

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk)

**Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei
Schilddrüsenkarzinomen
Eine systematische Übersicht und Metaanalyse**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Friederike Schütz
geboren am 06.01.1986 in Berlin

Betreuer:
Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting

Gutachter: 1. Prof. Dr. Johannes Haerting
2. PD Dr. Stefan Sauerland, Köln
3. Prof. Dr. Dirk Vordermark

26.01.2017

19.09.2017

Referat

Die Positronenemissionstomographie ist ein Verfahren der funktionellen Bildgebung, das breite Anwendung in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von onkologischen Erkrankungen findet. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens des Einsatzes der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen auf Grundlage einer Metaanalyse. Dazu erfolgte eine systematische Literaturrecherche in Datenbanken, Studienregistern und Kongressbänden, aus denen Primärstudien identifiziert wurden, in denen mit PET und/oder PET/CT Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen in den Indikationen Staging, Restaging und Rezidivdiagnostik prospektiv vergleichend untersucht wurden.

Es konnten von 3506 potentiell relevanten Studien 29 Studien in die systematische Übersicht eingeschlossen werden. Davon untersuchten 28 Studien die diagnostische Güte von PET bzw. PET/CT und eine Studie die prognostische Güte von PET/CT. Dabei war ein positiver PET/CT Befund in der Restagingsituation bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ein prognostischer Faktor, der mit einem kürzeren Gesamtüberleben korrelierte (HR 5,01 [KI 3,41-6,62]).

Die Metaanalyse zur diagnostischen Güte der PET und PET/CT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik zeigte eine bessere Sensitivität (94,3% [KI 87%-97%] vs. 65,4% [KI 32%-88%]) bei vergleichbarer Spezifität von PET und PET/CT im Vergleich zur konventionellen Bildgebung. In der Metaanalyse zur diagnostischen Güte von PET/CT beim medullären Schilddrüsenkarzinom konnten auf Grund kleiner Stichprobenumfänge und nur weniger Studien, die für die Metaanalyse zur Verfügung standen, keine verallgemeinernden Aussagen getroffen werden.

Die Leitfrage nach dem patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT konnte deshalb auf Basis der eingeschlossenen Studiendaten nicht befriedigend beantwortet werden. Prospektive, kontrollierte Studien sind nötig um den Einfluss der Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT auf Therapieentscheidungen und deren Konsequenz für patientenrelevante Endpunkte zu evaluieren. Vor allem in Bezug auf Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und negativer Iod-Szintigraphie, bei denen der Einsatz von PET/CT einen großen Stellenwert hat, könnte der Einsatz von PET/CT das Patientenmanagement zukünftig beeinflussen.

Schütz, Friederike: Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Schilddrüsenkarzinomen: Eine systematische Übersicht und Metaanalyse, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	IV
1 Einleitung und Hintergrund	1
1.1 Projektbeschreibung	1
1.2 Schilddrüsenkarzinom	1
1.2.1 Anatomische und pathologische Grundlagen	1
1.2.2 Epidemiologie, Prognose und Risikofaktoren.....	3
1.2.3 Diagnostik	4
1.2.4 Therapie und Nachsorge.....	6
1.3 Positronenemissionstomographie	10
1.3.1 Theoretische Grundlagen	10
1.3.2 Radiopharmaka.....	13
1.3.3 Durchführung und Besonderheiten der PET bei Schilddrüsenkarzinomen	13
2 Zielstellung.....	15
3 Methoden	16
3.1 Einschlusskriterien für Studien (E)	16
3.1.1 Population (E1)	16
3.1.2 Prüfintervention, Vergleichsintervention und Referenzstandard (E2).....	16
3.1.3 Studientypen (E3)	16
3.1.4 Endpunkte (E4)	16
3.1.5 Sonstige Studiencharakteristika und Umgang mit fehlenden Daten	17
3.2 Literaturrecherche	18
3.3 Auswahl relevanter Literatur	18
3.4 Klassifizierung und methodische Bewertung der Studien	19
3.5 Statistische Analyse.....	22
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Literaturrecherche	24
4.2 Population	26
4.2.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik.....	26
4.2.2 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging	27

4.2.3	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	28
4.3	Prüfintervention, Vergleichsintervention und Referenzstandard	29
4.3.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik.....	29
4.3.2	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging	30
4.3.3	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	31
4.4	Studientypen	32
4.4.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	32
4.4.2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	32
4.5	Patientenrelevante Endpunkte	32
4.5.1	Diagnostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Rezidivdiagnostik	33
4.5.2	Diagnostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Restaging.....	36
4.5.3	Prognostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Restaging	38
4.5.4	Diagnostische Güte bei medullären Schilddrüsenkarzinomen.....	38
4.6	Managementänderungen	41
4.6.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom.	41
4.6.2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom.	42
4.7	Qualitätsbewertung und Übertragbarkeit	42
4.7.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik.....	42
4.7.2	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging	44
4.7.3	Medulläres Schilddrüsenkarzinom.	46
5	Diskussion	48
5.1	Patientenrelevanter Nutzen, prognostische und diagnostische Güte.....	48
5.1.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	48
5.1.2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	51
5.2	Methodische Einschränkungen	53
5.2.1	Selektionsbias	53
5.2.2	Tumorprogressionsbias	55
5.2.3	Therapie zwischen Index- und Referenztest	56
5.3	Einschränkung der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext	57
6	Zusammenfassung.....	58
7	Literaturverzeichnis	60
8	Thesen	67

9	Anlagen.....	69
---	--------------	----

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
CT	Computertomographie
DOTA-NOC	Tetraazacyclododecantetraessigsäure-Nal-Octreotid
FBP	gefilterte Rückprojektion (<i>filtered back projection</i>)
FDG	Fluordeoxyglucose
FLT	Fluorthymidin
FN	falsch-negativ
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
FP	falsch-positiv
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HYNIC-TATE	Hydrazinonikotinamid-Tyr3-Octreotad
HR	<i>hazard ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIBI	2-Methoxyisobutyl-isonitrile
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OSEM	<i>ordered subset expectation maximization</i>
PET	Positronenemissionstomographie
RN	richtig-negativ
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RP	richtig-positiv
$SE_{\bar{x}}$	Standardfehler des Mittelwertes
Se	Sensitivität

Sp	Spezifität
SPECT	Single-Photon-Emission-Computertomographie
SROC	<i>summary receiver operating characteristic</i>
SUV	<i>standardized uptake value</i>
TSH	Thyreotropin
vs.	versus

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Projektbeschreibung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde 2006 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, den aktuellen Forschungsstand zum Einsatz von Positronenemissionstomographie (PET) oder PET/CT bei 14 verschiedenen Tumor-erkrankungen zu evaluieren. Dabei sollten die Berichte zu den einzelnen Tumorarten gemeinsam mit externen Sachverständigen erstellt werden. Für zwei onkologische Entitäten, das Schilddrüsenkarzinom und Pankreaskarzinom, wurden Sachverständige der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bestellt. Die vorliegende Arbeit untersucht in diesem Zusammenhang den Einsatz von PET und PET/CT bei Schilddrüsenkarzinomen.

1.2 Schilddrüsenkarzinom

1.2.1 Anatomische und pathologische Grundlagen

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ, das aus zwei Lappen besteht, die durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Sie ist dem Kehlkopf und der Trachea ventral angelagert (Abbildung 1). Histologisch besteht die Schilddrüse aus Follikeln, die außen von Epithelzellen begrenzt werden und in deren Inneren Kolloid gespeichert wird, das aus Thyreoglobulin besteht.

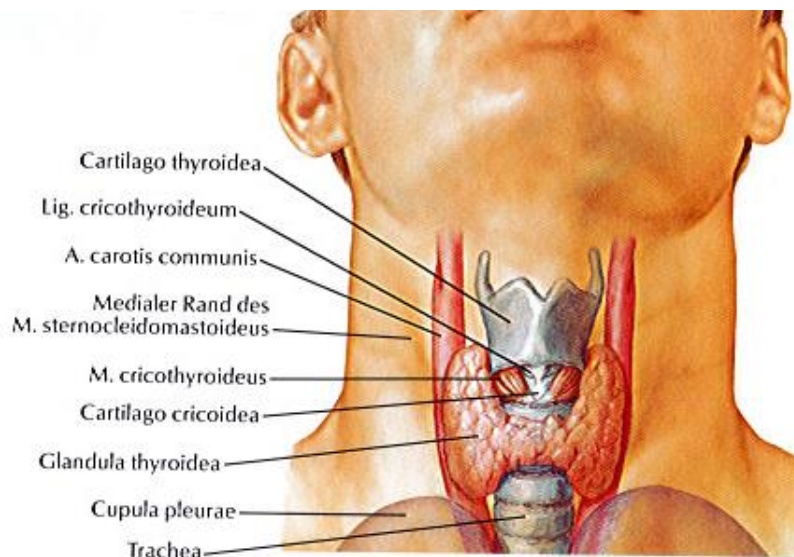


Abbildung 1: Lage der Schilddrüse (modifiziert nach Netter, 2006).

Es wird von den Epithelzellen sezerniert und dient als Gerüst für die Schilddrüsenhormonsynthese durch Iodierung. Das Vorhandensein des Natrium-Iod-Symporters zum aktiven Transport von Iod in die Schilddrüsenepithelzellen ist im menschlichen Körper einzigartig.

Deshalb bietet dieser einen selektiven Angriffspunkt für die therapeutischen und diagnostischen Verfahren mit radioaktiven Iod-Isotopen wie der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie und der Radioiodtherapie (Deutzmann, 2012).

In den Follikeln der Schilddrüse wird Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) produziert. Die Synthese und Sekretion beider Hormone unterliegen einem Regelkreis durch das im Hypophysenvorderlappen produzierte Thyreotropin (TSH) sowie das im Hypothalamus exprimierte Thyreotropin Releasing Hormone (TRH). Die Botenstoffe T3 und T4 regulieren die Anpassung der Stoffwechselaktivität an physiologische Prozesse. Dabei werden katabole und anabole Prozesse gleichermaßen angeregt, um zum einen Energie bereit zu stellen und zum anderen Energiereserven aufzufüllen. Des Weiteren haben die Schilddrüsenhormone einen Einfluss auf das Knochenwachstum und führen zu einer Sensitivierung des Herzens gegenüber Katecholaminen mit Zunahme des Herzzeitvolumens (Deutzmann, 2012; Raßler, 2015). Bei der operativen Entfernung der Schilddrüse müssen diese regulatorischen Funktionen durch Substitution von Levothyroxin aufrechterhalten werden. Neben den Hormonen T3 und T4 wird in der Schilddrüse Kalzitonin durch die C-Zellen produziert, welche den Epithelzellen außen angelagert sind. Kalzitonin bewirkt eine Senkung des Kalziumserumspiegels durch eine Hemmung der Osteoklastenaktivität und der renalen Kalzium- und Phosphatrückresorption. Dies ist im Kindesalter für die Knochenmineralisierung von Bedeutung, im Erwachsenenalter aber zu vernachlässigen, sodass bei einer chirurgischen Entfernung der Schilddrüse Kalzitonin nicht exogen zugeführt werden muss (Heitz et al., 2004). Sowohl das Hormon Kalzitonin als auch der Follikelbestandteil Thyreoglobulin sind in der Verlaufsbeurteilung von Schilddrüsentumoren etablierte Tumormarker.

Bei der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen sind folgende in der Schilddrüse vorkommende Zellen bedeutsam:

- Epithelzellen (differenziertes, gering differenziertes und undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom)
- C-Zellen (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
- Mesenchymale Zellen (Lymphome, Sarkome)

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome sind maligne epitheliale Tumoren mit follikulärer Zelldifferenzierung. Diese werden nach histopathologischen Merkmalen in papilläre und follikuläre Karzinome unterteilt. Auch tumorbiologisch unterscheiden sich beide histologischen Subtypen. So kommt es beim papillären Karzinom eher zu einer lymphogenen Metastasierung, wohingegen das follikuläre Karzinom bevorzugt hämatogen metastasiert (Heitz et al., 2004; Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012). Bevorzugte Orte der

Fernmetastasierung sind Lunge, Knochen und Hirn (Pacini et al., 2006).

Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist ein Mischbild aus einem differenzierten und undifferenzierten Karzinom und lässt sich von beiden Varianten deshalb nur unscharf abgrenzen. Bei Diagnosestellung finden sich häufig bereits Lymphknoten- sowie Fernmetastasen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

Beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom finden sich mitosereiche undifferenzierte Zellen, wobei Tumoranteile auch differenzierte Areale aufweisen können. Daher ist davon auszugehen, dass undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome teilweise aus differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entstehen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012). Die Metastasierung erfolgt frühzeitig sowohl lymphogen als auch hämatogen, wobei Fernmetastasen ubiquitär vorkommen können. Bevorzugt treten diese in Hirn, Knochen, Lunge, Leber und Haut auf (Heitz et al., 2004; Smallridge et al., 2012).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome sind histologisch sehr variabel, weshalb der immunohistochemische Nachweis von Kalzitinin beweisend für das Vorliegen dieser Art von Tumor ist. Der Metastasierungswege erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen. Häufig finden sich Fernmetastasen in Lunge, Knochen und Leber, seltener in Hirn und Haut (Wells et al., 2015).

Die sehr selten auftretenden Schilddrüsenlymphome sind meist Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe und folgen häufig auf eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

1.2.2 *Epidemiologie, Prognose und Risikofaktoren*

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten malignen endokrinen Tumoren und machen einen Anteil von 1% aller Krebserkrankungen aus (Reiners et al., 2005). Dabei erkrankten im Jahr 2012 in Deutschland pro 100 000 Einwohner 4,6 Männer und 10,7 Frauen. Seit dem Ende der 90er Jahre ist die Inzidenz der malignen Schilddrüsentumoren gestiegen und hat sich für Frauen in diesem Zeitraum fast verdoppelt. Dennoch zeigt diese Tumorentität eine vergleichsweise günstige Prognose, da für das Jahr 2012 eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 71% für Männer und 85% für Frauen ermittelt werden konnte (Robert Koch Institut, 2015). Die Prognose ist dabei im Wesentlichen von folgenden Faktoren abhängig (Reiners et al., 2005):

- Histologischer Subtyp
 - Tumorstadium bei Erstdiagnose
 - Alter des Patienten bei Erstdiagnose
-

Dabei differieren die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den histologischen Subtypen enorm. So zeigt das papilläre Schilddrüsenkarzinom eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von über 90%, wobei das anaplastische Schilddrüsenkarzinom mit einer mittleren Überlebensdauer von fünf Monaten eine drastisch schlechtere Prognose aufweist (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012; Smallridge et al., 2012). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt mittels Tumorstadien I bis IV auf Grund der lokalen Tumorausdehnung, dem lokalen Lymphknotenbefall sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird außerdem das Patientenalter mit berücksichtigt, da ein zunehmendes Alter mit einer schlechteren Prognose korreliert (Pacini et al., 2006; Wells et al., 2015). Als Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms gilt vor allem die Exposition mit ionisierender Strahlung, z.B. auf Grund einer Strahlentherapie, bei der sich die Schilddrüse im Strahlenfeld befand oder durch die Aufnahme von radioaktivem Jod nach einem Unfall mit ionisierender Strahlung. Weitere nicht sicher belegte Risikofaktoren sind ein vorhandener Jodmangel sowie benigne Schilddrüsentumoren wie Adenome (Robert-Koch-Institut, 2015).

Bei der Entstehung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms spielen zusätzlich Keimbahnmutationen des Protoonkogens *RET* eine entscheidende Rolle, die für die hereditäre Variante des medullären Schilddrüsenkarzinoms verantwortlich sind. Dies betrifft zwischen einem Viertel und einem Drittel aller medullären Schilddrüsenkarzinome. Dabei kommt es zu einer Ausbildung multipler endokriner Neoplasien (MEN Syndrome). Die Ausbildung von medullären Schilddrüsenkarzinomen beschränkt sich auf MEN Syndrome des Typ 2. Neben einem medullären Schilddrüsenkarzinom kann bei einem MEN-2A-Syndrom außerdem ein Phäochromozytom, ein Hyperparathyreoidismus, eine kutane Lichenamyloidose sowie ein Morbus Hirschsprung auftreten. Das MEN-2B-Syndrom zeichnet sich durch ein frühes aggressives Auftreten des medullären Schilddrüsenkarzinoms aus sowie durch eine typische Physiognomie der Patienten mit marfanoidem Habitus. Zusätzlich treten Schleimhautneurinome und eine Ganglionneuromatose auf. Die Vererbung der MEN-Syndrome erfolgt autosomal dominant mit einer fast 100% Penetranz (Wells et al., 2015; Reiners et al., 2005; Herold, 2013).

1.2.3 Diagnostik

Klinisch manifest wird das Schilddrüsenkarzinom häufig auf Grund eines Knotens im Bereich der Schilddrüse. Dieser wird entweder durch die Patienten selbst als tastbarer Befund am Hals wahrgenommen oder zufällig bei einem bildgebenden Verfahren (meist Ultraschall), das wegen einer anderen Indikation durchgeführt wurde, entdeckt (Pacini et al., 2006). Hiervon bilden Patienten mit bekanntem MEN-2-Syndrom eine Ausnahme, die sich ab Diagnosestellung in

regelmäßiger medizinischer Betreuung befinden und Screeninguntersuchungen zur Detektion eines medullären Schilddrüsenkarzinoms durchlaufen (Wells et al., 2015).

Bei Patienten, die sich mit einem Schilddrüsenknoten vorstellen, wird in der eingehenden Anamnese durch das gezielte Fragen nach Strahlenexposition und dem Auftreten von malignen Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese das Risiko für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms exploriert (Abbildung 2).

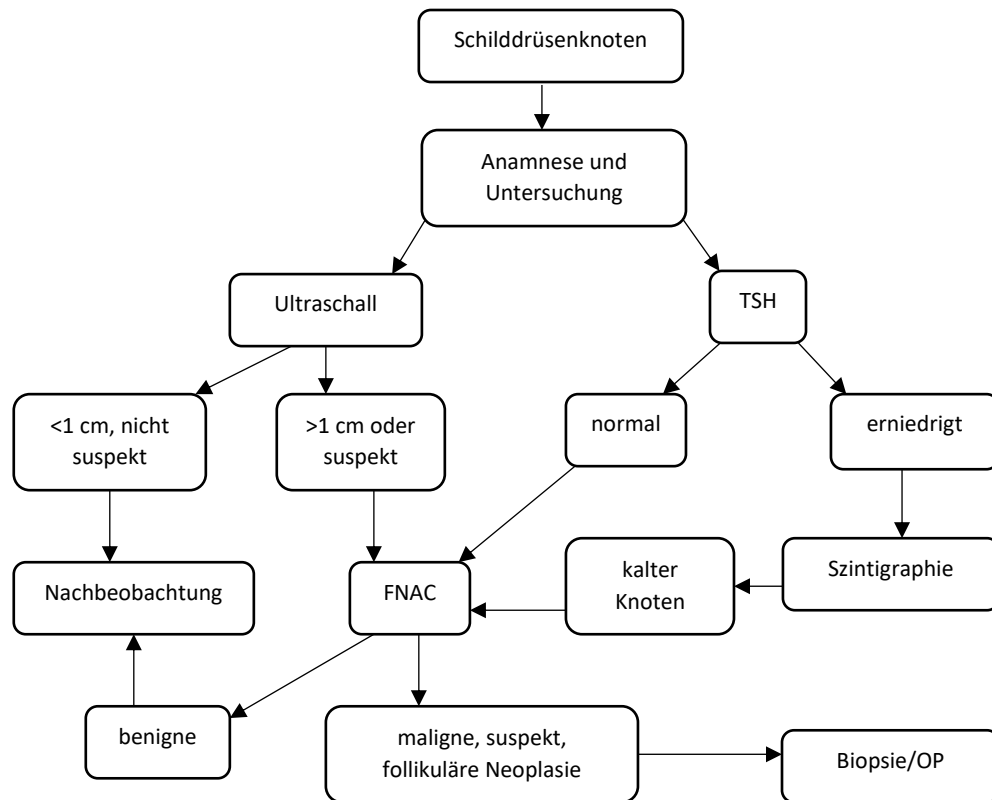


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Schilddrüsenknoten (modifiziert nach Pacini et al., 2006).

In der anschließenden körperlichen Untersuchung finden die Schilddrüse sowie die Halslymphknoten für einen ersten Hinweis auf die mögliche Ausdehnung einer malignen Erkrankung besondere Beachtung (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

Laborchemisch werden die Schilddrüsenparameter TSH sowie fT3, fT4 und Kalzitonin bestimmt. Bei einer Erniedrigung des TSH, was für eine Hyperthyreose spricht, erfolgt die Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie, die den funktionellen Status des Knotens erfassen kann. Knoten mit geringerer Speicherfähigkeit des Radiopharmakons im Vergleich zum umliegenden Gewebe („kalter Knoten“) sind malignomverdächtig. Die Bestimmung von Kalzitonin soll das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ausschließen (Pacini et al., 2006).

Alle Schilddrüsenknoten werden mittels Ultraschall evaluiert. Dabei ist nicht nur die Knotengröße entscheidend, sondern auch die bildmorphologische Darstellung. Knoten, die

größer als 1 cm sind und sich echosonographisch suspekt darstellen (z.B. echoarmer Knoten, irreguläre Begrenzung, Mikroverkalkungen, Hypervaskularisierung), sollen mittels Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) untersucht werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012). Dabei werden Zellen aus dem Schilddrüsenknoten mehrfach fächerförmig abpunktiert und zytopathologisch evaluiert (Heitz et al., 2004). Wenn nach wiederholter Feinnadelaspirationszytologie keine Aussage bezüglich dem Vorliegen von benignen oder malignen Zellen getroffen werden kann, sollte eine Biopsie (z.B. Stanzbiopsie oder Exzisionsbiopsie) erfolgen, da die definitive Diagnose das Ausmaß der nachfolgenden operativen Therapie bestimmt. Dieses Vorgehen sollte analog bei bildmorphologisch suspekten Halslymphknoten vorgenommen werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

Stellt sich in der Ultraschalluntersuchung bereits ein ausgedehnter Lokalbefund mit dem Verdacht auf ein infiltrierendes Wachstum des Tumors in umliegende Strukturen dar oder besteht klinisch der Verdacht auf Fernmetasen, so sollten weitere bildgebende Untersuchungen (CT, PET/CT oder MRT) durchgeführt werden, um das weitere Therapieprocedere zu bestimmen (Pacini et al., 2006). Bei einem medullären Schilddrüsenkarzinom erfolgt außerdem die molekulargenetische Diagnostik bezüglich eines *RET*-Protoonkogen-Defekts. Wenn dieser nachzuweisen ist, sollte vor der operativen Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms ein bildmorphologischer Ausschluss eines Phäochromozytoms erfolgen, da so lebensgefährliche Komplikation während einer Operation vermieden werden können. Außerdem erfolgt beim medullären Schilddrüsenkarzinom präoperativ die Suche nach Fernmetastasen auch in Abhängigkeit der Höhe des Kalzitoninspiegels (Wells et al., 2015).

1.2.4 Therapie und Nachsorge

Die therapeutischen Ansätze unterscheiden sich im Gegensatz zum diagnostischen Vorgehen maßgeblich in Abhängigkeit des histologischen Subtyps. Deshalb werden im Folgenden die Therapieprinzipien für jede Tumorentität einzeln besprochen.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Zunächst erfolgt die operative Entfernung des Tumors. Dabei entscheidet die Tumorgöße über die Ausdehnung der Operation. Bei klinischem oder bildmorphologischem Hinweis auf befallene Lymphknoten sollen außerdem alle Lymphknoten des betroffenen Kompartimentes entfernt werden. Besteht kein Hinweis für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder handelt es sich um kleinere Tumoren (<4 cm), so kann eine prophylaktische Lymphknotenentfernung erfolgen. Der Vorteil liegt dabei in der korrekten Einordnung des Tumorstadiums, da so sicher Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen werden und gegebenenfalls unnötige Radioiodtherapien verhindert werden können. Andererseits ergibt

sich bei prophylaktischer Lymphknotenentfernungen kein Vorteil bezüglich der Prognose (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012; Haugen et al., 2006).

In Abhängigkeit von der Tumorgröße, dem Lymphknotenbefall und dem Vorhandensein von Fernmetastasen werden die Patienten postoperativ in Risikogruppen für das Auftreten eines Rezidivs stratifiziert. Anhand dessen erfolgt die sich anschließende Radioiodtherapie und Planung der Nachsorgeuntersuchungen und -intervalle. Die Risikogruppen setzen sich laut der deutschen Leitlinie wie folgt zusammen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012):

- Sehr niedriges Risiko: unifokale Mikrokarzinoma <1 cm, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen.
- Niedriges Risiko: Tumoren <4 cm, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen.
- Hohes Risiko: Tumoren >4 cm, Lymphknoten- oder Fernmetastasen oder unvollständige Tumorsektion.

Patienten der sehr niedrigen und niedrigen Risikogruppe haben ein Rezidivrisiko von <1% innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose. Deshalb wird eine Radioiodtherapie für Patienten der sehr niedrigen Risikogruppe nicht empfohlen und auch für Patienten der niedrigen Risikogruppe kann darauf verzichtet werden (Pacini et al., 2006).

Die Radioiodtherapie ist eine systemische Applikation von ¹³¹Iod als Natriumiodid zur selektiven Bestrahlung von Iod-speicherndem Schilddrüsen- bzw. Schilddrüsenkarzinomgewebe (Dietlein et al., 2007). Dabei werden Iod-speichernde Mikrotumoren ebenso entfernt wie benignes Schilddrüsenrestgewebe um eine Rezidivdiagnostik mittels wiederholter Thyreoglobulinmessungen zu erleichtern (Pacini et al., 2006; Dietlein et al., 2007).

Nach einer Entfernung der Schilddrüse mittels Operation oder Radioiodtherapie muss eine lebenslange Substitution mit Levothyroxin erfolgen. Um bei Patienten der Hochrisikogruppe oder bei Patienten mit persistierender Tumorerkrankung ein TSH-vermittelte Tumorprogression zu vermeiden, sollte die Levothyroxindosis so hochdosiert werden, dass eine latent hyperthyreote Stoffwechsellaage entsteht. Bei Patienten der niedrigen Risikogruppe wird auf Grund der Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen sowie eines erhöhten Risikos für Osteoporose darauf verzichtet (Pacini et al., 2006).

Die Nachsorgeuntersuchungen müssen bei allen Patienten lebenslang durchgeführt werden, um mögliche Rezidive zu detektieren und beschränken sich alle 6-12 Monate nach initialer Therapie zunächst auf die Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Thyreoglobulinmessungen und Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüsenregion. Parallel erfolgt zu den Thyreoglobulinmessungen die Bestimmung von Thyreoglobulin-Antikörpern, da diese falsch-negative

Thyreoglobulinwerte vortäuschen können. Das Vorhandensein dieser Antikörper führt in den Nachsorgeuntersuchungen zu einer erweiterten Bildgebung mittels regelmäßigen Iod-Ganzkörperszintigraphien, um Iod-speichernde Fernmetastasen detektieren zu können (Pacini et al., 2006). Thyreoglobulinwerte von Patienten, bei denen keine vollständige Entfernung der Schilddrüse vorgenommen wurde, können nur über die Dynamik der Laborparameter beurteilt werden, da auch benignes Schilddrüsenrestgewebe für einen erhöhten Thyreoglobulinwert verantwortlich sein kann (Haugen et al., 2016).

Fällt in den Nachsorgeuntersuchungen ein Anstieg des Thyreoglobulinwertes auf und kann kein Tumor mittels Ultraschall nachgewiesen werden, wird ebenfalls die Iod-Ganzkörperszintigraphie eingesetzt. Erbringt auch dieses bildgebende Verfahren keinen Aufschluss über die Lokalisation des vermuteten Rezidivs, so erfolgt eine weitere Abklärung mittels MRT, CT und/oder PET (Pacini et al., 2006; Haugen et al., 2016). Die Therapie eines Rezidivs liegt, wenn möglich, in der operativen Resektion. Wenn sich eine Iodspeicherfähigkeit mittels Iod-Ganzkörperszintigraphie nachweisen lässt, so ist auch eine erneute Radioiodtherapie anzustreben. Zeigen die Läsionen keine Iodaufnahme so kann eine externe Bestrahlung erwogen werden (Pacini et al., 2006). Adjuvantien, die eine Redifferenzierung des Tumorgewebes im Sinne einer erneuten Iodspeicherfähigkeit fördern sollen, zeigten bisher keinen signifikanten Erfolg (Carneiro et al., 2015). Rezidive, die nur eine langsame Progression zeigen oder über einen langen Zeitraum sogar stabil bleiben, könnten unter TSH-Suppression auch abwartend beobachtet werden (Haugen et al., 2016).

Für Patienten, die eine strukturell progressive, symptomatische oder direkt lebensbedrohende Rezidivkrankung haben, die mit den oben genannten Verfahren nicht zu kontrollieren ist, bietet sich die Möglichkeit einer *targeted therapy* mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (Haugen et al., 2016). Seit 2014 sind die Präparate Lenatinib und Sorafenib für fortgeschrittene, metastasierte Schilddrüsenkarzinome zugelassen. Diese Substanzen sind Rezeptorenblocker des Endothelwachstumsfaktors, der die Proliferation und Angiogenese der Tumoren fördert. In den Zulassungsstudien konnte eine signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden, eine relevante Senkung der Mortalität fand sich aber bisher nicht. Außerdem zeigen sich relevante Nebenwirkungen, die in den Interventionsgruppen der Zulassungsstudien zu therapiebezogenen Todesfällen, Therapieabbrüchen und Dosisreduktionen führten (Carneiro et al., 2015).

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Die Therapie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht in der Regel in einer totalen operativen Entfernung der Schilddrüse sowie in der Lymphknotenentfernung des zentralen Kompartiments. Anschließend

erfolgt laut deutscher Leitlinien die Radioiodtherapie (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012). Da bei Erstdiagnose die Tumoren häufig bereits lymphogen metastasiert sind und Fernmetastasen bestehen, liegt das Augenmerk der Tumornachsorge in der Tumorkontrolle und/oder der Anwendung palliativer Verfahren (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom. Der initiale Therapieansatz hängt maßgeblich von der Ausdehnung des aggressiven Tumors ab. Es wird zwischen intrathyreoidalen Tumoren und extrathyreoidalen Tumoren mit oder ohne Infiltration von Trachea oder Ösophagus unterschieden. Bei intrathyreoidalen Tumoren wird die vollständige Resektion des Tumors inklusive der Lymphknoten des zentralen und lateralen Kompartiments angestrebt. Bei extrathyreoidalen Tumoren, die die zervikoviszeralen Organe noch nicht infiltriert haben, kann eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie erwogen werden, um die Tumormasse zu verringern und eine vollständige makroskopische Tumorsektion zu erreichen. Bei undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die bereits Trachea und/oder Ösophagus infiltriert haben, ist von einer Resektion abzusehen und es sollten lediglich palliative radioonkologische Therapieansätze verfolgt werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012; Smallridge et al., 2012). Grundsätzlich besteht aber bei allen Tumorausdehnungen kein Überlebensvorteil für die genannten Therapieansätze. Die Therapie erfolgt hauptsächlich zur lokalen Tumorlastsenkung, um eine frühzeitige Kompression von Trachea und/oder Ösophagus zu vermeiden (Pacini et al., 2012). Zur Beurteilung der Tumorprogression und Therapieevaluation kommt ein engmaschiger Nachsorgeplan zur Anwendung, bei dem alle ein bis drei Monate bildgebende Verfahren wie CT, MRT und Ultraschalluntersuchungen angewendet werden (Smallridge et al., 2012).

Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Alle Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom erhalten initial eine totale Thyreoidektomie sowie in der Regel eine Dissektion der Lymphknoten des zentralen Kompartiments. Eine weiterführende Resektion der Lymphknoten wird bei klinischem Verdacht auf weitere Lymphknotenmetastasen empfohlen, eine prophylaktische erweiterte Resektion in Abhängigkeit von Kalzitininwert und Tumorgröße ist aber umstritten (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012; Pacini et al., 2012; Wells et al., 2015). Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen lebenslang und beschränken sich auf Kalzitininmessungen. Bei einer persistierenden Erhöhung des Wertes oder bei ansteigender Dynamik wird eine weitere Diagnostik mittels Ultraschall, CT, MRT oder PET durchgeführt. Dabei wird ein Schwellenwert von 150 pg/ml festgelegt, ab dem eine Fernmetastasensuche begonnen wird (Pacini et al., 2012; Wells et al., 2015). Als Therapieoptionen eines Rezidivs stehen eine

operative Entfernung der Läsionen, deren externe Bestrahlung oder bei stabiler Erkrankung mit niedrigen Kalzitoninverdopplungszeiten ein abwartendes Procedere zur Verfügung. Außerdem kommen bei systemischen Erkrankungen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms *targeted therapies* zur Anwendung. Die Tyrosinkinaseinhibitoren Vandetanib und Carbozantinib konnten in den Zulassungsstudien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielen. Allerdings ließen sich bisher die Mortalitätsraten nicht verbessern und es konnten bereits Resistenzbildungen des Tumors gegen die Therapie nachgewiesen werden (Wells et al., 2015).

Lymphome. Die Behandlung von primären Lymphomen der Schilddrüse erfolgt in der Regel mit einer kombinierten Radiochemotherapie in Abhängigkeit des histologischen und molekulargenetischen Subtyps (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012).

1.3 Positronenemissionstomographie

1.3.1 Theoretische Grundlagen

Die Positronenemissionstomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das auf Grund der Darstellung von Stoffwechselprozessen zur funktionellen Bildgebung gezählt wird. Durch die Erfassung und die Möglichkeit der Quantifizierung einer Radioaktivitätsverteilung im Gewebe lassen sich metabolische Vorgänge visuell abbilden. Im Gegensatz dazu zählen auf Röntgenstrahlen basierende Verfahren, wie zum Beispiel die Computertomographie, zur morphologischen Bildgebung, da lediglich die Absorption und Streuung von Röntgenstrahlung auf Grund unterschiedlicher Gewebedichten zur Bildinformation beitragen (Krause et al., 2007).

Physikalische Grundlage der PET ist der β^+ -Zerfall eines radioaktiv markierten Biomoleküls, dem Radiopharmakon, welches dem Patienten vor der Untersuchung intravenös appliziert wird (Abbildung 3). Beim β^+ -Zerfall des radioaktiven Kerns wird unter Emission eines Positrons und eines Elektron-Neutrinos ein Proton des Nuklids in ein Neutron umgewandelt (Gleichung 1).



Das Positron trifft je nach verwendetem Isotop nach wenigen Millimetern im Gewebe auf ein Elektron. Es kommt zur Annihilation beider Teilchen, die zu einer charakteristischen Vernichtungsstrahlung führt. Unter Erhalt des Drehimpulses zerfällt das entstandene Positron-Elektron-Paar mit antiparallelem Spin in zwei γ -Quanten, die sich mit einer Energie von 511 keV in einem Winkel von annähernd 180° entfernen (Burger und Pfeiffer, 2007; Schatz et al., 2010;

Bartenstein et al., 2011). Diese charakteristischen γ -Quanten werden durch den Detektorring des Positronenemissionstomographen registriert. Der gesamte Scanner umfasst meist 24 nebeneinanderliegende Ringe, die aus jeweils 384 Detektorelementen bestehen (Eschner und Stegger, 2013).

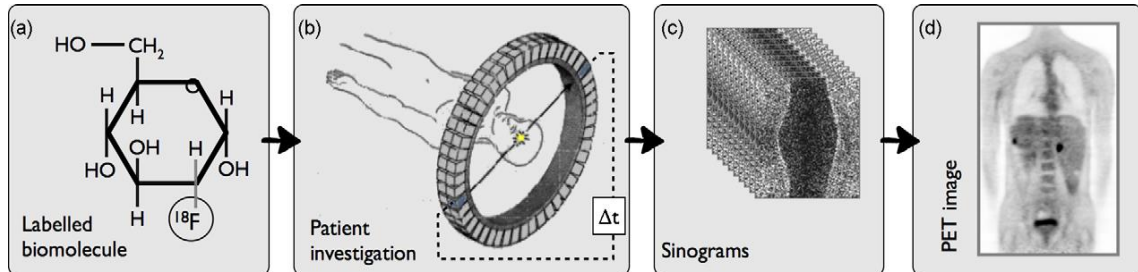


Abbildung 3: PET Prinzip am Beispiel von ^{18}F -FDG (Lonsdale und Beyer, 2010): (a) ^{18}F -FDG (b) nach Tracergabe werden Koinzidenzen durch Detektor registriert (c) Messdatenspeicherung mittels Sinogramm (d) nach Rekonstruktionsalgorithmus errechnete PET-Bilder.

Die Detektoren sind aus Szintillationskristallen aufgebaut, die durch photonische Wechselwirkungen Lichtblitze induzieren. Diese werden nach Umwandlung in ein elektrisches Signal durch einen Photomultiplier verstärkt. Da sich beide Photonen diametral voneinander entfernen, liegt der Ort der Vernichtung von Elektron und Positron auf einer theoretisch gedachten Koinzidenzlinie (*line of response*). In Abhängigkeit von Abstand und Winkel der Koinzidenzlinien vom Mittelpunkt des Gesichtsfeldes (*field of interest*) werden diese als Messdaten in Form eines Sinogramms gespeichert. Die abschließende Bildrekonstruktion erfolgt durch komplexe mathematische Verfahren wie der gefilterten Rückprojektion oder iterativer Rekonstruktionen (Burger und Pfeiffer, 2007).

Der messtechnische Anspruch einer Koregistrierung zweier Photonen, die mit der gleichen Energie zeitgleich von gegenüberliegenden Elementen erfasst werden, wird durch die ringförmige Anordnung der Detektoren gewährleistet. Neben dieser Signaldetektion, der wahren Koinzidenz, können weitere Koinzidenzen registriert werden. Zum einen kann es sich dabei um Photonen handeln, die durch eine Wechselwirkung mit umliegendem Gewebe gestreut werden und damit von ihrer wahren Koinzidenzlinie abweichen (*scattered fraction*). Zum anderen können zufällige Koinzidenzen auftreten, bei denen zeitgleich registrierte Elektronen aus zwei verschiedenen Zerfällen kommen und somit keine gemeinsame Koinzidenzlinie besitzen. Beide Effekte führen zu einer Bildunschärfe. Da die Photonen bei einer Streuung Energie verlieren, sollte der Detektor nur Photonen mit einer Energie um 511 keV registrieren und um die Registrierung zufälliger Koinzidenzen zu vermeiden, das zeitlich parallele Auftreffen von zwei Photonen um 6 ns definieren (Degenhardt und Thon, 2007; Standke 2002). Beide Eigenschaften sind maßgeblich vom Szintillationsmaterial abhängig. Die aktuell verwendeten Detektormaterialien bestehen meist aus Gadolinium-Oxyorthosilikat (GSO) oder

Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO).

Einen wesentlichen Einfluss auf die Anzahl der falschen Koinzidenzen hat der Bildaquisitionsmodus, der als 2D oder 3D Verfahren angewandt wird. Bei einer 2D Aufnahme befinden sich zwischen den Detektorringen Wolframsepten, die alle Photonen, die nicht aus der transversalen Richtung auf den Detektor treffen, abschirmen. Dadurch geht viel Bildinformation verloren, da nur aus einer Ebene Photonen registriert werden. Die Anzahl der falschen Koinzidenzen lässt sich dadurch aber erheblich reduzieren. Im 3D Modus befinden sich keine Septen zwischen den Detektorringen und es können aus verschiedenen Ebenen Photonen auf den Detektor treffen. Wenn ein Gerät über beide Aufnahmemodi verfügt, sich die Wolframsepten zwischen den Detektorringen also entfernen lassen, muss abgewogen werden, für welche Indikation, welcher Aufnahmemodus der beste im Sinne der Bildqualität ist (Stearns and Tokman, 2007).

Unabhängig vom Aufnahmemodus müssen alle Bilder schwächungskorrigiert werden. Diese Korrektur ist durch die ungleichmäßige Streuung im Gewebe, die im Körperinneren zu einer, im Vergleich zur Körperoberfläche, reduzierten radioaktiven Verteilung führt, bedingt (Burger and Townsend, 2007). Bei integrierten PET/CT Geräten (Abbildung 4) wird sie mithilfe der Bilder der Computertomographie durchgeführt. Ein anderes Verfahren zur Schwächungs-korrektur, ist die Korrektur mittels Positronenstrahlern. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt in der deutlich längeren Scandauer im Vergleich zum CT (Standke, 2002). Außerdem liegt der Fortschritt der kombinierten PET/CT Geräte nicht nur in der Verfügbarkeit eines schnellen Schwächungskorrekturverfahrens, sondern vor allem in der räumlichen Lokalisierbarkeit der Aktivitätsverteilung.



Abbildung 4: Schematische Darstellung eines PET/CT Gerätes und Abbildung eines Biograph PET/CT Scanners von Siemens (Lonsdale und Beyer, 2010).

Während die Anreicherung des radioaktiven Biomoleküls in alleinstehenden PET-Geräten meist nur eine planare Bildinformation ohne genaue Beziehung zum umliegenden Gewebe enthält, ist der Vorteil der integrierten PET/CT Scanner, dass nun ein dreidimensionaler Bezug der Traceranreicherung im Patienten möglich ist. Vor der Einführung der kombinierten Geräte war

eine Fusion beider Bildinformationen retrospektiv zwar möglich, dennoch handelte es sich dabei um zwei verschiedene Untersuchungen, die eine Umlagerung des Patienten nötig machten und gegebenenfalls bei Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten eine Befundänderung mit sich brachte (Townsend, 2008).

1.3.2 Radiopharmaka

Um die Radioaktivitätsverteilung im Körper durch Positronenemissionstomographie zu erfassen, wird ein radioaktiv-markiertes Biomolekül (Tracer) meist intravenös appliziert, das sich anschließend relativ spezifisch im Bereich der Zielstruktur anreichert. In der Onkologie wird dabei häufig ein chemisch modifiziertes Glucosemolekül verwendet. Die pathophysiologische Grundlage dafür ist ein gesteigerter Glucosemetabolismus und eine gesteigerte Expression von Glykolyseenzymen sowie Glucosetransportern in malignen Zellen (Salvatori et al., 2015). In dem Glucosemolekül wird eine Hydroxylgruppe durch den Positronenstrahler ^{18}F ersetzt, sodass Fluorodeoxyglucose (FDG) entsteht (Degenhardt und Thon, 2007). ^{18}F eignet sich als Tracer nicht nur im besonderen Maße, weil es ein Positronenstrahler ist, sondern auch eine ausreichend lange Halbwertszeit besitzt (ca. zwei Stunden), um zum Ort der Untersuchung transportiert zu werden (Burger und Pfeiffer, 2007). Darüberhinaus zeichnet sich das Fluoratom durch analoge chemische Eigenschaften zur substituierten Hydroxylgruppe aus und bildet eine äußerst stabile kovalente Bindung mit Kohlenstoff. So werden die biochemischen Eigenschaften des Glucosemoleküls nicht maßgeblich beeinträchtigt und es kann von den Zellen unbeeinträchtigt aufgenommen werden (Vallabhajosula et al., 2011).

Ein großer Vorteil der Positronenemissionstomographie ist, dass sich im Gegensatz zu anderen nuklearmedizinischen Verfahren die Aktivität eines Punktes quantifizieren und damit unter bestimmten Voraussetzungen vergleichen lässt. Dies gelingt über die Messung des *standardized uptake value* (SUV). Es ist definiert als gemessene Aktivität in einer Läsion in Abhängigkeit von applizierter Tracermenge und Patientengewicht (Müller-Schauenburg, 2003; Lonsdale und Beyer, 2010).

1.3.3 Durchführung und Besonderheiten der PET bei Schilddrüsenkarzinomen

Bei der PET mit FDG müssen Patienten vor der Untersuchung mindestens vier Stunden fasten, um eine reduzierte Traceraufnahme im Zielgewebe bei Hyperglykämie zu vermeiden. Außerdem soll die Traceraufnahme im normalen Gewebe wie dem braunen Fettgewebe verringert werden, wozu gelegentlich eine Prämedikation mit Benzodiazepinen zur Beruhigung der Patienten nötig ist. Nach der Tracerapplikation erfolgt die Patientenlagerung. Je nach Indikation ist besonders die Lagerung der Arme zur Vermeidung von Strahlenaufhärtingsartefakten zu beachten. Der PET-Scan darf, um eine vollständige Verteilung und Aufnahme des Radiopharmakons zu

gewährleisten, erst 45 min nach Verabreichung erfolgen (Krause et al., 2007). Zu Untersuchungsbeginn wird bei integrierten PET/CT Scannern mittels CT ein Topogramm zur Festlegung des Untersuchungsareals aufgenommen. Anschließend erfolgt das Spiral-CT zur Schwächungskorrektur und gegebenenfalls für diagnostische Fragestellungen. Zuletzt wird der eigentliche Emissionsscan im Positronenemissionstomographen durchgeführt (Beyer, 2004). Grundsätzlich beläuft sich die Untersuchungsdauer je nach verwendetem Schwächungskorrekturverfahren auf 25 bis 45 min.

Die Bildinterpretation erfolgt zumeist visuell und/oder quantitativ. Dabei können bei onkologischen Fragestellungen folgende Punkte zu einer fehlerhaften Interpretation führen (Krause et al., 2007):

- Falsch-positive Befunde:
 - Physiologische Traceraufnahme
 - Entzündungen
 - Benigne Neoplasien
 - Hyperplasien/Dysplasien
 - Ischämie
 - Artefakte
- Falsch-negative Befunde:
 - Kleine Tumoren
 - Unzureichende FDG-Avidität
 - Hohe Blutzuckerspiegel
 - Malignome im Bereich hoher physiologischer Traceraufnahme (braunes Fettgewebe, Niere, Harn, Gehirn)

Radiopharmaka, die in der Positronenemissionstomographie beim Schilddrüsenkarzinom zum Einsatz kommen, sind neben FDG ^{18}F -FLT, ^{18}F -DOPA sowie ^{68}Ga -DOTATATE bzw. ^{68}Ga -DOTATOC. Letztere werden bei medullären Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt, da sie wie andere neuroendokrine Tumoren sowohl Dopamin (DOPA) verstoffwechseln, als auch eine hohe Expressionsrate von Somatinstatinrezeptoren aufweisen, an die DOTATATE und DOTATOC selektiv binden. ^{18}F -Fluorthymidin (FLT) gilt als Marker für eine gesteigerte Proliferation und wird gelegentlich in der Diagnostik differenzierter Schilddrüsentumoren eingesetzt (Groves et al., 2007). Weitaus häufiger findet für Untersuchungen von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aber FDG Anwendung. Dabei wird angenommen, dass vor allem aggressive und geringdifferenzierte Tumoren FDG anreichern. Eine Diskrepanz zwischen FDG-Anreicherung und Verlust der Iodspeicherfähigkeit wird als „flip-flop“-Phänomen bezeichnet

und gilt als Zeichen für eine Dedifferenzierung des Tumors.

Bisher bewerten die Fachgesellschaften den Einsatz der PET bei Schilddrüsenkarzinomen unterschiedlich. Dabei ist nur der Einsatz bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, steigendem Thyreoglobulinlevel und negativer Iod-Ganzkörper-szintigraphie in der Rezidivdiagnostik eindeutig empfohlen. Weitere Indikationen wie der Einsatz der PET bei Patienten mit radioiodrefraktärer Erkrankung, die Evaluation eines Therapieansprechens bei der systemischen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und die Durchführung als initiales Staging und Routineuntersuchung bei Patienten mit aggressiven histologischen Subtypen sind umstritten. Ob sich ein bestimmter Thyreoglobulinwert als Schwellenwert für die Indikationsstellung einer PET-Untersuchung eignet, wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Auch der zusätzliche Nutzen einer Durchführung unter TSH Stimulation, die gegebenenfalls zu einer Steigerung der Expression von Glucosetransportproteinen und damit zu einer vermehrten Traceraufnahme führen kann, bleibt unklar (Salvatori et al., 2015).

2 Zielstellung

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche sollen Studien identifiziert werden, die den Einsatz von PET sowie PET/ CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen untersuchen. In der anschließenden methodischen Bewertung der Studien und der Zusammenfassung der Studienergebnisse in einer Metaanalyse soll beurteilt werden, inwieweit PET und PET/CT zum patientenrelevanten Nutzen beitragen. Patientenrelevanter Nutzen meint dabei den Einfluss des Testergebnisses (in diesem Fall der PET) auf ein weiteres diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen, das wiederum patientenrelevante Endpunkte beeinflusst.

Da die Untersuchung zum Teilgebiet des Schilddrüsenkarzinoms einem Projekt des IQWiG angegliedert war, das 14 Karzinomtypen umfasste, ist die methodische Vorgehensweise wesentlich durch die Vorgaben des IQWiG geprägt und für alle Tumorentitäten gleich. Ein entsprechender Berichtsplan wurde am 12.07.2010 veröffentlicht (IQWiG, 2010). Für diese Arbeit werden die Vorgaben des IQWiG teilweise modifiziert. An entsprechender Stelle wird darauf hingewiesen und die Modifikation begründet.

3 Methoden

3.1 Einschlusskriterien für Studien (E)

3.1.1 Population (E1)

Eingeschlossen wurden Studien, die Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen untersuchten. Dabei sollte sich auf die klinischen Situationen des Stagings, Restagings und der Rezidivdiagnostik beschränkt werden. Der Einsatz von PET bzw. PET/CT im Bereich der Primärdiagnostik war nicht Bestandteil der Untersuchung. Auch im Bereich des rezidivierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgte eine Einschränkung. So sollten nur Patienten betrachtet werden, deren Tumoren nicht Iod-speichernd waren. Hinsichtlich des histologischen Subtyps bestand keine Einschränkung.

3.1.2 Prüflintervention, Vergleichsintervention und Referenzstandard (E2)

Studien, die Patienten mit PET und/oder PET/CT untersuchten, wurden berücksichtigt. Als Vergleichsintervention war jedes weitere bildgebende Verfahren zulässig. Auch Studien, die das Patientenkollektiv ausschließlich mit PET oder PET/CT untersuchten ohne vergleichend ein weiteres diagnostisches Verfahren anzuwenden, wurden ebenfalls eingeschlossen.

In Studien der diagnostischen und prognostischen Güte musste das Ergebnis der Prüf- und Vergleichsintervention (Indextests) mittels eines Referenztests bewertet werden. Als Referenztest galten hierbei der histopathologische Befund und/oder eine klinische Nachbeobachtung. Bei der klinischen Nachbeobachtung sollte ein ausreichend lang gewählter Zeitraum genannt sein, der mindestens sechs Monate bis maximal ein Jahr betragen sollte.

3.1.3 Studientypen (E3)

Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens sollten prospektive kontrollierte Studien mit zeitlich parallelen Studiengruppen herangezogen werden, bestenfalls randomisierte kontrollierte Studien, da hier Strukturunterschiede zwischen den Studiengruppen, die einen möglichen Einfluss auf das Studienergebnis haben, am geringsten sind (Schumacher und Schulgen, 2008).

Studien der diagnostischen und prognostischen Güte mussten ebenfalls prospektiv geplant sein. Fanden sich keine Angaben zum Design bezüglich einer prospektiven oder retrospektiven Durchführung, wurden die Studien dennoch eingeschlossen.

3.1.4 Endpunkte (E4)

Um den patientenrelevanten Nutzen beurteilen zu können, galten folgende Endpunkte als relevant:

- Mortalität

- Krankheitsfreies Überleben
- Morbidität
- Funktionalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch in Studien der prognostischen Güte sollten Ergebnisse zu oben genannten Endpunkten berichtet werden. Die Änderung des Patientenmanagements ohne Bezug zu einem der erwähnten Endpunkte wurde nur ergänzend betrachtet.

Studien der diagnostischen Güte sollten patientenbasierte Angaben zu Sensitivität/Spezifität oder zu positiven/negativen Likelihood Quotienten enthalten. Außerdem mussten sich mit den angegebenen Informationen Vierfeldertafeln erstellen lassen, die eine patientenbasierte Auswertung ermöglichten.

Aussagen zur diagnostischen und prognostischen Güte sollten laut Berichtsplan des IQWiG anhand bereits publizierter systematischer Übersichtsarbeiten (Evidenzsynthesen) getroffen werden. Eine ergänzende Literaturrecherche sollte lediglich Studien identifizieren, die auf Grund des Recherchezeitraumes noch nicht für vorhandene Evidenzsynthesen berücksichtigt werden konnten.

Die diagnostische und prognostische Güte der PET ausschließlich anhand von Primärstudien zu beurteilen, erfolgte nur für die vorliegende Arbeit.

3.1.5 Sonstige Studiencharakteristika und Umgang mit fehlenden Daten

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, deren Patientenkollektiv größer als zehn Patienten war. Dies galt auch für Teilpopulationen von Studien, die nicht nur Patienten mit den für diese Arbeit bestehenden Einschlusskriterien (z.B. Patienten mit anderen Tumoren als einem Schilddrüsenkarzinom) untersuchten.

Studien, die in chinesischer Sprache verfasst waren, konnten für diese Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Falls die genannten Einschlusskriterien nicht voll erfüllt wurden, konnten Studien dennoch eingeschlossen werden, wenn fehlende Werte nicht mehr als 20 Prozentpunkte der betrachteten Gesamtmenge überstiegen. Diese Vorgehensweise unterscheidet sich vom Umgang mit fehlenden Daten, wie sie das IQWiG laut Berichtsplan praktiziert. Von den Vorgaben wurde abgewichen, um eine einheitliche Regelung für verschiedene Szenarien zu treffen. Außerdem muss bei einem Fehlen von >20% der Werte von einer ernsthaften Einschränkung der Validität der Studienergebnisse ausgegangen werden (Schulz und Grimes, 2002). Für die vorliegende Arbeit konnten Studien also trotz fehlender Werte eingeschlossen werden, wenn:

- 80% der untersuchten Patienten ein Schilddrüsenkarzinom aufwiesen.
- 80% der Patienten in der Studie mit PET und dem Referenztest untersucht wurden (bei Studien der diagnostischen und prognostischen Güte).
- 80% der eingeschlossenen Patienten auch tatsächlich ausgewertet wurden.
- Die Häufigkeit fehlender Werte zwischen zwei parallelen Gruppen sich nicht um mehr als 20 Prozent unterscheidet.

3.2 *Literaturrecherche*

Im Februar 2010 erfolgte eine systematische Suche nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die ausführliche Suchstrategie ist in den Anlagen aufgeführt. Zur Identifizierung weiterer relevanter Studien erfolgte zusätzlich eine Suche in Kongressbänden sowie öffentlich zugänglichen Studienregistern im Oktober 2011. Die Suchstrategie beschränkte sich hierbei auf die Schlagworte „Thyroid“ und „PET“. Die durchsuchten Kongressbände und Studienregister waren:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Association of Nuclear Medicine (EANM)
- European Cancer Organisation (ECCO)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
- U.S. National Institute of Health
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- UK Clinical Research Network Study Portfolio.

Eine Ergänzungsrecherche in den oben genannten Datenbanken erfolgte im Dezember 2013. Die Kongressbände und Studienregister wurden im September 2014 erneut durchsucht.

3.3 *Auswahl relevanter Literatur*

Zunächst wurden alle durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien anhand ihrer Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer gesichtet und potentiell relevante Studien identifiziert. Im Falle einer diskrepanten Entscheidung bezüglich eines Ein- oder Ausschlusses einer Studie wurde ein Konsens zwischen beiden Reviewern getroffen. Anschließend erfolgte die Durchsicht der Volltexte, bei der analog zum oben beschriebenen Verfahren vorgegangen wurde.

3.4 Klassifizierung und methodische Bewertung der Studien

Es erfolgte eine Zuordnung der Studien zu den vom G-BA veröffentlichten Evidenzstufen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008). Dabei handelt es sich um ein Klassifikationssystem, das in Anlehnung an die Hierarchie der Evidenz der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Studien, die diagnostische Verfahren prüfen, nach ihrer methodischen Qualität sowie nach ihrem Einfluss auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen ordnet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Evidenzstufen des gemeinsamen Bundesausschuss zu diagnostischen Methoden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008).

Evidenzstufe	Beschreibung
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
Ib	Randomisierte kontrollierte Studien
Ic	Andere Interventionsstudien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe IIb
IIb	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Die methodische Bewertung der Studien erfolgte nach den Evidenzstufen getrennt. Studien des patientenrelevanten Nutzens der Evidenzstufe I sollten bezüglich ihres Verzerrungspotentials nach Aspekten auf Studienebene und auf Endpunktebene bewertet werden. Jeder einzelne patientenrelevante Endpunkt sollte dabei gesondert betrachtet und folgende Aspekte dabei berücksichtigt werden:

- auf Studienebene:
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
 - Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
 - Verblindung der Patienten sowie der Untersucher
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- auf Endpunktebene:
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention-to-treat Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Abschließend sollte das Verzerrungspotential der Studien mit „hoch“ oder „niedrig“ bewertet werden. Eine Bewertung mit „hoch“ meint, dass davon auszugehen ist, dass die Studienergebnisse auf Grund der bewerteten Teilaspekte relevant verzerrt sind. Insofern könnte sich bei Korrektur der verzerrenden Aspekte die Studienaussage ändern.

Zur Evaluation eines möglichen Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien der Evidenzstufe II erfolgte die Bewertung an Hand eines Extraktionsbogens, in den ein Fragenkatalog in Anlehnung an die QUADAS-Kriterien integriert war (Whiting et al., 2003). Dabei kamen für die diagnostische und die prognostische Güte zwei verschiedene Bewertungsbögen zum Einsatz, um mögliche Störgrößen bei Studien der prognostischen Güte zu berücksichtigen. Folgende methodische Aspekte wurden im Fragenkatalog für Studien der diagnostischen Güte bewertet:

- Akzeptabler Referenztest (F1)
- Adäquate Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest (F2)
- Adäquate Berücksichtigung einer Interdependenz zweier Indextests (F3)
- Partieller Einsatz der Referenzdiagnostik (F4)
- Einsatz der Referenzdiagnostik in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests (F5)
- Einsatz des Indextests als Teil der Referenzdiagnostik (F6)
- Verblindung der Untersucher des Index- sowie des Referenztests (F7)
- Adäquate Berücksichtigung fehlender Werte (F8)
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung (F9)
- Inkonsistente Angaben oder Therapie zwischen Index- und Referenztest (F10)

Um den Entscheidungsprozess transparenter und möglichst einheitlich zu gestalten, wurden für alle PET-Projekte durch das IQWiG Empfehlungen für eine Gewichtung der einzelnen Items herausgegeben. Wurde mindestens ein Item mit negativ oder mindestens zwei Items mit unklar bewertet, so sollte das Verzerrungspotential der Studie mit „hoch“ eingeschätzt werden. Ausgenommen hiervon war Item 5, das sich auf einen einheitlich durchgeführten Referenztest bezog. Da bei bildmorphologisch negativen Patienten eine histologische Untersuchung als Referenzdiagnostik praktisch nicht durchführbar ist, wurde eine negative Bewertung dieses Items nicht berücksichtigt. Auch das Item 7 zur Verblindung der Untersucher konnte mit unklar

bewertet werden, ohne dass es einen maßgeblichen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotentials hatte, da in keiner Studie alle an der Untersuchung beteiligten Personen explizit benannt wurden. Außerdem wurde ein lückenhaft dokumentierter Patientenfluss bei Einschluss in die Studie (Item 8) toleriert. Für die vorliegende Arbeit reichten diese Einschränkungen allerdings nicht aus, da eine fehlende Dokumentation von Studiencharakteristika in den Publikationen gegenüber dem expliziten Berichten von fehlenden Werten mit diesem Bewertungssystem belohnt wird. Darum wurden in der vorliegenden Arbeit methodische Einschränkungen der einzelnen Items nur berücksichtigt, wenn es eindeutig mehr als 10% der Gesamtpopulation betraf. Diese Regel wurde durch das IQWiG nur für Item 8 eindeutig benannt, für die vorliegende Arbeit aber auf alle Items ausgeweitet. Um zu verdeutlichen, welche Items für die Bewertung des Verzerrungspotentials der einzelnen Studien von ausschlaggebender Bedeutung waren, sind diese in den Tabellen ab Seite 43 hervorgehoben.

Der Fragebogen für Studien der prognostischen Güte enthielt folgende Kriterien zur methodischen Bewertung:

- Adäquate Beschreibung der Einschlusskriterien (F1)
 - Vergleichbarkeit des Krankheitsstadiums innerhalb der Studienpopulation (F2)
 - Repräsentative Studienpopulation (F3)
 - Adäquate Dauer der Nachbeobachtung (F4)
 - Dokumentation des Patientenflusses (F5)
 - Einfluss fehlender Werte in Bezug auf die Nachbeobachtung (F6)
 - Definition der prognostischen Faktoren (F7)
 - Adäquate Messung der prognostischen Faktoren (F8)
 - Einfluss fehlender Werte in Bezug auf prognostische Faktoren (F9)
 - Verblindung der Teilnehmer bezüglich der prognostischen Faktoren (F10)
 - Definition der Endpunkte (F11)
 - Adäquate Messung der Endpunkte (F12)
 - Verblindung der Untersucher bezüglich prognostischer Faktoren (F13)
 - Adäquate Berücksichtigung von Störgrößen (F14)
 - Standardisierte/randomisierte Behandlung während der Nachbeobachtung (F15)
 - Ergebnisunabhängige Berichterstattung (F16)
 - Sonstige Aspekte mit Einfluss auf Verzerrungspotential (F17)
-

Auf Grundlage des Fragenkatalogs wurde abschließend das Verzerrungspotential einer jeden Studie mit „hoch“ oder „niedrig“ eingeschätzt.

Studien der Evidenzstufen III und IV waren nicht vereinbar mit anderen Einschlusskriterien, sodass diese für die vorliegende Arbeit keine Relevanz hatten.

Alle eingeschlossenen Studien wurden außerdem bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext bewertet. Dabei gingen folgende Aspekte in die Bewertung ein:

- Repräsentativität des Patientenspektrums (F1)
- Übertragbarkeit des Index- und Referenztests (F2)
- Übertragbarkeit des Entscheidungsprozesses bei der Testinterpretation (F3)
- Übertragbarkeit der verwendeten Technik (F4)
- Übertragbarkeit der Untersucherqualifikation (F5)
- Übertragbarkeit der Gerätequalität (F6)

3.5 Statistische Analyse

Für die Metaanalyse zur Berechnung der gepoolten Sensitivitäten und Spezifitäten der eingeschlossenen Primärstudien wurde eine bivariate Analyse mittels eines generalisierten linearen *random effects* Modells durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels SAS (SAS Institute, 2012) unter Anwendung der GLIMMIX Prozedur. Da *random effects* Modelle nicht von dem gleichen zu schätzenden wahren diagnostischen Wert in jeder Population der eingeschlossenen Studien ausgehen, sondern eine zufällig normalverteilte Variation dieses Wertes über alle eingeschlossenen Studienpopulationen zulassen, wurde einem *random effects* Modell gegenüber einem *fixed effects* Modell der Vorzug gegeben (Reitsma et al., 2005). Da die lineare bivariate Analyse mittels GLIMMIX Prozedur außerdem vergleichbare Ergebnisse wie der nicht-lineare Ansatz einer Analyse mit HSROC NLMIXED erzielt und damit äquivalent genutzt werden kann, wurde diese Prozedur verwendet (Menke, 2010).

Die Darstellung der mit PROC GLIMMIX berechneten Effektschätzer mit den bivariaten Konfidenzintervallen der Primärstudien erfolgte mit dem Review Manager (The Cochrane Collaboration, 2014). Die Präsentation der Daten der bivariaten Metaanalyse erfolgte an Hand von SROC-Kurven, um den individuellen Zusammenhang zwischen Sensitivitäten und Spezifitäten sowohl für jede einzelne Studie als auch für das gepoolte Ergebnis graphisch darzustellen (Lee et al., 2015).

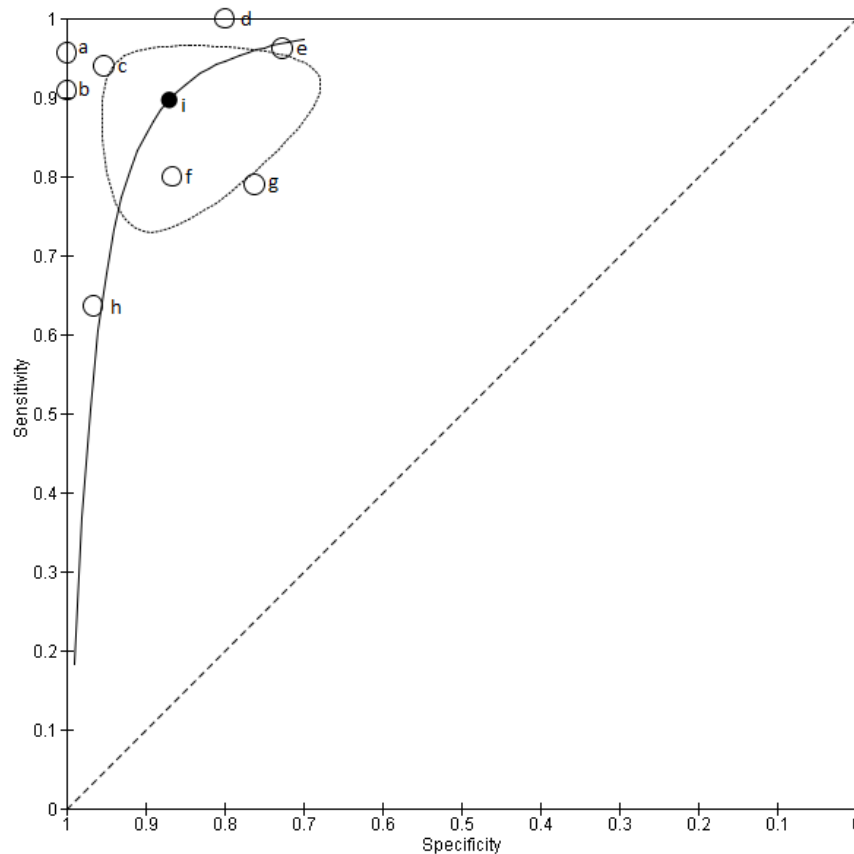


Abbildung 5: Beispielgraphik für SROC Kurve: a-h Werte für Sensitivität und Spezifität aus einzelnen Studien, i gepoolte Sensitivität und Spezifität, durchgezogene Linie: summarische ROC Kurve, begrenzte Fläche um i: Konfidenzintervall, gestrichelte Linie: ROC Kurve eines uninformativen Testverfahrens.

Abbildung 5 zeigt ein entsprechendes Resultat einer bivariaten random-effect-Metaanalyse mit der SAS-Prozedur PROC GLIMMIX. Die Kreise stellen dabei die in den einzelnen Primärstudien a-h publizierten Paare von Sensitivität und Spezifität dar. Die durchgezogene Linie schätzt die summarische ROC Kurve aus den Einzelstudien, also die diagnostische Güte des interessierenden diagnostischen Verfahrens im Vergleich zur gestrichelten Linie, die ein Verfahren ohne diagnostische Aussagekraft beschreibt. Bei einer Sensitivität von 80% würde der Anteil der falsch negativ Diagnostizierten mit 20% gleich dem Anteil von 80% falschpositiv Diagnostizierter sein, was einer Spezifität von 20% entspricht. D.h. Sensitivität wäre gleich 1-Spezifität.

Der schwarze Punkt gibt den unter PROC GLIMMIX generierten bivariaten gepoolten Schätzer für Sensitivität und Spezifität an, die begrenzte Fläche um den schwarzen Punkt die bivariate 95% Konfidenzregion des gepoolten Schätzers. Der Plot wurde mit Review Manager erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergab aus den durchsuchten Datenbanken 3133 potentiell relevante Titel und Abstracts sowie aus den durchsuchten Kongressbänden und Studienregistern 373 potentiell relevante Publikationen. Nach dem Titel- und Abstractscreening verblieben noch 373 Volltexte. Davon mussten weitere 344 ausgeschlossen werden, da sie gegen folgende Einschlusskriterien (E) verstießen (Abbildung 6):

- Patientenpopulation bezüglich Größe und Charakteristika (E1)
- Prüf- und Vergleichsintervention (E2)
- Studientypen (E3)
- Endpunkte (E4)

Des Weiteren mussten Studien ausgeschlossen werden, weil es sich um Mehrfachpublikationen ohne relevanten Zusatznutzen handelte (E5) oder keine Volltexte verfügbar waren (E6). Eine detaillierte Beschreibung der Einschlusskriterien findet sich im Methodenteil ab Seite 16.

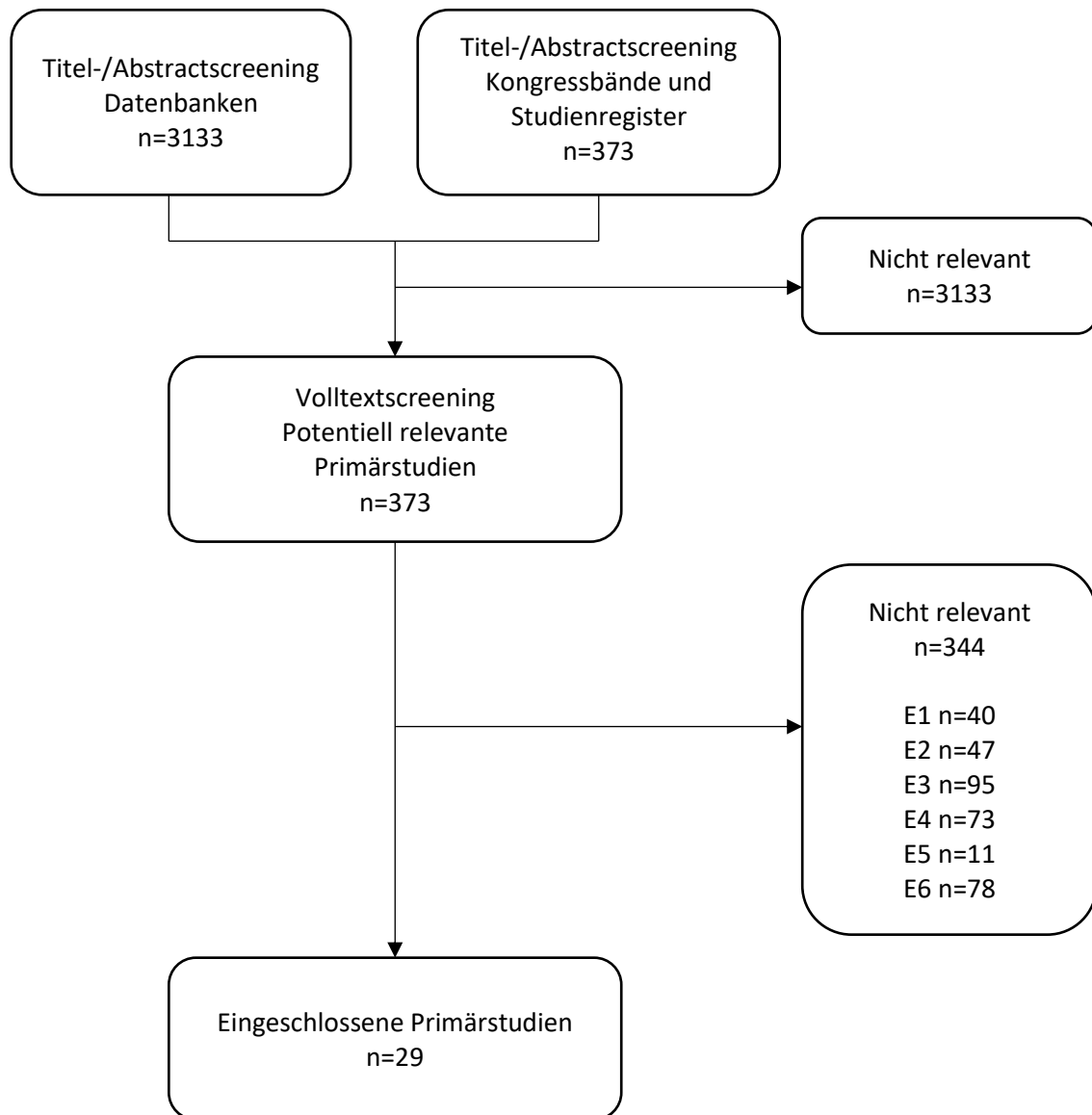


Abbildung 6: Ergebnisse der Literaturrecherche aus Datenbanken, Kongressbänden und Studienregistern.
E: Einschlusskriterium, siehe Seite 16.

Es fanden sich insgesamt 29 Primärstudien, die den Einschlusskriterien entsprachen (Tabelle 2). In 22 Studien wurden Studienpopulationen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht, wohingegen sieben Studien Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen hatten. Es fanden sich 26 Studien, die PET bzw. PET/CT im Rahmen der Rezidivdiagnostik einsetzten und drei Studien, in denen Patienten im Zuge des Restagings untersucht wurden. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um Kohortenstudien der Evidenzstufe IIb. Als Endpunkte fanden sich in 28 Studien die diagnostische Güte von PET bzw. PET/CT und die prognostische Güte von PET/CT in einer Studie.

Da sich Tumorbiologie und Therapieansätze zwischen differenziertem und medullärem Schilddrüsenkarzinom wesentlich unterscheiden, werden im Folgenden die Ergebnisse und deren Diskussion nach diesen histologischen Subtypen getrennt präsentiert. Außerdem erfolgt

eine Differenzierung bezüglich der Indikation und der Endpunkte. Die Ergebnisse werden zusammenfassend dargestellt, eine detaillierte tabellarische Auflistung der einzelnen Studiencharakteristika findet sich in den Anlagen in der Own Cloud der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität (Schütz, 2016).

Tabelle 2: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zum Schilddrüsenkarzinom.

Histologischer Subtyp	Indikation	Endpunkt
differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Rezidivdiagnostik	diagnostische Güte
Chen 2003, Chung 1999, Dietlein 1997, Frilling 2001, Giovanella 2012, Giovanella 2013, Helal 2001, Jadvar 1998, Kim 2009, Kingpetch 2011, Kunawudhi 2012, Mirallié 2007, Ozkan 2013, Palmedo 2006, Sager 2013a, Vural 2012, Weber 2012, Yamaga 2007		
differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Restaging	diagnostische Güte
Nakajo 2013, Oh 2011		
differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Restaging	prognostische Güte
Nagamachi 2011		
medulläres Schilddrüsenkarzinom	Rezidivdiagnostik	diagnostische Güte
Kauhanen 2011, Marzola 2010, Musholt 1997, Naswa 2012, Rubello 2008, Sager 2013b, Skoura 2012		

4.2 Population

4.2.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik

In die 19 Studien, die sich mit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT im Rahmen der Rezidivdiagnostik befassten, wurden insgesamt 783 Patienten eingeschlossen, wovon 184 Männer und 478 Frauen waren. In drei Studien wurden bezüglich des Geschlechts keine Angaben gemacht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 50,2 Jahre (Spannweite 8-84 Jahre). In den Studienpopulationen fanden sich 478 Patienten mit einem papillären, 113 Patienten mit einem follikulären und fünf Patienten mit einem gemischtzelligen Schilddrüsenkarzinom. In drei Studien waren diesbezüglich keine Informationen zu finden. Sechs Studien machten Angaben zu den initialen Tumorstadien der Patienten. Dabei wurden im Mittel über diese sechs Studien 14% der Tumoren als T1, 28% als T2, 31% als T3 und 28% als T4 eingestuft. Alle Patienten wurden mit einer Thyreoidektomie sowie mit einer Radioiodtherapie vorbehandelt. In einer Studie finden sich zur Radioiodtherapie keine Angaben. In fünf Studien fanden sich zusätzliche Informationen bezüglich der Ausdehnung

der initialen operativen Therapie. So erhielten im Mittel 66% der Patienten der Studienpopulation neben einer Thyreoidektomie eine Lymphknotendisektion. In 15 Studien mussten die Patienten zum Studieneinschluss steigende Thyreoglobulinwerte sowie eine negative Iod-Szintigraphie aufweisen. In eine Studie wurden nur Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin-Antikörper-Werten und negativer Iod-Szintigraphie eingeschlossen, während die verbleibenden drei Studien nur Patienten in der Nachbeobachtungsphase des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ohne spezielle Selektionskriterien untersuchten. Zwei dieser Studienpopulationen umfassten auch Patienten mit einer residuellen Tumorerkrankung, die sich demnach in einer Restagingsituation befanden. Da aber der Großteil der Patienten im Rahmen der Rezidivdiagnostik untersucht wurde und die Informationen zur Teilpopulation des Restagings nicht separat extrahiert werden konnten, erfolgte die Zuordnung dieser Studien zur Indikation der Rezidivdiagnostik. Bei allen drei Studien befanden sich unter den Studienteilnehmern außerdem Patienten mit Iod-speichernden Tumoren, die laut Einschlusskriterien im Rahmen der Rezidivdiagnostik nicht betrachtet werden sollten. Für zwei Studien gelang die Datenextraktion für die für diese Arbeit relevanten Teilpopulationen. Für die Untersuchung von Weber 2012 war dieses Vorgehen zwar nicht möglich, aber die Studie konnte dennoch eingeschlossen werden, weil nur 17% der Patienten Iod-speichernde Tumoren aufwiesen.

In zwei der 19 eingeschlossenen Studien zur Rezidivdiagnostik war eine Überschneidung der Patientenkollektive nicht vollständig auszuschließen. Die Autoren der beiden Untersuchungen von Giovanella 2012 und 2013 sind zu 50% identisch und in beiden Publikationen fehlen Angaben zum Untersuchungszeitraum. Da sich aber sowohl drei der vier Studienzentren als auch die Patientencharakteristika bezüglich Alter, follow-up Dauer und Thyreoglobulinwerten so deutlich unterscheiden, dass zwei verschiedene Patientenkollektive wahrscheinlich schienen, wurden beide Untersuchungen separat mit in die Analyse aufgenommen.

4.2.2 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging

Die Kollegen um Nagamachi 2011 untersuchten die prognostische Güte der PET/CT bei 70 Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom in einer Restagingsituation. Alle Patienten waren zuvor thyreoidektomiert worden und sollten eine Radioiodtherapie erhalten. Unter den 70 Patienten befanden sich 22 Männer und 48 Frauen, die im Durchschnitt 55,2 Jahre alt waren (Spannweite 27-72 Jahre).

In die beiden verbleibenden Studien, die Patienten während des Restagings untersuchten und die diagnostische Güte der PET/CT als Endpunkt definierten, wurden insgesamt 160 Patienten eingeschlossen, wobei 35 männlich und 125 weiblich waren. Das durchschnittliche Alter betrug

51 Jahre (Spannweite 21-81 Jahre) und insgesamt litten 143 Patienten an einem papillärem Schilddrüsenkarzinom, 13 an einem follikulärem Schilddrüsenkarzinom und vier an einem gemischtzelligen Tumor. Für beide Studien wurden Patienten rekrutiert, bei denen entweder eine erste Radioiodtherapie geplant war oder die bereits mindestens eine Radioiodtherapie erhalten hatten. Die Kollegen um Nakajo 2013 nahmen unselektiert alle Patienten mit geplanter Radioiodtherapie in ihre Studie auf, wohingegen in der Untersuchung von Oh 2011 bereits der klinische Verdacht auf eine Metastasierung des Schilddrüsenkarzinoms durch erhöhte Thyreoglobulinwerte, auffällige Befunde in der Iod-Szintigraphie oder PET-Diagnostik bei Studieneinschluss bestand.

4.2.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Die sieben eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik umfassten insgesamt 185 Patienten, wovon 88 Frauen und 97 Männer waren. Das durchschnittliche Alter betrug 48,9 Jahre (Spannweite 11-79 Jahre). In fünf Studien wurde berichtet, bei wie vielen Patienten das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Rahmen einer hereditären Erkrankung auftrat. Dabei lag der Anteil der Patienten mit hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom bei 33,7% (Spannweite 11,1%-80%). In zwei Studien fehlen diese Angaben.

In alle sieben Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die auf Grund erhöhter Tumormarker in der Verlaufsbeobachtung nach einem medullären Schilddrüsenkarzinom eine Bildgebung zur Rezidivdiagnostik erhalten sollten. Relevante Tumormarker waren dabei entweder erhöhte oder steigende Kalzitinin- und Carcinoembryonale-Antigen-Werte. In die Studie von Marzola 2010 wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, die schnelle Kalzitininwert-Verdopplungszeiten (6-9 Monate) aufwiesen.

Im Rahmen der Erstbehandlung war in sechs Studien eine totale Thyreoidektomie durchgeführt worden. Die Kollegen einer Studie gaben zur Vorbehandlung keine Informationen an. Drei Studien berichteten zusätzlich über eine Ausdehnung der Operation auf die Lymphknotenabflussgebiete. Während in der Studie von Skoura 2012 nur 80% aller Patienten eine Lymphknotendissektion in mindestens einem Kompartiment erhalten hatten, waren in den Studien von Marzola 2010 und Rubello 2008 allen Patienten Lymphknoten entfernt worden. Das Besondere beider Patientenpopulationen liegt außerdem im ausgedehnten Ausgangsbefund des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Bei Marzola 2010 wurden ausschließlich Patienten untersucht, die ein initiales Tumorstadium von T4 sowie eine Lymphknotenbeteiligung aufzeigten. In der Studienpopulation von Rubello 2008 hatten alle Patienten zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose eine extrathyroidale Ausbreitung (lokalinvasiv und/oder metastasiert) ihres medullären Schilddrüsenkarzinoms.

4.3 *Prüfintervention, Vergleichsintervention und Referenzstandard*

4.3.1 *Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik*

In sieben Studien zur Rezidivdiagnostik wurden die Patienten mit einem PET-Gerät untersucht, wohingegen zwölf Studien ein PET/CT nutzten. Alle Untersuchungen wurden mit FDG durchgeführt. Bei sechs Studien fanden sich keine Informationen bezüglich des Blutzuckerwertes zum Untersuchungszeitpunkt, alle anderen Studien dokumentierten einen normoglykämischen Stoffwechselhaushalt der Patienten. Der Untersuchungsbeginn nach Tracerapplikation lag bei vier Studien unter einer Stunde (30-45 min) und bei zwei Studien fanden sich hierzu keine Angaben. Alle weiteren Untersuchungen wurden mindestens eine Stunde nach Tracerapplikation durchgeführt. Die mittlere Ortsauflösung der Geräte lag bei 5 mm, wobei sich in sechs Studien diesbezüglich keine Informationen fanden. Die Untersuchungsdauer war maßgeblich von der verwendeten Schwächungskorrektur abhängig. Neun Studien, die ein CT zur Schwächungskorrektur nutzten, gaben die mittlere Untersuchungsdauer mit 3 min pro Position an, während sechs Studien, die einen weiteren Positronenstrahler als Schwächungskorrektur verwendeten, eine mittlere Untersuchungsdauer von 7 min pro Position benötigten. In einer Studie wurde keine Schwächungskorrektur durchgeführt und in drei weiteren Studien fehlen die Angaben hierzu. Die PET-Bilder wurden bei sechs Studien im 3D Modus, bei drei Studien im 2D Modus aufgenommen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Studien finden sich diesbezüglich keine Informationen. Die Bildrekonstruktion erfolgte in drei Studien mittels gefilterter Rückprojektion, während sieben Studien iterative Rekonstruktionsverfahren anwandten. In allen weiteren Studien fehlen Angaben zum Rekonstruktionsverfahren.

In acht der 19 Studien wurden weitere Untersuchungsverfahren als Indextest zur Evaluation einer möglichen Rezidivkrankung eingesetzt. Dazu zählten folgende Untersuchungen:

- Tumormarkermessungen (Anzahl der Studien):
 - Thyreoglobulinmessungen/Anti-Thyreoglobulin-Antikörpermessungen (1)
 - Morphologische Bildgebung (Anzahl der Studien):
 - Magnetresonanztomographie (3)
 - Computertomographie (4)
 - Ultraschall (4)
 - Röntgen-Thorax (1)
-

- Szintigraphische Bildgebung (Anzahl der Studien):
 - Technetium-MIBI Szintigraphie (2)
 - Technetium-Octreotid Szintigraphie (1)
 - Indium-Octreotid Szintigraphie (1)
 - Technetium-Octreotid Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (1)
 - Technetium-Tetrofosmin Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (1)
 - Skelettszintigraphie (1)

Als Referenzdiagnostik diente in drei Studien ausschließlich die Histopathologie. In den verbleibenden 16 Studien wurden die Patienten nachbeobachtet, wobei in neun Studien Angaben zur Dauer und in acht Studien Angaben zum Inhalt der Nachbeobachtungsphase fehlen. Die Spannweite der Nachbeobachtungsdauer beträgt 11 Monate bis 4,9 Jahre. Wiederholte Thyreoglobulinmessungen, Ultraschall, CT- und MRT-Untersuchungen wurden eingesetzt, um Patienten nachzubeobachten. In drei Studien wurde auch PET als wiederholte Bildgebung in der Nachbeobachtungsphase verwendet.

4.3.2 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging

In den Restaging-Untersuchungen von Nagamachi 2011, Nakajo 2013 und Oh 2011 kam ein PET/CT zum Einsatz. Alle drei Studien untersuchten die Patienten mit FDG, die Kollegen um Nakajo 2013 verwendeten zusätzlich den Tracer FLT. Vor der Durchführung der PET wurde in allen Untersuchungen der Blutzucker gemessen. In allen Studien wurde die Bildakquisition 60 min nach Tracerapplikation begonnen und diese fand in zwei Studien im 3D Modus und bei Oh 2011 im 2D Modus statt. Alle Untersuchungen nutzen die CT als Schwächungskorrektur. Die Pixelgröße der PET-Bilder ist bei Nakajo 2013 mit 5,1 mm und bei Nagamachi 2011 mit 3 mm angegeben, bei Oh 2011 fehlt diese Angabe. In zwei Studien verwendeten die Autoren iterative Verfahren zur Bildrekonstruktion, die Studie von Nakajo 2013 gibt hierzu keine Informationen. Als Vergleichstests zogen die Studien von Nakajo 2013 und Oh 2011 die Ganzkörper-Iod-Szintigraphie heran. Oh 2011 evaluierte außerdem die diagnostische Güte von Iod-SPECT. Bei der Untersuchung von Nagamachi 2011 wurde eine MRT-Diagnostik als Vergleichsintervention durchgeführt. Die Referenzdiagnostik wurde in den Untersuchungen von Nakajo 2013 und Oh 2011 durch eine Zusammenschau der klinischen Befunde aus Informationen der Nachbeobachtungsphase mit Thyreoglobulinmessungen, Ultraschall-, CT-, MRT- und Iod-Szintigraphie-Untersuchungen sowie histopathologischen Befunden gebildet. Die Dauer der Nachbeobachtungsphase belief sich bei Nakajo auf im Mittel 313 Tage und dauerte für Patienten mit negativer oder falsch-positiver Bildgebung mindestens ein Jahr. Auch in der Studie von Oh 2011 wurden alle Patienten mindestens ein Jahr nachbeobachtet. In der Studie von

Nagamachi 2011 dauerte die Nachbeobachtungsphase bis zur Bestimmung des Gesamtüberlebens 4,5 Jahre.

4.3.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Als Prüfintervention wurde bei sechs Studien PET/CT eingesetzt. Nur in der Studie von Musholt 1997 kam ein alleinstehendes PET Gerät zur Anwendung. Alle Studien nutzten FDG als Tracer, wobei zwei Studien noch einen Vergleich zum Einsatz von FDOPA untersuchten und eine Studie zusätzlich DOTA-NOC als Tracer anwandte. Zu den Durchführungsbedingungen des FDG PET bzw. FDG PET/CT berichteten vier Studien über normoglykämie Blutzuckerwerte der Patienten. Alle Studien hielten einen Mindestabstand von 40 min zwischen Tracerapplikation und Bildaquisition ein, wohingegen nur vier Studien über den Bildaquisitionsmodus berichteten. Drei Studien verwendeten dabei eine dreidimensionale, eine Studie eine zweidimensionale Aufnahme der PET-Bilder. Drei Studien berichteten von der Pixelgröße der rekonstruierten Bilder, die im Mittel bei 5,3 mm (Spanne 4-6 mm) lag. Als Rekonstruktionsverfahren wurden in drei Studien iterative Verfahren genutzt, nur die Kollegen einer Studie wandten die gefilterte Rückprojektion an. In den drei weiteren Studien finden sich keine Informationen zum Rekonstruktionsverfahren. Zur Schwächungskorrektur wurden bei fünf Studien die CT Bilder genutzt, bei zwei Studien fehlen Angaben hierzu.

Vergleichsinterventionen mit mindestens einem weiteren bildgebenden Verfahren fanden sich in fünf Studien. Dabei kamen folgende Untersuchungsverfahren zum Einsatz:

- Morphologische Bildgebung (Anzahl der Studien):
 - Magnetresonanztomographie (3)
 - Computertomographie (4)
 - Ultraschall (2)
- Szintigraphische Bildgebung (Anzahl der Studien):
 - Technetium-MIBI Szintigraphie (1)
 - Indium-Octreotid Szintigraphie (1)
 - Indium-Octreotid Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (1)
 - HYNIC-TATE Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (1)

Als Referenzdiagnostik diente in allen Studien die histopathologische Untersuchung der positiven bildgebenden Befunde. Dabei war bei drei Studien ausschließlich die Histopathologie der Referenztest, während bei den vier weiteren zusätzlich eine Nachbeobachtungsphase zur Verifikation der Bildgebung herangezogen wurde. Lediglich in zwei wird über die Dauer der Nachbeobachtung berichtet. Diese beläuft sich in der Studie von Skoura 2012 auf 24 Monate

(Spanne 2-47 Monate) und in der Untersuchung von Kauhanen 2011 auf maximal 37 Monate. Informationen darüber, welche Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung durchgeführt werden, fehlen in allen Studien.

4.4 *Studientypen*

4.4.1 *Differenziertes Schilddrüsenkarzinom*

In den Studien, die Patienten in der Rezidivdiagnostik untersuchten, war in neun Studien klar dokumentiert, dass es sich um prospektive Studien handelt. In allen weiteren zehn Studien fand sich keine Angabe zu einem prospektiven oder retrospektiven Studiendesign.

In den Studien zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit Patienten im Restaging fanden sich nur bei Nakajo 2013 Angaben dazu, dass die Studie prospektiv durchgeführt wurde. In den beiden weiteren Studien ist nicht dokumentiert, ob es sich um ein prospektives oder retrospektives Untersuchungsdesign handelt.

4.4.2 *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*

Bei vier der sieben eingeschlossenen Studien handelt es sich um eindeutig prospektiv geplante Studien. Bei drei Untersuchungen fehlen Angaben hierzu.

4.5 *Patientenrelevante Endpunkte*

In den eingeschlossenen Studien befassten sich 28 Studien mit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und eine Studie untersuchte die prognostische Güte der PET/CT. Dabei konnten für die Indikation der Rezidivdiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom 18 der 19 Studien für eine Metaanalyse zur diagnostischen Güte der bildgebenden Verfahren berücksichtigt werden. In der Indikation des Restagings beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom gingen beide Studien, die die diagnostische Güte der PET/CT untersuchten in die Metaanalyse mit ein. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom konnten lediglich zwei der sieben eingeschlossenen Studien für die Metaanalyse berücksichtigt werden.

Der Ausschluss von der Metaanalyse erfolgte, wenn Studien nicht über Daten für Sensitivität und Spezifität berichteten. Die Metaanalyse zur diagnostischen Güte der verwendeten bildgebenden Verfahren erfolgte des Weiteren getrennt nach Art des bildgebenden Verfahrens (PET vs. PET/CT vs. Konventionelle Bildgebung) sowie in einer Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien. Subgruppenanalysen konnten nur durchgeführt werden, wenn in der entsprechenden Subgruppe mindestens zwei Studien zum Poolen zur Verfügung standen. Da die Datenextraktion bei einigen Studien bezüglich der Zuordnung der Patienten in die Vierfelder-Tafel einen Interpretationsspielraum

zuließ, erfolgte hier eine eigene best-case/worst-case Analyse. Die hier detailliert dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die best-case Analyse. Die Darstellung der worst-case Analyse befindet sich in den Anlagen. In einigen Studien erfolgte die Auswertung der diagnostischen Leistung der bildgebenden Verfahren außerdem läsions- und nicht patientenbezogen. Für die hier vorgenommene patientenbasierte Auswertung galten deshalb folgende Annahmen: fand sich bei einem Patienten mindestens eine richtig-positive Läsion, so konnte die Diagnose eines Rezidivs richtig gestellt werden und der Patient wurde als richtig-positiv gewertet. Traten aber parallel nur falsch-positive oder falsch-negative Läsionen auf, so wurde der Patient insgesamt als falsch-negativ eingestuft, da das Verkennen eines Rezidivs vermutlich eine größere Auswirkung auf den weiteren klinischen Verlauf des Patienten hätte als eine falsch-positive Einschätzung.

Als Verfahren der konventionellen Bildgebung wurden für die Metaanalyse nur Ganzkörperverfahren berücksichtigt, die in der Ausdehnung des Untersuchungsfeldes mit PET bzw. PET/CT vergleichbar waren. Ausgeschlossen wurden außerdem Verfahren, die im Rahmen des Studienkontextes nur zur Untersuchung einer Körperregion eingesetzt wurden.

4.5.1 Diagnostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Rezidivdiagnostik

Folgende Untergruppenanalysen wurden für die Indikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms für Patienten in der Rezidivdiagnostik in der Metaanalyse vorgenommen:

- (1) FDG PET
 - (1a) FDG PET hoch verzerrt
 - (1b) FDG PET niedrig verzerrt
- (2) FDG PET/CT best-case
 - (2a) FDG PET/CT hoch verzerrt
 - (2b) FDG PET/CT niedrig verzerrt
- (3) FDG PET/CT worst-case
- (4) Konventionelle Bildgebung
 - (4a) Konventionelle Bildgebung hoch verzerrt

(1) Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für die eingeschlossenen Studien (n= 8) für FDG PET lag bei 89,7% [KI 78,1%-98,5%] und 87% [KI 73,5%-94,2%] (Abbildung 7).

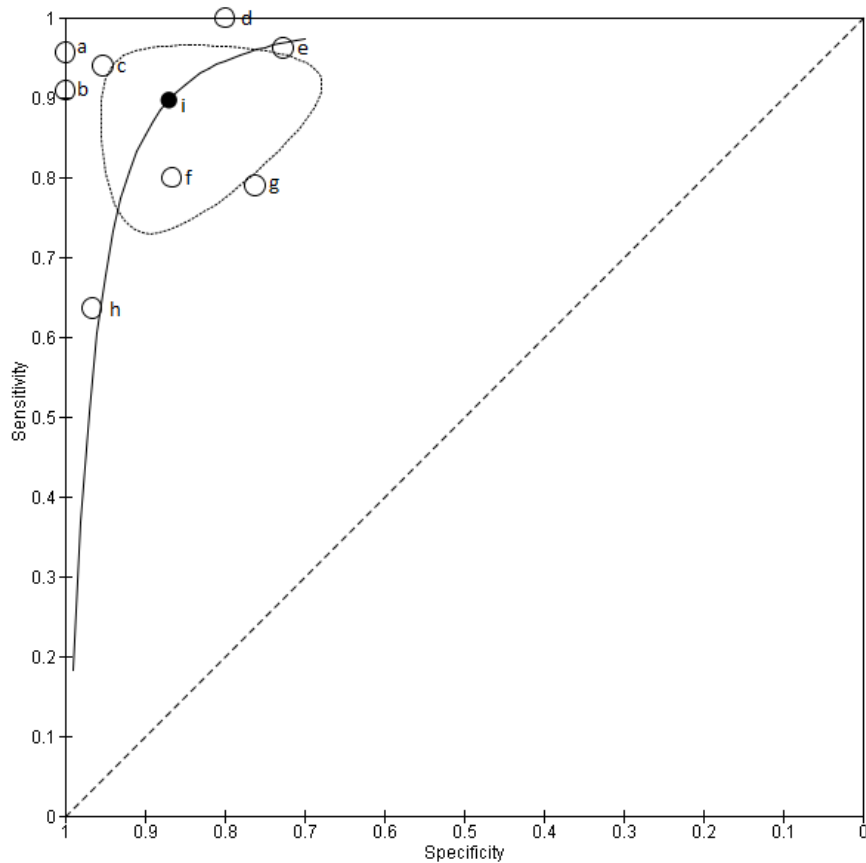


Abbildung 7: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der FDG PET bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Frilling 2001, b Chen 2003, c Chung 1999, d Jadvar 1998, e Helal 2001, f Grünwald 1997, g Palmedo 2006, h Dietlein 1997, i gepoolte Sensitivität/Spezifität mit gestricheltem zweidimensionalen 95%-Konfidenzintervall: Se 0.897 [KI 0.781-0.985], Sp 0.87 [KI 0.735-0.942].

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die methodische Qualität der Studien, die Patienten mit FDG PET untersuchten, ergab für niedrig verzerrte Studien (n= 3) eine Sensitivität von 93,6% [KI 3,9%-100%] und eine Spezifität von 95,7% [KI 0%-100%]. Studien mit hohem Verzerrungspotential (n=5) hatten eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 84,6% [KI 53,6%-96,3%] beziehungsweise 84,6% [KI 60,9%-95,1%]. Da sich die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen der niedrig- und hochverzerrten Studien überschneiden, lässt sich keine verallgemeinernde Aussage bezüglich des Ergebnisunterschiedes treffen.

(2) Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der eingeschlossenen Studien (n= 11), die Patienten mit FDG PET/CT untersuchten, betrug 94,3% [KI 87,1%-97,6%] sowie 78,4% [KI 52,4%-92,3%] (Abbildung 8).

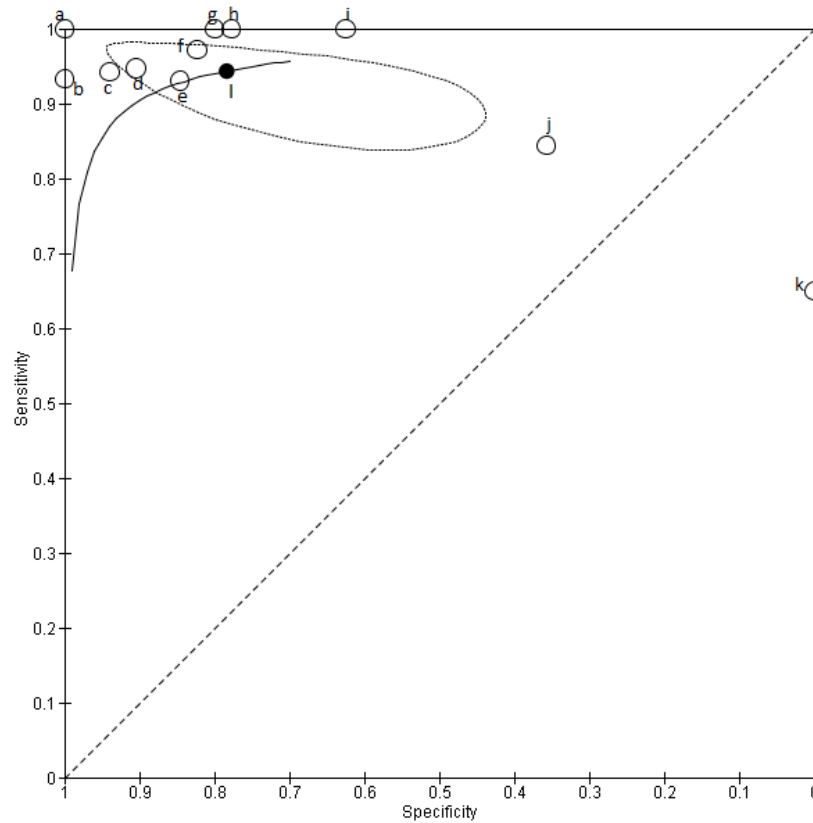


Abbildung 8: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der FDG PET/CT bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Kim 2009, b Weber 2012, c Giovanella 2013, d Palmedo 2006, e Giovanella 2012, f Vural 2012, g Yamaga 2007, h Kunawudhi 2012, i Kingpetch 2011, j Ozkan 2013, k Mirallié 2007, I gepoolte Sensitivität und Spezifität mit gestricheltem zweidimensionalen Konfidenzintervall: Se 0.943 [KI 0.871-0.976], Sp 0.784 [KI 0.524-0.923].

Für FDG PET/CT Studien mit niedrigem Verzerrungspotential ($n=7$) ergab die Subgruppenanalyse eine Sensitivität und Spezifität von 93,6% [KI 85,3%-97,3%] und 79,4% [KI 53,1%-92,9%], wohingegen Studien mit hohem Verzerrungspotential ($n=4$) eine gepoolte Sensitivität von 95,1% [KI 26%-99,9%] und eine Spezifität von 74,6% [KI 1%-99,9%] aufwiesen. Auch hier überschneiden sich die Konfidenzintervalle beider Subgruppen deutlich, wobei bei ähnlich großen Analysepopulationen ($n=230$ und $n=297$) die Größe des Konfidenzintervalls der Subgruppe mit hohem Verzerrungspotential auf eine größere Variabilität zwischen den Studien hindeuten könnte. Die Studie Sager 2013a konnte in der Metaanalyse nicht berücksichtigt werden, da hier nur Daten für die Sensitivität vorlagen. Die Autoren geben diese mit 80% [KI 56%-94%] an.

(4) Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der verwendeten konventionellen bildgebenden Verfahren in Studien, die neben PET bzw. PET/CT noch ein anderes bildgebendes Verfahren einsetzten ($n=5$) lag bei 65,4% [KI 32%-88,4%] und 87,9% [KI 43,9%-98,5%] (Abbildung 9).

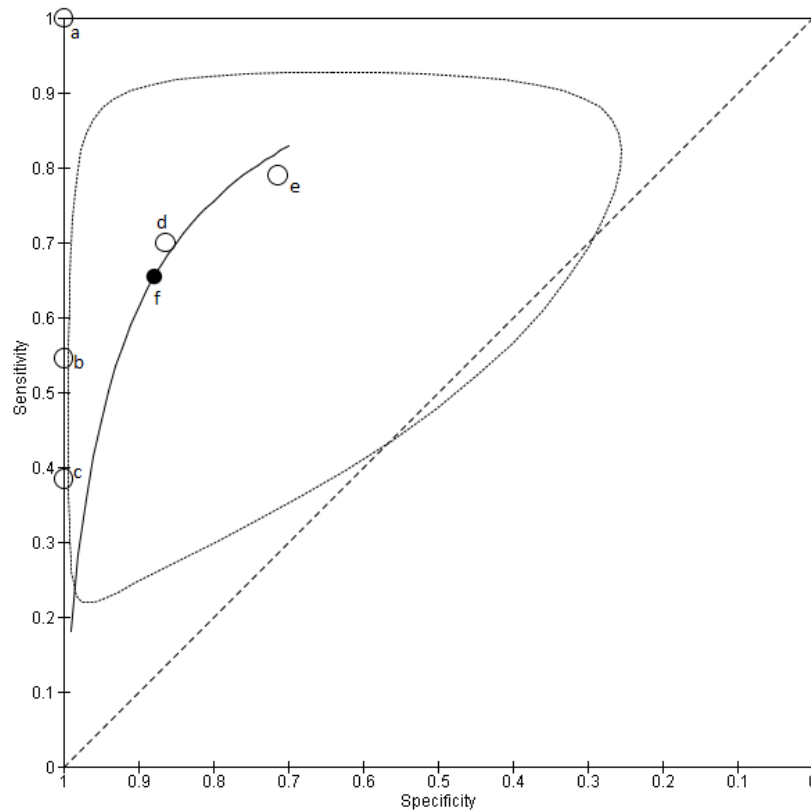


Abbildung 9: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der konventionellen Bildgebung bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Jadvar 1998, b Chen 2003, c Helal 2001, d Grünwald 1997, e Palmedo 2006, f gepoolte Sensitivität und Spezifität mit gestricheltem zweidimensionalen Konfidenzintervall: Se 0.654 [KI 0.32-0.884], Sp 0.879 [KI 0.439-0.985].

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der Studien mit hohem Verzerrungspotential ($n=4$), die neben PET konventionelle Bildgebung nutzten, lag bei 69,9% [KI 16%-96,6%] und bei 86% [KI 23,4%-99,2%]. Die einzige Studie, der ein niedriges Verzerrungspotential attestiert werden konnte, berichtete von einer Sensitivität von 55% [KI 32%-76%] und einer Spezifität von 100% [KI 3%-100%]. Auch hier kann keine Aussage bezüglich einer Verallgemeinerung der Aussage der Ergebnisdifferenz bei sich überschneidenden Konfidenzintervallen getroffen werden.

4.5.2 Diagnostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Restaging

Zwei Studien zum Restaging bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom hatten die diagnostische Güte der PET/CT untersucht. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität betrug 77,8% [$SE_{\bar{x}}$ 13,5] und 95,2% [$SE_{\bar{x}}$ 4,2] (Abbildung 10). Auf Grund der geringen Studienanzahl mit nur zwei Studien war es im Rahmen der multifaktoriellen Analyse nicht möglich Konfidenzintervalle zu berechnen.

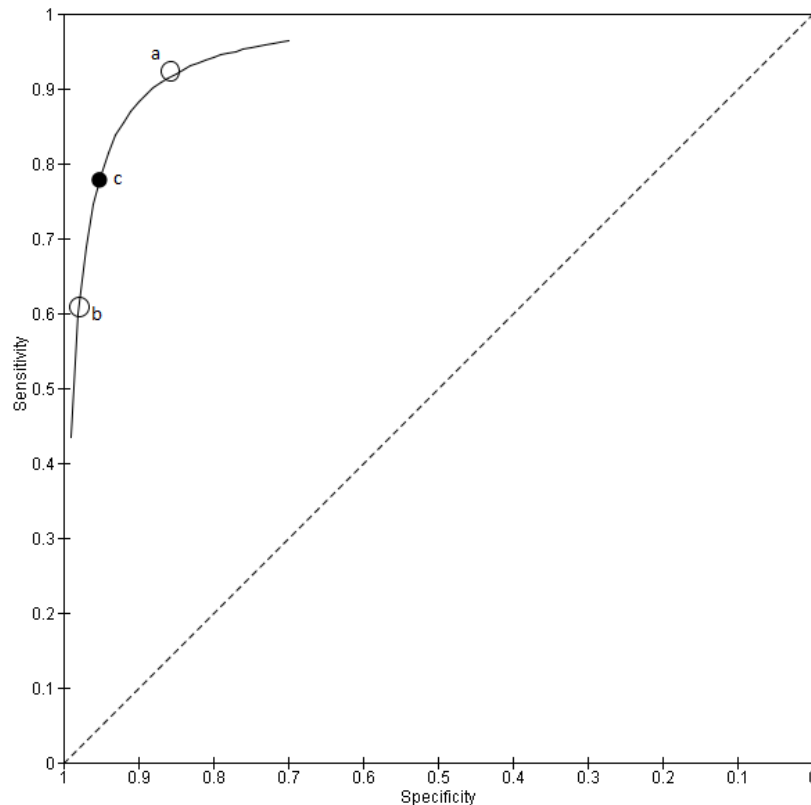


Abbildung 10: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der PET/CT bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Restaging: a Nakajo 2013, b Oh 2011, c gepoolte Sensitivität und Spezifität: Se 0.778, Sp 0.952.

In der Studie von Nakajo et al. 2013 wurden alle Patienten zusätzlich mit dem Tracer FLT in der PET/CT untersucht. Hier berichten die Autoren von einer Sensitivität von 69,2% [KI 38,6%-90,9%] und einer Spezifität von 28,6% [KI 3,7%-71%]. Außerdem wurden in beiden Studien weitere bildgebende Verfahren neben der PET/CT angewendet. Da die Autoren von Nakajo 2013 aber nur die Ergebnisse für PET-positive Patienten berichten, konnten die Ergebnisse nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Für die Iod-Szintigraphie berichten beide Studien über eine Sensitivität von 38% [KI 14%-68%] bzw. 65% [KI 50%-79%] und über eine Spezifität in der Studie der Kollegen um Oh 2011 von 55% [KI 45%-66%] (Abbildung 11). In der Studie von Oh 2011 erhielten außerdem alle Patienten eine SPECT Untersuchung. Für diese berichten die Autoren von einer Sensitivität und Spezifität von 65% [KI 50%-79%] und 95% [KI 88%-98%].

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Nakajo 2013	5	0	8	0	0.38 [0.14, 0.68]	Not estimable		
Oh 2011	30	42	16	52	0.65 [0.50, 0.79]	0.55 [0.45, 0.66]		

Abbildung 11: Forest plot für Iod-Szintigraphie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Restaging.

Beide Studien hatten außerdem jeweils zwei Subgruppen für die diagnostische Güte der bildgebenden Verfahren untersucht, in die Patienten in Abhängigkeit der Anzahl durchgeführter

Radioiodtherapiezyklen zugeordnet waren. In beiden Studien bestand die erste Subgruppe aus Patienten, die ihre erste Radioiodtherapie erhalten sollten und die zweite Gruppe aus Patienten, die bereits mehr als eine Radioiodtherapie absolviert hatten. In der Untersuchung von Nakajo 2013 hatten alle Patienten erst eine Radioiodtherapie erhalten, bei Oh 2011 waren es im Schnitt 2,6 Zyklen. Die Autoren der Untersuchung um Nakajo 2011 berichteten, dass sich die diagnostische Güte der bildgebenden Verfahren nicht signifikant zwischen den untersuchten Subgruppen unterscheidet. In der Studie von Oh 2011 wird allerdings dokumentiert, dass vor allem die Sensitivität der PET/CT in der Subgruppe der Patienten vor der ersten Radioiodtherapie signifikant geringer ist als die des Vergleichstest mit SPECT. In der Subgruppe der Patienten mit mehreren Radioiodtherapiezyklen unterscheiden sich die diagnostischen Gütekriterien hingegen nicht.

4.5.3 *Prognostische Güte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – Restaging*

Die Autoren der Studie Nagamachi 2011 untersuchten den Einfluss der PET/CT und der MRT auf das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Dabei bestimmten die Autoren die Faktoren Geschlecht, Alter, histologischer Subtyp, Grad der Differenzierung, Tumorstadium, stattgehabte Radioiodtherapien, Thyreoglobulinwert und Ergebnisse der PET- und MRT-Diagnostik sowie der Iod-Szintigraphie als möglicherweise prognostisch relevant. In der multifaktoriellen Analyse zeigte sich, dass nur ein positives PET/CT Ergebnis mit einem hazard ratio von 5,01 [KI 3,41-6,62] und ein Lebensalter von mindestens 45 Jahren mit einem hazard ratio von 4,64 [KI 3,89-5,26] das Gesamtüberleben signifikant negativ beeinflusst.

4.5.4 *Diagnostische Güte bei medullären Schilddrüsenkarzinomen*

Folgende Untergruppenanalysen wurden für die Indikation des medullären Schilddrüsenkarzinoms für Patienten in der Rezidivdiagnostik in der Metaanalyse vorgenommen:

- (1) FDG PET/CT best-case
 - (1a) FDG PET/CT hoch verzerrt
- (2) FDG PET/CT worst-case
- (3) Konventionelle Bildgebung

(1) Die gepoolte bivariate Sensitivität und Spezifität für Studien, die Patienten mit FDG PET/CT untersuchten, betrug 62,8% [$SE_{\bar{x}}$ 17,1] und 34,2% [$SE_{\bar{x}}$ 57,3] (Abbildung 12). Da nur zwei Studien zum Poolen zur Verfügung standen, konnte im Rahmen der bivariaten Analyse keine Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgen.

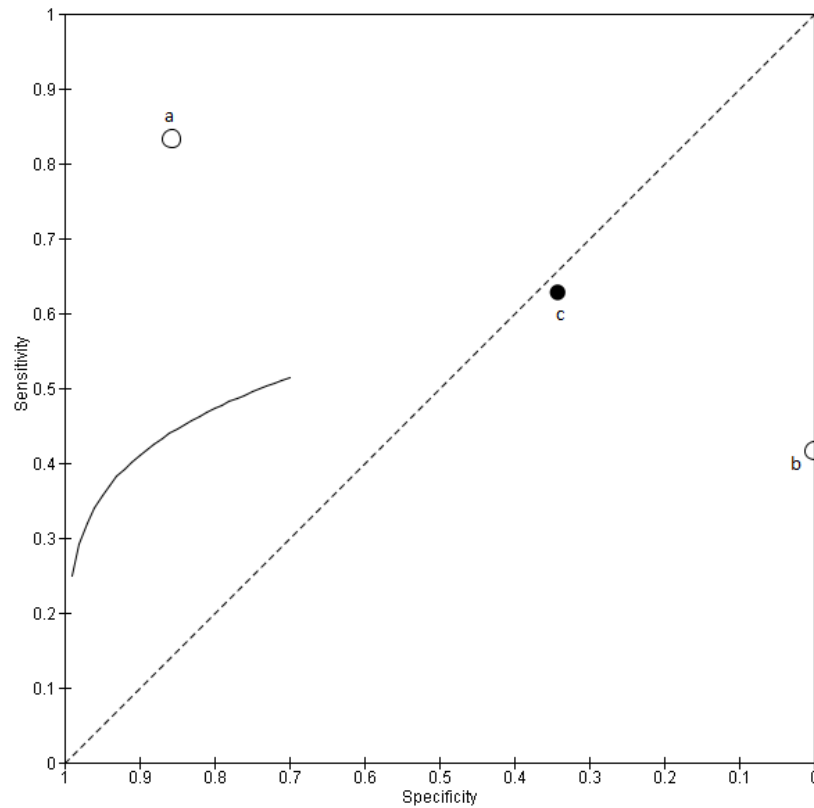


Abbildung 12: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der FDG PET/CT bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Kauhanen 2011, b Skoura 2012, c gepoolte Sensitivität und Spezifität: Se 0.628, Sp 0.342.

Alle weiteren Studien, die Patienten mit PET/CT im Rahmen der Rezidivdiagnostik bei medullärem Schilddrüsenkarzinom untersuchten, gaben lediglich Ergebnisse zur Sensitivität an (Abbildung 13). Diese lag zwischen 61% [KI 36%-83%] und 79% [KI 54%-94%].

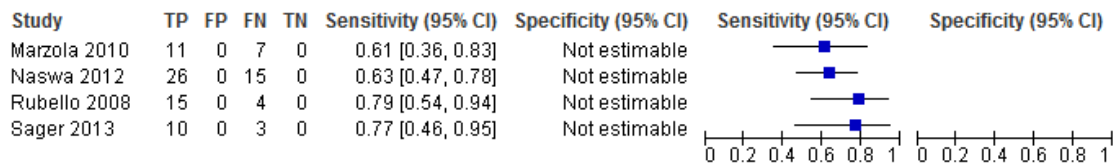


Abbildung 13: Forest plot für FDG PET/CT bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik.

Zwei der Studien, die Patienten mit PET/CT untersuchten, verwendeten neben FDG außerdem den Tracer FDOPA. Die Sensitivitäten lagen zwischen 83% [KI 59%-96%] und 92% [KI 62%-100%] (Abbildung 14). Die Autoren der Studie Kauhanen 2011 berichten von einer Spezifität für FDOPA von 86% [KI 42%-100%].

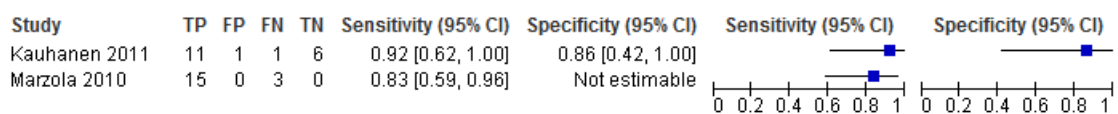


Abbildung 14: Forest plot für FDOPA PET/CT bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik.

Die Kollegen um Naswa 2012 untersuchten alle Patienten neben FDG PET/CT noch mit DOTANOC-PET/CT. Hierbei berichten die Autoren von einer Sensitivität von 80,7% [KI 67,4%-90,3%].

Musholt 1997 untersuchte die diagnostische Güte von FDG PET und mussten für die Metaanalyse deshalb unberücksichtigt bleiben. Die berechnete Sensitivität betrug 77,8% [KI 40%-97%] und die Spezifität 100% [KI 3%-100%].

(3) In vier der sieben eingeschlossenen Studien wurden Patienten zusätzlich zu PET/CT mit weiteren bildgebenden Verfahren untersucht. Dabei gingen die Ergebnisse aus den Studien Kauhanen 2011 und Sager 2013b in die Metaanalyse mit ein. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität betrug 67,4% [$SE_{\bar{x}}$ 9,8] und 67,1% [$SE_{\bar{x}}$ 37,2] (Abbildung 15). Da auch hier wieder nur zwei Studien gepoolt werden konnten, war eine Berechnung der Konfidenzintervalle im Rahmen der bivariaten Analyse nicht möglich.

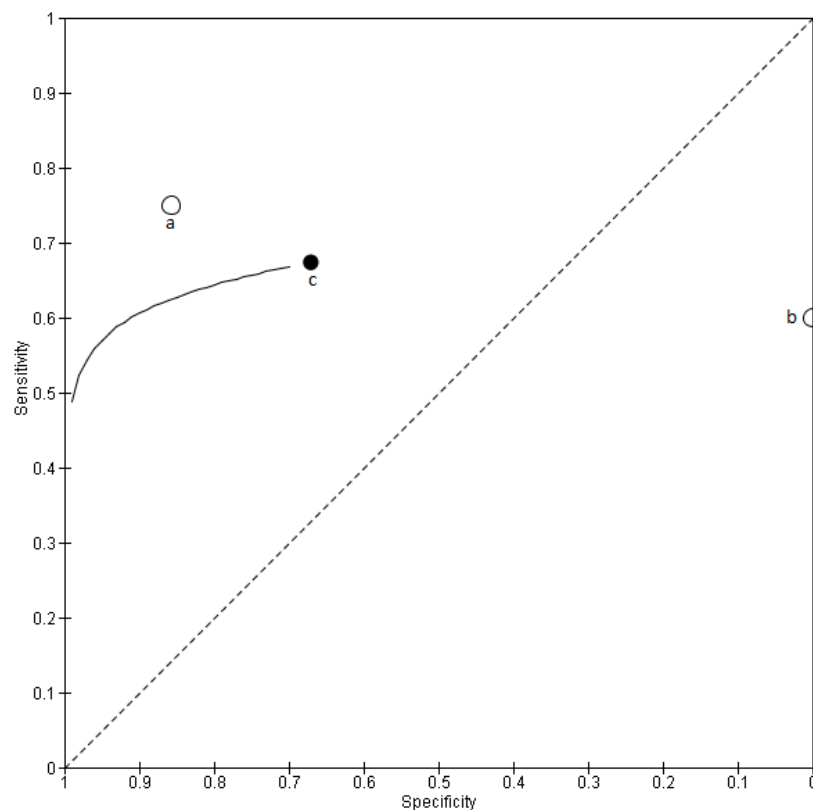


Abbildung 15: SROC Darstellung für bivariate Metaanalyse der konventionellen Bildgebung bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Kauhanen 2011, b Sager 2013b, c gepoolte Sensitivität und Spezifität: Se 0.674, Sp 0.671.

Die beiden verbleibenden Studien, die Patienten mit konventioneller Bildgebung neben PET/CT untersuchten, gaben lediglich Ergebnisse für die Sensitivität an, die zwischen 50% [KI 26%-74%] und 58% [KI 33%-88%] lag (Abbildung 16).

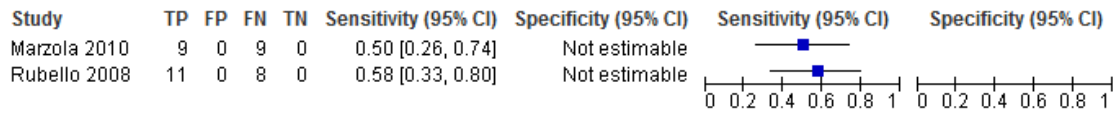


Abbildung 16: Forest plot für konventionelle Bildgebung bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik.

4.6 Managementänderungen

4.6.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Vier Studien, die Patienten im Rahmen der Rezidivdiagnostik mit PET bzw. PET/CT untersuchten, berichteten von Managementänderungen in Abhängigkeit vom Ergebnis der PET bzw. PET/CT Diagnostik.

Bei Frilling 2001 musste das Staging von neun Patienten (37,5% der Gesamtpopulation) korrigiert werden, da PET zusätzliche Tumorlokalisationen entdeckt hatte und anschließend ein Therapiestrategiewechsel von kurativ auf palliativ erfolgte.

Die Kollegen um Helal 2001 operierten 23 Patienten erneut auf Grund des PET Ergebnisses, wovon sich 14 Patienten zum Studienende in Remission befanden (Nachbeobachtungszeit 3-24 Monate). Vier weitere Patienten wurden extern bestrahlt, ein Patient wurde einer Redifferenzierungstherapie zugeführt und ein Patient lehnte jede weitere Behandlung ab. Insgesamt wurde die Therapiestrategie bei 78,4% der Patienten geändert.

Eine operative Managementänderung bei 10 von 18 erneut operierten Patienten wurde in der Studie von Palmedo 2006 vorgenommen. Drei weitere Patienten wurden auf Grund des PET-Ergebnisses nicht erneut operiert. Bei insgesamt 32,5% der Patienten beeinflusste das Ergebnis der PET/CT Untersuchung hier das Patientenmanagement.

In der Publikation von Vural 2012 wurden 23 Patienten erneut operiert, drei extern bestrahlt und 15 einer Redifferenzierungstherapie zugeführt (insgesamt 39% der Gesamtpopulation). Zum Ende der Studie nach einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 3,8 Jahren waren in der Gruppe der PET-positiven Patienten sechs Patienten an tumorspezifischen Umständen verstorben, 35 Patienten befanden sich in Remission und 44 Patienten litten weiterhin an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In der Gruppe der PET-negativen Patienten befanden sich 20 Patienten in Remission und weitere sechs hatten lediglich erhöhte Thyreoglobulinwerte ohne bildmorphologischen Tumornachweis. Vier Patienten dieser Gruppe lebten mit einem floriden Schilddrüsenkarzinom. Damit befanden sich Patienten mit negativem PET/CT Befund etwa doppelt so häufig in Remission wie Patienten mit positivem PET/CT Befund (Relatives Risiko 0,48).

4.6.2 *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*

In den Studien von Rubello 2008 und Naswa 2012 wurde über eine Änderung des Patientenmanagements auf Grundlage der Ergebnisse der PET/CT Diagnostik berichtet. Bei den Kollegen um Rubello 2008 war bei drei Patienten (15,8% der Gesamtpopulation) durch die FDG PET/CT Bildgebung eine präzisere Rezidiv-OP-Planung möglich. Im Anschluss an diese Intervention normalisierte sich bei zwei dieser Patienten der Kalzitininwert, sodass die Autoren von einer Remission der Tumorerkrankung ausgingen.

In der Studie von Naswa 2012 wurden durch die DOTA-NOC PET/CT Diagnostik bei sechs Patienten (11,5% der Gesamtpopulation) zusätzliche Metastasen in Lymphknoten und Knochen lokalisiert, sodass ein Wechsel der Therapiestrategie von kurativ auf palliativ erfolgte.

4.7 *Qualitätsbewertung und Übertragbarkeit*

4.7.1 *Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Rezidivdiagnostik*

Von den 19 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom konnte zehn Studien ein niedriges Verzerrungspotential attestiert werden, wohingegen die verbleibenden neun Studien mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet werden mussten (Tabelle 3). In allen eingeschlossenen Studien fand sich ein akzeptabler Referenztest (F1). Bei lediglich fünf Studien lag eine akzeptable Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest vor (F2). Dabei dauerte die Nachbeobachtungsphase in zwei Studien ein Jahr und in drei Untersuchungen wurden alle Untersuchungsergebnisse mittels Histopathologie verifiziert. Deutlich zu lange Nachbeobachtungszeiten fanden sich in fünf Studien. Dabei finden sich nur in einer Studie die genauen Zeitpunkte der Diagnosestellung der Rezidiverkrankung für jeden einzelnen Patienten während der Nachbeobachtungsphase. In den verbleibenden neun Studien lassen die angegebenen Informationen keine Rückschlüsse auf eine adäquate Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest zu.

In keiner der Studien musste auf eine Interdependenz der Indextests geachtet werden (F3), da alle Studien nur einen PET-Tracer verwendet hatten.

In vier Studien wurde nur ein Teil der Patienten mit einem adäquaten Referenztest untersucht (F4). In drei Untersuchungen erhielten einige Patienten nur weitere bildgebende Untersuchungen, um das Ergebnis der Indextests zu verifizieren. In einer Studie galt das Ansprechen der Läsion auf eine Radioiodtherapie bei einem Patienten als Referenz für ein Tumorrezidiv. Die Publikation von Dietlein 1997 zeigte erhebliche Dokumentationslücken

bezüglich der verwendeten Referenztests. So blieb unklar, wie viele Patienten welche Referenzdiagnostik erhalten hatten.

Da drei Studien Patienten ausschließlich mit einer Histopathologie als Referenztest untersuchten und drei weitere Studien zur Referenzdiagnostik eine Evaluation der klinischen Daten basierend auf Histopathologie und Follow-up Informationen heranzogen, konnte hier eine einheitliche Anwendung des Referenztests attestiert werden (F5). Bei allen weiteren Studien, die Patienten in Abhängigkeit des Ergebnisses der als Indextests eingesetzten bildgebenden Verfahren entweder nachbeobachteten oder histologisch untersuchten, wurde dieses Item negativ bewertet.

In zwei Studien war PET/CT Teil der Nachbeobachtungsphase und somit Teil des Referenztests (F6). In acht Studien fehlten Angaben hierzu. Über eine Verblindung der Untersucher bezüglich der Indextestinterpretation wurde nur in sechs Studien berichtet (F7). Informationen über die Verblindung des am Referenztest beteiligten Untersucherpersonals fehlen in allen Studien.

Lediglich die Autoren von vier Studien berichteten über einen konsekutiven Einschluss der Patienten oder explizit von Studienabbruchern und ließen so auf eine lückenlose Dokumentation des Patientenflusses schließen (F8). Bei den verbleibenden 15 Studien finden sich diesbezüglich keine Angaben.

In keiner der Studien finden sich Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung (F9), oder eine Therapie zwischen Index- und Referenztests (F10). Allerdings fanden sich inkonsistente Angaben bezüglich der Patientenpopulation bei Vural 2012 (F10). Es wird zwar über einen Einschluss von 105 Patienten berichtet, in der Dokumentation des Erkrankungsstatus der Patienten am Ende der Nachbeobachtungsphase von 3,8 Jahren finden sich allerdings Angaben zu 115 Patienten.

Tabelle 3: Einschätzung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom für Patienten in der Rezidivdiagnostik. Für die Einschätzung ausschlaggebende Items sind fett und kursiv vermerkt.

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotential
Chen 2003	+	+	+	+	-	?	?	?	+	+	niedrig
Chung 1999	+	?	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Dietlein 1997	+	?	+	?	?	?	?	?	+	+	hoch
Frilling 2001	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Giovanella 2012	+	-	+	+	-	+	?	?	+	+	niedrig
Giovanella 2013	+	-	+	+	-	+	?	+	+	+	niedrig
Grünwald 1997	+	?	+	+	+	+	?	-	+	+	hoch
Helal 2001	+	?	+	+	-	?	?	+	+	+	hoch
Jadvar 1998	+	?	+	-	-	?	?	-	+	+	hoch
Kim 2009	+	?	+	-	-	?	?	?	+	+	hoch
Kingpetch 2011	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	niedrig
Kunawudhi 2012	+	+	+	+	-	+	?	+	+	+	niedrig
Mirallié 2007	+	?	+	+	-	?	?	?	+	+	hoch
Ozkan 2013	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Palmedo 2006	+	-	+	+	-	-	?	?	+	+	hoch
Sager 2013a	+	?	+	-	-	?	?	?	+	+	hoch
Vural 2012	+	-	+	+	-	-	?	?	+	-	hoch
Weber 2012	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Yamaga 2007	+	-	+	-	-	?	?	?	+	+	niedrig

+ niedriges Potential, - hohes Potential, ? unklar

Für alle Studien, die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Rahmen der Rezidivdiagnostik untersuchten, wird eine Übertragbarkeit auf den allgemeinen Versorgungskontext angenommen.

4.7.2 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom – Restaging

Für die Studie von Nagamachi 2011, in der die prognostische Güte der PET/CT bei Patienten mit metastasiertem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Restaging untersucht wurde, musste ein hohes Verzerrungspotential angegeben werden (Tabelle 4). In der Untersuchung waren die Selektionskriterien für die Patienten klar benannt (F1), alle eingeschlossenen Patienten fanden sich in einer vergleichbaren Phase der Erkrankung (F2) und es gab keinen Hinweis bezüglich einer fehlenden Übertragbarkeit auf den allgemeinen Versorgungskontext bezüglich des Patientenkollektivs (F3). Die Nachbeobachtungsphase war mit einer Dauer von 4,5 Jahren adäquat (F4). Angaben, ob die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, fehlen (F5). Auch finden sich keine Informationen, wie viele der Patienten an der Nachbeobachtungsphase teilnahmen und ob es Studienabbrecher gab (F6). Die Autoren definierten die prognostischen Faktoren klar (F7),

diese wurden adäquat gemessen (F8) und lagen für alle Patienten vor (F9). Angaben zu einer Verblindung der Studienteilnehmer bezüglich der prognostischen Faktoren fehlen (F10). Als Endpunkt wurde das Gesamtüberleben klar definiert (F11) und adäquat gemessen (F12). Ob der Endpunkt verblindet gegenüber den prognostischen Faktoren festgelegt wurde (F13) bleibt ebenso unklar, wie die Frage, ob die Autoren mögliche Störgrößen adäquat berücksichtigten (F14). Da alle Patienten vor einer Radioiodtherapie in die Studie eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob und wie oft die Therapie bei einzelnen Patienten wiederholt wurde (F15). Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung (F16) und auch sonst keine weiteren Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential (F17).

Tabelle 4: Einschätzung des Verzerrungspotentials der eingeschlossene Studie zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit dem Outcome prognostische Güte für Patienten im Restaging. Für die Einschätzung ausschlaggebende Items sind fett und kursiv vermerkt.

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	Verzerrungspotential
Nagamachi 2011	+	+	+	+	-	?	+	+	+	hoch
	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17		
	?	+	+	?	?	?	+	+		

+ niedriges Potential, - hohes Potential, ? unklar

Die beiden verbleibenden Untersuchungen zum Einsatz der PET/CT bei Patienten im Restaging mussten mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet werden (Tabelle 5). Im Einzelnen wurde in beiden Studien ein adäquater Referenztest (F1) dokumentiert sowie eine adäquate Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest (F2) mit Nachbeobachtungszeiten von mindestens einem Jahr angegeben. Eine Interdependenz zwischen den Indextests (F3) wurde bei Nakajo 2013 berücksichtigt, da mindestens zwei Tage zwischen den PET-Untersuchungen mit unterschiedlichen Tracern lagen und diese wegen einer Tracer-Halbwertszeit von zwei Stunden sehr wahrscheinlich nicht interferierten. Alle Patienten erhielten die gleiche Referenzdiagnostik (F4 und F5), wobei in der Studie von Nakajo 2013 die PET-Diagnostik Teil der Nachbeobachtungsphase war (F6). Angaben zur Verblindung der Untersucher (F7) sind zwar in beiden Untersuchungen für die Interpretation der Indextests dokumentiert, es fehlen aber diesbezügliche Informationen für die Referenzdiagnostik. In der Studie von Oh 2011 fehlen Angaben, ob der Einschluss der Patienten konsekutiv erfolgte (F8). Die Kollegen um Nakajo 2013 berichteten hingegen explizit von Patienten, die zwar die Studienkriterien erfüllten, aber nicht teilnehmen wollten. Es finden sich in beiden Untersuchungen keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung (F9). Im Anschluss an die PET-Diagnostik erhielten alle Patienten in beiden Studien eine Radioiodtherapie (F10).

Tabelle 5: Einschätzung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit dem Outcome diagnostische Güte für Patienten im Restaging. Für die Einschätzung ausschlaggebende Items sind fett und kursiv vermerkt.

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotential
Nakajo 2013	+	+	+	+	+	-	?	+	+	-	hoch
Oh 2011	+	+	+	+	+	+	?	?	+	-	hoch

+ niedriges Potential, - hohes Potential, ? unklar

Für alle drei Studien, die Patienten im Rahmen des Restagings einschlossen, findet sich kein Anhalt für eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den allgemeinen Versorgungskontext.

4.7.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Es konnte nur einer der sieben eingeschlossenen Studien zur PET-Diagnostik beim medullären Schilddrüsenkarzinom ein niedriges Verzerrungspotential attestiert werden (Tabelle 6). In allen Studien fand sich ein akzeptabler Referenztest (F1). Ob eine adäquate Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest (F2) vorliegt, war nur in zwei Studien eindeutig positiv zu bewerten. In allen weiteren Studien fehlt regelhaft der Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Nachbeobachtungsphase und in drei Untersuchungen sind eindeutig zu lange Nachbeobachtungszeiträume gewählt worden.

Die adäquate Berücksichtigung einer Interdependenz zweier Indextests (F3) war in drei Studien von Bedeutung. Hier wurden die Patienten mit verschiedenen PET-Tracern untersucht. Da die Kollegen in einer Studie mindestens drei Tagen zwischen den bildgebenden Verfahren eingeplant hatten, war von einer Interdependenz bei Tracerhalbwertszeiten von etwa zwei Stunden nicht auszugehen. In den beiden verbleibenden Studien fanden sich hierzu keine Angaben.

In zwei Studien wurde nicht die gesamte Studienpopulation mit dem Referenztest (F4) untersucht.

Da bei dem Großteil der Studien die Patienten mit negativem Indextest oder mit dem Hinweis einer disseminierten Erkrankung eine Nachbeobachtung als Referenzdiagnostik erhielten und initial keine histopathologische Untersuchung möglich war, musste sechs von sieben Studien eine Abhängigkeit zwischen Ergebnis des Indextests und durchgeführtem Referenztest (F5) bescheinigt werden.

Bei vier von fünf Studien mit Nachbeobachtungsphase bleibt unklar, ob die Indextests Teil der Referenzdiagnostik (F6) waren. Lediglich in einer Studie ist dokumentiert, dass alle Diagnosen letztendlich auf der histopathologischen Untersuchung beruhen.

Die meisten Studien berichten über eine Verblindung der Untersucher (F7), die für die

Interpretation des Indextests zuständig sind. Doch fehlen in allen Studien Angaben zu den Untersuchern der Referenzdiagnostik.

In fünf der sieben Studien wird über einen konsekutiven Einschluss der Patienten berichtet. In zwei Studien fehlt außerdem für einen Teil der Patienten die Referenzdiagnostik und eine Studie untersuchte nur einen Teil der Patienten mit dem zweiten Indextest FDG PET/CT, sodass auch hier von keiner adäquater Berücksichtigung der fehlenden Werte (F8) auszugehen ist.

Es fanden sich bei keiner Studie Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung (F9), auch gab es keine inkonsistenten Angaben oder Hinweise für eine Therapie zwischen Index- und Referenztests (F10).

Tabelle 6: Einschätzung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom. Für die Einschätzung ausschlaggebende Items sind fett und kursiv vermerkt.

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotential
Kauhanen 2011	+	-	?	+	-	?	+	+	+	+	hoch
Marzola 2010	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	niedrig
Musholt 1997	+	+	+	-	-	+	?	+	+	+	hoch
Naswa 2012	+	?	?	+	-	?	?	-	+	+	hoch
Rubello 2008	+	-	+	+	-	+	?	+	+	+	hoch
Sager 2013b	+	?	+	-	-	?	?	-	+	+	hoch
Skoura 2012	+	-	+	+	-	?	?	?	+	+	hoch

+ niedriges Potential, - hohes Potential, ? unklar

Für zwei der sieben Studien, wird von einer Einschränkung der Übertragbarkeit auf den allgemeinen Versorgungskontext im Bereich der Repräsentativität des Patientenspektrums ausgegangen.

In den Studien von Marzola 2010 und Rubello 2007 wurden nur Patienten mit einem ausgedehnten medullären Schilddrüsenkarzinom bei Erstdiagnose rekrutiert. Die Patienten bei Marzola 2010 wiesen alle eine initiales Tumorstadium T4 sowie eine Lymphknotenbeteiligung auf und bei Rubello 2007 war die Tumorausbreitung nicht auf die Schilddrüse beschränkt. Es ist also möglich, dass bei diesen selektiven Auswahlkriterien die Übertragbarkeit auf die Population des allgemeinen Versorgungskontexts eingeschränkt ist. Es gibt unter den eingeschlossenen Studien aber nur eine weitere, bei der das initiale Tumorstadium überhaupt angegeben ist, sodass sich hierzu keine verlässlichen Aussagen treffen lassen. In der Population von Skoura 2012 findet sich bei 32 von 52 Patienten eine initiale Lymphknotenmetastasierung (entspricht 61,5% der Patienten) und kein Patient mit einem initialen Tumorstadium T4.

5 Diskussion

5.1 Patientenrelevanter Nutzen, prognostische und diagnostische Güte

5.1.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Für die Indikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kann die Leitfrage bezüglich des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT nicht befriedigend beantwortet werden, da sich keine vergleichenden Studien fanden, die den Einfluss der PET auf ein weiteres diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen, das wiederum patientenrelevante Endpunkte beeinflusst, untersuchten. In 19 Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurde die diagnostische Güte von PET bzw. PET/CT beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik untersucht. Drei weitere Studien rekrutierten Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Restaging, wobei zwei Studien die diagnostische Güte und eine Studie die prognostische Güte der PET/CT betrachteten. Die Kollegen um Nagamachi 2011 untersuchten dabei den Einfluss der PET/CT auf das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Alle Patienten erhielten unabhängig vom Ergebnis der bildgebenden Diagnostik eine Radioiodtherapie und wurden 4,5 Jahre nachbeobachtet. Ein positives PET/CT Ergebnis und ein höheres Lebensalter waren die einzigen prognostischen Faktoren in der Cox Regressionsanalyse, die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Dabei korrelierte ein erhöhtes Lebensalter sowie ein positiver PET Befund negativ mit der Überlebensdauer.

Zwar zeigen die Autoren von Nagamachi 2011, dass ein positives PET-Ergebnis für Patienten mit metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden ist, doch bleibt die Frage nach der therapeutischen Konsequenz und damit nach dem patientenrelevanten Nutzen unbeantwortet. Im Rahmen einer Phase II Studie zur Wirksamkeitstestung des Tyrosinkinaseinhibitors Sunitinib bei Patienten mit metastasiertem Iod-negativem Schilddrüsenkarzinom, galt ein positives PET Ergebnis sowohl als Einschlusskriterium als auch als Marker für das Therapieansprechen (Carr et al., 2010). Die Studie konnte zeigen, dass es zwar bei Therapieansprechen auf Sunitinib zu einem progressionsfreien Intervall von im Mittel 12,8 Monaten kommt, bei einer fehlenden Vergleichsgruppe sind aber Aussagen bezüglich eines Krankheitsverlaufs unter Standardtherapie nicht möglich. In den Zulassungsstudien anderer Thyrosinkinaseinhibitoren spielt der Einsatz der PET keine Rolle, da hier ein Therapieansprechen im Rahmen einer morphologischen Bildgebung wie MRT oder CT beurteilt wurde (Wells et al., 2012; Brose et al., 2014; Schlumberger et al., 2015). Diese Studien konnten eine signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens bei Therapieansprechen auf die

Tyrosinkinaseinhibitoren im Vergleich zu Placebo berichten. Eine Verringerung der Mortalität konnte aber bisher auch hier nicht gezeigt werden.

In einer weiteren Studie sollten mit Hilfe des Tyrosinkinaseinhibitors Selumetinib Iod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome redifferenziert werden (Ho et al., 2012). Hierbei sollte die Iodspeicherfähigkeit durch den Einsatz von Iod-PET/CT evaluiert werden. Die Pilotstudie zeigte, dass durch Selumetinib zum Teil eine Iodspeicherfähigkeit erreicht werden konnte, was eine Radioiodtherapie möglich machte und so bildmorphologisch die Tumorlast reduziert werden konnte. Patientenrelevante Endpunkte fanden sich in dieser Studie nicht.

In 4 der 19 eingeschlossenen Studien, die Patienten im Rahmen der Rezidivdiagnostik mit PET bzw. PET/CT untersuchten, wurde von Änderungen des Patientenmanagements berichtet. Die Autoren der Studie Vural 2012 konnten bei 39% der Patienten das Procedere auf Grund des PET/CT Ergebnisses modifizieren und berichteten vom Erkrankungsstatus der Patienten zum Studienende nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren. Dabei zeigte sich, dass das Risiko einer persistierenden Rezidivkrankung für einen PET-positiven Patienten doppelt so hoch ist, wie für einen PET-negativen Patienten. Dieses Ergebnis scheint die Aussagen der Studie von Nagamachi 2011 zumindest bezüglich einer gesteigerten Morbidität der PET-positiven Patienten zu stützen. Konkrete Aussagen zu unterschiedlichen Mortalitätsraten bei PET-positiven und PET-negativen Patienten ließen sich aus den angegebenen Studiendaten bei Vural 2012 aber nicht ableiten. Außerdem sind die Angaben bezüglich der eingeschlossenen Patienten inkonsistent, da über unterschiedliche Patientenzahlen zu Beginn und am Ende der Studie berichtet wurde und eine Korrektur der Patientenzahlen zu einer wesentlichen Veränderung der Studienaussage bezüglich der Morbidität führen könnte.

In den Studien von Helal 2001 und Palmedo 2006 bestimmte das PET bzw. das PET/CT Ergebnis über eine Änderung der operativen Strategie in 79% und in 33% der Fälle. In der Studie von Helal 2001 befanden sich danach 14 der 23 erneut operierten Patienten in Remission. Die Autoren von Frilling 2001 änderten auf Grund der PET-Diagnostik für 38% ihrer Patienten die Therapiestrategie von kurativ auf palliativ.

Die dargestellten Studiendaten zeigen also zwei Möglichkeiten, wie die PET-Diagnostik das Patientenmanagement bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei negativer Iod-Szintigraphie beeinflussen kann. Zum einen ermöglicht eine präzisere Lokalisation von Lokal- und Fernmetastasen eine präzisere lokale Therapieplanung bei bisher nur eingeschränkt möglichen systemischen Therapieansätzen, die bei einem Teil der Patienten auch zu einer Remission führt (Helal et al., 2001; Chen et al., 2003). Andererseits musste auf Grund der PET-Diagnostik auf weiterführende operative Strategien zu Gunsten eines palliativen Verfahrens verzichtet werden (Frilling et al., 2001). Auf Grund dieser

scheinbar gegensätzlichen Auswirkungen auf die Therapieentscheidung wäre in Anlehnung an die Forderung der Autoren um Windeler 1988 eine systematische Evaluation des Einsatzes der PET und der daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen nötig, um den Nutzen der PET beurteilen zu können (Windeler et al., 1988). Ein mögliches Procedere wäre die Randomisierung von Patienten mit einer Iod-refraktären Rezidivkrankung eines Schilddrüsenkarzinoms, wobei ein Teil der Patienten eine PET-Diagnostik erhalten und ein anderer Teil mit konventioneller Bildgebung untersucht würde. In Abhängigkeit der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren könnte über das Therapiemanagement entschieden und patientenrelevante Endpunkte evaluiert werden.

In allen 19 eingeschlossenen Studien zum Einsatz der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik sowie in den verbleibenden zwei Studien zum Restaging bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wurde die diagnostische Güte der PET bzw. der PET/CT untersucht. Dabei zeigte sich für die Rezidivdiagnostik, dass die gepoolte Sensitivität für PET zwar niedriger ist als für PET/CT (89,7% [KI 78%-96%] vs. 94,3% [KI 87%-98%]), dass die Spezifität von PET/CT aber unter der von PET liegt (78,4% [KI 52%-92%] vs. 87% [KI 74%-94%]). Bei sich überschneidenden Konfidenzintervallen lässt sich allerdings keine verallgemeinernde Aussage bezüglich dieser Unterschiede treffen. Im Vergleich dazu zeigte sich die Sensitivität der konventionellen Bildgebung in der Rezidivdiagnostik mit 65,4% [KI 32%-88%] deutlich unter den gepoolten Ergebnissen von PET und PET/CT. Aber auch hier fanden sich überschneidende Konfidenzintervalle, die keine verallgemeinernde Aussage zulassen. Die Spezifität der konventionellen Bildgebung zeigt sich mit 87,3% [KI 46%-98%] im Bereich der Spezifität von PET. In den Subgruppenanalysen bezüglich der methodischen Qualität der Studien fand sich kein Hinweis für eine Differenz der Studienergebnisse und auch eine Tendenz zeichnete sich bei je nach Subgruppen und untersuchten Verfahren differierenden Ergebnisse nicht ab.

In der Metaanalyse wurden Studien zusammengefasst, die Patienten mit PET (n=8) bzw. PET/CT (n=11) untersuchten, ohne dass ein Vergleich zur konventionellen Bildgebung vorliegen musste. Diese wurden dem gepoolten Ergebnis von 5 Studien, die außer PET oder PET/CT noch konventionelle Diagnostik verwendeten, gegenübergestellt. Auf ein Pooling der Studienergebnisse für ausschließlich vergleichende Studien wurde verzichtet. Dies wäre zwar mit einer besseren Vergleichbarkeit der Patientenkollektive einhergegangen, aber auf Grund der noch kleineren Fallzahlen, wären die Schätzungen dennoch nicht genauer gewesen.

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für PET/CT der beiden Studien für Patienten im Restaging lag bei 77,8% [$SE_{\bar{x}}$ 13,5] und 95,2% [$SE_{\bar{x}}$ 4,2]. Die Berechnung der gepoolten Konfidenzintervalle war auf Grund der geringen Studienanzahl im Rahmen der bivariaten Analyse nicht möglich.

Auch ein Vergleich zur konventionellen Bildgebung konnte bei fehlender Dokumentation der PET-negativen Teilpopulation in der Studie von Nakajo 2013 nicht vorgenommen werden.

In der Literatur finden sich zwei kürzlich veröffentlichte Metaanalysen, die ebenfalls den Einsatz der PET bzw. der PET/CT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersuchten. In die Metaanalyse von Haslarud 2015 wurden 34 Studien eingeschlossen, die Patienten mit PET oder PET/CT in der Rezidivdiagnostik eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms evaluierten. Dabei wurden sowohl retrospektive als auch prospektive Studien berücksichtigt und die Ergebnisse für PET und PET/CT zusammengefasst (Haslarud et al., 2015). Die Autoren berichten von einer gepoolten Sensitivität und Spezifität von 79,4% [KI 73,9%-84,1%] und 79,4% [KI 71,2%-85,4%]. Damit liegt die Sensitivität deutlich unter den gepoolten Sensitivitäten für PET und PET/CT aus der vorliegenden Arbeit. Die Spezifität entspricht in etwa der hier berechneten Spezifität von PET/CT. Die Unterschiede lassen sich am ehesten auf unterschiedliche Einschlusskriterien für die betrachteten Studien sowie auf einen unterschiedlichen Einschlusszeitraum zurückführen. In der Arbeit von Haslarud wurden Studien mit Publikationsdaten bis Dezember 2014 berücksichtigt.

Eine weitere Metaanalyse beschränkte sich auf Studien, die Patienten mit negativer Iod-Szintigraphie mit PET oder PET/CT in der Rezidivdiagnostik untersuchten (Caetano et al., 2016). Die Autoren berücksichtigten Studien, die bis März 2012 publiziert waren und ein retro- oder prospektives Design aufwiesen. Dabei errechneten sich in der bivariaten Analyse gepoolte Sensitivitäten und Spezifitäten für PET von 84% [KI 75%-91%] und 84% [KI 74%-91%] und für PET/CT von 93% [KI 84%-97%] und 81% [KI 69%-90%], was in etwa den gepoolten Schätzern aus dieser Arbeit entspricht. Auch hier zeigt sich, dass die Sensitivität für PET/CT über der von PET liegt, die Spezifität aber geringer ist. Aussagen über die Signifikanz dieser Unterschiede treffen die Autoren der Studie nicht.

5.1.2 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Für den histologischen Subtyp des medullären Schilddrüsenkarzinoms konnte die Leitfrage, in wie fern die Positronenemissionstomographie zum patientenrelevanten Nutzen beiträgt, mit den vorliegenden eingeschlossenen Studien nicht befriedigend beantwortet werden. Es fanden sich lediglich sieben Studien, die sich mit dem Einsatz der PET bzw. PET/CT im Rahmen der Rezidivdiagnostik beschäftigten und die diagnostische Güte des Verfahrens untersuchten. Zwei Studien berichteten vom Einfluss des PET-Ergebnisses auf die Änderung des Patientenmanagements, wobei keine der zuvor für diese Arbeit definierten patientenrelevanten Endpunkte verwendet wurden. In der Studie von Rubello 2008 wurde durch das FDG PET/CT Ergebnis bei 16 % der Patienten eine präzisere OP Planung möglich und bei Naswa 2012 erfolgte

auf Grund der DOTA-NOC PET/CT Untersuchung bei 12% der Patienten eine Umstellung der Therapiestrategie von kurativ auf palliativ.

Die Ergebnisse der Metaanalyse beschränkten sich auf jeweils zwei Studien für den Einsatz der FDG PET/CT und den Einsatz der konventionellen Bildgebung. Dabei zeigte sich die Sensitivität beider Verfahren in einem ähnlichen Bereich (62,8% [$SE_{\bar{x}}$ 17] vs. 67,4% [$SE_{\bar{x}}$ 10]), wobei die Spezifität für FDG PET/CT deutlich unter der Spezifität der konventionellen Bildgebung lag (34,2% [$SE_{\bar{x}}$ 57] vs. 67,1% [$SE_{\bar{x}}$ 37]). Bei beiden Ergebnissen ist der Standardfehler des Mittelwertes allerdings sehr groß, sodass von einer großen Streuung der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse zum Einsatz von PET bzw. PET/CT bei metastasierten oder rezidierten medullären Schilddrüsenkarzinom führten die Autoren ein Pooling der eingeschlossenen Studien nur für die Sensitivität durch, die für PET/CT 69% [KI 64%-74%] betrug (Cheng et al., 2012). Damit ist die Sensitivität mit der aus der vorliegenden Arbeit vergleichbar. In der Analyse von Cheng 2012 wurden allerdings auch Studien berücksichtigt, die ein retrospektives Design sowie einen für diese Arbeit unzureichenden Referenzstandard aufwiesen.

Alle weiteren in dieser Arbeit zum medullären Schilddrüsenkarzinom eingeschlossenen Studien zum Einsatz von verschiedenen Tracern bei PET/CT sowie zum Einsatz von PET konnten nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, weil hier entweder keine Informationen zu Sensitivitäten und Spezifitäten in den einzelnen Studien vorlagen oder nicht mindestens zwei Studien zum Pooling zur Verfügung standen. Die Stichprobenumfänge der einzelnen Studien waren außerdem sehr klein, was sich in großen Konfidenzintervallen der einzelnen Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität niederschlug und somit keine verallgemeinernden Aussagen der differierenden diagnostischen Güte von FDG PET, FDG PET/CT und FDOPA PET/CT getroffen werden konnten.

Bei vier der sechs Studien zur FDG PET/CT fanden sich lediglich Informationen zur Sensitivität, da der laborchemische Verdacht eines Rezidivs, der Voraussetzung für den Studieneinschluss bei allen Studien war, in diesen vier Studien zu einer Prävalenz der Rezidivkrankung von 100% führte. Angesichts der hohen Sensitivität des Laborparameters Kalzitonin stellt sich die Frage ob sich die diagnostische Anwendung der PET/CT in diesem klinischen Setting lediglich auf den Ein- oder Ausschluss eines Rezidivs beschränken sollte. Vielmehr könnte der diagnostische Vorteil der PET/CT in der Lokalisierung der Rezidivkrankung nach erfolgter laborchemischer Testung liegen und damit das sich anschließende therapeutische Vorgehen bestimmen. Dazu wären prospektive vergleichende Studien nötig, die Patienten nach der Kalzitoninmessung in Gruppen randomisieren, in denen einerseits Therapiestrategien mit dem Einsatz der PET und andererseits

mit dem Einsatz konventioneller bildgebender Verfahren entwickelt werden. Der anschließende Vergleich patientenrelevanter Endpunkte könnte den Nutzen der PET in der Rezidivdiagnostik beim medullären Schilddrüsenkarzinom evaluieren.

5.2 *Methodische Einschränkungen*

Grundsätzlich führen die Ergebnisse von Metaanalysen zu valideren Schätzungen der untersuchten Effektmaße, lassen Unterschiede in Subgruppen erkennen und eine bessere Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext zu und können methodische Einschränkungen in Primärstudien identifizieren, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen. Im speziellen Fall der Metaanalyse von Diagnosestudien sind die Ergebnisse der Primärstudien, meistens Effektmaße der diagnostischen Güte eines Tests, abhängig von Subgruppen und deren Krankheitsspektren, dem klinischen Setting, der Testinterpretation und den Tests, die im Vorfeld durchgeführt wurden (Lee et al., 2015; Leeflang et al., 2008). Dies führt zu einer größeren Heterogenität der Studien, was wiederum in einer großen Variabilität der Studienergebnisse mündet. Hinzukommen methodische Schwächen der Primärstudien, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse und wiederum zu deren systematischer Heterogenität beitragen (Whiting et al., 2013). Für die eingeschlossenen Studien der vorliegenden Arbeit sind dabei besonders ein möglicher Selektionsbias, ein Tumorprogressionsbias sowie die Durchführung einer Therapie zwischen Index- und Referenztest von Bedeutung.

5.2.1 *Selektionsbias*

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. In 14 der 19 Studien zur Rezidivdiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wurden Patienten eingeschlossen, die bereits steigende Thyreoglobulinwerte als mögliches Zeichen einer Rezidivkrankung aufwiesen. Es finden sich Hinweise, dass diese Vorselektion der Patienten einen Einfluss auf die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT hat (Leeflang et al., 2008). So zeigt sich, dass die Spezifität der PET/CT in der Studie von Kingpetch 2011, in die nur Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin-Antikörpern untersucht wurden, niedriger ist, als die gepoolte Spezifität der PET/CT in dieser Indikation (63% [KI 35%-85%] vs. 75,7% [KI 50%-91%]). Zwar lässt sich die Aussage des Unterschiedes bei sich überschneidenden Konfidenzintervallen nicht verallgemeinern, doch die Autoren vermuten, dass eine erhöhte Thyreoglobulinproduktion spezifischer auf ein Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms hinweist als das Vorliegen von Thyreoglobulinantikörpern und deshalb die Spezifität für PET/CT in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin-Werten überschätzt werden kann (Kingpetch et al., 2011).

Allerdings zeigen die Autoren um Chung 1999, dass auch Patienten mit negativen

Thyreoglobulinwerten (Grenzwert: <10 ng/ml unter TSH Stimulation und <1 ng/ml unter TSH Suppression) PET-positive Metastasen aufweisen können. In dieser Studie betraf das 16% der PET-positiven Patienten. Zehn der hier eingeschlossenen Studien, die erhöhte Thyreoglobulinwerte als Einschlusskriterium verwendeten und einen Grenzwert dokumentiert hatten, nutzen diese Grenzwerte von 10 ng/ml bzw. 1 ng/ml, die auch in der amerikanischen Leitlinie empfohlen sind (Haugen et al., 2015). Wie Daten der Studie von Chung 1999 zeigen, könnten so Patienten, die tatsächlich an einem Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erkrankt sind, gar nicht erst rekrutiert worden sein. Diese Patienten könnten möglicherweise durch dynamische Werte wie Tumormarkerverdopplungszeiten als Alternative zu einem absoluten Grenzwert, wie sie in der Verlaufsbeobachtung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zur Anwendung kommen, detektiert werden (Wells et al., 2015). Außerdem hätte eine dynamische Beurteilung eines Tumormarkerverlaufs auch eine Auswirkung auf die Bewertung von Patienten mit persistent erhöhten Thyreoglobulinwerten. In einigen für diese Arbeit eingeschlossenen Studien (Kim 2009, Vural 2012 und Giovanella 2013) wurde das Ergebnis der eingesetzten bildgebenden Verfahren als falsch-negativ bewertet, obwohl bis zum Ende der Nachbeobachtungsphasen (Spanne 11-74 Monate) nur pathologisch erhöhte Thyreoglobulinwerte ohne bildmorphologisches Tumorkorrelat nachweisbar waren. Die amerikanische Leitlinie zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom weist darauf hin, dass 20% der Patienten mit zunächst normwertigen Thyreoglobulinwerten im Verlauf eine Thyreoglobulinwerterhöhung entwickeln. Davon erkrankt aber tatsächlich nur ein Drittel der Patienten an einem Rezidiv. Bei allen restlichen Patienten bleibt der Wert stabil oder fällt ohne weitere Therapie oder Intervention ab (Haugen et al., 2015). Als Ursache für erhöhte Thyreoglobulinwerte trotz negativer Bildgebung sehen die Autoren von Kunawudhi 2012 neben kleinen Tumoraläsionen, die unter dem Auflösungsvermögen der bildgebenden Diagnostik bleiben, Zellen mit der Fähigkeit zur mRNA Transkription für Thyreoglobulin, obwohl es sich dabei nicht um Thyreozyten handelt. In der Studie von Giovanella 2012 wird außerdem eine fehlende Sekretionsfähigkeit von Thyreoglobulin durch dedifferenzierte Schilddrüsentumorzellen als Ursache für niedrige Thyreoglobulinwerte trotz bestätigter Rezidiverkrankung diskutiert. Insofern ist eine Fixierung auf den Tumormarker Thyreoglobulin mit festgelegten Grenzwerten als eindeutiges Zeichen für eine Rezidiverkrankung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kritisch zu hinterfragen.

Ob die Vorselektion des Patientenkollektivs durch das Vorliegen einer negativen Iod-Szintigraphie ebenfalls einen Einfluss auf die diagnostische Güte der PET/CT bei Patienten in der Rezidivdiagnostik hat, kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. Es sollten laut den Vorgaben des IQWiG für die Indikation Rezidivdiagnostik nur

Patienten mit negativer Iod-Szintigraphie betrachtet werden. Da sich die Anwendungsempfehlungen internationaler Leitlinien für den Einsatz der PET bzw. PET/CT auf Patienten mit negativer Iod-Szintigraphie in der Rezidivdiagnostik beschränken (Pacini et al., 2006; Haugen et al., 2015), wäre ein Interesse an der diagnostischen Güte von PET bzw. PET/CT für Iod-positive Patienten für den Versorgungskontext ohnehin fraglich.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom. In allen untersuchten Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom galt zu Studienbeginn ein erhöhter Kalzitininwert als Einschlusskriterium, was bei einigen Studie zu einer Prävalenz der Rezidivkrankung von 100% führte. Die Höhe der Prävalenz innerhalb einer Studienpopulation schien von der Tumormarkerdynamik abhängig zu sein. In der Studienpopulation von Marzola 2010 war eine Kalzitoinverdopplungszeit von sechs bis neun Monaten Einschlusskriterium, sodass sich hier bereits bei allen Patienten ein Rezidiv mittels bildgebender Diagnostik nachweisen ließ, dass auch histologisch bestätigt werden konnte. In der Studie von Kauhanen 2011 hingegen waren Tumormarkerverdopplungszeiten von 239 und 154 Monaten bei zwei Patienten dokumentiert, die bis zum Ende der Studie nach einer Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten bzw. 9 Monaten ohne bildmorphologischen Tumornachweis blieben. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis zwar als falsch-negativ, was im Rahmen einer langsamen Tumorprogression möglich ist, dennoch können für eine moderate Tumormarkererhöhung auch andere Gründe in Betracht kommen. In der europäischen Leitlinie zum Management von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (Pacini et al., 2006) werden folgende weitere Ursachen für erhöhte Kalzitoinspiegel genannt: Nierenfunktionsstörung, ektope Kalzitoinproduktion durch andere neuroendokrine Tumoren, Hypergastrinämie (zum Beispiel in Folge der Einnahme von Protonenpumpenhemmern), Hashimoto Thyreoiditis und heterophile Antikörper. Vor allem die klinisch häufig auftretende Nierenfunktionseinschränkung sowie die Einnahme von Protonenpumpenhemmern sollten bei der Interpretation der Kalzitoinwerte bei fehlendem bildgebenden Tumornachweis berücksichtigt werden.

5.2.2 Tumorprogressionsbias

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Eine weitere wesentliche methodische Einschränkung der eingeschlossenen Studien zum Einsatz der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms war die Angemessenheit der Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest. Lediglich in fünf Studien konnte die Zeitspanne als adäquat eingestuft werden. In weiteren neun Studien fanden sich hierzu überhaupt keine Angaben und in den verbleibenden fünf Studien wurden deutlich zu lange Nachbeobachtungszeiten gewählt, wodurch ein Tumorprogressionsbias nicht auszuschließen ist. Das bedeutet, dass zum Zeitpunkt des

Indextests schlimmstenfalls noch kein Rezidiv vorgelegen hat, es im Laufe der Nachbeobachtungszeit aber zu einem erneuten Auftreten der Tumorerkrankung kam und diese so detektiert werden konnte. Ein Tumorprogressionsbias führt am ehesten zu einem Unterschätzen der diagnostischen Güte der bildgebenden Verfahren (Leeflang et al., 2008). Die für die vorliegende Arbeit als adäquate Zeitspanne prospektiv festgelegte Zeit zwischen Index- und Referenztest von sechs bis zwölf Monaten ist allerdings willkürlich festgelegt und ist vor allem in Bezug auf zu lange Nachbeobachtungsintervalle von mehr als einem Jahr kritisch zu hinterfragen. Denn die Varianz der Tumorbilogie mit unterschiedlichen Wachstums- und Ausbreitungsraten lässt einen festen Grenzwert eigentlich nicht zu. Des Weiteren finden sich in der Literatur keine konkreten Angaben, welcher Nachbeobachtungszeitraum adäquat für die Detektion eines Rezidivs eines Schilddrüsenkarzinoms ist.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom. In allen eingeschlossenen Studien zur Rezidivdiagnostik bei medullären Schilddrüsenkarzinomen fehlte ebenfalls die Dokumentation des Diagnosezeitpunktes der Rezidiverkrankung im Rahmen der Nachbeobachtungsphase, sodass ein Tumorprogressionsbias in keiner Studie ausgeschlossen werden konnte.

5.2.3 *Therapie zwischen Index- und Referenztest*

Die Studien Nakajo 2013 und Oh 2011, die Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom in einer Restaging-Situation untersuchten, waren in ihrer Aussagekraft maßgeblich wegen der Durchführung einer Radioiodtherapie zwischen Index- und Referenztest eingeschränkt. Da alle Patienten unabhängig von den erhobenen bildgebenden Befunden eine Radioiodtherapie erhalten hatten und die definitive Diagnose bezüglich des Krankheitsstatus erst mit Hilfe der Informationen der Nachbeobachtungsphase gestellt wurde, ist von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen. Zwar dokumentierten die Autoren um Oh 2011 einen signifikanten Unterschied der Sensitivitäten zwischen SPECT und PET/CT in der Subgruppe der Patienten mit erstmaliger Radioiodtherapie zugunsten der SPECT, doch können Patienten mit positiver SPECT-Bildgebung in dieser Subgruppe sowohl residuelles Schilddrüsenrest- als auch Tumorgewebe aufweisen. Beides reichert Iod an und ist bestenfalls nach der Radioiodtherapie bildmorphologisch oder laborchemisch nicht mehr nachweisbar, was eine nachträgliche Einschätzung der Läsionen in richtig-positiv und falsch-positiv beziehungsweise im Falle der PET in richtig-negativ und falsch-negativ schwer möglich macht. Die Autoren führen als wesentlichen Grund für die Unterschiede der diagnostischen Leistung das Flip-Flop-Phänomen an, wobei damit die Eigenschaft von Schilddrüsenkarzinomgewebe charakterisiert wird, gleichzeitig Iod-speichernd und FDG-negativ zu sein. Die Begründung

hierfür liegt in der guten Differenzierung des Gewebes, dass seine ursprüngliche Fähigkeit Iod zu speichern behalten hat und dessen Glucoseumsatz nicht ausreicht, um in der PET/CT Diagnostik auffällig zu sein. Mit zunehmender Dedifferenzierung kehrt sich diese Eigenschaft um und das Tumorgewebe ist mit Iod-szintigraphischen Verfahren nicht mehr nachzuweisen, fällt aber durch eine FDG Anreicherung im PET/CT auf (Oh et al., 2011).

5.3 *Einschränkung der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext*

Bei zwei der Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom fand sich eine mögliche Einschränkung der Übertragbarkeit des Patientenkollektivs auf den allgemeinen Versorgungskontext. In die Untersuchungen von Marzola 2010 und Rubello 2008 wurden nur Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung eingeschlossen, wobei Marzola 2010 nur Patienten mit einem Tumorstadium T4 und Rubello 2008 nur Patienten mit einer extrathyreoidalen Tumorausbreitung untersuchte. Da aber nur in einer weiteren eingeschlossenen Studie das Tumorstadium angegeben wurde, konnte keine verlässliche Aussage darüber getroffen werden, ob das Patientenkollektiv tatsächlich nicht repräsentativ ist. Es zeigt sich allerdings eine Tendenz, dass eine Einschränkung der Übertragbarkeit vorliegt, da in der Studie von Skoura 2012 ausschließlich 62,5% der Patienten eine extrathyreoidale Tumorausbreitung und kein Patient ein initiales Tumorstadium T4 aufwies. Im allgemeinen Versorgungskontext finden sich auch nur bei 7% der Männer sowie bei 4% der Frauen ein initiales Tumorstadium T4 (Robert-Koch-Institut, 2015). Allerdings ist fraglich, ob sich die Patientenkollektive der eingeschlossenen Studien generell mit dem des allgemeinen Versorgungskontextes vergleichen lassen, da in allen Studien bereits eine Selektion der Patienten durch den Einschluss auf Grund erhöhter Tumormarker stattgefunden hat und dieses Kollektiv gegebenenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs und dessen Nachweis mittels bildgebender Diagnostik hat.

6 Zusammenfassung

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten malignen endokrinen Tumoren (Reiners et al., 2005). Trotz ihrer vergleichsweise günstigen Prognose gibt es einige Patienten, bei denen eine Metastasierung oder eine Rezidivkrankung eine genaue diagnostische Evaluation für weitere Therapieentscheidungen nötig macht. Da Verfahren der morphologischen Bildgebung vor allem in operierten Bereichen nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen und bisher nur einen begrenzten diagnostischen Beitrag für diese Patientengruppe leisten, könnte der Einsatz funktioneller Bildgebung diese Lücke schließen (Chung et al., 1999).

Ziel dieser Arbeit war es, den patientenrelevanten Nutzen auf Grundlage einer Metaanalyse für den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen zu untersuchen.

Im Rahmen eines Projekts des IQWiG im Auftrag des G-BA, in dem der Nutzen der PET-Diagnostik noch für weitere Tumorentitäten untersucht werden sollte, wurden die Indikationen und die methodischen Rahmenbedingungen der vorliegenden Arbeit festgelegt.

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche in Datenbanken und Studienregistern wurden Primärstudien identifiziert, die den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen in den Indikationen Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik für Iod-refraktäre Tumoren untersuchten. Dabei wurden aus 3506 potentiell relevanten Titeln 29 relevante Volltexte identifiziert.

Anhand dieser Primärstudien lässt sich die Frage nach dem patientenrelevanten Nutzen zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nicht befriedigend, beantworten. Es fanden sich lediglich 28 Studien, die Untersuchungen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT durchführten und eine Studie, die anhand des Gesamtüberlebens die prognostische Güte der PET/CT einschätzte.

Dabei zeigte sich, dass Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und positivem PET/CT Befund im Restaging in der multifaktoriellen Analyse ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben aufweisen (HR 5,01 [KI 3,41-6,62]).

Die Metaanalyse für die diagnostische Güte für PET und PET/CT beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik ergab für die Sensitivität 89,7% [KI 78,1%-98,5%] und 94,3% [KI 87%-97%]. Die Spezifitäten lagen für PET und PET/CT bei 87% [KI 73,5%-94,2%] und 78,4% [KI 52%-92%]. Im Vergleich dazu zeigte sich die Sensitivität und Spezifität der konventionellen Diagnostik bei 65,4 [KI 32%-88%] und 87,9% [KI 44%-99%]. Damit finden sich Hinweise für eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität von PET bzw. PET/CT gegenüber anderen bildgebenden Ganzkörperverfahren in der Rezidivdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

In der Indikation des Restagings zeigten sich in der bivariaten Analyse die Sensitivität und Spezifität bei 77,8% [$SE_{\bar{x}}$ 13,5] und 95,2% [$SE_{\bar{x}}$ 4,2]. Vergleiche zu anderen bildgebenden Ganzkörperverfahren waren mittels Metaanalyse nicht möglich.

Die Metaanalyse für die diagnostische Güte für PET/CT beim medullären Schilddrüsenkarzinom zeigte eine Sensitivität und Spezifität von 62,8% [$SE_{\bar{x}}$ 17,1] und 34,2% [$SE_{\bar{x}}$ 57,3]. Die Sensitivität und Spezifität der konventionellen Bildgebung lag bei 67,4% [$SE_{\bar{x}}$ 9,8] und 67,1% [$SE_{\bar{x}}$ 37,2]. Auf Grund der großen Standardfehler ließ sich aber keine verallgemeinernde Aussage bezüglich der Unterschiede treffen.

Damit zeigte sich, dass die Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bezüglich der diagnostischen Leistung von PET und PET/CT nur eingeschränkt möglich und maßgeblich durch den geringen Stichprobenumfang, durch die Variabilität der Studien auf Grund von methodischer Heterogenität und durch die geringe Anzahl an Studien, die für eine Metaanalyse zur Verfügung standen, limitiert waren.

Im Rahmen des Projektes wurden die vorliegenden Ergebnisse bisher nicht publiziert, da der Prüfauftrag zur Indikation des Schilddrüsenkarzinoms aus mangelndem gesundheitspolitischen Interesse durch den G-BA zurückgestellt wurde.

7 Literaturverzeichnis

Bartenstein P, Haug A, Hünenbein R: Nuklearmedizin, In: Reiser M (Hrsg): Radiologie. 3.Aufl. Thieme, Stuttgart, 2011, S. 138-147.

Beyer T (2004) Kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) für die klinische Onkologie: Technische Grundlagen und Akquisitionsprotokolle. *Der Nuklearmediziner* 27:236-245.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Kee Shong YK, Sherman SI, Smit JWA, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger M (2014) Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384(9940):319-28.

Burger C, Pfeiffer A: Radiation Sources for Emission Scanning: Positron und Gamma Emission. In: von Schulthess GK (ed): *Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp. 10-16.

Burger C, Townsend D: Basics of PET Scanning. In: von Schulthess GK (ed): *Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp. 16-29.

Caetano R, Garcia Bastos CR, Gualandi de Oliveira IA, Mendes da Silva R, Pereira Dias Drumond Fortes C, Edais Pepe VL, Gnocchi Reis L, Ueleres Braga J (2016) Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative ¹³¹I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck* 38(2):316-327.

Carneiro RM, Carneiro BA, Agulnik M, Kopp PA, Giles FJ (2015) Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 41:690–698.

Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Baumann JE, Martins RG (2010) Phase II Study of Daily Sunitinib in FDG-PET–Positive, Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Metastatic Medullary Carcinoma of the Thyroid with Functional Imaging Correlation. *Clin Cancer Res* 16(21):5260-5268.

Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y (2012) ¹⁸F-FDG-PET and ¹⁸F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 56(2):136-142.

Chen YK, Liu FY, Yen RF, Kao CH (2003) Compare FDG-PET and Tc-99m Tetrofosmin SPECT to Detect Metastatic Thyroid Carcinoma. *Acad Radiol* 10(8):835-839.

Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, Hong SW, Youn YK, Lee MC, Cho BY (1999) Value of FDG PET in Papillary Thyroid Carcinoma with Negative ¹³¹I-Whole Body Scan. *J Nucl Med* 40:986-992.

Degenhardt C, Thon A (2007) Blitzschnelle Einblicke: Funktionale Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie entlarvt Krebs im Frühstadium. *Physik Journal* 7:23-29.

Deutzmann R: Hormonelle Regulation, In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R: *Physiologie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2012, S. 363-369.

Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007) Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, <URL: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/rit_dif_schild_v3.php?navId=53>, (13.04.2016).

Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1997) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1342-1348.

Entscheidungen zum Nutzen für Patienten und Versicherte, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014, <URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3647/2014-10-23_G-BA_Informationsbroschuere_DE.pdf>, (26.02.2016).

Eschner W und Stegger L: Messtechnik. In: Schicha H und Schober O: *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2013, S. 96-101.

Frilling A, Tecklenborg K, Görges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC (2001) Preoperative Diagnostic Value of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Radioiodine-Negative Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg* 234(6):804-811.

Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA (2012) Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck* 34(5):626-631.

Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L (2013) Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:874–880.

Groves AM, Win T, Ben Haim S, Ell PJ (2007) Non-[18F]FDG PET in clinical oncology. *Lancet Oncol* 8: 822–830.

Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ (1997) Comparison of 18FDG-PET with 131Iodine and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 7(3):327-335.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26(1):1-133.

Haslerud T, Brauckhoff K, Reisæter L, Küfner-Lein R, Heinecke A, Varhaug JE, Biermann M (2015) F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiol OnlineFirst*, <URL: <http://acr.sagepub.com/content/early/2015/07/09/0284185115594645.full.pdf+html>>, (05.07.2016).

Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A (2001) Clinical Impact of 18F-FDG PET in Thyroid Carcinoma Patients with Elevated Thyroglobulin Levels and Negative 131I Scanning Results After Therapy. *J Nucl Med* 42:1464–1469.

Heitz PU, Komminoth P, Klöppel G: Schilddrüse. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.): *Pathologie*, 3.Aufl. Elsevier, München, 2004, S. 395-402.

Herold G: *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln, 2013, S. 512-513.

Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Domínguez JM, Shen R, Tuttle M, Larson SM, JA Fagin (2013) Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 368(7):623-632.

Jadvar H, McDougall IR, Segall GM (1998) Evaluation of suspected recurrent papillary thyroid carcinoma with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 19(6):547-554.

Kauhanen S, Schalin-Jääntti C, Seppänen M, Kajander S, Virtanen S, Schildt J, Lisinen I, Ahonen A, Heiskanen I, Väisänen M, Arola J, Korsoff P, Ebeling T, Sane T, Minn H, Välimäki MJ, Nuutila P (2011) Complementary Roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 52:1855-1863.

Kim SJ, Lee TH, Kim IJ, Kim YK (2007) Clinical implication of F-18 FDG PET/CT for differentiated thyroid cancer in patients with negative diagnostic iodine-123 scan and elevated thyroglobulin. *Eur J Radiol* 70(1):17-24.

Kingpetch K, Pipatrattana R, Tepmongkol S, Sirisalipoch S, Chaiwatanarat T (2011) Utility of 8F-FDG PET/CT in well differentiated thyroid carcinoma with high serum antithyroglobulin antibody. *J Med Assoc Thai* 94(10):1238-1244.

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007) FDG-PET/CT in oncology: German Guideline. *Nuklearmedizin* 46:291-301.

Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2015, <URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile>, (02.05.2016).

Kunawudhi A, Pak-art R, Keelawat S, Tepmongkol S (2012) Detection of subcentimeter metastatic cervical lymph node by 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated thyroid carcinoma and high serum thyroglobulin but negative 131I whole-body scan. *Clin Nucl Med* 37(6):561-567.

Lee J, Kim KW, Choi SH, Huh J, Park SH (2015) Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Evaluating Diagnostic Test Accuracy: A Practical Review for Clinical Researchers—Part II. Statistical Methods of Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2015;16(6):1188-1196.

Leeflang MMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM (2008) Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Intern Med* 149(12):889-897.

Lonsdale MN, Beyer T (2010) Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow. *Eur J Radiol* 73:452-460.

Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M, Toniato A, Massaro A, Ambrosini V, Fanti S, Gross MD, Al-Nahhas A, Rubello D (2010) Dual PET/CT with ¹⁸F-DOPA and ¹⁸F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. *EJSO* 36:414-421.

Menke J (2010) Bivariate Random-effects Metaanalysis of Sensitivity and Specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 49(1):54-62.

Mirallié E, Guilan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C, Bodet-Milin C, Curtet C, Carnaille B, Murat A, Charbonnel B, Kraeber-Bodéré F (2007) Therapeutic impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 142:952-958.

Müller-Schauenburg W: Positronenemissionstomographie. In: Elser H: Leitfaden Nuklearmedizin: Praktische Anleitung und Prüfungswissen für Medizinisch-Technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). 2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 2003, S. 256-263.

Musholt TJ, Musholt PB, MD, Dehdashti F, Moley JF (1997) 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* 122:1049-1061.

Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Nishii R, Mizutani Y, Fujita S, Futami S, Arita H, Kuroki M, Nakada H, Uchino N, Tamura S, Kawai K (2011) Comparison of diagnostic and prognostic capabilities of ¹⁸F-FDG-PET/CT, ¹³¹I-scintigraphy, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for postoperative thyroid cancer. *Jpn J Radiol* 29:413-422.

Nakajo M, Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, Tanabe H, Fukukura Y, Nakabeppu Y, Koriyama C (2013) Diagnosis of Metastases from Postoperative Differentiated Thyroid Cancer: Comparison between FDG and FLT PET/CT Studies. *Radiology* 267(3):891-901.

Naswa N, Sharma P, Suman S, Lata S, Kumar R, Malhotra A, Bal C (2012) Prospective evaluation of ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with ¹⁸F-FDG PET-CT. *Nucl Med Commun* 33(7):766-774.

Netter FH: Atlas der Anatomie des Menschen. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York, 2006, Tafel 70-72.

Oh JR, Byun BH, Hong SP, Chong A, Kim J, Yoo SW, Kang SR, Kim DY, Song HC, Bom HS, Min JJ (2011) Comparison of ¹³¹I whole-body imaging, ¹³¹I SPECT/CT, and ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1459-1468.

Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Leitlinie, 2012, gültig bis 11/2016, <URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddr%C3%BCsenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf>, (27.04.2016).

Ozkan E, Aras G, Kucuk NO (2013) Correlation of 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131I whole-body scan results. *Clin Nucl Med* 38(5):326-331.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G (2012) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(7): vii110–vii119.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803.

Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U (2006) Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 47(4):616-624.

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren: Berichtsplan, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2010, <URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf>, (26.02.2016).

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Schilddrüsenkarzinomen – Eine systematische Übersicht und Metaanalyse – Tabellen 1 bis 14, Schütz F, 2016, <URL: <http://bit.ly/2fAv9Gy>>, (08.11.2016).

Raßler B: Hormone. In: Fahlke C, Linke WA, Raßler B, Wiesner RJ: Taschenatlas Physiologie. 2. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München, 2015, S. 390-391.

Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U (2005) Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie* 11:11–19.

Reitsma JB, Glas AF, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 58(10):982-90.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Rubello D, Rampin L, Nanni C, Banti E, Ferdeghini M, Fanti S, Al-Nahhas A, Gross MD (2008) The role of 18F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: A prospective study. *EJSO* 34:581-586.

Sager S, Kabasakal L, Halac M, Maecke H, Uslu L, Önsel Ç, Kanmaz B. (2013) Comparison of 99mTc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE octreotide scintigraphy with FDG PET and 99mTc-MIBI in local recurrent or distant metastatic thyroid cancers. *Clin Nucl Med*. 38(5):321-325.

Sager S, Kabasakal L, Ocak M, Maecke H, Uslu L, Halac M, Asa S, Sager G, Önsel C, Kanmaz B (2013) Clinical value of technetium-99m-labeled octreotide scintigraphy in local recurrent or metastatic medullary thyroid cancers: a comparison of lesions with 18F-FDG-PET and MIBI images. *Nucl Med Commun* 34(12):1190-1195.

Salvatori M, Biondi B, Rufini V (2015) 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol* 173(3):R115-R130.

SAS [Computer Programm]. SAS 9.4 für Windows, Copyright (c) 2002-2012 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Schatz G, Weidinger A, Deicher M: Nukleare Festkörperphysik: Kernphysikalische Messmethoden und ihre Anwendungen. 4. Aufl. Vieweg + Teubner Verlag, Wiesbaden, 2010, S. 193-206.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu Z, Sherman SI (2015) Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 372:621-630.

Schulz KF, Grimes DA (2002) Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 359: 781–785.

Schumacher M, Schulgen G: Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 2008, S. 14-15.

Skoura E, Datseris IE, Rondogianni P, Tsagarakis S, Tzanela M, Skilakaki M, Exarhos D, Alevizaki M (2012) Correlation between Calcitonin Levels and [18F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *ISRN Endocrinol* 2012: 375231.

Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR and Tuttle RM (2012) American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 22(11):1104-1139.

Standke R (2002) Technische Grundlagen der 18Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie-Diagnostik. *Acta Med. Austriaca* 29:149-155.

Stearns C and Tokman A: Design Criteria for PET-Scanners: What is important and Why. In: von Schulthess GK (ed): *Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp. 37-47.

Townsend DW (2008) Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Semin Nucl Med* 38:152-166.

Vallabhajosula S, Solnes L, Vallabhajosula B (2011) A Broad Overview of Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals and Clinical Applications: What Is New?. *Semin Nucl Med* 41:246-264.

Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008, <URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf>, (25.02.2016).

Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A (2012) Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body

scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med* 37(10):953-959.

Weber T, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Henne-Bruns D, Reske SN, Luster M (2012) Impact of FDG-PET computed tomography for surgery of recurrent or persistent differentiated thyroid carcinoma. *Horm Metab Res* 44(12):904-908.

Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 25(6):567-610.

Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ (2012) Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30(2):134-141.

Whiting PF, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen (2003) The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 3:25.

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S (2013) A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol* 66(10):1093-1104.

Windeler J, Trampisch HJ, Köbberling J (1988) Grundlagen der Planung von Diagnosestudien. *DMW* 113 (6):232-236.

Yamaga LY, Cunha ML, Wagner J, Thom AF, Daniel MM, Funari MB (2007) Diagnostic value of positron emission tomography/computed tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose in patients with differentiated thyroid gland carcinoma, high thyroglobulin serum levels and negative iodine whole body scan]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51(4):581-586.

8 Thesen

1. Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten malignen endokrinen Tumoren. Seit dem Ende der 90er Jahre ist die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen gestiegen. Bei Frauen hat sie sich in diesem Zeitraum fast verdoppelt.
 2. Der Einsatz der PET bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen wird bisher in den Leitlinien nur eindeutig für Patienten in der Rezidivdiagnostik eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei steigendem Thyreoglobulinlevel und negativer Ganzkörperszintigraphie empfohlen. Weitere Indikationen wie der Einsatz der PET bei Patienten mit radioiodrefraktärer Erkrankung, die Evaluation eines Therapieansprechens bei der systemischen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und die Durchführung als initiales Staging und Routineuntersuchung bei Patienten mit aggressiven histologischen Subtypen sind umstritten.
 3. An Hand der 29 Primärstudien, die durch die systematische Literaturrecherche bis Dezember 2013 identifiziert wurden, konnte die Leitfrage nach dem patientenrelevanten Nutzen des Einsatzes der PET bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen nicht befriedigend und statistisch gesichert beantwortet werden.
 4. Eine Primärstudie untersuchte die prognostische Güte von PET/CT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in einer Restagingsituation. Dabei berichten die Autoren, dass in der multifaktoriellen Analyse nur ein positives PET/CT Ergebnis mit einem hazard ratio von 5,01 [KI 3,41-6,62] und ein Lebensalter von mindestens 45 Jahren mit einem hazard ratio von 4,64 [KI 3,89-5,26] das Gesamtüberleben signifikant negativ beeinflusst (Nagamachi et al., 2011).
 5. In den verbleibenden 28 Primärstudien wurde die diagnostische Güte der PET bzw. der PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen betrachtet. In der Indikation der Rezidivdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zeigte sich in der Metaanalyse eine höhere Sensitivität für PET/CT gegenüber konventioneller Diagnostik (94,3% [KI 87%-98%] vs. 65,4% [KI 32%-88%]).
 6. In den Indikationen zum Restaging bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom und zur Rezidivdiagnostik bei medullären Schilddrüsenkarzinomen konnte keine statistisch abgesicherte Aussage bezüglich der diagnostischen Überlegenheit von PET bzw. PET/CT im Vergleich zur konventionellen Bildgebung getroffen werden.
 7. Wesentliche methodische Einschränkungen der eingeschlossenen Studien waren im Potential für Selektionsbias und Tumorprogressionsbias zu sehen. Die Mehrzahl der Studien schlossen Patienten auf Grund erhöhter Tumormarker ein, was einen maßgeblichen Einfluss
-

auf die Erkrankungsprävalenz und damit die diagnostische Güte der bildgebenden Verfahren hatte. Außerdem fehlte in der Mehrzahl der Studien der Diagnosezeitpunkt der Rezidivkrankung im Rahmen der Nachbeobachtungsphase, sodass ein Tumorprogressionsbias nicht ausgeschlossen werden konnte.

8. Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen sind prospektiv vergleichende Studien nötig, die Patienten randomisiert mit PET bzw. PET/CT und konventioneller Diagnostik untersuchen, Therapieentscheidungen auf Grundlage der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren treffen und patientenrelevante Endpunkte evaluieren.
-

9 Anlagen

Tabelle 7: Suchstrategie für die Indikationen Schilddrüse und Pankreas.

#	Searches
1	exp Pancreatic Neoplasms/
2	(pancrea* adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease)).ab,ti.
3	or/1-2 [Pankreas]
4	thyroid*.ab,ti.
5	exp Thyroid Neoplasms/
6	or/4-5 [Schilddruese]
7	Positron-Emission Tomography/
8	Fluorodeoxyglucose F18/du
9	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
11	or/7-10
12	and/3,11 [Pankreas]
13	and/6,11 [Schilddruese]

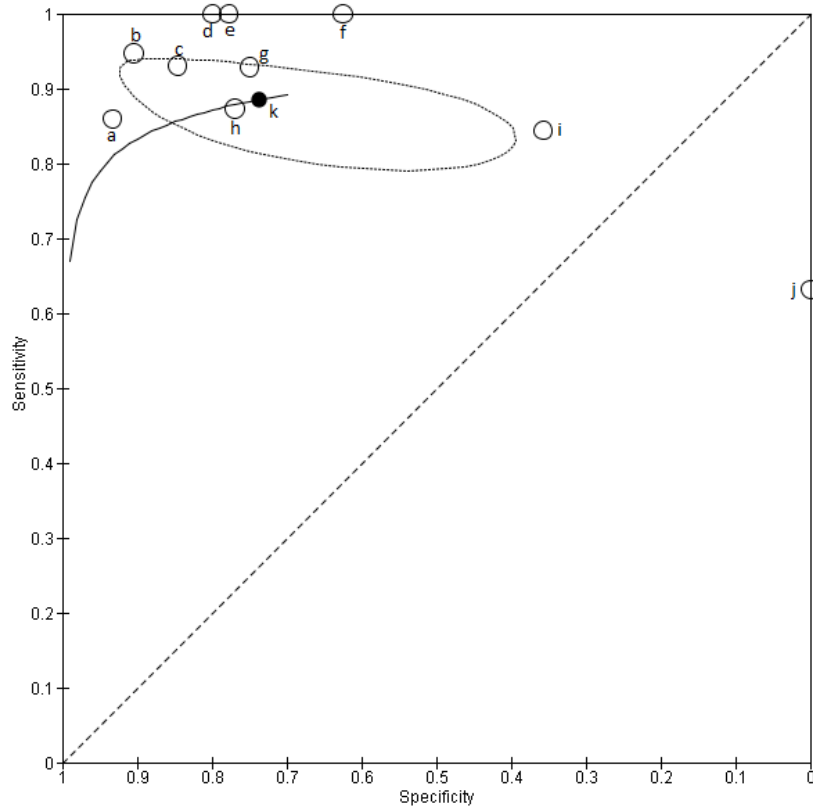


Abbildung 17: SROC für bivariate Metaanalyse der FDG PET/CT worst-case bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik: a Giovanella 2013, b Palmedo 2006, c Giovanella 2012, d Yamaga 2007, e Kunawudhi 2012, f Kingpetch 2011, g Weber 2012, h Vural 2012, i Ozkan 2013, j Mirallié 2007, k gepoolte Sensitivität und Spezifität mit gestricheltem zweidimensionalen Konfidenzintervall: Se 0.885 [KI 0. 814-0.931], Sp 0.737 [KI 0.469-0.899].

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Kauhanen 2011	10	1	8	0	0.56 [0.31, 0.78]	0.00 [0.00, 0.97]		
Skoura 2012	20	3	28	0	0.42 [0.28, 0.57]	0.00 [0.00, 0.71]		

Abbildung 18: Forestplot für FDG PET/CT worst-case bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Rezidivdiagnostik. Darstellung als SROC mit bivariaten Parameter nicht möglich, da Spezifität in beiden Studien 0 ist. Gepoolt: Sensitivität 45,5% [$SE_{\bar{x}}$ 0], Spezifität 0% [$SE_{\bar{x}}$ 0].

Lebenslauf
Friederike Schütz

Geburtsdatum	6. Januar 1986
Geburtsort	Berlin
Familienstand	ledig
Email	rike_schuetz@yahoo.de

Beruflicher Werdegang

seit 08/2013	Assistenzärztin für Innere Medizin am Malteser Krankenhaus Berlin
--------------	---

Praktisches Jahr

08/2011 bis 07/2012	<i>Innere Medizin</i>	Kardiologie/Gastroenterologie Universitätsklinikum Halle
	<i>Neurologie</i>	Universitätsklinikum Halle
	<i>Chirurgie</i>	Gefäßchirurgie Krankenhaus St. Elisabeth Halle

Nebentätigkeit

09/2008 - 07/2011	Studentische Hilfskraft am Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
-------------------	---

Studium

10/2006 bis 05/2013	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
---------------------	--

Freiwilliges Soziales Jahr

09/2005 bis 08/2006	Centre Hospitalier Spécialisé in Sarreguemines (Frankreich), Gerontopsychiatrie
---------------------	---

Schulbildung

08/1998 bis 05/2005	Werner-Seelenbinder-Schule Berlin
08/2002 bis 06/2003	Schüleraustausch Mendon High School (Michigan, USA)
08/1992 bis 08/1998	27. Grundschule Berlin

Friederike Schütz

Berlin, den 15.11.2016

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Friederike Schütz

Berlin, den 15.11.2016

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass diese Arbeit an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt wurde. Den Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens stelle ich erstmalig an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Frühere Promotionsversuche wurden meinerseits nicht unternommen.

Friederike Schütz

Berlin, den 15.11.2016

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Haerting danken, dass er für Fragen jederzeit ein offenes Ohr hatte sowie mit ermutigenden Worten und konstruktiver Kritik meine Arbeit vorangebracht hat. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christine Lautenschläger, die immer und jederzeit geduldig, verständnis- und aufopferungsvoll mich und das Projekt begleitet und umsorgt hat.

Ich danke außerdem Florian Schütz und Ala Jamous für die zeitaufwendige Korrektur dieser Arbeit in Form und Sprache.

Zuletzt möchte ich außerdem meiner Familie und dabei insbesondere Alexander Schirdewan für seine bedingungslose Unterstützung und sein liebevolles Vertrauen in meine Fähigkeiten danken. Ohne ihn hätte ich weder die Zeit noch den Mut gehabt, diese Arbeit fertigzustellen.
