfe gut nachgewiesen werden (Ésik et al., 2001). Der Nachteil liegt in der Invasivität der Methode (Berger & Schuler, 1990).

1.3. Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Operation die Therapie der Wahl. Dabei wird der Tumor samt Schilddrüse radikal entfernt. Es gilt die unter Tabelle 1 genannte Stadieneinteilung.

Stadium	TNM	UICC Klassifikation
Stadium I	T1N0M0	Tumor 1cm oder kleiner, auf die Schilddrüse begrenzt
Stadium II	T2-4N0M0	Tumor > 1cm
Stadium III	T1-4N1a/bM0	alle Tumorgößen, unilaterale, bilaterale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen
Stadium IV	TxNxM1	alle Tumorgößen, unilaterale, bilaterale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen

Tab. 1: Stadieneinteilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (Dotzenrath et al., 2002)

Bei der Operationsplanung kann zwischen prophylaktischer Operation, Primäroperation bei nachgewiesenem Tumor, Lokalrezidiv, Metastasenchirurgie und Palliativoperation unterschieden werden (Dotzenrath et al., 2002).

Ebenfalls gibt es ein unterschiedliches Vorgehen für das sporadische oder familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom. Beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom wird eine Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion des zentralen und unilateralen Kompartments angestrebt. Für das familiäre C-Zellkarzinom gilt die Thyreoidektomie mit zentraler und beidseitiger Lymphknotendisektion als Standardverfahren. Das zentrale Kompartiment umfasst die Lymphknoten, die der Schilddrüse unmittelbar anliegen und zwar vom oberen Schilddrüsenpol bis ins Jugulum. Ganz wichtig ist hierbei die Darstellung des N. recurrens und der oberen und unteren Nebenschilddrüse.

Das laterale Lymphknotenkompartiment enthält die Lymphknoten entlang der Gefäß-Nervenscheide (Vena jugularis), ausgehend vom Kieferwinkel bis nach

retroclavikulär, die dorso-cervicale Lymphknotengruppe entlang des Nervus accessorius und die supraclavikuläre Lymphknotengruppe.

Beim zentralen Kompartiment werden die oberen Nebenschilddrüsen nach Möglichkeit in situ belassen, wohingegen die unteren häufig nicht geschont werden können und, in mehrere kleine Stücke zerschnitten, in den Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert werden müssen.

Beim lateralen Kompartiment werden alle Lymphknoten mit dem umgebenden Fett-Bindegewebe en bloc entfernt. Sind intraoperativ Grenzlymphknoten kaudal jugulär positiv, so besteht die Indikation zur primären Sternotomie und Ausräumung des mediastinalen Kompartiments, vorausgesetzt, es gibt keinen Hinweis auf Fernmetastasen. Analoges gilt, wenn präoperativ bereits ein Nachweis von mediastinalen Lymphomen vorliegt. Das Risiko einer Recurrensparese liegt beim Ersteingriff zwischen 1-5% und das eines Hypoparathyreoidismus < 2%. Das Problem bei den kleinen sporadischen Tumoren besteht darin, dass sie oftmals erst als Zufallsbefund postoperativ erkannt werden. Man bezeichnet sie deshalb als okkulte C-Zellkarzinome.

Jeder Patient mit okkultem MTC muss genetisch untersucht werden. Stellt es sich dann als hereditäres C-Zellkarzinom heraus, so folgt eine Komplettierungsoperation mit Restthyreoidektomie und beidseitig-modifiziert radikaler Neck-dissection. Die Familien der betroffenen Patienten werden auf weitere betroffene Genträger untersucht.

Eine prophylaktische Operation findet nur dann statt, wenn genetisch der Nachweis einer familiären Prädisposition für ein FMTC oder einer MEN 2A bzw. MEN 2B vorliegt. Beim FMTC und der MEN 2A ist bereits im Vorschulalter eine Thyreoidektomie mit Ausräumung des zentralen Lymphknotenkompartiments indiziert, wohingegen bei der MEN 2B noch zusätzlich eine beidseitige modifizierte radikale Neck-dissection durchgeführt wird.

Wichtige prognostische Faktoren sind die Tumorgröße und die postoperative Normalisierung der Calcitoninwerte.

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom 69%, für Indexpatienten mit familiärem medullären Karzinom 75% und bei Patienten mit familiärem Karzinom, die beim biochemischen Screening erkannt wurden, 100% (Dotzenrath et al., 2002). Männliche Patienten > 45 Jahre, mit der sporadischen Form des MTC und zusätzlich

fortgeschrittenerem Tumorstadium bei Erstbefund weisen die schlechteste Prognose auf (Görges, 2001).

Nach der Erstoperation liegt die biochemische Heilung bei etwa 35-56%, da die Mehrzahl der Karzinome erst spät entdeckt wird (Dotzenrath et al., 2002).

Die perkutane Strahlentherapie bleibt umstritten, da C-Zellen wenig radiosensibel sind. Eingesetzt wird die Bestrahlung dennoch in der Palliation bei inoperablen Tumoren; wahrscheinlich ermöglicht diese aber keine Lebensverlängerung. Aus randomisierten Studien lassen sich bisher keine statistisch relevanten Aussagen ableiten, so dass die Datenlage unsicher bleibt (Pape, 2002).

Die Chemotherapie hat nur palliativen Charakter und kommt fast nie zum Einsatz, außer wenn chirurgische Maßnahmen nicht mehr ergriffen werden können. Angewendet wird bei Schilddrüsenkarzinomen im Allgemeinen Adriamycin als Monotherapie. Speziell beim MTC gilt das CVD Schema (Cyclophosphamid 750 mg/m² Tag 1, Vincristin 1,4 mg/m² Tag 1, Dacarbazin 600 mg/m² Tag 1 und 2) als Alternative. Es wird gut toleriert und ist ambulant durchführbar. Ähnliche Ergebnisse erzielte die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Streptozocin im Wechsel mit 5-FU und Dacabazin (DTIC). Die Probleme liegen im geringen Ansprechen der Erkrankung auf die Chemotherapie, außerdem treten bei den Studien aufgrund der Seltenheit der Tumorart geringe Fallzahlen auf (Fineman et al., 1998 ; Marinuzzi et al., 2000).

Neue Therapieansätze mit Interferon (IFN) α haben derzeit nur experimentellen Charakter; nachteilig sind auftretende Nebenwirkungen wie Fieber, Gewichtsabnahme und Leukopenie (Frank-Raue & Raue, 2002).

Ein MTC neigt zur frühzeitigen Metastasierung, und trotz aggressiven chirurgischen Vorgehens erleiden etwa die Hälfte der Patienten ein Rezidiv (Rendl & Reiners, 2002).

Das Ziel der Nachsorge besteht in der Rezidivdiagnostik sowie in der Kontrolle therapiebedingter Folgezustände wie Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus und Rekurrensparese (Senn et al., 2001). Sie sollte „risikoorientiert und lebenslang“ durchgeführt werden. Das Basisprogramm findet während der ersten fünf Jahre halbjährlich, danach jährlich Anwendung. Es beinhaltet Anamnese, klinischen Befund, die Bestimmung des Calcitoninspiegels und des CEA-Wertes im Serum (Dt. Krebsgesellschaft, 2002). Postoperativ leicht

erhöhte Serumcalcitoninspiegel (persistierende Hypercalcitonämie) sprechen für das Verbleiben von Tumorgewebe im Halsbereich, während höhere Calcitonin- und CEA-Werte einen Hinweis für Fernmetastasen darstellen (Rendl & Reiners, 2002). Zur Lokalisation sollte eine weitere Abklärung entweder mit Hilfe der Sonographie (Dotzenrath et al., 2002), der ^{18}F -FDG PET oder ^{111}In -Octreotid-Szintigraphie stattfinden (Dt. Krebsgesellschaft, 2002). Gerade die ^{18}F -FDG PET erweist sich als sehr sensitiv im Nachweis von befallenen Lymphknoten im zervikalen, supraclaviculären und mediastinalen Bereich (Szakáll et al., 2002). Der Nachteil liegt in der Kostenintensität des Verfahrens (Dotzenrath et al., 2002).

Bei Verdacht auf Lebermetastasen werden mit der MRT des Abdomens oder der Leberangiographie die besten Ergebnisse erzielt (Dt. Krebsgesellschaft, 2002). Mediastinale Lymphome lassen sich mit Hilfe einer Spiral-CT des Thorax (Dotzenrath et al., 2002) oder einer MRT nachweisen (Reiners, 2001).

Die Patienten sollten nach der Primärtherapie informiert werden, wann, wo und welche Nachsorgeuntersuchungen erfolgen müssen. Als Indikation für eine stationäre Rehabilitation gelten z.B. Bewegungseinschränkung nach Halslymphknotendisektion oder psychosoziale Probleme. Im Allgemeinen werden die Patienten wieder voll arbeitsfähig, außer sie können aufgrund der Auswirkungen der Thyreoidektomie oder bestehender Metastasierung ihren Beruf nicht mehr ausüben. Der Grad der Behinderung (GdB) ist nach den Funktionsstörungen zu bemessen. Jedoch sollte vor allem bei jungen Patienten auf die eventuell erschwerte Lage hingewiesen werden, eine neue Arbeitsstelle zu finden (Dt. Krebsgesellschaft, 2002).

1.3.1. Gastrin Entwicklung und bisherige Untersuchungen

Gastrin und Cholezystokinin (CCK) übernehmen physiologischerweise regulatorische Aufgaben als Neurotransmitter im Gehirn sowie im Gastrointestinaltrakt (Walsh, 1994 ; Reubi et al., 2003). Im Gastrointestinaltrakt erfolgt die Freisetzung als Antwort auf Dehnungsreize, Anstieg des pH-Wertes, Alkohol, Koffein, Peptide und Vagusreizung. Demzufolge stellt sich eine erhöhte Salzsäureproduktion im Magen ein.

Gastrin-Peptide kommen als sogenanntes big-Gastrin (34 Aminosäuren), Gastrin I und II (17 Aminosäuren) sowie als Minigastrin (13 Aminosäuren) vor. Für die biologische Aktivität sind im wesentlichen die vier C-terminalen Aminosäuren Trp-Met-Asp-PheNH₂ verantwortlich (Löffler, 1997).

Bei den Rezeptortypen werden die Cholezystokinin (CCK)₁ von den CCK₂-Rezeptoren unterschieden. Gastrin bindet mit einer niedrigen Affinität an CCK₁- und einer hohen Affinität an CCK₂-Rezeptoren (Reubi et al., 1997).

Bei den Rezeptoren handelt es sich um G-Proteine. Werden diese stimuliert, so aktivieren sie die Phospholipase C, und es kommt zu einem Anstieg der Kalziumionen und Diacylglycerinkonzentration (Löffler, 1997).

Physiologischerweise finden sich CCK₂-Rezeptoren in der Magenschleimhaut, im endokrinen Pankreas und im Gehirn; CCK₁-Rezeptoren in der Gallenblase, in der glatten Muskulatur des Magens sowie im peripheren Nervensystem (Reubi, 2003).

Aufgrund der ausgezeichneten Sensitivität des Pentagastrinstimulationstests in der Detektion der Existenz maligner C-Zellen ging man davon aus, dass sich CCK₂- / Gastrinrezeptoren auf Tumorzellen befinden. Tatsächlich konnte die Anwesenheit von CCK₂-Rezeptoren in über 90% der medullären Schilddrüsenkarzinome sowie anderer Tumortypen wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, Stroma-Ovarialkarzinom, Insulinomen, Gliomen und Astrozytomen nachgewiesen werden (Reubi & Waser, 1996 ; Reubi et al., 1997 ; Reubi et al., 2003).

Deshalb wurden verschiedene Peptidderivate der CCK- / Gastrin-Familie mit Radionukliden markiert und ihre Stabilität und Affinität zu Tumor- und Normalgewebe in vitro und in vivo dokumentiert (Behr et al.1998, Behr et al., 1999a und b).

Dabei stellte sich heraus, dass sulfatierte CCK-Derivate zusätzlich zu ihrer Affinität zu CCK₂-Rezeptoren auch eine hohe Aufnahme in CCK₁-exprimierende Normalgewebe wie Leber, Pankreas und Gallenblase besitzen. Sie scheinen somit die gleiche Affinität zu CCK₁- und CCK₂-Rezeptoren zu besitzen. Nicht sulfatierte Vertreter der CCK-Familie weisen aufgrund ihrer niedrigen Affinität eine geringe Aufnahme in CCK₂-Rezeptor exprimierende Normalgewebe und Tumoren nach (Behr et al., 1999a und b). Die Mitglieder der Gastrin-Familie zeigen hingegen eine hohe Selektivität und Affinität für CCK₂-Rezeptoren auf.

Nach Untersuchungen mit radiojodierten Gastrinderivaten konnte ein DTPA-Derivat des Minigastrins entwickelt werden. ^{111}In -DTPA-Minigastrin bzw. sein [D-Glu¹]-Derivat ist am besten geeignet, um CCK₂-Rezeptor exprimierendes Gewebe darzustellen, da es zum einen vom Tumorgewebe gut aufgenommen wird und zum anderen durch die schnelle Wiederausscheidung aus dem Blut die besten bildgebenden Eigenschaften besitzt (hohe Tumor-to-Background-Ratio).

Zusammenfassend scheinen CCK- / Gastrinanaloga eine nützliche neue Klasse Rezeptor-bindender Peptide für die Diagnose und Therapie von CCK₂-Rezeptor exprimierenden Tumoren, wie das medulläre Schilddrüsenkarzinom oder das kleinzellige Bronchialkarzinom, zu sein. Ganz wichtig ist auch die Tatsache, dass der Tumor bei zunehmender Entdifferenzierung und klinisch aggressiver Form die CCK₂-Rezeptoren nicht verliert. Dies steht im Gegensatz zu den Somatostatinrezeptoren, deren Expression durch Dedifferenzierung verloren geht (Behr et al., 1999 ; Behr et al., 2001 ; Behr et al., 2002).

1.4. Ziel der Untersuchung

Der Pentagastrinstimulationstest mit folgender Evaluation des Serum-Calcitonin-Spiegels besitzt eine sehr hohe Sensitivität in der Entdeckung von medullären Schilddrüsenkarzinomen und -rezidiven. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Pentagastrinstimulation eine CCK₂- / Gastrinrezeptor vermittelte Calcitoninausschüttung bewirkt. Dementsprechend wäre, in Analogie zur Somatostatinrezeptorszintigraphie, die Gastrinrezeptorszintigraphie mit Gastrinanaloga eine neue vielversprechende Methode, um medulläre Schilddrüsenkarzinommetastasen sichtbar zu machen und zu therapieren. Deshalb wurde eine neue Methode von Behr et al. entwickelt, die CCK₂- / Gastrinrezeptoranaloga als Peptid-Radioliganden benutzen, um szintigraphisch medulläre Schilddrüsenkarzinome nachzuweisen.

Folgende Fragen stehen nun im Vordergrund:

Verfügt diese neue Methode im Vergleich zu den vorher genannten Verfahren über eine höhere Sensitivität?

Ist sie speziell für die Detektion und Lokalisation von medullären Schilddrüsenkarzinometastasen gut geeignet?

Diese Arbeit widmet sich der Aufgabe, diese neue Methode mit den anderen bildgebenden Verfahren (Knochenmarksszintigraphie, Knochenszintigraphie, Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Somatostatinrezeptorzintigraphie) bei 26 Patienten mit bekanntem oder okkultem medullären Schilddrüsenkarzinom zu vergleichen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenauswahl

Die retrospektive Studie wurde im Zentrum für Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Es erfolgte die Auswertung der Daten von 26 Patienten, die sich aufgrund eines metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms einem Staging in der Universitätsklinik Marburg zwischen 2001 und 2002 unterzogen hatten.

Alle Patienten sind in Tabelle 1 aufgelistet. 17 Patienten stammen aus Deutschland, sechs aus England und jeweils einer aus den USA, Kanada und Polen. Bei allen Patienten wurde die Diagnose histologisch bestätigt und der Calcitonin- und / oder CEA-Spiegel bestimmt. Verschiedene diagnostische Verfahren (Knochenmarks- und Knochenszintigraphie, Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Somatostatinrezeptorzintigraphie und Gastrinrezeptorzintigraphie) kamen in dieser Studie zur Anwendung, wobei nicht bei jedem Patienten alle sechs Verfahren durchgeführt wurden. Die ausgewerteten Untersuchungen fanden innerhalb eines Zeitraums von drei Wochen statt, um zu verhindern, dass jedes weitere Tumorwachstum die Ergebnisse verfälschen könnte.

2.2. Methoden

2.2.1. Positronenemissionstomographie (PET)

Die Patienten mussten vor der Untersuchung mit ^{18}F -FDG (F-18-Fluorodesoxyglucose) PET eine Nahrungskarenz von mindestens zwölf Stunden einhalten.

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurden aktuelle Beschwerden erfragt sowie eine genaue Anamnese erhoben. Den Patienten wurde ein venöser Zugang gelegt. Vor Applikation des FDG PET fand eine Bestimmung des Blutzuckerspiegels statt. War der Blutzuckerspiegel, z. B. bei Vorliegen eines Diabetes mellitus > 150 mg/dl, so musste er durch Insulingabe in den Normbereich gesenkt werden (< 120 mg/dl). Die Applikation der FDG erfolgte dann erst mehr als 1-2 Stunden nach Insulininjektion. Nach der Injektion von 400-500 MBq ^{18}F -FDG wurde eine Kochsalzlösung von 0,5 Liter (bei Erwachsenen) infundiert, um die renale Elimination zu fördern. Vor der Untersuchung sollte der Patient die Harnblase entleeren. Die Aufnahmen wurden vom Schädel (30 Minuten post injectionem) bis einschließlich der proximalen Teile der unteren Extremitäten (60 Minuten post injectionem) mit Hilfe eines PET Scanners von Siemens (E CAT) erstellt.

2.2.2. Computertomographie (CT)

Alle Scans wurden als helikale Computertomographieaufnahmen durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 3 mm mit 5 mm Schritten im zervikalen CT und 8-12 mm im thorakalen, abdominalen und pelvinen Abschnitt. Als Kontrastmittel sind 2-2,5 ml/s (Iopamidol 300; Solustrast, Bracco-Byc Gulden, Konstanz) zugeführt worden (beim zervikalen Scan 80 ml, beim thorakalen, abdominalen und pelvinen Scan 120 ml).

2.2.3. und 2.2.4. Somatostatinrezeptorzintigraphie und Gastrinrezeptorzintigraphie (SRS und GRS)

Für die SRS fand ein Somatostatinanalogon Anwendung, welches mit ^{111}In radioaktiv markiert wurde. Appliziert wurde eine Aktivität von 120-150 MBq ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid (Octreo Scan®). Die planaren Ganzkörper-scans fanden vier und 24 Stunden post injectionem (p.i.) mit einer Siemens-Zweikopf-Gammakamera (E CAM), ausgestattet mit einem Mittelenergie-Parallelloch-kollimator, von anterior und posterior statt.

Infolge der relativ langen Halbwertszeit konnten nach 24 Stunden Aufnahmen hergestellt werden, die ein gutes Tumor-Hintergrundverhältnis besaßen, da zu diesem Zeitpunkt der Anteil des Radiopharmakons, der nicht über Rezeptoren intrazellulär aufgenommen vorlag, bereits ausgeschieden war und Tumore und Metastasen so gut sichtbar wurden. Da die relative Aufnahme des Radiopharmakons ins Gewebe mit der Zeit stieg, stellten sich pathologische Herde in den Spätaufnahmen intensiver dar als in den vier Stunden Aufnahmen.

Bei der GRS wurden 120-150 MBq ^{111}In -DTPA-DGlu¹-Minigastrin intravenös injiziert. Die Nebenwirkungen bei Injektion sind dieselben wie beim Penta-gastrin (Übelkeit, Unruhe und Harndrang), sie sind jedoch nach spätestens fünf Minuten verschwunden. Ganzkörper-scans wurden analog zur SRS vier und 24 Stunden p.i. durchgeführt.

2.2.5. SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography)

Zur genaueren Beurteilung einzelner Körperregionen wurde die Szintigraphie in SPECT-Technik durchgeführt. Hierbei rotierten die Kameraköpfe schrittweise um den Patienten und detektierten die beim Zerfall von Gammastrahlern entstehenden einzelnen Quanten bzw. Photonen. Die Daten wurden aus mehreren Projektionen erfasst, so dass ein dreidimensionales Bild mit einer höheren Auflösung entstand. Bei der SRS fand die Aufnahmetechnik 24 Stunden nach Applikation des Radiopharmakons statt, wohingegen diese bei der GRS bereits nach vier Stunden durchgeführt wurde, da ^{111}In -Gastrin schneller eliminiert wird.

2.2.6. Knochenmarksszintigraphie (KNM-SZ)

Der Patient erhielt 750 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierte Antigranulozyten-Antikörper (Fab Fragment) als Injektion. Analog zur Knochenszintigraphie erfolgten vier Stunden später anteriore und posteriore Ganzkörperaufnahmen mit Hilfe einer Gammakamera.

2.2.7. Knochenszintigraphie (KN-SZ)

Bei der Knochenszintigraphie wird der Knochenstoffwechsel dargestellt, d. h. die Untersuchung fand mit einem osteotropen Radiopharmakon (^{99m}Tc -Polyphosphonat) statt. Es wurden 550 MBq ^{99m}Tc -Methyldiphosphat injiziert. Vier Stunden nach Tracer Applikation wurden Ganzkörperaufnahmen von ventral und dorsal mit einer Doppelkopf-Gammakamera durchgeführt.

2.3. Interpretation der bildgebenden Verfahren

Für jedes bildgebende Verfahren und für jeden Patienten wurde der gleiche standardisierte Evaluationsbogen verwendet. Er dokumentierte, welche der tabellarisch aufgelisteten Organe / Regionen betroffen und ob sie „sicher“ oder „nicht sicher“ befallen waren (siehe Tabelle 2).

Organ / Region	befallen		sicher		Anzahl	Bemerkungen
	ja	nein	ja	nein		
Hals links						
Hals rechts						
Axilla links						
Axilla rechts						
Supragrube links						
Supragrube rechts						
Mediastinum						
Hilus links						
Hilus rechts						
Lunge links						
Lunge rechts						
Leber links						
Leber rechts						
Retroperitoneum LK						
Milzloge						
Peritoneal (Abdomen)						
Schädel						
HWS						
Schulter links						
Schulter rechts						
BWS						
LWS						
Sakrum						
Becken links						
Becken rechts						
Obere Extremität li.						
Obere Extremität re.						
Untere Extremität li.						
Untere Extremität re.						

Tab. 2: Beispiel Auswertungsbogen

Die Auswertung wurde von einem Nuklearmediziner oder Radiologen retrospektiv vorgenommen.

Die Dokumentation der Tumor- und / oder Metastasenlokalisationen wurde für jede betroffene Organregion erfasst und jeweils bis zu fünf Läsionen ausgewertet. Wurden mehr als fünf befundet, so galten sie als „multipel“.

Die betroffenen Organregionen, die einen erhöhten Uptake nachwiesen und mit hoher Wahrscheinlichkeit in eindeutigen Zusammenhang mit der Tumorerkrankung standen, wurden als „sicher“ befallen dokumentiert. Foci, die im

Zusammenhang mit dem MTC stehen konnten, aber nur einen geringen Uptake aufwiesen oder an einer untypischen Stelle auftraten, wurden als „nicht sicher“ befallen bewertet. Das Gleiche galt für solche Befunde, für die weitere diagnostische Maßnahmen notwendig waren, um sie als „sicher“ befallene Herde diagnostizieren zu können.

2.4. Statistische Evaluation

Die vorliegenden Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Im ersten Auswertungsdurchgang wurden Organe / Regionen als „sicher“ befallen gewertet, wenn sie von einem bildgebenden Verfahren (PET, CT, SRS und GRS) als „sicher“ befallen erkannt wurden.

In einem zweiten Schritt wurden Organe / Regionen erst dann als „sicher“ befallen gewertet, wenn sie von mindestens zwei bildgebenden Verfahren als „sicher“ befallen erkannt wurden. Die genaue Zahl der Läsionen wurde hierbei nicht berücksichtigt, da die Ausbreitung der Krankheit im Sinne der Anzahl befallener Regionen klinisch bedeutsamer ist als die absolute Zahl der Läsionen.

Bei der dritten Untersuchung fand eine Auswertung der organspezifischen Detektionsraten der einzelnen Verfahren statt.

Der vierte Durchgang bezog zusätzlich zu den in Klammern aufgeführten Methoden die KNM-SZ und KN-SZ mit ein; die Organbefunde wurden in diesem Verfahren nicht in die Wertung miteinbezogen.

Eine histologische Verifizierung aller Tumor- und Metastasenlokalisationen war nicht möglich, so dass die Spezifität nicht ermittelt wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Die Patienten befanden sich im Alter zwischen 16 und 75 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 46 Jahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug elf (42,3%) zu 15 (57,7%).

Bei allen Patienten, deren Daten im Rahmen dieser Studie ausgewertet wurden, ist eine histologische Beurteilung nach Thyreoidektomie durchgeführt worden, außer bei Patient Nummer elf. Bei ihm wurde wegen der fortgeschrittenen Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose die Gewebeprobe durch zervikale Lymphknotenbiopsie gewonnen, auf eine Thyreoidektomie wurde verzichtet. Der Primärtumor (MTC) wurde somit durch eine histologische Untersuchung bestätigt. Der Calcitonin- / CEA (karzinoembryonales Antigen)-Spiegel ist für alle Patienten erhoben worden und der Tabelle 3 zu entnehmen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der Calcitoninspiegel bei 23 Patienten deutlich erhöht (Spannweite 185-216700 pg/ml; der Normwert beträgt < 100 pg/ml). Das CEA war bei 21 Patienten erhöht (bis 6060 µg/l; der Normwert beträgt < 5 µg/l).

Bei 20 Patienten lag die sporadische, bei sechs die familiäre Form vor, wovon vier Patienten eine MEN 2B aufwiesen.

Im Rahmen der Diagnostik wurden folgende bildgebende Verfahren durchgeführt: Gastrinrezeptorszintigraphie, Computertomographie, Positronenemissionstomographie, Somatostatinrezeptorszintigraphie, Knochenmarks- und Knochenszintigraphie. Bei den einzelnen Patienten wurden nicht immer alle sechs Verfahren durchgeführt; dies wurde in der Bewertung der einzelnen Verfahren berücksichtigt. Insgesamt konnten 228 befallene Regionen detektiert werden.

Nur ein Patient (Nr. 10) wurde nach Abschluss des Stagings zur Reduktion der Tumorgröße operiert, bevor eine Therapie mit Radioliganden durchgeführt wurde. Patient Nummer zwei zeigte keine Gastrinaufnahme bei der Gastrinrezeptorszintigraphie, wobei er schon im Pentagastrintest negativ war. Auch fehlten die üblichen Symptome nach Pentagastrin- bzw. Minigastrin-Injektion

(Übelkeit, Rötung, Blutdruckanstieg). Im Verlauf der Nachsorge verstarben fünf Patienten (2, 10, 11, 15, 20) aufgrund der rasch fortschreitenden Erkrankung; bei keinem der Patienten fand eine histologische Abklärung post mortem statt.

Pat.	Geschl.	Alter	Okkulte / bekannte Metastasen	Calcitonin / CEA (pg/ml / µg/l)	Art des MTC	Dauer der Folgeuntersuchungen in Monaten
1	m	36	bekannt	44746 / 523	sporadisch	15
2	f	48	bekannt	216700 / 1181	sporadisch	starb n. 6 M.
3	m	48	okkult	3447 / 33	sporadisch	14
4	m	51	bekannt	1871 / 802	sporadisch	7
5	m	58	bekannt	6281 / 15	sporadisch	10
6	m	57	bekannt	1487 / 1	sporadisch	10
7	f	33	bekannt	186449 / 401	sporadisch	11
8	m	25	okkult	185 / 2	MEN IIb	2
9	f	32	bekannt	8275 / 288	sporadisch	7
10	m	62	bekannt	26300 / 871	sporadisch	starb n. 9 M.
11	m	35	bekannt	1123 / 2248	MEN IIb	starb n. 10 M
12	f	61	bekannt	3420 / 6069	sporadisch	5
13	m	42	bekannt	214000 / 2490	sporadisch	13
14	f	43	okkult	1 / 243	sporadisch	7
15	f	35	bekannt	38160 / 76	MEN IIb	starb n. 3 M.
16	f	60	okkult	78 / 37	familiär	12
17	m	32	okkult	10 / 3	familiär	12
18	m	58	bekannt	118700 / 2000	sporadisch	5
19	m	64	bekannt	1985 / 3276	sporadisch	9
20	m	39	bekannt	15668 / 510	sporadisch	starb n. 3 M.
21	m	16	okkult	21600 / 139	MEN II	8
22	f	47	bekannt	396 / 4	sporadisch	11
23	m	75	bekannt	4250 / 78	sporadisch	11
24	f	40	bekannt	8960 / 36	sporadisch	11
25	f	34	okkult	210 / 2	sporadisch	11
26	f	59	bekannt	2400 / 138	sporadisch	7

Tab. 3: Daten aller an der Studie teilnehmenden Patienten

3.2. Patientenbezogene Auswertungsbögen

Die Abkürzungen, die in den nachstehenden Tabellen verwendet werden, haben folgende Bedeutung:

GRS	=	Gastrinrezeptorzintigraphie
CT	=	Computertomographie
PET	=	Positronenemissionstomographie
SRS	=	Somatostatinrezeptorzintigraphie
KNM-SZ	=	Knochenmarksszintigraphie
KN-SZ	=	Knochenszintigraphie

Im Folgenden wird tabellarisch jeder Patient mit seinen befallenen Organen / Regionen aufgeführt. Die Auswertung führte ein Nuklearmediziner oder Radiologe durch; diese waren weder über die Identität der Patienten, noch über die Ausdehnung der Krankheit informiert, noch wussten sie über Ergebnisse anderer Diagnoseverfahren Bescheid. Lediglich die Tatsache, dass bei den Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) vorlag, war bekannt. Sie dokumentierten für die einzelnen bildgebenden Verfahren, welche Organe / Regionen als „sicher“ und welche als „nicht sicher“ befallen gelten. In die Wertung gingen lediglich die „sicher“ befallenen Regionen mit ein.

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 1						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts		sicher				
Mediastinum			sicher			
Lunge links		sicher				
Lunge rechts		sicher				
Leber links				sicher		
Leber rechts				sicher		
Spina iliaca links			sicher	sicher		
Humerus rechts				sicher		
BWS	sicher	sicher		sicher		
LWS	nicht sicher		sicher	sicher		
Becken links	sicher	sicher				
Rippen links	sicher		sicher	sicher		
Rippen rechts			sicher	sicher		
Sternum						sicher

Tab. 4

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 2						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links		sicher				
Hals rechts		sicher				
Mediastinum	sicher	sicher	sicher			
Hilus links	sicher	sicher				
Hilus rechts	sicher	sicher				
Lunge rechts	sicher	sicher	sicher			
Leber links		sicher				
Leber rechts		sicher				
Retroperitoneum LK	sicher	sicher				
Peritoneal (Abdomen)		sicher	nicht sicher			
Rippen rechts						sicher
Rippen links						sicher

Tab. 5

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 3						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	nicht sicher					
Lunge links	nicht sicher	sicher				
Lunge rechts	nicht sicher	sicher		nicht sicher		
Leber links				nicht sicher		

Tab. 6

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 4						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links		sicher		sicher		
Hals rechts				sicher		
Axilla links	sicher					
Mediastinum	sicher	sicher		sicher		
Hilus links	sicher	sicher				
Hilus rechts	sicher	sicher				
Lunge links	nicht sicher	sicher		sicher		
Lunge rechts	sicher	sicher		sicher		
Leber links		sicher		nicht sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		nicht sicher		
Peritoneal (Abdomen)	nicht sicher					
Supragrube links		sicher				
Supragrube rechts		sicher				
Schädel				sicher		sicher
HWS		sicher				
BWS		sicher				
LWS	sicher	sicher		nicht sicher		
Sakrum		sicher		nicht sicher		
Becken links				sicher		
Truncus colliacus rechts		sicher				
Schädelkalotte		sicher				
Rippen links						sicher

Tab. 7

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 5						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links				sicher		
Hals rechts		sicher		sicher		
Pleurakuppel rechts	sicher	nicht sicher		sicher		
Mediastinum	sicher			sicher		
Hilus rechts	nicht sicher					
Lunge links		sicher		sicher		
Lunge rechts		sicher		sicher		
Leber links		sicher				
Leber rechts		sicher				

Tab. 8

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 6						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links				sicher		
Axilla links				sicher		
Mediastinum	sicher		nicht sicher	sicher		
Hilus links	sicher			sicher		
Hilus rechts	sicher			sicher		
Lunge links	nicht sicher			sicher		
Lunge rechts				sicher		
Leber links	nicht sicher					
Leber rechts	nicht sicher					
Perikard				sicher		

Tab. 9

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 7						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts		sicher				
Axilla links		nicht sicher				
Axilla rechts	sicher	sicher		sicher		
Mediastinum	sicher	sicher	sicher	sicher		
Hilus links				sicher		
Hilus rechts				sicher		
Lunge links	nicht sicher	sicher		sicher		
Lunge rechts	sicher	sicher		sicher		
Peritoneal (Abdomen)		nicht sicher				
Schädel				nicht sicher		
LWS				nicht sicher		
Becken links				nicht sicher		
Becken rechts				nicht sicher		

Tab. 10

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 8						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Pleurakuppel rechts			sicher	nicht sicher		

Tab. 11

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 9						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher	sicher		sicher		
Hals rechts		sicher				
Mediastinum	nicht sicher	nicht sicher		sicher		
Lunge links		sicher		sicher		
Lunge rechts		sicher		sicher		
Leber links				sicher		
Leber rechts				sicher		
Supragrube rechts	nicht sicher					

Tab. 12

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 10						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher	sicher				
Hals rechts	sicher	sicher	sicher	sicher		
Pleurakuppel links				sicher		
Pleurakuppel rechts				sicher		
Mediastinum	sicher		sicher	sicher		
Lunge rechts		sicher				
Leber links		sicher		sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		sicher		
Supragrube links		sicher				
Supragrube rechts		sicher				
BWS					nicht sicher	nicht sicher

Tab. 13

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 11						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher	sicher		sicher		
Hals rechts	sicher	sicher		sicher		
Pleurakuppel links				sicher		
Pleurakuppel rechts				sicher		
Mediastinum	sicher		nicht sicher	sicher		
Hilus rechts	sicher			sicher		
Lunge links	sicher		sicher	sicher		
Lunge rechts	sicher		sicher	sicher		
Leber links				sicher		
Leber links				sicher		
Supragrube links		sicher				
Supragrube rechts		sicher				
Schädel	sicher		nicht sicher	sicher		
HWS	sicher			nicht sicher		
Schulter links	sicher					
Schulter rechts	sicher					
Rippen links	sicher					
Rippen rechts	sicher					
obere Extremität links				sicher		
obere Extremität rechts				sicher		
BWS	sicher			sicher	sicher	
LWS	sicher			sicher		
Sakrum				sicher		
Becken links	sicher			sicher		
Becken rechts	sicher			sicher		
untere Extremität links				sicher		
untere Extremität rechts				sicher		
Knochenmark			nicht sicher			

Tab. 14

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 12						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher					
Hals rechts	sicher					
Mediastinum	sicher	sicher		sicher		
Lunge links		sicher		nicht sicher		
Lunge rechts		sicher		nicht sicher		
Leber links	sicher	sicher		sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		sicher		
Supragrube links		sicher				
Supragrube rechts	sicher					
Schädel				sicher	sicher	
HWS	sicher				sicher	
Schulter rechts	sicher			sicher		sicher
BWS	sicher			sicher	sicher	
LWS	sicher			sicher	sicher	nicht sicher
Sakrum				sicher		
Becken links	sicher	sicher		sicher	sicher	
Becken rechts	sicher	sicher		sicher	sicher	
obere Extremität links	sicher			sicher	sicher	
obere Extremität rechts	sicher			sicher	sicher	
untere Extremität links	sicher			sicher	sicher	sicher
untere Extremität rechts	sicher			sicher	sicher	
Rippen links	sicher	sicher				
Rippen rechts	sicher					
Knochenmark			nicht sicher			

Tab. 15

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 13						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Axilla links	sicher	sicher				
Pleurakuppel links				sicher		
Mediastinum	sicher	sicher		sicher		
Hilus links	sicher	sicher		sicher		
Hilus rechts	sicher	sicher		sicher		
Lunge links		sicher		sicher		
Lunge rechts		sicher		sicher		
Leber links	sicher	sicher		sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		sicher		
Supragrube links	sicher	sicher				
Schädel				nicht sicher		
Schulter links	sicher					
BWS	nicht sicher					
LWS	nicht sicher			sicher		
Becken links				sicher		
Becken rechts				sicher		
obere Extremität links	sicher			sicher		
obere Extremität rechts	nicht sicher					
untere Extremität links				sicher		
Schilddrüsenloge	nicht sicher					
Clavicula links				sicher		

Tab. 16

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 14						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts		nicht sicher				
Pleurakuppel links				nicht sicher		
Mediastinum				nicht sicher		
Supragrube links		nicht sicher				
Leber links				sicher		
Leber rechts				sicher		

Tab. 17

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 15						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Pleurakuppel rechts				sicher		
Mediastinum	sicher			sicher		
Hilus links				sicher		
Hilus rechts				sicher		
Lunge links	sicher			sicher		
Lunge rechts	sicher			sicher		
Leber links	sicher			sicher		
Leber rechts	sicher			sicher		
BWS	sicher			sicher	nicht sicher	
LWS				sicher		
Becken links				sicher		
Becken rechts				sicher		
untere Extremität links				sicher		

Tab. 18

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 16						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts	nicht sicher					
Mediastinum				nicht sicher		
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts				nicht sicher		

Tab. 19

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 17						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links				nicht sicher		
Hals rechts				nicht sicher		
Mediastinum				nicht sicher		
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts				nicht sicher		
Nebennieren links		sicher				

Tab. 20

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 18						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links		sicher		sicher		
Hals rechts	sicher	sicher		sicher		
Pleurakuppel links				sicher		
Pleurakuppel rechts				sicher		
Mediastinum	sicher	sicher	nicht sicher	sicher		
Hilus links	sicher	sicher		sicher		
Hilus rechts	sicher	sicher		sicher		
Lunge links		sicher		sicher		
Lunge rechts		sicher		sicher		
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts				nicht sicher		
Supragrube links	sicher	sicher				
Supragrube rechts		sicher				
Becken rechts	sicher					
Zwerchfell links		sicher				

Tab. 21

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 19						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts		sicher				
Pleurakuppel links				sicher		
Mediastinum	sicher	sicher	sicher	sicher		
Hilus rechts	sicher	sicher				
Lunge links				sicher		
Leber links		sicher		sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		sicher		
Supragrube rechts		sicher				

Tab. 22

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 20						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts	nicht sicher					
Mediastinum	sicher			sicher		
Hilus links	sicher			sicher		
Hilus rechts	sicher			sicher		
Leber links	sicher	sicher		sicher		
Leber rechts	sicher	sicher		sicher		
Sternum		sicher				
BWS		nicht sicher				

Tab. 23

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 21						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links		nicht sicher				
Hals rechts		nicht sicher				
Mediastinum				nicht sicher		
Lunge links		nicht sicher				
Lunge rechts		nicht sicher				
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts				nicht sicher		

Tab. 24

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 22						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher			sicher		
Hals rechts	sicher					
Mediastinum	sicher			sicher		
Hilus links	sicher			sicher		
Hilus rechts	sicher			sicher		
Lunge links				sicher		
Lunge rechts	sicher			sicher		

Tab. 25

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 23						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts	sicher	sicher	sicher	sicher		
Pleurakuppel rechts	sicher			sicher		
Mediastinum	sicher			nicht sicher		
Hilus links	sicher			nicht sicher		
Hilus rechts	sicher			nicht sicher		
Lunge links		nicht sicher		sicher		
Lunge rechts		nicht sicher		sicher		
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts		sicher		nicht sicher		
Mesenterial		nicht sicher				

Tab. 26

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 24						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links		sicher	sicher	sicher		
Hals rechts		sicher	sicher	sicher		
Axilla links	sicher			sicher		
Axilla rechts				nicht sicher		
Pleurakuppel links				sicher		
Pleurakuppel rechts				sicher		
Mediastinum	sicher	sicher		sicher		
Hilus links	nicht sicher					
Lunge links		sicher		sicher		
Lunge rechts		sicher		sicher		
Leber links				nicht sicher		
Leber rechts	nicht sicher			nicht sicher		
Supragrube links	sicher	sicher				
Supragrube rechts	sicher		sicher			

Tab. 27

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 25						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals rechts		nicht sicher		sicher		

Tab. 28

Patientenbezogener Auswertungsbogen der befallenen Organe (sicher / nicht sicher)						
Patient 26						
Organe	PET	CT	SRS	GRS	KNM-SZ	KN-SZ
Hals links	sicher	sicher		sicher		
Hals rechts		nicht sicher				
Mediastinum	sicher	sicher	sicher	sicher		
Hilus links	sicher	sicher		sicher		
Hilus rechts	nicht sicher	sicher				
Lunge links	nicht sicher	nicht sicher		nicht sicher		
Lunge rechts		sicher		nicht sicher		
Leber links		nicht sicher		sicher		
Leber rechts		sicher		sicher		
Peritoneal (Abdomen)		sicher				

Tab. 29

3.3. Gesamtauswertung aller angewandten diagnostischen Verfahren

Bei einigen Patienten wurden nicht alle diagnostischen Verfahren durchgeführt; dies ist in der entsprechenden Spalte mit einem Schrägstrich (/) vermerkt. Diese Tatsache hat Einfluss auf die Gesamtsumme in der Spalte total (sicher / nicht sicher). Fehlte bei einem Patienten ein Verfahren, so wurde die Summe in der Spalte „total sicher / nicht sicher“ von entsprechend weniger Patienten gebildet (und somit auch die 100%).

Für die PET betrug die Gesamtpatientenzahl 24 (Patient 14 und 17 erhielten keine PET).

Eine CT lag bei insgesamt 22 Patienten vor (keine CT von Patient 6, 8, 15 und 22 vorhanden).

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie war von 20 Patienten vorhanden (keine bei Patient 5, 13, 15, 16, 21 und 25).

Bei allen Patienten wurde eine Gastrinrezeptorzintigraphie durchgeführt.

3.3.1. Organe und Regionen von einer Methode als „sicher“ befallen erkannt

Bei der unten stehenden Tabelle ist die Tumordetektionsrate der verschiedenen Methoden berechnet. Sobald eine Region, ein Organ oder eine knöcherner Struktur von einer Methode als „sicher“ bzw. „nicht sicher“ befallen bewertet wurde, ist dies als Messwert in der Spalte des jeweiligen Verfahrens eingetragen worden. Detektierten mehrere Methoden dieselbe anatomische Stelle, zählt sie in der Spalte „total“ nur als ein Messwert.

Bei einigen der Patienten erfolgten nicht alle bildgebenden Verfahren zur Diagnostik, so dass die Anzahl der insgesamt betroffenen Regionen / Organe (228) variierten und somit die 100% jeweils neu definiert wurden.

Bei vielen Patienten zeigten die Ergebnisse von PET, CT und GRS deutliche Unterschiede bezüglich der Anzahl der befallenen Lokalisationen. Dies traf auf die Patienten 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 23, 24 und 26 zu.

86 Lokalisationen wurden von wenigstens einer Methode als „nicht sicher“ befallen bewertet.

Die Originaldaten sind in Tabelle 30 aufgelistet.

Von einer Methode als „sicher“ befallen erkannt										
Patient	total		sicher				nicht sicher			
	sicher	nicht sicher	PET	CT	SRS	GRS	PET	CT	SRS	GRS
1	13	1	3	5	5	8	1	0	0	0
2	10	1	5	10	2	0	0	0	1	0
3	2	4	0	2	0	0	3	0	0	2
4	20	6	7	16	0	7	2	0	0	4
5	8	2	2	5	/	6	1	1	/	0
6	8	4	3	/	0	8	3	/	1	0
7	7	7	3	5	1	6	1	2	0	4
8	1	1	0	/	1	0	0	/	0	1
9	7	3	1	4	0	6	2	1	0	1
10	10	0	4	7	2	6	0	0	0	0
11	27	4	16	4	2	20	0	0	3	1
12	22	3	18	9	0	14	0	0	1	2
13	17	5	9	9	/	14	4	0	/	1
14	0	6	/	0	0	0	/	2	0	4
15	13	0	6	/	/	13	0	/	/	0
16	0	4	0	0	/	0	1	0	/	3
17	1	5	/	1	0	0	/	0	0	5
18	13	3	6	10	0	9	0	0	1	2
19	9	0	3	7	1	5	0	0	0	0
20	6	2	5	3	0	5	2	0	0	0
21	0	7	0	0	/	0	2	4	/	3
22	7	0	6	/	0	6	0	/	0	0
23	8	8	5	2	1	4	0	3	0	5
24	10	4	4	6	3	8	2	0	0	3
25	1	1	0	0	/	1	0	1	/	0
26	8	5	3	7	1	5	2	3	0	2
Summe	228	86	109	112	19	151	26	17	7	43
Median	8	3,5	3,5	5	0,5	6	1	0	0	1
Prozent	/	/	48,0	56,3	10,1	66,2	34,7	21,0	10,5	50,0

Tab. 30

In absteigender Reihenfolge kann man die Tumordetektionsquoten der einzelnen Verfahren wie folgt zusammenfassen:

- | | | | |
|--------|-------|---------------|-------------|
| 1. GRS | 66,2% | (151 von 228) | Median: 6 |
| 2. CT | 56,3% | (112 von 199) | Median: 5 |
| 3. PET | 48,0% | (109 von 227) | Median: 3,5 |
| 4. SRS | 10,1% | (19 von 189) | Median: 0,5 |

3.3.2. Organe und Regionen, bei Kombination zweier Verfahren, von mindestens einer Methode als „sicher“ befallen erkannt

In Tabelle 31 wurden jeweils zwei Methoden miteinander kombiniert. Jede als „sicher“ befallen bewertete Tumorerkrankung wurde gezählt, auch wenn nur eine Methode sie erkannte. Die Summe der beiden Verfahren wurde zu den von allen Methoden als „sicher“ befallen erkannten Lokalisationen (insgesamt 228, siehe Tabelle 30) ins Verhältnis gesetzt. Auch hier wurden die insgesamt betroffenen Lokalisationen nicht mitgewertet, wenn eines der beiden Verfahren bei einem Patienten nicht durchgeführt wurde. Somit variierte auch hier die Gesamtzahl und damit die jeweiligen 100%.

Die unten aufgeführten Kombinationen ergeben in absteigender Reihenfolge folgende Detektionsraten:

1. GRS / CT	91%	(181 von 199)
2. GRS / PET	81,5%	(185 von 227)
3. CT / PET	77,3%	(153 von 198)
4. GRS / SRS	65,6%	(124 von 189)
5. CT / SRS	60,7%	(105 von 173)
6. SRS / PET	52,7%	(99 von 188)

Kombination zweier Verfahren						
Patient	GRS / PET	GRS / CT	GRS / SRS	CT / PET	CT / SRS	SRS / PET
1	9	12	9	6	10	7
2	5	10	2	10	10	5
3	0	2	0	2	2	0
4	12	19	7	17	16	7
5	6	8	keine SRS	7	keine SRS	keine SRS
6	8	keine CT	8	keine CT	keine CT	3
7	6	7	6	5	5	3
8	0	keine CT	1	keine CT	keine CT	1
9	6	7	6	4	4	1
10	7	10	6	8	8	4
11	25	22	20	18	6	16
12	19	18	14	21	9	18
13	17	16	keine SRS	11	keine SRS	keine SRS
14	keine PET	0	2	keine PET	0	keine PET
15	13	keine CT	keine SRS	keine CT	k. SRS/CT	keine SRS
16	0	0	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
17	keine PET	1	0	keine PET	1	keine PET
18	11	12	9	11	10	6
19	6	8	5	6	6	3
20	5	6	5	6	3	5
21	0	0	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
22	7	keine CT	6	keine CT	keine CT	6
23	7	5	4	6	2	5
24	10	9	9	8	6	6
25	1	1	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
26	5	8	5	7	7	3
Summe	185	181	124	153	105	99
Verhältnis	185 / 227	181 / 199	124 / 189	153 / 198	105 / 173	99 / 188
Prozent	81,5%	91,0%	65,6%	77,3%	60,7%	52,7%

Tab. 31

3.3.3. Organe und Regionen, von mindestens zwei Methoden als „sicher“ befallen erkannt

In dieser Untersuchung wurden nur solche Läsionen aufgelistet, die von mindestens zwei Methoden als „sicher“ befallen bewertet wurden.

In ihrer Summe waren dies 116 Läsionen.

Nun erklärte man eines der vier Diagnoseverfahren zum „Hauptverfahren“ und untersuchte, welche von diesem Verfahren detektierten Lokalisationen noch von mindestens einem anderen Verfahren – egal welchem – als „sicher“ befallen bestätigt wurden. Falls bei der Auswertung des jeweiligen Hauptverfahrens dieses bei einigen Patienten nicht durchgeführt wurde, reduzierten sich die 116 Läsionen und ergaben somit für dieses Verfahren einen spezifischen 100-Prozent-Wert.

Von mindestens 2 Methoden als „sicher“ befallen erkannt										
Patient	total		sicher				nicht sicher			
	sicher	nicht sicher	Jeweiliges Hauptverfahren				Jeweiliges Hauptverfahren			
			PET	CT	SRS	GRS	PET	CT	SRS	GRS
1	6	7	3	2	4	5	1	3	1	3
2	5	5	5	5	2	0	0	5	1	0
3	0	4	0	0	0	0	3	2	0	2
4	8	13	6	7	0	4	3	8	0	7
5	5	4	0	1	/	5	3	5	/	1
6	3	7	1	/	0	3	5	/	1	5
7	4	9	3	4	1	4	1	3	0	6
8	0	1	0	/	0	0	0	/	1	1
9	3	5	1	1	0	3	2	4	0	4
10	5	5	4	3	2	4	0	4	0	2
11	11	17	6	2	2	11	10	2	3	10
12	14	9	6	6	0	13	12	3	1	3
13	10	10	7	9	/	8	6	0	/	7
14	0	6	/	0	0	0	/	2	0	4
15	6	7	5	/	/	6	1	/	/	7
16	0	4	0	0	/	0	1	0	/	3
17	0	6	/	0	0	0	/	1	0	5
18	8	7	5	7	0	7	1	2	1	4
19	4	5	3	3	1	3	0	4	0	2
20	5	3	3	2	0	5	4	1	0	0
21	0	7	0	0	/	0	2	4	/	3
22	5	2	1	/	0	5	5	/	0	1
23	2	8	1	1	1	2	4	4	0	7
24	8	6	3	4	3	6	1	2	0	5
25	0	1	0	0	/	1	0	1	/	0
26	4	6	3	3	1	4	2	7	0	3
Summe	116	164	66	60	17	99	67	67	9	95
Median	4,5	6	3	2	0	4	2	3	0	3
Prozent	/	/	56,9	58,8	17,9	85,3	44,1	45,6	6,9	57,9

Tab. 32

In absteigender Reihenfolge erreichen die vier Hauptverfahren folgende Detektionsraten:

1. GRS	85,3%	(99 von 116)	Median: 4
2. CT	58,8%	(60 von 102)	Median: 2
3. PET	56,9%	(66 von 116)	Median: 3
4. SRS	17,9%	(17 von 95)	Median: 0

3.3.4. Organe und Regionen, bei Kombination zweier Verfahren, von zwei Methoden als „sicher“ befallen erkannt

In Tabelle 33 wurden jeweils zwei Methoden miteinander kombiniert. Es wurden nur die Lokalisationen als „sicher“ befallen gewertet, die auch von beiden Methoden erkannt wurden. Die Summe der beiden Verfahren wurde, wie oben erwähnt, zu den von mindestens zwei Methoden als „sicher“ befallen erkannten Lokalisationen (insgesamt 116, siehe Tabelle 32) ins Verhältnis gesetzt.

Die unten aufgeführten Kombinationen ergaben in absteigender Reihenfolge folgende Detektionsraten:

1. GRS / PET	63,8%	(74 von 116)
2. GRS / CT	52,9%	(54 von 102)
3. CT / PET	47,2%	(51 von 108)
4. GRS / SRS	14,7%	(14 von 95)
5. SRS / PET	12,6%	(12 von 95)
6. CT / SRS	10,3%	(9 von 87)

Kombination zweier Verfahren						
Patient	GRS / PET	GRS / CT	GRS / SRS	CT / PET	CT / SRS	SRS / PET
1	2	1	4	2	0	1
2	0	0	0	5	2	2
3	0	0	0	0	0	0
4	2	4	0	6	0	0
5	2	3	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
6	3	keine CT	0	keine CT	keine CT	0
7	3	4	1	3	1	1
8	0	keine CT	0	keine CT	keine CT	0
9	1	3	0	1	0	0
10	3	3	2	3	1	2
11	11	2	2	2	0	2
12	12	5	0	6	0	0
13	6	7	keine SRS	7	keine SRS	keine SRS
14	keine PET	0	0	keine PET	0	keine PET
15	6	keine CT	keine SRS	keine CT	k. SRS/CT	keine SRS
16	0	0	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
17	keine PET	0	0	keine PET	0	keine PET
18	4	7	0	5	0	0
19	2	3	1	3	1	1
20	5	2	0	2	0	0
21	0	0	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
22	5	keine CT	0	keine CT	keine CT	0
23	2	1	1	1	1	1
24	2	5	2	2	2	1
25	0	0	keine SRS	0	keine SRS	keine SRS
26	3	4	1	3	1	1
Summe	74	54	14	51	9	12
Verhältnis	74 / 116	54 / 102	14 / 95	51 / 108	9 / 87	12 / 95
Prozent	63,8%	52,9%	14,7%	47,2%	10,3%	12,6%

Tab. 33

3.3.5. Organ- und knochenspezifische Detektionsraten der einzelnen Verfahren

Die Tabelle 34 beschreibt die organ- und knochenspezifischen Detektionsraten der einzelnen Verfahren. Um einen direkten Vergleich durchführen zu können, wurde die Zahl der Patienten auf diejenigen beschränkt, bei denen alle bildgebenden Verfahren (PET, CT, SRS und GRS) eingesetzt wurden, so dass

sie sich von 26 auf 15 reduzierte. Von diesen 15 Patienten wurden alle Läsionen ausgewertet und in der unten stehenden Tabelle für jede Region spezifisch aufgelistet.

Im ersten Auswertungsschritt wurde das beste Verfahren in Bezug auf den Befall von Weichgewebe, im zweiten das für knöchernen Strukturen und abschließend das beste Verfahren bei Kombination sowohl der Weichgewebs- als auch der knöchernen Anteile ermittelt. Bei den 15 Patienten waren 109 Läsionen im Bereich der Weichgewebe (100%) von mindestens einem Diagnoseverfahren als „sicher“ befallen befundet worden. Die Prozentzahlen sind in absteigender Reihenfolge aufgelistet:

CT	78,9%	(86 von 109)
GRS	67,9%	(74 von 109)
PET	51,4%	(56 von 109)
SRS	12,8%	(14 von 109)

Bei Betrachtung der knöchernen Anteile wurde analog verfahren. Die Gesamtsumme der befallenen Strukturen betrug 37 (100%), so dass sich für die einzelnen Verfahren folgende Werte in absteigender Reihenfolge ergeben:

GRS	78,4%	(29 von 37)
PET	73,0%	(27 von 37)
CT	29,7%	(11 von 37)
SRS	10,8%	(4 von 37)

Addiert man die Anzahl der Organ- und knöchernen Läsionen, so erhält man eine Gesamtzahl von 146. Für die einzelnen bildgebenden Verfahren sind die Ergebnisse wie folgt:

GRS	70,5%	(103 von 146)
CT	66,4%	(97 von 146)
PET	56,8%	(83 von 146)
SRS	12,3%	(18 von 146)

Organspezifische Detektionsraten der einzelnen Verfahren				
Organ / Region	Verfahren			
	PET	CT	SRS	GRS
Hals links	5	8	1	6
Hals rechts	5	10	3	6
Axilla links	2			1
Axilla rechts	1	1		1
Pleurakuppel links				5
Pleurakuppel rechts	1			5
Supragrube links	2	7		
Supragrube rechts	2	5		
Mediastinum	12	8	6	11
Hilus links	6	4		4
Hilus rechts	7	5		4
Lunge links	1	8	1	8
Lunge rechts	4	11	2	7
Leber links	2	6		8
Leber rechts	5	8		8
Retroperitoneum LK	1	1		
Milzloge				
Peritoneal (Abdomen)		1		
Perikard				
Paraaortal		1		
Zwerchfell links		1		
Nebenniere links				
Tr. coeliacus rechts		1		
Supraclaviculär links				
Supraclaviculär rechts			1	
Summe 109 (100%)	56 (51,4%)	86 (78,9%)	14 (12,8%)	74 (67,9%)
Schädel	1	1		2
HWS	2	1		1
Schulter links	1			
Schulter rechts	2			1
BWS	3	2		3
LWS	3	1	1	3
Sakrum		1		2
Becken links	3	2		3
Becken rechts	3	1		2
Obere Extremität links	1			2
Obere Extremität rechts	1			2
Untere Extremität links	1			2
Untere Extremität rechts	1			2
Rippen links	3	1	1	1
Rippen rechts	2		1	1
Humerus links				
Humerus rechts				1
Clavicula links				
Clavicula rechts				
Sternum		1		
Spina iliaca links			1	1
Spina iliaca rechts				
Summe 37 (100%)	27 (73,0%)	11 (29,7%)	4 (10,8%)	29 (78,4%)
Summe ges. 146 (100%)	83 (56,8%)	97 (66,4%)	18 (12,3%)	103 (70,5%)

Tab. 34

Im Anhang sind exemplarisch für Patient 1 eine GRS, PET, CT und SRS gezeigt. Die GRS weist eine Metastase im Wirbelkörper auf und weitere im umliegenden Gewebe. Bei der PET lag ein niedriger FDG-Uptake vor, so dass zwar die Metastase im Wirbelkörper sichtbar wurde, andere, GRS positive Metastasen jedoch negativ waren. Dasselbe konnte für die CT gezeigt werden. Die SRS wies ebenfalls einen stark positiven Befall in dieser anatomischen Region auf, der Betrachter wertete diesen als mediastinalen Befall (siehe Abbildungen 3a-d).

3.3.6. Knochenmarks- und Knochenszintigraphie als weitere bildgebende Verfahren

Zusätzlich zur PET, CT, SRS, und GRS sind noch die Knochenmarks-szintigraphie und die Knochenszintigraphie als bildgebende Verfahren in die Auswertung einbezogen worden. Aus diesem Grund wurden die Organbefunde in der Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 2 Beispiel Auswertungsbogen). Jede Tumorkläsion, die eine Methode als „sicher“ befallen erkannte, wurde in der Tabelle 35 gewertet.

Insgesamt wurden 21 knöcherne Strukturen als „nicht sicher“ befallen bewertet. Nur acht der 26 Patienten wiesen knöcherne Tumorkläsionen auf, so dass der Median bei dieser Auswertung jeweils 0 war. Aus diesem Grund wurde zusätzlich der Mittelwert errechnet.

Folgende Ergebnisse sind festzuhalten:

1. GRS	63,5%	(40 von 63)	Mittelwert: 1,54
2. PET	47,6%	(30 von 63)	Mittelwert: 1,25
3. KNM-SZ	25,6%	(11 von 43)	Mittelwert: 0,65
4. CT	20,7%	(12 von 58)	Mittelwert: 0,55
5. KN-SZ	14,6%	(7 von 48)	Mittelwert: 0,35
6. SRS	7,8%	(4 von 51)	Mittelwert: 0,20

Die Werte sind der Tabelle 35 zu entnehmen.

KMN-SZ und KN-SZ im Vergleich mit PET, CT, SRS und GRS, von einer Methode als "sicher" befallen erkannt														
Patient	total		sicher						nicht sicher					
	sicher	nicht sicher	PET	CT	SRS	GRS	KMN-SZ	KN-SZ	PET	CT	SRS	GRS	KMN-SZ	KN-SZ
1	8	1	3	2	4	6	/	1	1	0	0	0	/	0
2	2	0	0	0	0	0	/	2	0	0	0	0	/	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	10	3	1	6	0	2	/	2	0	0	0	2	/	1
5	0	0	0	0	/	0	0	/	0	0	/	0	0	/
6	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0
7	0	4	0	0	0	0	/	0	0	0	0	4	/	0
8	0	0	0	/	0	0	/	/	0	/	0	0	/	/
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
11	15	3	10	0	0	10	1	/	0	0	2	1	0	/
12	14	2	12	3	0	11	10	2	0	0	1	0	0	1
13	7	5	2	0	/	6	0	0	4	0	/	1	0	0
14	0	0	/	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0
15	5	1	1	/	/	5	0	0	0	/	/	0	0	1
16	0	0	0	0	/	0	/	/	0	0	/	0	/	/
17	0	0	/	0	0	0	/	/	/	0	0	0	/	/
18	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	/	0	/	/	0	0	/	0	/	/
22	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/	0
25	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	63	21	30	12	4	40	11	7	6	0	3	8	1	4
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	2,42	0,81	1,25	0,55	0,20	1,54	0,65	0,35	0,25	0,00	0,15	0,31	0,06	0,20
Prozent	/	/	47,6	20,7	7,8	63,5	25,6	14,6	28,6	0,0	20,0	38,1	7,7	22,2

Tab. 35

4. Diskussion

Bei Patienten mit metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC) wurden bislang eine Vielzahl diagnostischer Verfahren mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt.

Hierzu zählen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Knochenmarks (KNM-SZ) - und Knochenszintigraphie (KN-SZ), sowie der selektive Venenkatheter, die Positronenemissionstomographie (PET) und die Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS). Zu den Radiopharmaka, die bisher in der Lokalisation des MTC Verwendung fanden, zählen unter anderem DMSA (^{99m}Tc Dimercapto-Bernsteinessigsäure), MIBG (Meta-Iodo-Benzylguanidin), MIBI (^{99m}Tc Methoxy-Isobutyl-Isonitrid) und das Indium-111 markierte Somatostatinanalogon Octreotid. Die weitaus größte Erfahrung besteht in der Szintigraphie mit Tc-99m(V)-DMSA einerseits und der SRS mit In-111-markiertem Octreotid andererseits (Rendl & Reiners, 2002).

Rendl und Reiners (2002) untersuchten anhand kumulativer Ergebnisse einiger Studien der Jahre 1993-1998 den Stellenwert der Szintigraphie mit DMSA oder Octreotid bei der Auffindung medullärer Schilddrüsenkarzinome und ihrer Metastasen. Im Schnitt ermittelten sie Detektionsraten von jeweils ca. 60%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Hoefnagel (1994) mit einer Quote von 66%. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Szintigraphien erheblich vom Tumorstadium abhängen und die Nachweiswahrscheinlichkeit bei minimalem residualem Tumorgewebe oder in frühen Stadien einer Metastasierung eher gering ist (Rendl & Reiners, 2002). Baudin et al. (1996) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die SRS kleine Tumore ≤ 1 cm kaum nachweisen kann und deshalb in der Behandlung von Patienten mit MTC nur eine begrenzte Rolle spielt. Hingegen hat sie sich bei einigen gastrointestinalen Tumoren zum Goldstandard entwickelt (Modlin & Tang, 1997).

Signifikante Verbesserungen in der Diagnostik erbrachte der kombinierte Einsatz von DMSA mit Octreotid. Damit konnte die Sensitivität bei 18 Patienten mit MTC auf 84% gesteigert werden, wohingegen die einzelnen

Untersuchungen nur 69% (DMSA) bzw. 29% (Octreotid) ergaben (Adams et al., 1998a und b).

In einer multizentrischen Studie der Jahre 2000/01, bei der die Daten von 85 Patienten aus acht deutschen Universitäten ausgewertet wurden, fand ein Vergleich von sechs unterschiedlichen diagnostischen Verfahren zur Darstellung medullärer Schilddrüsenkarzinometastasen statt.

Die Auswertung ergab für F-18-Fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) PET mit 68% den prozentual höchsten Anteil an insgesamt verdächtigen Herden (123 von 181), im Vergleich zur MRT mit 58%, CT mit 53%, DMSA mit 29%, SRS mit 25% und MIBI mit 6%. Hervorzuheben ist bei dieser Studie, dass 55 Läsionen auch histologisch bestätigt wurden, von denen erneut die PET mit einer Sensitivität von 78% und Spezifität von 79% am meisten erkannte (Diehl et al., 2001).

Brandt-Mainz et al. (2000) führten bei Patienten mit erhöhtem Calcitoninspiegel oder sonographischen Auffälligkeiten im Halsbereich im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung eine ^{18}F -FDG PET durch. Fiel diese positiv aus, so fand eine histologische Abklärung statt oder es wurden mit Hilfe der CT bzw. der selektiven Venenblutentnahme die befallenen Stellen bestätigt. Die Auswertung der PET-Bilder führten zwei erfahrene Betrachter ohne Kenntnis der jeweiligen klinischen Daten unabhängig voneinander durch. Sie ermittelten für dieses Verfahren eine Sensitivität von 76%. Diese Studie zeigt, dass die PET sowohl sehr sinnvoll und vielversprechend für die präoperative Planung ist als auch eine sensitive Methode bei der Nachsorge von Patienten mit MTC darstellt (Brandt-Mainz et al., 2000).

In einer weiteren Studie verglichen jeweils zwei Radiologen und Nuklearmediziner die ^{18}F -DOPA PET (Fluorine-18 Dihydroxy-phenylalanin), ^{18}F -FDG PET, SRS, CT und MRT miteinander. Insgesamt wurden 27 Tumore entdeckt, von denen jedoch nur 15 histologisch abgeklärt werden konnten. Die Kombination CT / MRT erzielte mit 81% die höchste Sensitivität, gefolgt von der ^{18}F -DOPA PET mit 63%, der SRS mit 52% und der ^{18}F -FDG PET mit 44%. In der Darstellung befallener Lymphknoten erreichte die ^{18}F -DOPA PET allerdings die besten Ergebnisse (Högerle et al., 2000).

Die Ergebnisse der nuklearmedizinischen Verfahren weisen somit keine höhere Sensitivität auf als die klassischen bildgebenden Verfahren. Die Studien führen

zu dem Schluss, dass keine der diagnostischen Verfahren einzeln oder in Kombination höhere Sensitivitäten als 81% (CT / MRT in Kombination) bzw. 84% (DMSA / Octreotid in Kombination) aufweisen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, herauszufinden, ob die Gastrinrezeptorzintigraphie (GRS) eine erfolgversprechende neue Methode in der Diagnostik medullärer Schilddrüsenkarzinommetastasen darstellt und ob sie einzeln oder in Kombination mit einem weiteren Verfahren eine höhere Sensitivität erzielt als die bisher erwähnten.

Bei 26 Patienten mit metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen fand ein Vergleich der GRS mit der CT, PET, SRS, Knochenmarks- und Knochenszintigraphie statt. Ein Nuklearmediziner oder Radiologe befundete die vorliegenden Aufnahmen ohne Kenntnis der jeweiligen Anamnese.

In Auswertung 1 fand ein Vergleich der GRS mit den jeweiligen anderen bildgebenden Verfahren (PET, CT und SRS) statt. Sie erfolgte in zwei Schritten: Im ersten wurden alle Läsionen gezählt, die von einem bildgebenden Verfahren als „sicher“ befallen bewertet wurden. Die Tumordetektionsrate der GRS lag bei 66,2%, gefolgt von der CT mit 56,3%, PET mit 48,0% und SRS mit 10,1% (Tabelle 30). Dabei war auffällig, dass die GRS häufig einen diffusen Metastasenbefall nachwies.

Im zweiten Schritt wurden nur diejenigen Läsionen bewertet, die von mindestens einem weiteren Verfahren als „sicher“ befallen erkannt wurden. Dieses diente der zusätzlichen Bestätigung eines positiven Befundes. Die Detektionsrate der GRS lag bei 85,3%, wiederum gefolgt von der CT mit 58,8%, PET mit 56,9% und SRS mit 17,9% (Tabelle 32). Bei beiden Auswertungsschritten liegen sowohl die GRS als auch die CT über den Ergebnissen der PET und SRS. Dies entspricht etwa der Reihenfolge der Studie von Högerle et al. (2000). Die CT zeigte bei den Auswertungen oft als einzige Methode eine Tumorkläsion, wohingegen 85,3% der von GRS dargestellten Läsionen von mindestens einer weiteren Methode bestätigt wurden.

Bei der Auswertung 2 (Tabelle 31) wurde ermittelt, welche beiden Verfahren in Kombination die höchste Detektionsrate erreichen. Es wurde jede von einem der beiden kombinierten Verfahren als „sicher“ befallen bewertete Tumorkläsion gezählt. Bei der Detektion von medullären Schilddrüsenkarzinommetastasen

konnte die Kombination der GRS mit der CT in 91% Tumorkläsionen nachweisen, gefolgt von GRS / PET mit 81,5%, CT / PET 77,3%, GRS / SRS 65,6%, CT / SRS 60,7%, SRS / PET 52,7%.

Betrachtet man bei Auswertung 3 die einzelnen bildgebenden Verfahren (GRS, PET, CT und SRS) unter dem Aspekt der organspezifischen Detektion (Tabelle 34), so schnitt die CT mit 78,9% am besten ab, gefolgt von GRS mit 67,9% und PET mit 51,4%; SRS bildet mit 12,8% einen verschwindend geringen Anteil. Bei Betrachtung der knöchernen Kläsionen zeigte die GRS eine Sensitivität von 78,4%, gefolgt von der PET mit 73,0%, CT mit 29,7% und SRS mit 10,8%.

Somit wird die Aussage, dass GRS und CT sich mit 91% am besten ergänzen (siehe Auswertung 2) nochmals bestätigt. GRS und PET stimmen oft in der Darstellung erkannter Kläsionen überein. Bei den Organen Lunge und Leber konnten mit Hilfe der GRS allerdings deutlich mehr Metastasen nachgewiesen werden (Lunge: GRS 15 Kläsionen / PET 5 Kläsionen ; Leber: GRS 16 Kläsionen / PET 7 Kläsionen). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die GRS diffuse Tumorzellinfiltrate auch als diffusen Mehr-Uptake detektiert. Im Halsbereich detektierte die CT 18 betroffene Stellen, die PET hingegen nur 10. Möglicherweise liegt die Ursache dafür in einer unspezifischen FDG-Aufnahme ins Muskelgewebe, wenn die Patienten während der Untersuchung sprechen oder sich bewegen.

Betrachtet man die Auswertung 4 (Tabelle 35), bei der nur eine Untersuchung der knöchernen Regionen stattfand und zusätzlich zu den oben bereits erwähnten Diagnoseverfahren noch die KNM-SZ und KN-SZ verwendet wurden, so ergab sich ebenfalls die höchste Tumordetektionsrate für die GRS (63,5%). Allerdings folgte dann die PET mit 47,6%, anschließend die KNM-SZ mit 25,6%, erst dann reihte sich die CT mit 20,7% und die KN-SZ mit 14,6% ein. Grund für das schlechte Abschneiden der CT im Bereich der knöchernen Regionen könnte sein, dass die gewählten Fenster der CT Ausdrücke, angegeben in Hounsfield Einheiten, in der vorliegenden Studie auf das Wertintervall für Weichgewebe (L 50-60, W 250-400) und Lungenparenchym (L 600, W 1600) eingestellt war, so dass Knochenkläsionen übersehen wurden (Kalender, 2000).

Die Gründe für die schlechten Detektionsraten der Knochenmarks- und Knochenszintigraphie in diesen Regionen ist auf das Vorhandensein von

kleinen, diffus verstreuten Metastasen im Knochenmark zurückzuführen. Die KN-SZ zeigt die Reaktion des Knochens auf größere Metastasen im Knochenmark. Kleine Metastasen im Mark affektieren den Knochen nicht und rufen somit keine Reaktion hervor. Die KNM-SZ hingegen zeigt Granulozytenvorstufen im Knochenmark an. Kleine, diffus verstreute Metastasen sind zwischen den Vorstufen nicht zu erkennen, während größere solide Metastasen als Defekte im Knochenmark sichtbar sind.

Generell besteht bei allen Studien, die die Sensitivität verschiedener bildgebender Verfahren evaluieren, das Problem, dass ein Vergleichsstandard in Form einer histologischen Bestätigung aller Läsionen fehlt. Unter den detektierten Stellen könnten somit auch falsch-positive Befunde sein.

Die fortgeschrittene Tumorerkrankung bei vielen Patienten mit Metastasen in Lunge, Leber, Mediastinum und Knochen machte in dieser Studie eine Operation aller Läsionen zur histologischen Abklärung unmöglich. Patient Nr.9 wurde mit kurativen Absichten operiert, bei ihm war jedoch keine histologische Untersuchung möglich, da die verdächtigen Lymphknoten / Tumore nicht aufgefunden werden konnten. In den entnommenen Gewebeproben wurde Narbengewebe gefunden. Es gab keinen Hinweis auf eine metastasierende Erkrankung; der Herd war jedoch im Verlauf weiter nachweisbar und auch das Calcitonin blieb erhöht. Aufgrund der narbigen Abheilung operierter und bestrahlter Stellen ist das Auffinden neuer Metastasen und deren histologische Verifizierung bei einer Reoperation erschwert, selbst dann, wenn eine selektive Venenblutentnahme mittels Katheter stattfand, um die anatomische Lage der Metastasen genau festzulegen (Frank-Raue et al., 1992).

Bei den bereits verstorbenen Patienten ist eine histologische Abklärung post mortem von den Familienangehörigen abgelehnt worden.

Weitere Studien, die eine histologische bzw. zytologische Verifizierung der Läsionen durchführten, um falsch-positive Befunde aufzudecken, wie es bei der Studie von Diehl et al. 2001 beschrieben ist, wären wünschenswert.

Die SRS schnitt mit 10,1% bzw. 17,9% (Auswertung 1) vergleichsweise schlecht ab. Wesentlich höhere Prozentzahlen ergaben die Untersuchungen von Kwekkeboom und Krenning mit 50%-70% (2002). Der Unterschied ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Höhe der Detektionsrate mit dem Entdifferenzierungsgrad korreliert. Stark entdifferenzierte neuroendokrine

Tumore verlieren ihre Somatostatinrezeptor-Expression (Behr et al., 1997). Im Gegensatz dazu könnte die hohe Detektionsrate der GRS in der vorliegenden Studie bedeuten, dass stark entdifferenzierte Tumorzellen ihre CCK₂- / Gastrinrezeptor-Expression nicht verlieren. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, einen der Patienten anzuführen (Patient Nr.2), der eine negative GRS aufwies und auch schon vor Jahren negativ im Pentagastrintest war. Ungeachtet dessen besaß er mehrere Metastasen. Der negative Befund in der GRS bestätigte also den negativen Pentagastrintest, bei dem auch nicht die typischen Symptome während der Injektion auftraten (Übelkeit, Rötung, etc.). Möglicherweise wies dieser Patient keine Gastrinrezeptoren auf oder besaß eine Rezeptormutation, an dem das Pentagastrin oder Minigastrin nicht binden konnte.

Bei sieben Patienten (3, 8, 14, 16, 17, 21, 25) lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein okkultes MTC vor. Die GRS fand nur bei zwei von ihnen einen sicheren Befall; der eine lag bei Patientin 14 in der Leber vor, der andere bei Patientin 25 im Halsbereich. Die Befunde von Patientin 25 sind jedoch postoperativ histologisch nicht bestätigt worden.

Eine weitere prospektive Studie müsste durchgeführt werden, um herauszufinden, wie hoch die Detektionsrate der GRS bei okkulten Erkrankungen ist. Dabei sollte die GRS bei Patienten zur Anwendung kommen, die sich in einem frühen Stadium von MTC befinden, mit Metastasen, die in anderen bildgebenden Verfahren noch nicht sichtbar sind. Vielleicht ist es mittels GRS sogar möglich, ein MTC innerhalb der Schilddrüse zu erkennen. Ebenso könnte die GRS auch für andere Tumorarten ein neues Feld in der Diagnostik eröffnen. In autoradiographischen Studien von Reubi et al. konnten CCK₂-Rezeptoren auf Tumorzellen des SCLC (small cell lung cancer) nachgewiesen werden (Reubi, 1997 ; Reubi et al., 1997). In der Diagnostik verschiedener neuroendokriner Tumoren wurde die GRS mit Detektionsraten von 63,3% bzw. 78,3%, abhängig von den Auswertungskriterien, bereits erfolgreich eingesetzt (Gotthardt et al., 2006).

Die Entdeckung, dass einige Tumorarten Rezeptoren für Peptidhormone exprimieren, hat nicht nur zur erfolgreichen Entwicklung der Peptidrezeptorzintigraphie geführt, sondern auch neue Wege in der Therapie eröffnet (Kwekkeboom et al., 2000 ; Reubi, 2003). Derzeitige Forschungsschwerpunkte

beschäftigen sich mit der Behandlung von Tumoren mit positivem Rezeptorbesatz durch die Verwendung von entsprechenden Peptiden, die mit Radionukliden markiert sind.

Nutzbare Radionuklide müssen als β -Strahler einerseits ein hohes zytotoxisches Potential und andererseits eine hohe Stabilität des Ligand-Chelatkomplexes vorweisen. Die Stabilität gewährleistet höchste Dosen im Zielgebiet (De Jong et al., 2003).

Folgende Radionuklide wurden untersucht:

^{111}In (Indium) emittiert therapeutisch nutzbare Auger-Elektronen mit einer sehr niedrigen Energie von 2,6 keV und einer sehr kurzen Reichweite von $3,7 \times 10^{-7}$ m (Kwekkeboom et al., 1999 ; De Jong et al., 2003). Deswegen ist ^{111}In in Form des [^{111}In -DTPA]Octreotid nicht in dem Maße zu therapeutischen Zwecken geeignet, wie man es sich erhofft hatte (De Jong et al., 1998 ; Virolini et al., 2001). Die damit erzielten partiellen Remissionen liegen bei maximal 8%, während die Stabilisationsraten höher sind (De Jong et al., 2003).

^{90}Y (Yttrium) ist als β -Strahler mit 2,28 MeV wesentlich höher energetisch und besitzt eine Reichweite von $1,1 \times 10^{-2}$ m (Kwekkeboom et al., 1999).

^{177}Lu (Lutetium), ebenfalls ein β -Strahler, weist eine Reichweite von ungefähr $1,47 \times 10^{-3}$ m auf und besitzt eine niedrigere Energie bis 0,50 MeV (De Jong et al., 2003).

Es wurden Somatostatinanaloga entwickelt, die über einen Chelator entweder an ^{90}Y oder ^{177}Lu gekoppelt werden können. Hierzu zählen:

DOTATOC = [DOTA, Tyr³]Octreotid (DOTA=tetraazacyclododecanetetraacetic acid). Es wird mit ^{90}Y zu ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotid gekoppelt, welches eine hohe Affinität für sst2 Rezeptoren nachweist.

DOTALAN = DOTA-Lanreotid, das dieselbe Affinität zum sst2 Rezeptor nachweist wie das DOTATOC. Allerdings besitzt dieses Analogon zusätzlich eine hohe Affinität für sst5 Rezeptoren. Mit ^{90}Y wird es als ^{90}Y -DOTA-Lanreotid eingesetzt (De Jong et al., 2003).

Mit diesen Methoden lassen sich Ansprechraten zwischen 10-34% erreichen (Waldherr et al., 2002 ; De Jong et al., 2003), die Stabilisationsraten liegen noch höher (für ^{90}Y -DOTATOC bei 64%, Paganelli et al., 2001).

DOTATATE = [Tyr³]Octreotate besitzt als neues Somatostatinanalogon eine neunmal höhere Affinität zu sst2 Rezeptoren als DOTATOC. Es wird mit ^{177}Lu

zu ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-Octreotat gekoppelt. Hier ergaben sich bei einer Studie von Kwekkeboom et al. (2003) komplette Remissionen in 3% der Fälle, partielle Remissionen in 35% der Fälle und Stabilisierungsraten von 41% (Kwekkeboom et al., 2003).

Der limitierende Faktor einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 und Lutetium-177 ist die strahlungsbedingte Nephrotoxizität (Boermann et al., 2001 ; Behr et al., 2002b). Begleitende Aminosäureinfusionen mit Arginin und Lysin reduzieren die renale Aufnahme (Béhé et al., 2002 ; Rolleman et al., 2003), allerdings rufen auch diese begleitende Nebenwirkungen hervor (Behr et al., 2002b). Weitere Studien sollten klären, welche Dosis an radioaktiv markierten Somatostatinanaloga unter welcher renalen Protektion einen optimalen Erfolg erzielen (Cybulla et al., 2001 ; Behr et al., 2002b).

Speziell beim MTC setzte Behr et al. das mit ^{90}Y -markierte Minigastrin mit Ansprechraten von 25% und Stabilisationsraten von Progressionen mit 50% ein (Behr et al., 1998, 1999a, 2002a ; Béhé et al., 2003).

Studien über die Wirksamkeit einer Radiopeptidtherapie mit Gastrin bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren oder anderen CCK₂-Rezeptor exprimierenden Tumoren sollten folgen.

Ein anderer klinischer Ansatzpunkt liegt in der Tumormimmuntherapie mit dendritischen Zellen. In vivo Studien haben gezeigt, dass sie antigenbeladen eine effektive zytotoxische Immunantwort auslösen (B- und T- Lymphozyten). Mehrere Probleme werden hierbei diskutiert: Einerseits ist die Immunisierungstechnik noch nicht vollständig geklärt, obwohl in verschiedenen Studien nachgewiesen wird, dass subkutane bzw. intradermale Applikationen zu einer effektiven Immunantwort führen – inwieweit aber ein weiteres Immunstimulans zur effektiven Durchführung notwendig ist, bleibt Gegenstand kontroverser Diskussionen. Andererseits besteht noch Uneinigkeit bei der Anzahl der Immunisierungen. Derzeit werden wenige Immunisierungen mit hohen Zellzahlen genutzt, da man ansonsten mit einer Toleranzentwicklung rechnet. Es sind deshalb weitere Forschungsarbeiten dringend erforderlich, um diese Fragen zu klären (Schott et al., 2002a ; Schott et al. 2002b).

In diesem Zusammenhang muss ebenfalls die DNA-Immunisierung gegen Präprocalcitonin angeführt werden. Sie soll eine Zerstörung von Tumoren durch das körpereigene Immunsystem induzieren. Dabei ist von entscheidender

Bedeutung, dass das tumorassoziierte Antigen möglichst spezifisch und das exprimierende Gewebe nicht lebensnotwendig ist. Calcitonin sowie sein Vorläufer Präprocalcitonin erfüllen diese Voraussetzung, da sie ausschließlich von C-Zellen gebildet werden. Bisher steht dieser Therapieansatz jedoch noch nicht für die klinische Anwendung zur Verfügung (Haupt et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die GRS eine wertvolle neue Methode zur Diagnose von metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinomen darstellt, da sie der Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Somatostatinrezeptorzintigraphie, Knochenmarks- und Knochenszintigraphie überlegen ist. Ihr Vorteil liegt auch in der Darstellung kleiner, diffus verteilter Läsionen in Form eines diffusen Uptakes (Leber / Lunge). Nochmals erhöht wird die Auffindungsrate durch die Kombination von GRS und CT; sie erzielen eine Detektionsrate von 91%. Bei den Organregionen schneidet die CT etwas besser als die GRS ab, während bei der Detektion von Knochenmetastasen die GRS fast dreimal so viele Läsionen wie die CT erkennt.

Aufgrund der positiven Resultate könnte sich die GRS in Kombination mit der CT als Standardverfahren etablieren, was eine Reduktion anderer diagnostischer Verfahren bedeuten würde. Gleichzeitig verbessern sie möglicherweise die präoperative Diagnostik und Planung eines Eingriffs. Letztlich scheinen auch therapeutische Ansätze in der Radionuklidtherapie mit Hilfe von Gastrin erfolgversprechend zu sein. Weitere Studien werden dies klären.

5. Zusammenfassung

Schilddrüsentumore machen etwa 1% aller Tumorerkrankungen aus, 6% von diesen sind medulläre Karzinome. Sie stellen mit ca. 200 Neuerkrankungen pro Jahr in der Bundesrepublik einen sehr seltenen endokrinen Tumor dar. Bei ungefähr 75% aller Betroffenen liegt die sporadische Form, bei 25% die familiäre Form vor, welche meist im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie 2 (MEN 2) auftritt und autosomal dominant vererbt wird. Dieser liegt eine Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens zugrunde, das für eine Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert und sich auf dem Chromosom 10 befindet.

Basierend auf der Entdeckung, dass Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) Rezeptoren für verschiedene Peptidhormone exprimieren, konnte eine hohe Affinität von Gastrinderivaten zu diesen Rezeptoren nachgewiesen werden. In der Diagnostik des MTCs stellt die Gastrinrezeptorszintigraphie (GRS) ein neues, bisher nur wenig beschriebenes Verfahren dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Resultate von 26 Patienten ausgewertet, bei denen eine GRS zur Diagnostik eines metastasierten MTCs durchgeführt wurde. Ergänzend wurden die Positronenemissionstomographie (PET), Computertomographie (CT), Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS), Knochenmarks - und Knochenszintigraphie (KNM-SZ und KN-SZ) diagnostisch eingesetzt, wobei für die einzelnen Patienten nicht immer ein einheitliches Protokoll zugrunde lag.

Die GRS detektierte von 228 tumorbefallenen Regionen 66,2%, von denen 85,3% von mindestens einer weiteren Methode bestätigt wurden. Damit übertraf die GRS die übrigen Verfahren deutlich: Die Detektionsrate im CT betrug 56,3% (in 58,8% Bestätigung durch mindestens eine weitere Methode), PET 48,0% (56,9%) und SRS 10,1% (17,9%).

In einer gesonderten Auswertung wurden die Aufdeckungsraten der KNM-SZ und KN-SZ für skelettale Läsionen ermittelt. Dabei ergaben sich mit 25,6% bzw. 14,6% im Vergleich zur GRS mit 63,5% wesentlich schlechtere Detektionsraten.

Zusätzlich wurde durch einen Vergleich der Daten ermittelt, welche Kombination zweier Verfahren die höchste Sensitivität aufweist. Dabei erzielte die Kombination GRS / CT mit 91% die höchste Detektionsrate, gefolgt von GRS / PET mit 81,5%, CT / PET mit 77,3%, GRS / SRS 65,6%, CT / SRS 60,7% und SRS / PET mit 52,7%.

Betrachtet man die befallenen knöchernen Strukturen, so zeigt sich, dass die GRS die höchste Detektionsrate erzielt, während sie bei den Weichgewebsstrukturen knapp hinter der CT liegt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die CT aufgrund der Fensterung benachteiligt ist.

Insgesamt schneidet die GRS in der Diagnostik des metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms am besten ab, noch deutlich erhöht wird die Detektionsrate in Kombination mit der CT.

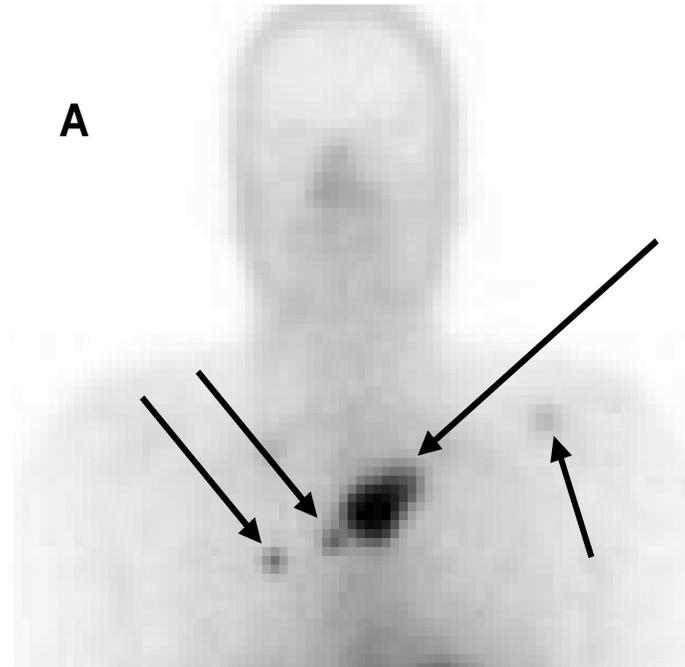
6. Anhang

Abb. 3a: Patient 1, **GRS**, Pfeile kennzeichnen Metastase im Wirbelkörper und weitere Metastasen in umliegenden Geweben

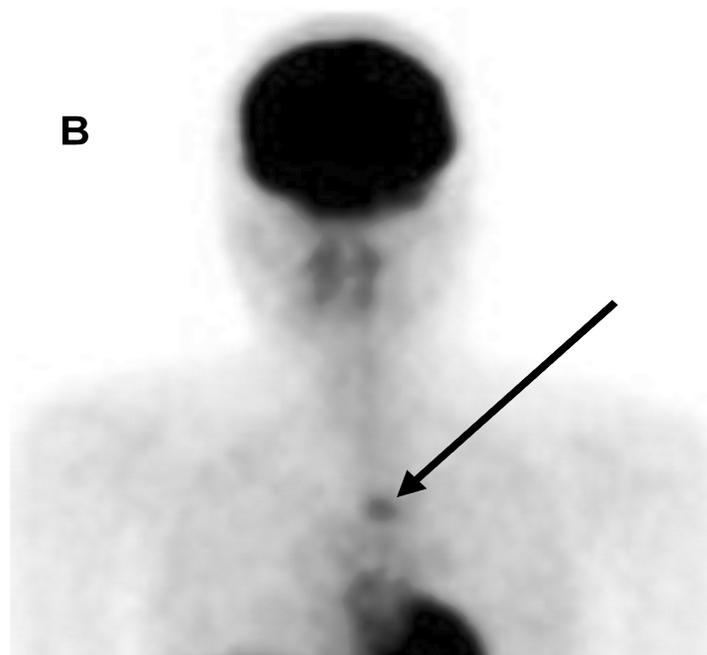


Abb. 3b: Patient 1, **PET**, Pfeil kennzeichnet Metastase im Wirbelkörper

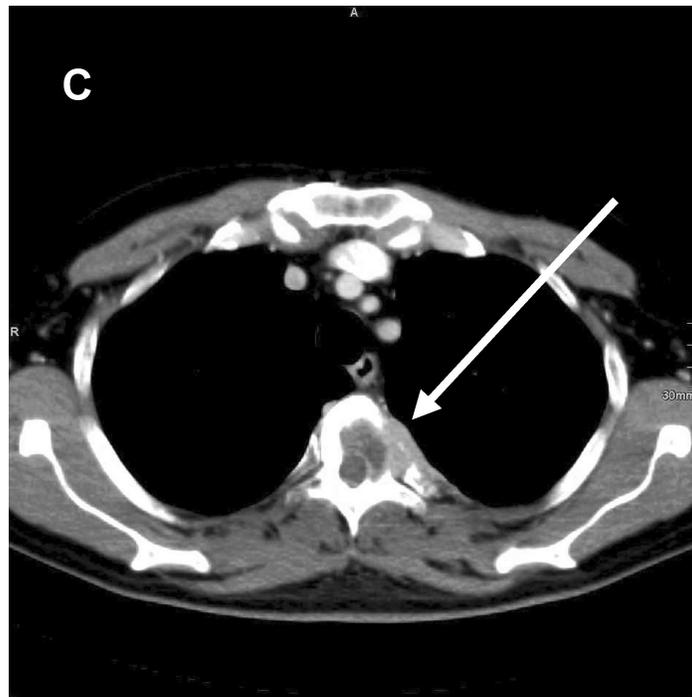


Abb. 3c: Patient 1, **CT**, Pfeil kennzeichnet Metastase im Wirbelkörper

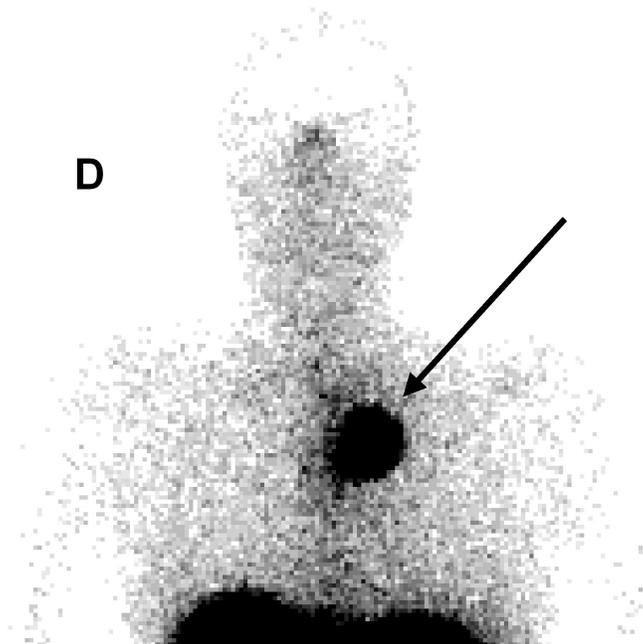


Abb. 3d: Patient 1, **SRS**, Pfeil kennzeichnet Metastase im mediastinalen Bereich

7. Literaturverzeichnis

Abdelmoumene, N. ; Schlumberger, M. ; Gardet, P. ; Roche, A. ; Travagli, J.P. ; Francese, C. ; Parmentier, C.: Selective venous sampling catheterisation for localisation of persisting medullary thyroid carcinoma. Br. J. Cancer. 69 (6) (1994), S. 1141-1144

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

Adams, S. ; Baum, R. ; Rink, T. ; Schumm-Draeger, P.M. ; Usadel, K.H. ; Hör, G.: Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur. J. Nucl. Med. 25 (1998b), S. 79-83

Bares, R.: Bildgebende Verfahren, Nuklearmedizin. In: Schwenzer, N. ; Ehrenfeld, M. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie. Bd. 1, 3. Auflage, Stuttgart : Thieme, 2000, S. 281

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

Béhé, M. ; Becker, W. ; Gotthardt, M. ; Angerstein, Ch. ; Behr, T.M.: Improved kinetic stability of DTPA-DGlu as compared with conventional monofunctional DTPA in chelating indium and yttrium: preclinical and initial clinical evaluation and radiometal labelled minigastrin derivatives. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 30 (2003), S. 1140-1146

Béhé, M. ; Kluge, G. , Angerstein, C. ; Becker, W. , Behr, T.M.: Kidney protections agents during radiopeptide therapy in mice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 29 (suppl. 1) (2002), S301

Behr, T.M. ; Becker, W.: Imaging in medullary thyroid cancer. In: Biersack, H.-J. ; Grünwald, F. (Hrsg.): *Thyroid Cancer*. Heidelberg : Springer, 2001, S. 265

Behr, T.M. ; Béhé, M.: 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 (2) (2002a), S. 97-109

Behr, T.M. ; Béhé, M. ; Angerstein, C. ; Gratz, S. ; Mach, R. ; Hagemann, L. ; Jenner, N. ; Stiehler, M. ; Frank-Raue, K. ; Raue, F. ; Becker, W.: Cholezystokinin-B/gastrin receptor binding peptides: preclinical development and evaluation of their diagnostic and therapeutic potential. *Clin. Cancer. Res.* 5 (10 suppl.) (1999a), 3124s-3138s

Behr, T.M. ; Béhé, M. ; Kluge, G. ; Gotthardt, M. ; Schipper, M.L. ; Gratz, S. ; Arnold, R. , Becker, W. ; Goldenberg, D.M.: Nephrotoxicity versus anti-tumor efficacy in radiopeptide therapy: facts and myths about the Scylla and Charybdis. *Eur. J. Nucl. Med.* 29 (2002b), S. 277-279

Behr, T.M ; Gotthardt, M. ; Barth, A. ; Béhé, M.: Imaging tumors with peptide-based radioligands. *J. Nucl. Med.* 45 (2) (2001), S. 189-200

Behr, T.M. ; Gratz, S. ; Markus, P.M. ; Dunn, R.M. ; Hüfner, M. ; Schauer, A. ; Fischer, M. ; Munz, D.L. ; Becker, H. ; Becker, W.: Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 80 (12 suppl.) (1997), 2436-2457

Behr , T.M. ; Jenner, N. ; Béhé, M. ; Angerstein, C. ; Gratz, S. ; Raue, F. ; Becker, W.: Radiolabeled peptides for targeting cholezystokinin-B/gastrin receptor-expressing tumors. *J. Nucl. Med.* 40 (6) (1999b), S. 1029-1044

Behr, T.M. ; Jenner, N. , Radetzky, S. , B  h  , M. ; Gratz, S. ; Y  cekent, S. ; Raue, F. ; Becker, W.: Targeting of cholecystocinin-B/gastrin receptors in vivo: preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabeled gastrin. *Eur. J. Nucl. Med.* 25 (1998), S. 424-430

Bell, E. ; Grünwald, F.: Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1999, S. 24

Berger, D.P. ; Fetscher, S. ; Engelhardt, R.: Schilddrüsenkarzinom. In: Berger, D.P. ; Engelhardt, R. ; Mertelsmann, R. (Hrsg.): *Das Rote Buch, Hämatologie und internistische Onkologie.* 2. Auflage, Landsberg/Lech, ecomed, 2002, S. 700

Berger, H. ; Schuler, M: Gefäßsysteme. In: Lissner, J. ; Fink, U. (Hrsg.): *Radiologie II.* 3. Auflage, Stuttgart : Enke, 1990, S. 483

Bläker, M. ; Weerth, A. de ; Tometten, M. ; Schulz, M. ; Höppner, W. ; Arlt, D. ; Hoang-Vu, C. ; Dralle, H. ; Terpe, H. ; Jonas, L. , Schrenck, T. von: Expression of the cholecystokinin₂-receptor in normal human thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 146 (2002), S. 89-96

Blum, J.E. ; Handmaker, H. ; Rinne, N.A.: The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest.* 115 (1999), S. 224-232

Boermann, O.C. ; Oyen, W.J.G. ; Corstens, F.H.M.: Between the Scylla and Charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney. *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), S. 1447-1449

Borrego, S. ; Wright, F.A. ; Fernandez, R.M. ; Williams, N. ; Lopez-Alonso, M. ; Davuluri, R. ; Antinolo, G. ; Eng, C.: A founding locus within the RET-proto-oncogene may account for a large proportion of apparently sporadic Hirschsprung disease and a subset of cases of sporadic medullary thyroid carcinoma. *Am. J. Hum. Genet.* 72 (1) (2003), S. 88-100

Bottermann, P.: Schilddrüsentumoren. In: Classen, M. ; Diehl, V. ; Kochsiek, K. (Hrsg.): Innere Medizin. 4. Auflage, München, Wien, Baltimore : Urban und Schwarzenberg, 1998, S. 829

Brandt-Mainz, K. ; Müller, S.P. ; Görges, R. ; Saller, B. ; Bockisch, A.: The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med. 27 (5) (2000), S. 490-496

Busnardo, B. ; Girelli, M.E. ; Simoni, N. ; Nacamulli, D. ; Busetto, E.: Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Cancer. 53 (2) (1984), S. 278-285

Carney, J.A. ; Roth, S.I. ; Heath, H. ; Sizemore, G.W. ; Hayless, A.B.: The parathyroidglands in multiple endocrine neoplasia typ 2 b. Am. J. Pathol. 99 (1980), S. 387-398

Cybulka, M. ; Weiner, S.M. ; Otte, A.:End-stage renal disease after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC. Eur. J. Nucl. Med. 28 (10) (2001), S. 1552-1554

De Jong, M. ; Bernard, B.F. , De Bruin, E. ; Van Gameren, A. ; Bakker, W.H. ; Visser, T.J. ; Mäcke, H.R. ; Krenning, E.P.: Internalisation of radiolabelled [DTPA]octreotide and [DOTA, Tyr³]octreotide: peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. Nucl. Med. Commun. 19 (1998), S. 283-288

De Jong, M. , Kwekkeboom, D.J. ; Krenning, E.P.: Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Eur. J. Nucl. Med. 30 (2003), S. 463-469

Diehl, M. ; Risse, J. ; Brandt-Mainz, K. ; Dietlein, M. ; Bohuslavizki, K.H. ; Matheja, P. ; Lange, H. ; Bredow, J. ; Körber, C. ; Grünwald, F.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. Eur. J. Nucl. Med. 28 (11) (2001), S. 1671-1676

Dössel, O.: Bildgebende Verfahren in der Medizin. Berlin, Heidelberg : Springer, 2000, S. 354-358

Dotzenrath, C. ; Goretzki, P.E. ; Witte, J. ; Simon, D. ; Cupisti, K. ; Röher, H.D.: Chirurgische Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 73-77

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

Ehrenfeld, M ; Prein, J.: Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. In: Schwenzer, N. ; Ehrenfeld, M. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie. Band 2, 3. Auflage, Stuttgart : Thieme, 2002, S. 107

Ehrenfeld, M. ; Winter, W.: Entzündungen des Knochens. In: Schwenzer, N. ; Ehrenfeld, M. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie. Band 1, 3. Auflage, Stuttgart : Thieme, 2000, S. 200/201

Ésik, O. ; Szavcsur, P. ; Szakáll, S. ; Bajzik, G. ; Repa, I. ; Dabasi, G. ; Füzy, M. ; Szentirmay, Z. ; Perner, F. ; Kasler, M. ; Lengyel, Z. ; Tron, L.: Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. Cancer. 91 (2001), S. 2084-2095

Feldkamp, J.: Histologische Aspekte des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 15/16

Fineman, L.S. ; Hamilton, T.A. ; Goriatori, A. de ; Bonney, P.: Cisplatin chemotherapy for treatment of thyroid carcinoma in dogs: 13 cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 34 (2) (1998), S. 109-112

Flesch, U.: Anwendung der Röntgenstrahlen zur Diagnostik. In: Schlungbaum, W. ; Flesch, U. ; Stabell, U. (Hrsg.): Medizinische Strahlenkunde. 7. Auflage, Berlin, New York : De Gruyter, 1994, S. 144-147

Flesch, U.: Magnetresonanz-Tomographie (MRT). In: Schlungbaum, W. ; Flesch, U. ; Stabell, U. (Hrsg.): Medizinische Strahlenkunde. 7. Auflage, Berlin, New York : De Gruyter, 1994, S. 215

Frank-Raue, K. ; Raue, F. ; Buhr, H.J. , Baldauf, G. ; Lorenz, D. , Ziegler, R.: Localization of occult persisting medullary thyroid carcinoma before microsurgical reoperation: high sensitivity of selective venous catheterization. Thyroid. 2 (2) (1992), S. 113-117

Frank-Raue, K. ; Raue, F.: Medikamentöse Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 87-91

Fritsch, S. ; Knesewitsch, P.: Hämatopoetisches System. In: Lissner, J. von ; Fink, U. (Hrsg.): Radiologie II. 3. Auflage, Stuttgart : Enke, 1990, S. 623

Fritzen, R.: Der falsch positive Pentagastrintest. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 57-59

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

Görges, R.: The changing epidemiology of thyroid cancer. In: Biersack, H.-J. ; Grünwald, F. (Hrsg.): Thyroid Cancer. Heidelberg : Springer, 2001, S. 14

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.: Added value of gastrin receptor scintigraphy in comparison to somatostatin receptor

scintigraphy in patients with carcinoids and other neuroendocrine tumours. *Endocr. Rel. Cancer*. 13 (2006), S. 1203-1211

Gotthardt, M. ; Boermann, O.C. ; Behr, T.M. ; Béhé, M.P. ; Oyen, W.J.G.: Development and clinical application of peptide-based radiopharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design*. 10 (00) (2004), S. 1-13

Grauer, A. ; Höppner, W.: Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2). In: Nawroth, P.P. ; Ziegler, R. (Hrsg.): *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 2001, S. 382-396

Grauer, A.: Die Bestimmung von Calcitonin zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 52/53

Grust, A. ; Fürst, G.: Diagnostik der hepatischen Filialisierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Spiral-CT-Arteriographie und -Arterioportographie versus SPIO-MRT. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 33

Haupt, K. ; Siegel, F. ; Lu, M. ; Yang, D. ; Hilken, G. ; Mann, K. ; Roggendorf, M. ; Saller, B.: DNA-Immunsierung gegen Präprocalcitonin als möglicher neuer Therapieansatz des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 133-143

Heitz, P.U. ; Steiner, H.: Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen. In: Doerr, W. ; Seifert, G. (Hrsg.): *Spezielle pathologische Anatomie*. Bd. 14, Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1981, S. 1137-1203

Hoefnagel, C.A.: Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur. J. Nucl. Med*. 21 (1994), S. 561-581

Högerle, S. ; Althoefer, C. ; Ghanem, N. ; Brink, I. ; Moser, E. ; Nitzsche, E.: 18-F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. Eur. J. Nucl. Med. 28 (1) (2001), S. 64-71

Höppner, W. ; Ritter, M.M.: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 – Einleitung und hereditäre Grundlagen. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 4/8

Horn, A. ; Vosberg, H. ; Wagner, H.: Schilddrüse konkret, rationelle Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. 2. Auflage, Stuttgart : Thieme, 1999, S. 1-3, 33-34, 55, 143

Hünerbein, R.: Radiologische Verfahren. In: Reiser, M. ; Kuhn, F.-P. ; Debus, J. (Hrsg.): Duale Reihe, Radiologie. Stuttgart : Thieme, 2004, S. 83

Jäger, L. ; Reiser, M.: Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Angiographie. In: Schwenzler, N. ; Ehrenfeld, M. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie. Bd. 1, 3. Auflage, Stuttgart : Thieme, 2000, S. 261-268

Jamar, F. ; Fiasse, R. ; Leners, N. ; Pauwels, S.: Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Safety, efficiency and impact on patient management. J. Nucl. Med. 36 (1995), S. 542-549

Junginger, Th. ; Hossfeld, D.K. ; Müller, R.-P.: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Stuttgart : Demeter, 1999, S. 205

Juweid, M. ; Sharkey, R.M. ; Behr, T.M. ; Swayne, L.C. ; Rubin, A.D. ; Herskovic, T. ; Hanley, D. ; Markovitz, A. ; Dunn, R. ; Siegel, J. ; Kamal, T. ; Goldenberg, D.M.: Improved detection of medullary thyroid cancer with

radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. J. Clin. Oncol. 14 (4) (1996), S. 1209-1217

Kahle, W. ; Leonhardt, H. ; Platzer, W.: Taschenatlas der Anatomie, innere Organe. Bd. 2, 6. Auflage, Stuttgart : Thieme, 1991, S. 166-169

Kalender, W.A.: Computertomographie. München : Publicis MCD, 2000, S. 31

Kauffmann, G.W. ; Wunsch, C. ; Schneider, B.: Röntgendiagnostik. In: Kauffmann, G.W. ; Moser, E. ; Sauer, R. (Hrsg.): Radiologie. 2. Auflage, München, Jena : Urban & Fischer, 2001, S. 96-102

Knesewitsch, P. ; Kirsch, C.-M ; Tatsch, K.: Endokrine Organe. In: Lissner, J. ; Fink, U. (Hrsg.): Radiologie II. 3. Auflage, Stuttgart : Enke, 1990, S. 599

Knesewitsch, P. ; Kirsch, C.-M ; Tatsch, K.: Skelett. In: Lissner, J. ; Fink, U. (Hrsg.): Radiologie II. 3. Auflage, Stuttgart : Enke, 1990, S. 620

Krebs, A. H.: Schilddrüsenkarzinome, Behandlungsergebnisse in Köln im Zeitraum von 1966 bis 1980. Med. Diss., Köln 1984, S. 14, 19-21

Krenning, E.P. ; Kwekkeboom, D.J. , Bakker, W.H. ; Breeman, W.A.P. ; Kooji, P.P.M. ; Oei, H.Y. ; Van Hagen, M. ; Postema, P.T.E. ; De Jong, M ; Reubi, J.C. , Visser, T.J. , Reijs, A.E.M. ; Hofland, L.J. ; Koper, J.W. ; Lamberts, S.W.J.: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-phe¹]- and [¹²³I-tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur. J. Nucl. Med. 20 (1993), S. 716-731

Krenning, E.P. ; Kwekkeboom, D.J. ; Pauwels, S. ; Kvoles, L.K. ; Reubi, J.C.: Somatostatin receptor scintigraphy. In: Freeman, L.M. (Hrsg.): Nuclear Medicine Annual 1995. New York : Raven Press, 1995, S. 1-50

Krestin, G.P.: Ultraschall. In: Fuchs, W.A. (Hrsg.): Radiologie. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle : Huber, 1996, S. 56-59

Kwekkeboom, D.J. ; Bakker, W.H. , Kam, B.L. , Teunissen, J.J. ; Kooij, P.P. ; De Herder, W.W. ; Feelders, R.A. ; Eijck, C.H.J. van; De Jong, M. ; Srinivasan, A. ; Erion, J.L. , Krenning, E.P.: Treatment of patients with gastroenteropancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA , Tyr³]octreotate. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 30 (2003), S. 417-422

Kwekkeboom, D.J. ; Kooij, P.P. ; Bakker, W.H. ; Mäcke, H.R. ; Krenning, E.P.: Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr³-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. J. Nucl. Med. 40 (1999), S. 762-767

Kwekkeboom, D.J. ; Krenning, E.: Somatostatin Receptor Imaging. Sem Nucl Med. 32 (2) (2002), S. 84-91

Kwekkeboom, D.J. ; Krenning, E.P. ; De Jong, M.: Peptide receptor imaging and therapy. J. Nucl. Med. 41 (2000), S. 1704-1713

Langer, R. ; Felix, R.: Lunge, Pleura, Mediastinum, Zwerchfell. In: Felix, R. ; Langer, R. ; Langer, M. (Hrsg.): Klinische Radiologie mit Repetitorium. Berlin : De Gruyter, 1992, S. 81

Laubenberger, Th. ; Laubenberger, J.: Technik der medizinischen Radiologie. 7. Auflage, Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 1999, S. 355

Löffler, G.: Gastrointestinaltrakt. In: Löffler, G. ; Petrides, P.E. (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 5. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1997, S. 995-1021

Mann, K. ; Saller, B.: Schilddrüsenkarzinome. In: Wilmanns, W. ; Huhn, D. ; Wilms, K. (Hrsg.): Internistische Onkologie. 2. Auflage, Stuttgart, New York : Thieme, 2000, S. 685/688

Marinuzzi, G. ; Bellini, V. ; Antimi, M.: Anaplastic, insular, and medullary carcinoma of the thyroid. Clin. Ter. 151 (6) (2000), S. 427-432

Modlin, I.M. ; Tang, L.H.: Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: The Last Word (Today). Gastroenterology. 112 (1997), S. 583-590

Moser, E.: Nuklearmedizin. In: Kauffmann, G.W. ; Moser, E. ; Sauer, R. (Hrsg.): Radiologie. 2. Auflage, München, Jena : Urban & Fischer, 2001, S. 516-518

Mrad, M.D.B. ; Gardet, P. ; Roche, A. ; Rougier, P. ; Calmettes, C. ; Motte, P. ; Parmentier, C.: Value of venous catheterization and calcitonin studies in the treatment and management of clinically inapparent medullary thyroid carcinoma. Cancer. 63 (1) (1989), S. 133-138

Musholt, T.J. ; Musholt, P.B. ; Dehdashti, F. ; Moley, J.F.: Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. Surgery. 122 (6) (1997), S. 1049-1060

Norer, B.: Sonographie. In: Schwenzler, N. ; Ehrenfeld, M. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie. Band 1, 3. Auflage, Stuttgart : Thieme, 2000, S. 287/288

Örlefors, H. ; Sundin, A. ; Ahlström, H. ; Bjurling, P. ; Bergström, M. ; Lilja, A. ; Langström, K. ; Öberg, K. ; Eriksson, B.: Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendokrine tumors. J. Clin. Oncol. 16 (7) (1998), S. 2534-2542

Oestmann, J.W.: Radiologie. Stuttgart : Thieme, 2002, S. 8-15

Ostendorf, P.C. ; Seeber, S.: Hämatologie, Onkologie. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997, S. 846/847, 850

Paganelli, G ; Zoboli, S. ; Cremonesi, M. ; Bodei, L. ; Ferrari, M. ; Grana, Ch. ; Bartolomei, M. ; Orsi, F. ; De Cicco, C. , Mäcke, H.R. ; Chinol, M. ; Braudt, F. de: Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide. Eur. J. Nucl. Med. 28 (2001), S. 426-434

Pape, H.: Strahlentherapie beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 83-86

Pfannenstiel, P. ; Hotze, L.-A. ; Saller, B.: Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie. Berlin : Henning Berlin, 1997, S. 100-101, 128

Reiners, C.: The diagnosis of thyroid cancer. In: Biersack, H.-J. ; Grünwald, F. (Hrsg.): Thyroid Cancer. Heidelberg : Springer, 2001, S. 77/78

Rendl, J. ; Reiners, C.: Etablierte nuklearmedizinische Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 19-28

Reske, S.N. ; Kotzerke, J.: FDG-PET for clinical use, results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur. J. Nucl. Med. 28 (11) (2001), S. 1707-1723

Reubi, J.C.: Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Q. J. Nucl. Med. 41 (1997), S. 63-70

Reubi, J.C.: Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Endocr. Rev. 24 (4) (2003), S. 389-427

Reubi, J.C. ; Horisberger, U. ; Waser, B. ; Gebbers, J.O. ; Laissue, J.: Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. Gastroenterology. 103 (1992a), S. 1207-1214

Reubi, J.C. ; Schaer, J.C. ; Waser, B.: Cholecystokinin (CCK)-A and CCK-B/Gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res.* 57 (7) (1997), S. 1377-1386

Reubi, J.C. ; Schär, J.C. ; Waser, B. ; Wenger, S. ; Heppeler, A. ; Schmitt, J.S. ; Mäcke, R.: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur. J. Nucl. Med.* 27 (2000), S. 273-282

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

Reubi, J.C. ; Waser, B. ; Foekens, J.A. ; Klijn, J.G. ; Lamberts, S.W. ; Laissue, J.: Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF-receptors. *Int. J. Cancer.* 46 (1990a), S. 416-420

Reubi, J.C. ; Waser, B. ; Sheppard, M ; Macaulay, V.: Somatostatin receptors are present in small-cell but not in non-small-cell primary lung carcinomas: relationship to EGF-receptors. *Int. J. Cancer.* 45 (1992b), S. 269-274

Reubi, J.C. ; Waser, B. ; Van Hagen, M. ; Lamberts, S.W. ; Krenning, E.P. , Gebbers, J.Q.: In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas. *Int. J. Cancer.* 50 (1992b), S. 895-900

Rolleman, E.J. , Valkemar, R. ; De Jong, M. ; Kooij, P.M. ; Krenning, E.P.: Save and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 30 (2003), S. 9-15

Schaer, J.C. ; Waser, B. , Mengold, G. , Reubi, J.C.: Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroenteropancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int. J. Cancer.* 70 (1997), S. 530-537

Schätzl, M.: Grundlagen der radiologischen Diagnostik. In: Lissner, J. ; Fink, U. (Hrsg.): Radiologie I. 4. Auflage, Stuttgart : Enke, 1992, S. 102-104, 110-112

Schicha, H. ; Schober, O. ; Dietlein, M. ; Eschner, W. ; Kopka, K. ; Weckesser, M. ; Wellner, U.: Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung. 5. Auflage, Stuttgart, New York : Schattauer, 2003, S. 247/248

Schilling, T. ; Grauer, A.: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1). In: Nawroth, P.P. ; Ziegler, R. (Hrsg.): Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 2001, S. 373-381

Schilling, T. ; Ziegler, R.: The diagnosis of thyroid cancer. In: Biersack, H.-J. ; Grünwald, F. (Hrsg.): Thyroid Cancer. Heidelberg : Springer, 2001, S. 287-289

Schott, M. ; Feldkamp, J. ; Klucken, M. ; Kobbe, G. ; Scherbaum, W.A. ; Seissler, J.: Calcitonin-specific antitumor immunity in medullary thyroid carcinoma following dendritic cell vaccination. Cancer Immunol. Immunother. 51 (11-12) (2002a), S. 663-668

Schott, M. ; Seißler, J. ; Scherbaum, W.A. ; Feldkamp, J.: Tumorimmuntherapie mit dendritischen Zellen beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002b, S.117-131

Schröder, S. ; Padberg, B.C.: Pathologie der multiplen endokrinen Neoplasien 2 A und 2 B – eine aktuelle Bestandsaufnahme. Pathologe. 12 (1991), S. 131-137

Schulthess, G.K. von: Strahlenphysik. In: Fuchs, W.A. (Hrsg.): Radiologie, Diagnostik durch bildgebende Verfahren. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.: Hans Huber, 1996a, S. 47-48

Schulthess, G.K. von: Szintigraphie. In: Fuchs, W.A. (Hrsg.): Radiologie, Diagnostik durch bildgebende Verfahren. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.: Hans Huber, 1996b, S. 564-565

Senn, H.-J., Drings, P. ; Glaus, A. ; Jungi, W.F. ; Pralle, H.B., Sauer, R. ; Schlag, P.M.: Checkliste Onkologie. 5. Auflage, Stuttgart, New York : Thieme, 2001, S. 327

Shapiro, B. , Gross, M.D.: Follow-up of patients with well-differentiated thyroid cancer. In: Biersack, H.-J. ; Grünwald, F. (Hrsg.): Thyroid Cancer. Heidelberg : Springer, 2001, S. 176

Spelsberg, F. ; Negele, T. ; Ritter, M.M.: Die Schilddrüse in Klinik und Praxis. Heidelberg : Johann Ambrosius Barth, 2000, S. 43-49

Squire, L.F. ; Novelline, R.A. ; Heuck, A.: Radiologie, Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis. 1. dt. Auflage, Stuttgart : Schattauer, 1993, S. 33

Szakáll, S. ; Ésik, O. ; Bajzik, G. ; Repa, I. ; Dabasi, G. ; Sinkovics, I. ; Agoston, P. ; Tron, L.: ^{18}F -FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. J. Nucl. Med. 43 (1) (2002), S. 66-71

Uğur, Ö. ; Kostakoğlu, L. ; Güler, N. ; Caner, B. ; Uysal, U. ; Elahi, N. ; Haliloğlu, M. ; Yüksel, D. ; Aras, T. ; Bayhan, H. ; Bekdik, C.: Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA, ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. Eur. J. Nucl. Med. 23 (10) (1996), S. 1367-1371

Verga, U. ; Muratori, F. ; Di Sacco, G. ; Banfi, F. ; Libroia, A.: The role of radiopharmaceuticals MIBG and (V) DMSA in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Henry Ford Hosp. Med. J. 37 (3-4) (1989), S. 175-177

Virgolini, I. ; Traub, T. ; Novotny, C. ; Leimer, M. , Fuger, B. ; Li, S.R. ; Patri, P. ; Pangerl, T. ; Angelberger, P. ; Raderer, M. ; Andrae, F. ; Kurtaran, A. ; Dudczak, R.: New trends in peptide receptor radioligands. Q. J. Nucl. Med. 45 (2001), S. 153-159

Vosberg, H. ; Wagner, H.: Schilddrusenkrankheiten. Stuttgart, New York : Thieme, 1991, S. 124-125

Vuillez, J.P. ; Peltier, P. ; Caravel, J.P. ; Chetanneau, A. ; Saccavini, J.C. ; Chatal, J.F.: Immunoscintigraphie using ¹¹¹In-labeled F (ab')₂ fragments of anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody for detecting recurrences of medullary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74 (1) (1992), S. 157-163

Waldherr, Ch. , Pless, M. , Maecke, H.R. , Schumacher, T. ; Crazzolara, A. ; Nitzsche, E.U. , Haldemann, A. , Mueller-Brand, J.: Tumor response and clinical benefit in neuroendokrine tumors after 7.4 GBq⁹⁰Y-DOTATOC. J. Nucl. Med. 43 (5) (2002), S. 610-616

Walsh, J.H.: Gastrin. In: Walsh, J.H., Dockray, G.S. (eds.): Gut peptides: biochemistry and physiology. New York : Raven Press, 1994, S. 75-121

Wiesner, A. ; Reiser, M.: Computertomographie. In: Krukemeyer, M.G. ; Wagner, W. (Hrsg.): Strahlenmedizin, ein Leitfaden fur den Praktiker. Berlin, New York : De Gruyter, 2004, S. 12

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

Wurster, K.: Pathologie der Schilddrusenkrankheiten. In: Wiedemann, W. (Hrsg.): Sonographie und Szintigraphie der Schilddruse. Stuttgart, New York : Thieme, 1988, S. 6

8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Tab. 1: Dotzenrath, C. ; Goretzki, P.E. ; Witte, I. ; Simon, D.; Cupisti, K. ; Röher, H.D.: Chirurgische Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In: Feldkamp, J.; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 73
- Tab. 2: Beispiel Auswertungsbogen
- Tab. 3: Daten aller an der Studie teilnehmenden Patienten
- Tab. 4-29: Patient 1-26
- Tab. 30: Von 1 Methode als „sicher“ befallen erkannt
- Tab. 31: Kombination zweier Verfahren
- Tab. 32: Von mindestens 2 Methoden als „sicher“ befallen erkannt
- Tab. 33: Kombination zweier Verfahren
- Tab. 34: Organspezifische Detektionsraten der einzelnen Verfahren
- Tab. 35: KMN-SZ und KN-SZ im Vergleich mit PET, CT, SRS und GRS, von 1 Methode als „sicher“ befallen erkannt

- Abb. 1: Höppner, W. ; Ritter, M.M.: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 – Einleitung und hereditäre Grundlagen. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 6
- Abb. 2: Höppner, W. ; Ritter, M.M.: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 – Einleitung und hereditäre Grundlagen. In: Feldkamp, J. ; Scherbaum, W.A. ; Schott, M. (Hrsg.): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York : De Gruyter, 2002, S. 7
- Abb. 3a: Patient 1, GRS
- Abb. 3b: Patient 1, PET
- Abb. 3c: Patient 1, CT
- Abb. 3d: Patient 1, SRS

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Daniela Verena Beuter
Geburtsdatum: 03.05.1977
Geburtsort: Tübingen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Anschrift: Klopstockweg 10, 72076 Tübingen
Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang:

1983 – 1987 Grundschule in Sigmaringen (Geschwister-Scholl-Schule)
1987 – 1994 Gymnasium in Sigmaringen (Liebfrauenschule)
1994 – 1996 Gymnasium in Wald (Kloster Wald), Abitur

Beruflicher Werdegang:

01.10.96 – 31.12.96 Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Sigmaringen
15.01.97 – 15.04.97 zahntechnisches Praktikum (ZTM Single) in Sigmaringen
23.04.97 – 12.07.02 Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität in Marburg
15.07.02 – 18.12.02 Staatsexamen an der Philipps-Universität in Marburg
27.03.03 Approbation als Zahnärztin
15.09.03-31.12.04 Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Dahl, Unter den Linden 1, 72762 Reutlingen
Seit 17.01.05 Vorbereitungsassistentin in der Zahnärztlichen Praxisgemeinschaft Dres. Maier und Frey, Wilhelmstraße 8, 72072 Tübingen

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Aumüller, Austermann, Bach, Bruchmann, Cetin, Coca, Dibbets, Dobbelsstein, Feuser, Flores de Jacoby, Folz, Gente, Gerdes, Gloerfeld, Gudermann, Hasilik, Hellinger, Henke, Höffken, Holzheidt, Kern, Külkens, Lammel, Lehmann, Löffler, Lotzmann, Mengel, Mittag, Pieper, Radsak, Ramaswamy, Reichardt, Reuse, Schmidt, Schneider, Stachniss, Stoll, Umstadt, Wagner, Weihe, Wenz.

11. Danksagung

Herrn Professor Dr. T. M. Behr und Herrn PD Dr. M. Gotthardt danke ich für die Überlassung des Themas sowie für ihr Engagement bei der damit verbundenen Bearbeitung.

Herrn PD Dr. M. Gotthardt danke ich insbesondere für seine ausgezeichnete Betreuung. Selbst die Entfernung Holland – Deutschland änderte nichts an seiner zuverlässigen und schnellen Bearbeitung.

Ebenfalls möchte ich mich bei OA Dr. A. Battmann für die Unterstützung in der praktischen Phase der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Dr. T. Schurrat für die Bereitstellung des Bildmaterials.

Dank an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin in Marburg für ihre Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. W. Frey, der mich auf manche gute Idee brachte und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meinem Bruder.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Freund Jens für alles!

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Vergleich der Gastrinrezeptorszintigraphie mit der Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Somatostatinrezeptorszintigraphie, Knochenmarks- und Knochenszintigraphie bei Patienten mit metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen“

im Medizinischen Zentrum für Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin unter Leitung von Prof. Dr. Behr und PD Dr. Gotthardt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit oder Teile der Studie wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Abstracts:

1. Gotthardt, M. ; Battmann, A. ; Beuter, D. ; Bauhofer, A. ; Schipper, M.L. ; Béhé, M.P. ; Lorenz, W. ; Klose, K.J. ; Behr, T.M.: Comparison of In-111-DTPA-D-Glu-1-Minigastrin, F-18-FDG PET, and CT scanning for the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. J. Nucl. Med. 44 (5) (2003), 169P

2. Gotthardt, M. ; Battmann, A. ; Beuter, D. ; Bauhofer, A. ; Schipper, M.L. ; Béhé, M.P. ; Klose, K.J. ; Behr, T.M.: In-111-DTPA-D-Glu-1-Minigastrin is Superior to F-18-FDG PET and CT in the Diagnosis of Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 30 (suppl. 2) (2003), S158
3. Gotthardt, M. ; Battmann, A. ; Höffken, H. ; Schurrat, T. ; Pollum, H. ; Beuter, D. ; Béhé, M.P. ; Bauhofer, A. ; Klose, K.J. ; Behr, T.M.: F-18-FDG PET, Somatostatin Receptor Scintigraphy, and CT in the Diagnosis of Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison in 26 Patients. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 30 (suppl. 2) (2003), S279
4. Gotthardt, M. ; Grass, J. ; Beuter, D. ; Béhé, M. ; Goecke, J. ; Pfestrof, A. ; Behr, T.M.: In-111-DTPA-DGlu1-Minigastrin im Vergleich mit In-111-DTPA-DPhe1-Octreotide bei neuroendokrinen Tumoren: Ergebnisse der ersten 87 Patienten. Nuklearmedizin. 43 (2004), A51

Volltexte:

5. Gotthardt, M. ; Battmann, A. ; Höffken, H. ; Schurrat, T. ; Pollum, H. ; Beuter, D. ; Gratz, S. ; Béhé, M. ; Bauhofer, A. ; Klose, K.J. ; Behr, T.M.: 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. Nucl. Med. Commun. 25 (5) (2004), S. 439-443
6. Gotthardt, M. ; Béhé, M.P. ; Beuter, D. ; Battmann, A. ; Bauhofer, A. ; Schurrat, T. ; Schipper, M. ; Pollum, H. ; Oyen, W.J. ; Behr, T.M.: Improved tumor detection by gastrin receptor scintigraphy in patients with metastasised medullary thyroid carcinoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 33 (11) (2006), S. 1273-1279