

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Von Biomarkern zur molekularen Bildgebung

Malle P, Kohlfürst S, Igerc I, Sorschag M, Leixner G, Lind P

Gallowitsch HJ

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (2), 6-12*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Von Biomarkern zur molekularen Bildgebung

P. Malle, S. Kohlfürst, I. Igerc, M. Sorschag, G. Leixner, P. Lind, H. J. Gallowitsch

Kurzfassung: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) entsteht aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (C-Zellen) und macht rund 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus. Das MTC tritt entweder sporadisch (75 %) oder hereditär (FMTC, MEN-Typ 2A, MEN-Typ 2B) (25 %) auf. Genetische Testungen ermöglichen die Identifikation von RET- („Rearranged during transfection“-) Protoonkogen-Mutationsträgern in MTC-Familien, bei denen eine rechtzeitige prophylaktische Thyreoidektomie angestrebt werden sollte. Zusätzlich zur Erhebung klinischer Befunde, Bestimmung biochemischer Marker, Sonographie, Szintigraphie und ultraschallgezielter Feinnadelaspirationspunktion können funktionelle

Methoden aus der Nuklearmedizin entscheidende Informationen in einem umfassenden diagnostischen Work-up, insbesondere in der frühen Rezidivdiagnostik und bei metastasierendem Tumorgeschehen, bereitstellen.

Abstract: Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: From Biomarkers to Molecular Imaging. Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates from the parafollicular cells of the thyroid gland (C-cells) and accounts for approximately 5 % of all thyroid malignancies. MTC occurs either in sporadic (75 %) or hereditary (FMTC, MEN Type 2A, MEN Type 2B) (25 %) forms. Genetic testing facilitates identification

of familial RET („Rearranged during transfection“) proto-oncogen mutation carriers who can subsequently be offered timely prophylactic thyroidectomy with an increased prospect of cure. In addition to clinical findings, biochemical markers, ultrasonography, scintigraphy and ultrasound-guided fine-needle aspiration puncture, functional nuclear medicine methods may contribute valuable additional information to a comprehensive diagnostic work-up with particular impact on early recurrence diagnosis and reliable ascertainment of metastatic disease. **JKlin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (2): 6–12.**

■ Einleitung

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) machen rund 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus [1, 2]. Bereits 1959 beschrieben Hazard et al. [3] das MTC als eine eigene Tumorentität, die Diskrepanz eines undifferenzierten histologischen Bildes und eines klinisch dennoch günstigeren Verlaufs mit deutlich besserer Prognose als bei anaplastischen Karzinomen wurde in den Folgejahren nur unzureichend verstanden. Der bahnbrechende Erklärungsansatz gelang Williams 1966 [4], indem er die neuroektodermalen parafollikulären Zellen, und nicht die Thyreozyten, als Ausgangspunkt für die Entstehung eines MTC identifizierte. Histologisch zeigen sich meist uniforme, rundoval bis spindelförmige Tumorzellen, die solide, follikuläre und seltener papilläre Formationen bilden. Charakteristisch ist der immunhistochemische Nachweis von Calcitonin und karzinoembryonalem Antigen (CEA).

Verglichen mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist die Prognose von MTC schlechter. Bei MTC, die auf die Schilddrüse beschränkt sind, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 95 %, bei lokoregionären Metastasen 75 % und bei Fernmetastasen 40 % [2]. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose können allerdings bereits bei mehr als der Hälfte der Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden [5].

Die rechtzeitige chirurgische Sanierung besitzt aufgrund häufig erfolgloser Behandlungsalternativen einen herausragenden Stellenwert. Eine Radio-Jod-Therapie ist aufgrund der fehlenden Jodakkumulation in parafollikulären Zellen nicht geeignet, im Einzelfall muss über die Durchführung einer in der Literatur umstrittenen adjuvanten perkutanen Strahlen-

sowie Chemotherapie entschieden werden. Bei nachgewiesener Somatostatinrezeptorexpression ausreichender Dichte können langwirksame Somatostatinanaloga zum Einsatz kommen. Durch die Entwicklung von mit Betastrahlern wie ^{90}Y oder ^{177}Lu gekoppelten Somatostatinanaloga existiert bei inoperablem und metastasierendem Tumorgeschehen auch die Möglichkeit einer gezielten systemischen Radionuklidtherapie [6].

■ Sporadisches und hereditäres MTC

In 75 % der Fälle tritt das MTC sporadisch, in einem Viertel hereditär auf [7]. Bei den hereditären Varianten wird das familiäre Auftreten allein des MTC (FMTC) vom Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 2A und Typ 2B unterschieden.

Über 90 % der Patienten mit MEN Typ 2A entwickeln im Laufe ihres Lebens, meist bereits im jungen Erwachsenenalter, ein MTC. In mehr als der Hälfte der Fälle treten zusätzlich Phäochromozytome und in beinahe einem Drittel ein primärer Hyperparathyreoidismus auf. Einige Varianten der MEN Typ 2A sind außerdem mit dem Morbus Hirschsprung sowie Lichen amyloidosus assoziiert. Bei der MEN Typ 2B treten neben meist aggressiv verlaufenden MTC, die bei unzureichend rascher Diagnostik und Therapie bereits in den ersten Lebensjahren tödlich verlaufen können, Phäochromozytome, Ganglioneuromatosen, Neurinome der Schleimhäute sowie ein marfanoider Habitus gehäuft auf, ein primärer Hyperparathyreoidismus bleibt in der Regel aus [8].

Eine Schlüsselrolle in der Karzinogenese des MTC weist das RET- („Rearranged during transfection“-) Protoonkogen (Chromosom 10q11.2) auf, welches aus 23 Exons besteht und für einen Tyrosinkinaserzeptor kodiert. Bei der MEN Typ 2A werden Mutationen häufig im Codon 634 des Exon 10, bei der MEN Typ 2B im Codon 918 des Exons 16 beobachtet.

Aus der Nuklearmedizin und speziellen Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, LKH Klagenfurt

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Malle, Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, LKH Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, St. Veiter Straße 47; E-Mail: philipp.malle@lkh-klu.at

Auch bei den sporadischen MTC können in bis zu 80 % der Fälle somatische Missense-Punktmutationen im Codon 918 des Exons 16 nachgewiesen werden [8].

Grundsätzlich sollten alle Patienten mit MTC einer molekularbiologischen Untersuchung unterzogen werden, im Falle positiver Testergebnisse sollten auch Familienangehörige nach eingehender Aufklärung über die Bedeutung und Konsequenzen getestet werden. Da die klinische Penetranz eines MTC bei Familienangehörigen mit Mutationsnachweis mitunter sehr hoch sein kann, wird die prophylaktische Thyreoidektomie je nach konkretem Mutationsnachweis mit unterschiedlicher Dringlichkeit empfohlen.

■ Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelpunktion

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der geringen Kosten sowie der hohen Aussagekraft bei geübten Untersuchern ist die Sonographie der Schilddrüse nach eingehender Anamnese sowie Erhebung des Inspektions- und Palpationsbefundes zweifelsfrei eines der bedeutendsten Diagnoseverfahren. Dennoch lassen immer wieder als für das MTC typisch angeführte sonomorphologische Kriterien wie Echoarmut, intraläsionale grobschollige Verkalkungen, fehlendes Halo-Zeichen, unregelmäßige Randkonturierung, überproportional großer Tiefendurchmesser, zentrale Hypervaskularisation oder erhöhte Gewebeshärte eine verlässliche Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ohne weiterführende Diagnostik nicht zu.

In der klinischen Routine wird in der Abklärung von Schilddrüsenknoten meist eine Szintigraphie unter Verwendung von ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{123}I angeschlossen. Größere MTC sind meist als minderretinierende Areale erkennbar. Entscheidenden Aufschluss über die Dignität eines Schilddrüsenknotens gibt die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion, die bei korrekter Durchführung geübter Punkteure Sensitivitäten zwischen 82 % [9] und 89 % [10] erreichen kann. MTC zeigen sich in der Aspirationszytologie von sehr unterschiedlicher Zellularität, je nach Anteil der stromalen Fibrose und Amyloideinlagerungen. Meist einzelne oder in losen Zellgruppen liegende Tumorzellen können hinsichtlich ihrer Zellform stark variieren. Zellkerne liegen häufig exzentrisch, mehrkernige Tumorzellen können vorkommen. Intranukleäre zytoplasmatische Einschlüsse können die Abgrenzung zum papillären Schilddrüsenkarzinom erschweren, die definitive zytologische Diagnose gelingt aber meist durch den Nachweis von Amyloid und die immunzytometrische Anfärbung gegen Calcitonin [11].

■ Biomarker

Einzigartig unter den malignen Schilddrüsentumoren ist die Möglichkeit, MTC durch die Bestimmung biochemischer Marker frühzeitig detektieren zu können und damit die Chance einer kurativen Operation zu erhöhen. Auch in der Tumornachsorge ist deren regelmäßige Kontrolle von entscheidender Bedeutung. Zu den bekanntesten Markern gehören Calcitonin und karzinoembryonales Antigen (CEA), eine Reihe

anderer sezernierter Peptide hat aufgrund deutlich geringerer Spezifität eine untergeordnete Rolle.

Calcitonin

Calcitonin, erstmals 1961 von Copp und Cameron [12] als in der Kalziumhomöostase entscheidender Faktor detektiert und bereits kurze Zeit später von Foster et al. [13] als thyreoidalen Ursprungs identifiziert, ist das wohl bekannteste, von den thyreoidalen C-Zellen sezernierte Peptidhormon. Trotz immunhistochemisch gesicherter Expression auch in extrathyreoidalem Gewebe wie ZNS, Lunge, Thymus, Uterus, Blase, Prostata oder Gastrointestinaltrakt kann eine ektope Produktion von monomerem Calcitonin prinzipiell ausgeschlossen werden [14].

Die Möglichkeit, MTC durch die Bestimmung eines biochemischen Markers frühzeitig erkennen zu können, scheint das Calcitoninscreening bei Struma nodosa trotz anfallender Kosten zu rechtfertigen. Zahlreiche Studien und Beiträge [15–19] belegen mittlerweile die Sinnhaftigkeit eines Calcitoninscreenings bei Struma nodosa. Auch in einem evidenzbasierten Konsensuspapier der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie [20] wird die prinzipielle Messung basaler Calcitoninspiegel bei Struma nodosa empfohlen. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang der in der klinischen Routine durchaus häufige Fall eines falsch-positiven Messergebnisses angemerkt werden. Nicht nur medulläre, auch differenzierte Schilddrüsenkarzinome, vermutlich durch Sekretion von konsekutiv auf C-Zellen parakrin wirksamen Substanzen, können in seltenen Fällen basale Calcitoninerhöhungen bedingen. Naturgemäß können erhöhte Calcitoninmesswerte bei anderen Tumoren des neuroendokrinen Formenkreises, auch bei fehlender immunhistochemischer Calcitoninreaktivität, auftreten. Häufig falsch-positive Messergebnisse werden bei Patienten mit Autoimmunthyreopathien, fortgeschrittener Niereninsuffizienz, alkoholischer Leberzirrhose oder schwerer Allgemeinerkrankung sowie unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern beobachtet [18, 21–25]. Die Rate an falsch-negativen Testergebnissen bei Messungen basaler Calcitoninkonzentrationen ist, verglichen mit anderen biochemischen Markern, äußerst niedrig.

Die Höhe des positiven prädiktiven Werts erhöhter Calcitoninmesswerte hinsichtlich der Detektion eines MTC hängt grundsätzlich von der Höhe der ermittelten Calcitoninkonzentration ab. Constante et al. [25] konnten bei sämtlichen Patienten mit präoperativ ermittelten basalen Calcitoninkonzentrationen > 100 pg/ml histologisch ein MTC verifizieren (positiver prädiktiver Wert: 100 %), der in dieser Studie ermittelte positive prädiktive Wert für basale Calcitoninlevels zwischen 50 und 100 pg/ml liegt bei lediglich 25 %, für basale Messergebnisse zwischen 20 und 50 pg/ml bei gar nur 8,3 % – eine diagnostische Unschärfe, die ein grundsätzliches radikales chirurgisches Vorgehen ohne anschließenden Pentagastrinstimulationstest in Fällen gering erhöhter basaler Calcitoninmesswerte nicht rechtfertigt. Routinemäßig zur Anwendung kommende Calcitoninstimulationstests mit Pentagastrin, einem synthetischen Pentapeptid mit der physiologisch wirksamen C-terminalen Aminosäuresequenz des Gastrins, weisen in Vergleichsstudien meist höhere Sensitivitäten auf als Stimulationstests mit TRH oder Omeprazol [26].

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht die Eruiierung der prognostischen Aussagekraft gemessener Calcitoninkonzentrationen. Zahlreichen Studien zufolge korreliert die Höhe der präoperativ ermittelten Calcitoninkonzentration mit der Größe des Primärtumors, dem Tumorstadium sowie der zu erwartenden postoperativen biochemischen Remission [27–31]. Allerdings muss auch festgehalten werden, dass sowohl größere Primärtumoren mit fehlender als auch kleinere Primärtumoren mit nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung ähnlich hohe präoperative Calcitoninlevels produzieren können, sodass im Einzelfall eine verlässliche Vorhersage auf Basis eines singulären Messergebnisses nicht getroffen werden kann [32].

Nicht nur aus der Höhe eines singulären Messergebnisses, sondern insbesondere aus der zeitlichen Dynamik mehrerer Calcitoninwerte können auch postoperativ entscheidende prognoserelevante Informationen akquiriert werden. Zwar belegen zahlreiche, vorwiegend retrospektiv designte Studien mit oftmals geringeren Fallzahlen den Prognoseeinfluss vordergründig durch das TNM-Stadium oder zahlreiche meist histopathologische Kriterien berücksichtigende Scores, Barbet et al. [33] eruierten in ihrer multivariaten Datenanalyse die Calcitoninverdoppelungszeit als einzigen unabhängigen Prädiktor für das Überleben und postulierten somit dessen Überlegenheit in Bezug auf die Prognoseermittlung auch gegenüber dem klinischen Staging. Im Falle einer postoperativen Calcitoninverdoppelungszeit von < 6 Monaten lagen die 5-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 25 % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei nur 8 %, bei einer Calcitoninverdoppelungszeit zwischen 6 Monaten und 2 Jahren stiegen diese Überlebensraten auf 92 % bzw. 37 %, bei längerer Calcitoninverdoppelungszeit hingegen konnte kein tumorassoziierter Todesfall beobachtet werden.

Als recht zuverlässig und im Vergleich zur konventionellen bildgebenden Diagnostik deutlich sensitiver gilt Calcitonin in der Nachsorge des MTC, wobei die erste postoperative Kontrollmessung mit anschließendem Pentagastrinstimulationstest aufgrund der Halbwertszeit des Analyten nicht binnen der ersten 2 postoperativen Wochen (besser: 8–12 Wochen postoperativ) durchgeführt werden sollte [34]. Falsch-positive Messergebnisse, dann meist bedingt durch heterophile Antikörper, sind selten, eine Pentagastrinstimulation ist bei dieser Konstellation nicht gegeben [35]. Kriterien einer biochemischen Remission variieren, nach Barbot et al. [36] sollte der postoperative Calcitoninanstieg im Pentagastrinstimulationstest nicht > 10 pg/ml sein. Dass eine biochemische Remission mit einer überwiegend guten Prognose einhergeht, scheint hinreichend belegt [1, 37, 38].

Hinsichtlich der neuerdings postulierten Rolle von Calcitonin als möglicherweise eigenständig entscheidend mitwirkendem Peptidhormon in der Tumorphathogenese, insbesondere der Tumorprogression, existieren bislang kaum Daten. Chigurupati et al. [39] analysierten in vitro biologische Effekte von aus Prostatakarzinomzellen stammendem Calcitonin und postulierten dessen angiogenesefördernde Wirkung. Ihren Ausführungen nach fördert Calcitonin – ähnlich dem bekannten „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) – die Migration von Endothelzellen, deren Proliferation sowie Formation

neuer Blutgefäße. Allerdings muss gerade in Anbetracht der auch beschriebenen Tachyphylaxie sowie der bislang weitgehend ausbleibenden In-vivo-Daten mit abschließenden Beurteilungen hinsichtlich der eigenständigen Wirkung von Calcitonin in der Tumorphathogenese sowie -progression bei MTC zugewartet werden.

CEA und andere Biomarker

Eine geringere Spezifität für die Detektion eines MTC als Calcitonin besitzt CEA [40]. Das von neoplastischen C-Zellen produzierte CEA wird routinemäßig in der Tumornachsorge kontrolliert, hohe Konzentrationen und ansteigende Messergebnisse im Follow-up sind häufig mit einer Tumorprogression assoziiert [41]. Präoperativ wird eine relevante Rolle zur Risikostratifizierung diskutiert. Den Ergebnissen von Machens et al. [42] zufolge ist ein kurativer therapeutischer Ansatz durch die alleinige Operation bereits ab präoperativ ermittelten Konzentration von > 30 ng/ml *de facto* nicht mehr zu erwarten.

Weitere, von neoplastischen C-Zellen sezernierte Peptide mit allerdings geringerer Bedeutung in der Primärdiagnostik sowie Tumornachsorge sind Chromogranin A, Somatostatin, Protiomelanocortin, vasoaktives intestinales Peptid, „Gastrin-Releasing Peptide“, Neurotensin, „Calcitonin Gene-Related Peptide“, Prostaglandin, Kinin und Serotonin [43–46].

■ Möglichkeiten nuklearmedizinischer Diagnostik

Nuklearmedizinischen Verfahren kommt im Primärstaging sowie in der Rezidivdiagnostik eine entscheidende Rolle zu. Bereits kleine Primärtumoren und Metastasen, die in der konventionellen Bildgebung (CT, MR) nicht als pathologisch interpretiert werden, können frühzeitig visualisiert werden. Durch die Verwendung kombinierter SPECT/CT- und PET/CT-Geräte können funktionelle Ergebnisse aus der Nuklearmedizin morphologisch präzise zugeordnet werden, wodurch die diagnostische Aussagekraft nuklearmedizinischer Methoden unabhängig vom verwendeten Radiotracer deutlich erhöht wird. Durch die Möglichkeit, funktionelle sowie morphologische Informationen in einem Untersuchungsgang zu akquirieren und damit die Vorteile der einzelnen Methoden komplementär zu nützen, ist auch in der Diagnostik des MTC eine neue Ära angebrochen.

PET mit ¹⁸F-FDG

Die Sensitivität der PET mit ¹⁸F-2-Fluorodeoxyglukose (¹⁸F-FDG) (Abb. 1) hängt grundsätzlich vom ¹⁸F-FDG-Uptake der Tumorzellen ab. Der Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit der Visualisierung eines MTC in der ¹⁸F-FDG-PET und dem Grad seiner Differenzierung sowie dem Ausmaß seiner proliferativen Aktivität scheint hinreichend belegt [47]. Je höher die Proliferationsrate neuroendokriner Tumorzellen und je biologisch aggressiver der Tumor, desto höher die Sensitivität der ¹⁸F-FDG-PET.

Nach Ong et al. [48] beläuft sich die durchschnittliche Sensitivität der ¹⁸F-FDG-PET im Restaging auf 62 %. Zieht man jedoch nur jene MTC mit basalen Calcitoninkonzentrationen

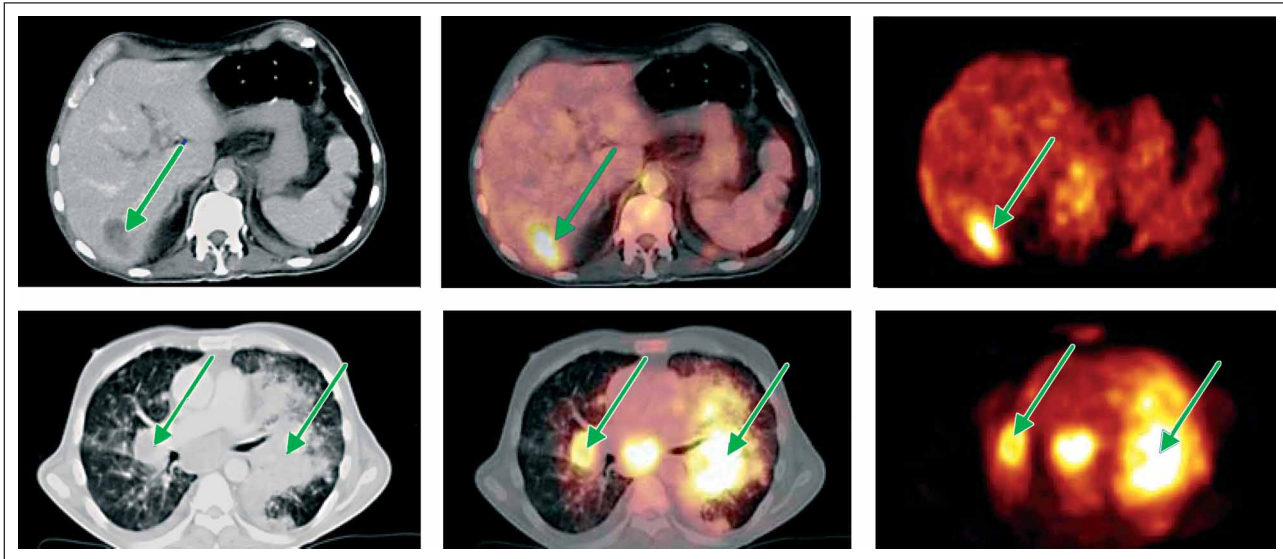


Abbildung 1: Visualisierung einer hepatischen Metastase sowie multipler pulmonaler Metastasen eines MTC mittels ^{18}F -FDG-PET/CT.

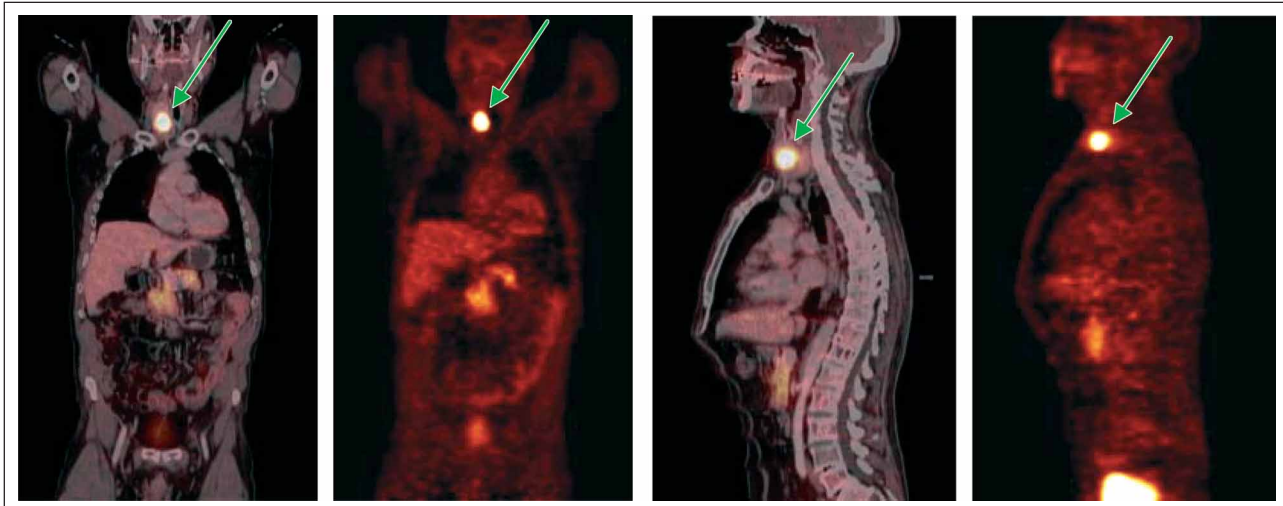


Abbildung 2: Visualisierung eines MTC mittels ^{18}F -DOPA-PET/CT.

von $> 1000 \text{ pg/ml}$ ins Kalkül, steigt die Sensitivität der Methode auf 78 %, bei basalen Calcitoninkonzentrationen $< 1000 \text{ pg/ml}$ sinkt sie auf 20 %. Szakáll et al. [49] postulieren die besondere Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET hinsichtlich der Detektion zervikaler, supraklavikulärer und mediastinaler Lymphknotenmetastasen und errechneten diesbezüglich Sensitivitäten von bis zu 95 %.

PET mit ^{18}F -DOPA

Neuroendokrine Tumorzellen zeigen eine erhöhte Aktivität der L-3,4-Dihydroxyphenylalanin- (DOPA-) Decarboxylase, welche den Aminpräkursor DOPA Pyridoxalphosphat-abhängig in das biogene Amin umwandelt, und werden daher dem APUD- („Amine Precursor Uptake and Decarboxylation“-) Zellsystem zugerechnet [50–52]. Durch den Einsatz von ^{18}F -DOPA in der PET gelingt die quantitative Abschätzung der DOPA-Decarboxylase-Aktivität (Abb. 2, 3).

Hinsichtlich Staging und Restaging von MTC errechneten Hoegerle et al. [53] schon vor Jahren eine höhere Sensitivität

für die ^{18}F -DOPA-PET (63 %) als die ^{18}F -FDG-PET (44 %), wobei der ^{18}F -DOPA-PET besondere Bedeutung im Hinblick auf die Detektion von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen zugesprochen wurde. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Koopmans et al. [54]: Sie errechneten eine Sensitivität für die ^{18}F -DOPA-PET von 62 %, für die ^{18}F -FDG-PET von lediglich 24 % und wiesen auch auf die Überlegenheit der ^{18}F -DOPA-PET gegenüber morphologisch bildgebenden Verfahren wie CT oder MR (Sensitivität: 37 %) hin.

Dennoch muss angemerkt werden, dass die klinische Erfahrung mit ^{18}F -DOPA bei MTC relativ gering ist. Wenige, bislang allerdings konsistente Studienergebnisse [53–55] sind dennoch vielversprechend.

PET mit Somatostatinrezeptoranaloga

Die vermehrte Expression von Somatostatinrezeptoren an den Membranen neuroendokriner Tumorzellen bildet die Grundlage des Einsatzes von Somatostatinanaloga in der nuklearmedizinischen Diagnostik, im Mittelpunkt des Interesses stehen ^{68}Ga -markierte Peptide (z. B. ^{68}Ga -DOTA-TOC oder



Abbildung 3: Visualisierung einer pulmonalen Metastase eines MTC mittels ^{18}F -DOPA-PET/CT.

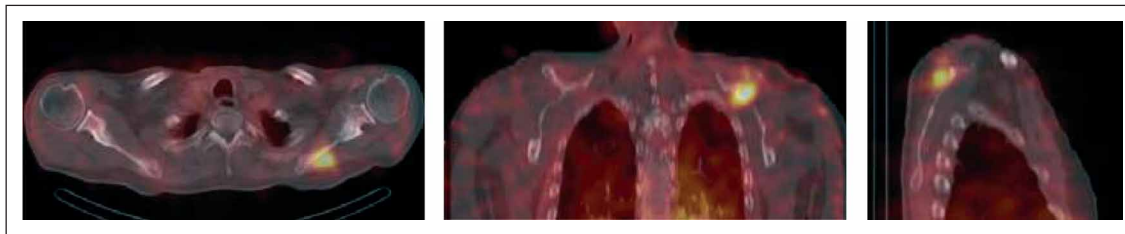


Abbildung 4: Visualisierung einer ossären Metastase eines MTC mittels ^{111}In -DTPA-Octreotid Somatostatin-rezeptorszintigraphie (SPECT/CT).

^{68}Ga -DOTA-NOC). Reubi et al. [56] konnten bei 40–60 % der untersuchten medullären Schilddrüsenkarzinome eine immunhistochemische Expression von Somatostatinrezeptoren nachweisen, verglichen mit neuroendokrinen Tumoren anderer Regionen ein relativ geringer Prozentsatz, wodurch der rationale Einsatz nuklearmedizinischer Verfahren mit Somatostatinrezeptoranaloga in der Primärdetektion und Rezidivdiagnostik von MTC begrenzt scheint.

Gegenüber der Somatostatinrezeptorszintigraphie bietet die Somatostatinrezeptor-PET durch ihre bessere Auflösung eine Reihe von Vorteilen. Sowohl kleinere, tief sitzendere Läsionen als auch Tumorherde mit lediglich geringer Somatostatinrezeptorexpression können durch die Somatostatinrezeptor-PET verlässlicher visualisiert werden [57–59].

Die Verwendung von Somatostatinanaloga in der nuklearmedizinischen Diagnostik bietet vor allem aber einen entscheidenden Vorteil: Je nach Rezeptorstatus kann über die Durchführung einer Peptidradiorezeptorthherapie entschieden werden [58].

Szintigraphie mit Somatostatinrezeptoranaloga

Wie die Somatostatinrezeptor-PET beruht auch die Szintigraphie mit Somatostatinrezeptoranaloga auf dem Prinzip der Somatostatinrezeptordarstellung an den Oberflächen neuroendokriner Tumorzellen. Von den insgesamt 5 bekannten humanen Somatostatinrezeptorsubtypen werden die höchsten Affinitäten der in der klinischen Nuklearmedizin verwendeten Somatostatinanaloga, wie ^{111}In -DTPA-Octreotid (Octreoscan®) oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotid (Tektrotyd®), zu den Rezeptorsubtypen 2 und 5 beobachtet, an der Entwicklung neuer Analoga mit höheren Bindungsaffinitäten auch zu anderen Rezeptorsubtypen wird laufend gearbeitet. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Somatostatinanaloga haben, verglichen mit nach wie vor häufig verwendeten ^{111}In -markierten Chelatkomplexen, eine Reihe von Vorteilen. Erwähnt werden sollten die günstigeren physikalischen Eigenschaften (140 keV, physika-

lische Halbwertszeit 6 Stunden) und die damit geringere Strahlenexposition für den Patienten, geringere Kosten (Generator-Radionuklid) und die Möglichkeit der Durchführung eines Ein-Tages-Protokolls.

Bezüglich Sensitivität und Spezifität der Somatostatinrezeptorszintigraphie bei MTC (Abb. 4) existieren sehr unterschiedliche Angaben. Während Kaltas et al. [60] unter Verwendung von ^{111}In -DTPA-Octreotid von einer Sensitivität von 50–75 % ausgehen, errechneten Baudin et al. [61] einen deutlich niedrigeren Prozentsatz (37 %). Für die Somatostatinrezeptorszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotid werden allerdings erfolgversprechendere Daten publiziert, Czepczyński et al. [62] berichten von einer Sensitivität von 79,5 % und einer Spezifität von 83 %.

Szintigraphie mit ^{123}I -MIBG

Die Fähigkeit neuroendokriner Tumorzellen, Katecholamine aufzunehmen und zu speichern, bildet die Grundlage des Einsatzes von meist mit ^{123}I oder ^{131}I markierten Aminen, wie dem Norepinephrin strukturell ähnlichen Metajodbenzylguanidin (MIBG). Die Bedeutung der MIBG-Szintigraphie im Primärstaging sowie im Follow-up von MTC wird in Anbetracht der diagnostischen Wertigkeit anderer funktioneller Methoden aus der Nuklearmedizin zusehends geringer, Sensitivitäten, wie sie für diese Methode in der Diagnose von Phäochromozytomen errechnet werden (85–94 %) [63, 64], werden beim MTC bei Weitem nicht erreicht (25–35 %) [65, 66]. Die Methode bietet allerdings den Vorteil, dass bei ausreichender Speicherung eine Therapie mit ^{131}I -MIBG durchgeführt werden kann.

Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA

Die Anreicherung von in der nuklearmedizinischen Rezidivdiagnostik des MTC erstmals 1984 von Ohta et al. [67] eingesetztem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA („Dimercaptosuccinic acid“) ist an das Vorhandensein dissoziierter Pertechnetatanionen (TcO_4^{-3}), die eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem in Neoplasien bekannt-

termaßen vermehrt aufgenommenen Phosphation (PO_4^{-3}) aufweisen, gebunden. Die ursprünglich vielversprechenden Publikationen [67–69] wurden durch konsistente Nachfolgeuntersuchungen relativiert, der von Reiners [70] aus insgesamt 16 publizierten Arbeiten errechnete Mittelwert der Sensitivität der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA-Szintigraphie in der Rezidiv- und Metastasendiagnostik beim MTC liegt bei 68 %, für die frühe Rezidivdiagnostik sogar darunter.

Zusammenfassung

MTC machen rund 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus. Sie entstehen aus den neuroektodermalen parafollikulären Zellen der Schilddrüse. In 75 % der Fälle tritt das MTC sporadisch, in einem Viertel allerdings hereditär auf, weshalb grundsätzlich alle Patienten mit MTC einer molekulargenetischen Testung unterzogen werden sollten, um im Falle eines positiven Testergebnisses auch Familienangehörige rechtzeitig und adäquat behandeln zu können. Bei Patienten mit Struma nodosa besitzen Sonographie, Szintigraphie und ultraschallgezielte Feinnadelpunktion bekanntermaßen einen entscheidenden Stellenwert. Die Möglichkeit, MTC durch die Bestimmung eines biochemischen Markers frühzeitig erkennen zu können und damit die Chance einer kurativen Operation zu erhöhen, ist allerdings einzigartig unter den malignen Schilddrüsentumoren. Nuklearmedizinischen Verfahren kommt im Primärstaging sowie in der Rezidivdiagnostik eine entscheidende Rolle zu, bereits kleine Läsionen, die in der konventionellen Bildgebung noch als unsuspekt interpretiert werden, können frühzeitig visualisiert werden. Durch die Verwendung kombinierter SPECT/CT- und PET/CT-Geräte können funktionelle Ergebnisse aus der Nuklearmedizin morphologisch präzise zugeordnet werden, wodurch die diagnostische Aussagekraft nuklearmedizinischer Methoden unabhängig vom verwendeten Radiotracer deutlich erhöht wird.

Relevanz für die Praxis

Sonographie, Szintigraphie, ultraschallgezielte Feinnadelpunktion und die Bestimmung biochemischer Marker sind bekanntermaßen zentraler Bestandteil in der Diagnostik des MTC. Genetische Testungen ermöglichen die Identifikation von RET-Protoonkogen-Mutationsträgern in MTC-Familien, bei denen eine rechtzeitige prophylaktische Thyreoidektomie angestrebt werden sollte. Die rechtzeitige chirurgische Sanierung besitzt aufgrund häufig erfolgloser Behandlungsalternativen einen herausragenden Stellenwert. Funktionelle Methoden aus der Nuklearmedizin können entscheidende Informationen in einem umfassenden diagnostischen Work-up, insbesondere in der frühen Rezidivdiagnostik und bei metastasierendem Tumorgeschehen, bereitstellen.

Literatur:

1. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139–48.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107: 2134–42.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152–61.
4. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19: 114–8.
5. Scillo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Lebouilleux S, Schlumberger M. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070–5.
6. Frilling A, Weber F, Saner F, Bockisch A, Hofmann M, Mueller-Brand J, Broelsch CE. Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2006; 140: 968–76.
7. Dralle H, Machens A, Lorenz K. Hereditary thyroid cancer. *Chirurg* 2008; 79: 1017–28.
8. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
9. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49: 477–82.
10. Hsieh MH, Hsiao YL, Chang TC. Fine needle aspiration cytology stained with Rius method in quicker diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 728–35.
11. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49: 477–82.
12. Copp DH, Cameron EC. Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science* 1961; 22: 2038.
13. Foster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, Slack E, Soliman HA, Macintyre I. Thyroid origin of calcitonin. *Nature* 1964; 202: 1303–5.
14. Engelbach M, Heerdt S, Görges R, Kunt T, Prützner A, Forst T, Diefenbach K, Walgenbach S, Beyer J. Is there an ectopic secretion of monomeric calcitonin in the human being? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 456–9.
15. Hahn JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73–80.
16. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826–9.
17. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 941–53.
18. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–8.
19. Dietlein M, Wieler H, Schmidt M, Schwab R, Goretzki PE, Schicha H. Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 65–72.
20. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hüfner M, Niederle B, Brabant G. German Society for Endocrinology (DGE) – Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 52–8.
21. Gibelin H, Essique D, Jones C, Levillain P, Maréchal R, Kraimps JL. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 574–8.
22. Henriksen JH, Schifter S, Møller S, Bendtsen F. Increased circulating calcitonin in cirrhosis. Relation to severity of disease and calcitonin gene-related peptide. *Metabolism* 2000; 49: 47–52.
23. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 515–9.
24. Van Veelen W, de Groot JW, Acton DS, Hofstra RM, Höppener JW, Links TP, Lips CJ. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med* 2009; 266: 126–40.
25. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450–5.
26. Vitale G, Ciccirelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem* 2002; 48: 1505–10.
27. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2029–34.
28. Cohen R, Campos JM, Saluán C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 919–22.
29. Pomares FJ, Rodríguez JM, Nicolás F, Sola J, Canteras M, Balsalobre M, Pascual M, Parrilla P, Tébar FJ. Presurgical assessment of the tumor burden of familial medullary thyroid carcinoma by calcitonin testing. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 630–4.
30. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 1999; 126: 1089–95.
31. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to

pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2234–8.

32. Lebouilleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 299–310.

33. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6077–84.

34. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2001; 386: 434–9.

35. Tommasi M, Brocchi A, Cappellini A, Raspanti S, Mannelli M. False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA. J Endocrinol Invest 2001; 24: 356–60.

36. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-André JP, Franc B, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 114–20.

37. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. World J Surg 1998; 22: 562–7.

38. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48: 265–73.

39. Chigurupati S, Kulkarni T, Thomas S, Shah G. Calcitonin stimulates multiple stages of angiogenesis by directly acting on endothelial cells. Cancer Res 2005; 65: 8519–29.

40. Görges R. Determination of calcitonin. Nuklearmediziner 2005; 28: 4–10.

41. Mendelsohn G, Wells SA Jr, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. Cancer 1984; 54: 657–62.

42. Machens A, Dralle H. Pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy for medullary thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: e37.

43. De Groot JW, Kema IP, Breukelman H, van der Veer E, Wiggers T, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Links TP. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 1163–70.

44. Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol 1998; 9: 695–701.

45. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 137–56.

46. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Am J Med 1997; 103: 60–9.

47. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med 1998; 25: 79–83.

48. Ong SC, Schöder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamane I, Gönen M, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Larson SM. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. J Nucl Med 2007; 48: 501–7.

49. Szakáll S Jr, Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Agoston P, Trón L. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 2002; 43: 66–71.

50. Baylin SB, Abeloff MD, Goodwin G, Carney DN, Gazdar AF. Activities of L-dopa decarboxylase and diamine oxidase (histaminase) in human lung cancers and decarboxylase as a marker for small (oat) cell cancer in cell culture. Cancer Res 1980; 40: 1990–4.

51. Berger CL, de Bustros A, Roos BA, Leong SS, Mendelsohn G, Gesell MS, Baylin SB. Human medullary thyroid carcinoma in culture provides a model relating growth dynamics, endocrine cell differentiation, and tumor progression. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 338–43.

52. Gazdar AF, Helman LJ, Israel MA, Russell EK, Linnoila RI, Mulshine JL, Schuller HM, Park JG. Expression of neuroendocrine cell markers L-dopa decarboxylase, chromogranin A, and dense core granules in human tumors of endocrine and nonendocrine origin. Cancer Res 1988; 48: 4078–82.

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

54. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, de Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ, Jager PL,

Links TP. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. J Nucl Med 2008; 49: 524–31.

55. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1604–9.

56. Reubi JC, Chayvialle JA, Franc B, Cohen R, Calmettes C, Modigliani E. Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas. Lab Invest 1991; 64: 567–73.

57. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol 2003; 5: 42–8.

58. Baum RP, Prasad V, Hommann M, Hörsch D. Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. Recent Results Cancer Res 2008; 170: 225–42.

59. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007; 48: 508–18.

60. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznik R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE, Grossman AB. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 895–902.

61. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B, Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2541–4.

62. Czepczyński R, Parisella MG, Kosowicz J, Mikołajczak R, Ziemińska K, Gryczyńska M, Sowiński J, Signore A. Somatostatin receptor scintigraphy using 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1635–45.

63. Shapiro B, Sisson JC, Shulkin BL, Gross MD, Zempel S. The current status of meta-iodobenzylguanidine and related agents for the diagnosis of neuro-endocrine tumors. Q J Nucl Med 1995; 39: 3–8.

64. Zagar L, Han R, Mitrovic S. Meta-[131I]iodobenzylguanidine in the scintigraphic evaluation of neural crest tumors. Q J Nucl Med 1995; 39: 13–6.

65. Hoefnagel CA, Delprat CC, Valdés Olmos RA. Role of [131I]metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma. J Nucl Biol Med 1991; 35: 334–6.

66. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Eur J Nucl Med 1994; 21: 545–59.

67. Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A, Ikekubo K, Makimoto K, Iida Y, Konishi J, et al. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. J Nucl Med 1984; 25: 323–5.

68. Ohta H, Endo K, Fujita T, Konishi J, Torizuka K, Horiuchi K, Yokoyama A. Clinical evaluation of tumour imaging using 99Tc(V) dimercaptosuccinic acid, a new tumour-seeking agent. Nucl Med Commun 1988; 9: 105–16.

69. Ohta H, Endo K, Fujita T, Nakajima T, Sakahara H, Torizuka K, Shimizu Y, Hata N, Masuda H, Horiuchi K, et al. Imaging of soft tissue tumors with Tc(V)-99m dimercaptosuccinic acid. A new tumor-seeking agent. Clin Nucl Med 1984; 9: 568–73.

70. Reiners C. Imaging methods for medullary thyroid cancer. Recent Results Cancer Res 1992; 125: 125–45.

Dr. Philipp Malle

Geboren 1984. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz von 2002–2008. Seit Jänner 2009 Assistenzarzt an der Abteilung für Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie, PET/CT Zentrum, LKH Klagenfurt.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung