

totalen Thyreoidektomie und der anschließenden Elimination allen speichernden Schilddrüsengewebes durch die Radiojodbehandlung besteht. An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß die Radiojodtherapie aufgrund der in Würzburg zur Zeit noch fehlenden baulichen Voraussetzungen in der Universitäts-Strahlenklinik Heidelberg (Direktor: Professor Dr. K. zum Winkel) durchgeführt wurde; den Heidelberger Kollegen ist für die stets entgegenkommende Zusammenarbeit zu danken. Ausnahmen von dem radikalen Therapiekonzept wurden nur beim okkulten papillären Mikrokarzinom jüngerer Patienten sowie beim nicht radiojodspeichernden onkozytären Karzinom gemacht.

Tab. 2 gibt eine Übersicht über das *Untersuchungsgut* der vorliegenden Studie. Insgesamt wurden die Verläufe von 311 Patienten ausgewertet. Die histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren erfolgte durch einen der Mitautoren (R. Schäffer). Auch bei Tumoren, von denen zunächst ein auswärtiger Histologiebefund vorlag, wurde in den meisten Fällen eine Nachbegutachtung durch den Pathologen unserer Arbeitsgruppe vorgenommen, so daß von einer einheitlichen Klassifikation der Schilddrüsenmalignome ausgegangen werden kann. Abweichend von der derzeit allgemein angewendeten WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren betrachten wir das onkozytäre Karzinom, das in dieser Klassifikation unter den papillären bzw. follikulären Karzinomen subsummiert ist, aus den bereits angegebenen Gründen gesondert (47).

Die *Therapie* erfolgte nach folgendem Schema (6, 7): Nach der totalen Thyreoidektomie wurde zunächst eine Radiojodtherapie mit 70 mCi ^{131}I durchgeführt. Beim Vorhandensein von Restspeicherungen im Schilddrüsenbett oder speichernden Metastasen folgten im Abstand von 3–4 Monaten weitere Radiojodbehandlungen mit 100 mCi. Dieses Verfahren wurde so lange fortgesetzt, bis im Posttherapieszintigramm keine Speicherung mehr im Schilddrüsenbett oder über ehemals speichernden Metastasen nachzuweisen war. Zwischen den Radiojodbehandlungen und nach Abschluß der Radiojodtherapie erfolgte eine suppressive Hormontherapie mit individuell nach dem TRH-Test eingestellten Dosen von L-Thyroxin.

Auch für die *Nachsorge* wurde ein einheitliches Schema verwendet (7, 43). Dieses besteht im wesentlichen aus:

1. *klinischer Untersuchung, Schilddrüsen-in-vitro-Tests sowie weiteren Laboruntersuchungen* wie BSG, alkalischer Phosphatase, Gamma-GT etc. in etwa halbjährlichen Abständen. Seit 1979 werden diese Untersuchungen durch die regelmäßige *Bestimmung des Serum-Thyreoglobulins (hTg)* mit einem kommerziellen Radioimmunassay ergänzt (45). Die Sensitivität dieses Assays kann bei 2,5 ng/ml angesetzt werden, die Inter-assay-Variabilität ist mit einem Variationskoeffizienten von 9% ($\bar{x} = 35 \text{ ng/ml}$) zufriedenstellend (42).

Zur Erfassung von potentiellen Störungen der hTg-Bestimmung durch endogene Autoantikörper gegen Thyreoglobulin verwenden wir routinemäßig individuelle Wiederfinderversuche; als Normbereich der Wiederfindung betrachten wir Abweichungen von $\pm 30\%$ um den Sollwert (42, 44). Beim metastasierenden Schilddrüsenkarzinom finden wir keine überzufälligen Störungen der Wiederfindung (42, 44), die zu Einschränkungen der klinischen Interpretierbarkeit der Ergebnisse des hTg-RIA führen würden.

2. ^{131}I -*Ganzkörperzintigramme* 1, 2, 5 und 10 Jahre nach Abschluß der primären Radiojodtherapie. Diese Ganzkörperzintigramme wurden 24 und 72 h nach 2 mCi ^{131}I aufgenommen. Zur Erzielung einer optimalen endogenen TSH-Stimulation wurde die Substitutionstherapie mit L-Thyroxin 5 Wochen vor dem Termin der Radiojodsintigraphie für 14 Tage auf 100 μg L-Trijodthyronin täglich umgesetzt. Danach folgte ein schilddrüsenhormonfreies Intervall von 3 Wochen.

Ergebnisse

Häufigkeit, Lokalisation und Zeitpunkt der Metastasierung

Abb. 1 und Tab. 3 geben einen Überblick über die Häufigkeit der Metastasierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Dabei wird nach *Primärmetastasen* (zum Zeitpunkt der Thyreoidektomie bereits bekannt) und *Spätmetastasen* (mindestens 6monatiges freies Intervall) unterschieden. Metastasen finden sich in insgesamt 83 von 311, d. h. rund 30% der Fälle von differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Davon entfallen etwa

$\frac{2}{3}$ auf Primär- und $\frac{1}{3}$ auf Spätmetastasen. Primärmetastasen sind besonders häufig beim papillären Karzinom. Demgegenüber finden sich Spätmetastasen beim wenig differenzierten follikulären Karzinom etwa doppelt so häufig wie bei den übrigen histologischen Typen.

Abb. 2 zeigt die Verteilung der *Latenzzeiten* vom Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung bei der Thyreoidektomie bis zum Auftreten von Spätmetastasen. Das Maximum der Häufigkeitsverteilung liegt zwischen 3 und 4 Jahren; in diesem Intervall findet sich auch der Median der Latenzzeiten (3,3 Jahre). Die Verteilung der Latenzzeiten bis zum Auftreten einer Spätmetastasierung ist jedoch ausgesprochen rechtsschief, d. h. daß es in Einzelfällen auch noch mehr als 10 Jahre nach der Primärdiagnose zu einer Spätmetastasierung kommen kann. Eindeutige Unterschiede zwischen den verschiedenen histologischen Typen sind bezüglich des Zeitpunkts der Metastasierung nicht festzustellen.

Tab. 4 schlüsselt die Metastasierung nach der *Lokalisation* in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen auf. Den Zahlen ist zu entnehmen, daß die relativ hohe Häufigkeit von Primärmetastasen beim papillären Karzinom zum einen auf befallene Halslymphknoten, zum anderen auf Lungenmetastasen zurückzuführen ist. Typischerweise treten Halslymphknotenmetastasen und eine diffuse Lungenmetastasierung – insbesondere bei jüngeren Patienten – beim papillären Karzinom relativ häufig gemeinsam auf. Beim hoch differenzierten follikulären Karzinom finden sich im vorliegenden Untersuchungsgut keine Lymphkno-

Tab. 2 Zusammensetzung des Untersuchungsguts nach histologischem Typ des Schilddrüsenkarzinoms, Geschlecht und Lebensalter.

histologischer Typ	Häufigkeit			mittl. Alter ($\bar{x} \pm s$ Jahre)
	♀	♂	gesamt	
papillär	90	26	116	42,6 \pm 17,0
follikul. hoch diff.	40	16	56	41,6 \pm 17,5
follikul. wenig diff.	62	19	81	49,6 \pm 19,2
onkozytär	47	11	58	51,1 \pm 15,1
Gesamtzahl	239	72	311	46,0 \pm 17,8

Tab. 3 Absolute und relative Häufigkeiten von Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unter Berücksichtigung des Diagnosezeitpunktes.

histologischer Typ	n	primär	Metastasen		Summe*
			spät	Latenz (Monate)	
papillär	116	31 (27%)	8 (7%)	$\bar{x}=45$	36 (31%)
follikul. hoch diff.	56	10 (18%)	4 (7%)	$\bar{x}=75$	12 (21%)
follikul. wenig diff.	81	16 (20%)	12 (15%)	$\bar{x}=37$	24 (30%)
onkozytär	58	6 (10%)	5 (9%)	$\bar{x}=45$	11 (19%)
Gesamtzahl	311	63 (20%)	29 (9%)	$\bar{x}=39$	83 (27%)

* Summe kleiner als Addition von Primär- und Spätmetastasen, da Patienten mit Spätmetastasen z. T. bereits Primärmetastasen aufwiesen.

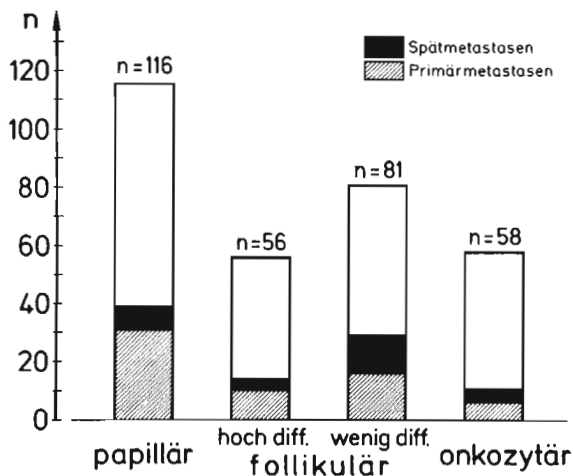


Abb. 1 Aufteilung der Häufigkeit von Primär- und Spätmetastasen auf die verschiedenen histologischen Typen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

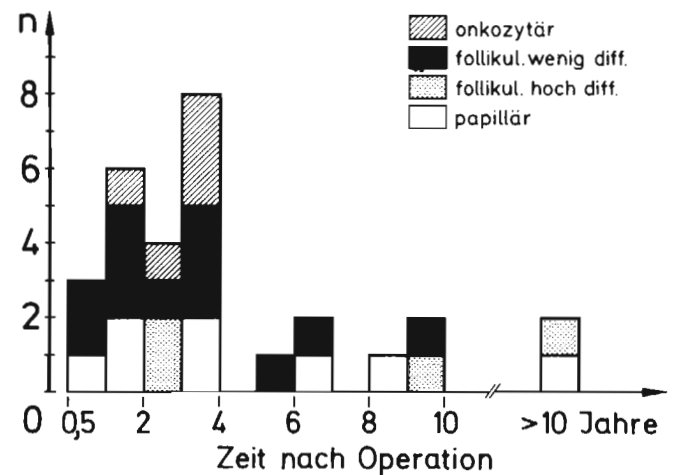


Abb. 2 Häufigkeitsverteilung der Latenzzeiten bis zum Auftreten von Spätmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

tenmetastasen oder Lokalrezidive; wenn es zu einer Fernmetastasierung kommt, so ist diese meist primär vorhanden und in der Lunge oder im Skelett lokalisiert. Beim wenig differenzierten follikulären Karzinom fällt zunächst im Vergleich zu den übrigen Tumorformen die insgesamt deutlich höhere Häufigkeit von Spätmetastasen auf. Weiterhin treten hier relativ häufig Lokalrezidive auf; Fernmetastasen befallen meist die Lunge und das Knochen system. Beim onkozytären Karzinom findet sich keine bevorzugte Lokalisation; Primär- und Spätmetastasen sind etwa gleich häufig.

Jodspeicherverhalten der Metastasen

Tab. 5 schlüsselt die Metastasierung bei 75 der 83 Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach histologischem Typ und Speicherverhalten im Posttherapie-szintigramm bzw. im diagnostischen Szintigramm mit 2 mCi ^{131}J auf. Dabei zeigt sich, daß das Verhältnis von speichernden zu nicht speichernden Metastasen bei der Primärmetastasierung rund 2:1 ist, während sich dieses Verhältnis bei der Spätmetastasierung umkehrt.

Besonders gut speichert erwartungsgemäß das hoch differenzierte follikuläre Karzinom. Etwas ungünstiger schneidet das papilläre Karzinom ab. Die Gruppe der Patienten mit nicht radiojodspeichernden Metastasen des papillären Karzinoms ist dadurch charakterisiert, daß hierin bevorzugt ältere Patienten mit umschriebenen Lungenmetastasen enthalten sind. Das Durchschnittsalter der Patienten mit nicht speichernden Meta-

stasen des papillären Karzinoms liegt mit 63 Jahren rund 30 Jahre höher als das der Patienten mit speichernden Metastasen dieser Gruppe (32 Jahre). Ähnliche Altersunterschiede finden sich für die übrigen histologischen Typen nicht. Metastasen des wenig differenzierten follikulären Karzinoms speichern in rund $\frac{1}{4}$ der Fälle kein Radiojod. Völlig fehlt die Fähigkeit zur Radiojodspeicherung beim onkozytären Karzinom.

Serum-Thyreoglobulin in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und Jodspeicherverhalten der Metastasierung

Abb. 3 und Tab. 6 zeigen die verfügbaren Resultate der Serum-Thyreoglobulin-Bestimmung von 55 der 83 Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Als positiv im Sinne einer Metastasierung betrachten wir nach Thyreoidektomie und ablativer Radiojodtherapie ein Serum-Thyreoglobulin von größer 5 ng/ml. In insgesamt 49 der 55 Fälle weist die Thyreoglobulin-Bestimmung auf die Metastasierung hin (Tab. 6). Es zeigt sich, daß auch nicht radiojodspeichernde Metastasen in der Mehrzahl der Fälle meßbare Thyreoglobulinspiegel aufweisen (offene Kreise in Abb. 3). Unter endogener TSH-Stimulation nach Absetzen der Thyroxin-Medikation liegt der Mittelwert des Serum-Thyreoglobulins von Patienten mit Primärmetastasen bei 120 ng/ml, während er bei Fällen mit Spätmetastasen 85 ng/ml beträgt. Die suppressive Thyroxin-Therapie senkt das Serum-Thyreoglobulin bei Primärmetastasen um rund 50 ng/ml, bei Spätmetastasen um rund 30 ng/ml (vgl. Abb. 3).

Tab. 4 Lokalisation der Metastasen bei 83 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.

	papillär		follikul. hoch diff.		follikul. wenig diff.		onkozytär		insgesamt		Summe
	primär	spät	primär	spät	primär	spät	primär	spät	primär	spät	
Halslymphknoten, Lokalrezidive	25	5	–	–	3	4	1	2	29	11	40
Lungenmetastasen	11	2	4	2	8	6	2	2	25	12	37
Skelettmetastasen	2	–	6	2	10	5	2	2	20	9	29
sonstige (Mediastinum, Hirn etc.)	2	2	1	–	2	2	1	1	6	5	11
Gesamtzahl	40	9	11	4	23	17	6	7	80	37	117
davon Mehrfach-Lokalisationen	9	1	1	–	7	5	–	2	17	8	25

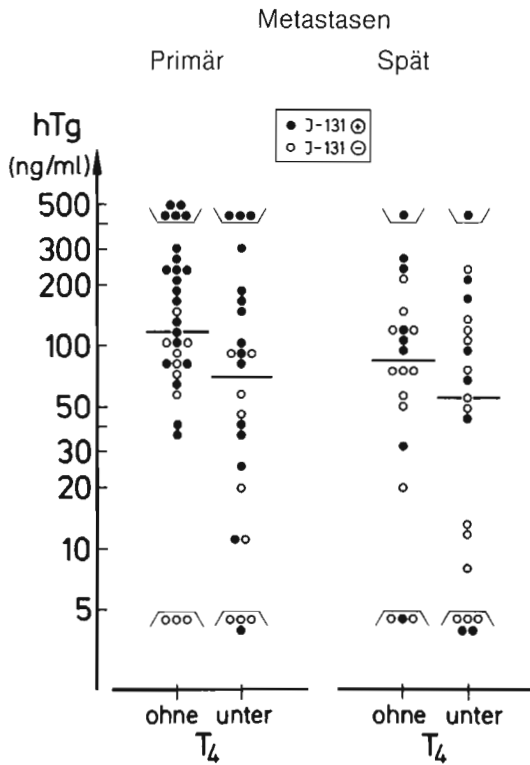


Abb. 3 Verteilung der Serumspiegel des Thyreoglobulins (hTg) bei Patienten mit Primär- und Spätmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unter Berücksichtigung des ¹³¹J-Speicherverhaltens und des Einflusses der Thyroxin-Therapie (— Median).

Tab. 6 zeigt, daß sich die Zahl der Thyreoglobulin-negativen Metastasen unter Thyroxin-Medikation um 4 erhöht. Eine Abhängigkeit der Treffsicherheit des Thyreoglobulin-RIA vom histologischen Typ des metastasierenden Karzinoms ist der Tab. 6 nicht zu entnehmen.

Abb. 4 faßt die Ergebnisse unserer Studie zur diagnostischen Treffsicherheit der Thyreoglobulin-Bestimmung im Vergleich zur ¹³¹J-Ganzkörperszintigraphie zusammen. Es ist eindeutig festzustellen, daß das Resultat des Thyreoglobulin-RIA deutlich häufiger auf die Metastasierung hinweist (in 49 von 55 Fällen) als die Radiojodszintigraphie (in 32 von 55 Fällen). Die Vorteile der Thyreoglobulin-Bestimmung für die Nachsorge zeigen sich vor allem bei der Spätmetastasierung: Hier ist der

Tab. 5 Speicherverhalten der Metastasen im ¹³¹J-Ganzkörperszintigramm bei 75 Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom.

histologischer Typ	Ergebnisse ¹³¹ J-Szintigraphie				Summe	
	Primär-metastasen		Spät-metastasen			
	+	-	+	-	+	-
papillär	17	7	4	3	21	10
follikul. hoch diff.	7	2	3	-	10	2
follikul. wenig diff.	13	3	3	9	16	12
onkozytär	-	5	-	6	-	11
Gesamtzahl	37	17	10	18	47	35

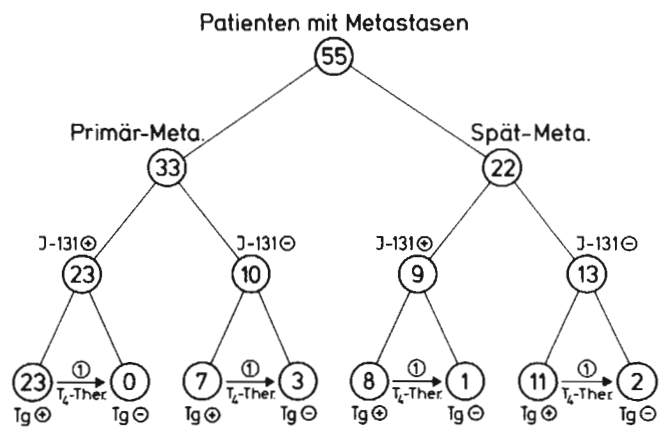


Abb. 4 Aufteilung metastasentypischer Ergebnisse der ¹³¹J-Szintigraphie und des Thyreoglobulin(Tg)-RIA bei Patienten mit Primär- und Spätmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (→ supprimiertes Tg unter Thyroxin-Therapie).

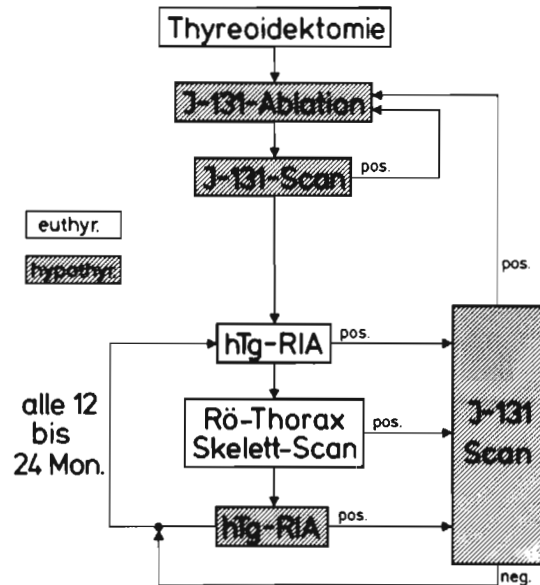


Abb. 5 Strategie für den Einsatz des Thyreoglobulin(hTg)-RIA in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (42).

Tab. 6 Häufigkeiten metastasentypischer Ergebnisse der Thyreoglobulin-Bestimmung bei 55 Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Pfeile weisen auf unter T₄-Medikation völlig supprimierte hTg-Werte hin).

histologischer Typ	Ergebnisse Thyreoglobulin-RIA				Summe	
	Primär-metastasen		Spät-metastasen			
	+	-	+	-	+	-
papillär	13	1	5	1	18	2
follikul. hoch diff.	6	-	3	-	9	-
follikul. wenig diff.	8	1	7	1	15	2
onkozytär	3	1	4	1	7	2
Gesamtzahl	30	3	19	3	49	6

Thyreoglobulin-RIA in 19 von 22 Fällen positiv, während die Radiojodsintigraphie nur in 9 der 22 Fälle die Metastasierung erkennen läßt.

In 4 Fällen wäre eine Metastasierung der Thyreoglobulin-Bestimmung unter suppressiver Thyroxin-Therapie entgangen. Bei keinem dieser Patienten war jedoch die Metastasierung ausschließlich durch die Radiojodsintigraphie nachweisbar. Sowohl die speichernden als auch die nicht speichernden Metastasen ließen sich auch mit den üblichen zusätzlichen diagnostischen Verfahren, wie klinische Untersuchung, Röntgen-Thoraxaufnahme und Skelettsintigraphie, erkennen.

Diskussion

Häufigkeit, Zeitpunkt und Jodspeicherverhalten der Metastasierung

Nach den eigenen Untersuchungen finden sich in rund 30 % der Fälle von differenziertem Schilddrüsenkarzinom Metastasen. Bei den Angaben zur Metastasenhäufigkeit in der Literatur fällt die von amerikanischen Autoren beschriebene hohe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in über 50 % der Fälle von papillärem Karzinom auf (31, 32). Deutsche Arbeitsgruppen machen diese Beobachtung nicht; im eigenen Untersuchungsgut beträgt diese Häufigkeit 26 %. Insgesamt werden beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom in 20 (24) bis 50 % (14, 20, 51) der Fälle Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen beschrieben.

Im eigenen Untersuchungsgut verhalten sich die Inzidenzen von Primär- zu Spätmetastasen wie 2:1; insgesamt kommt es in rund 10 % der Fälle von differenziertem Schilddrüsenkarzinom zu einer Metastasierung nach einem krankheitsfreien Intervall. Spätmetastasen scheinen beim wenig differenzierten follikulären Karzinom etwas häufiger aufzutreten als bei den übrigen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Die durchschnittliche Latenzzeit beträgt 3,3 Jahre. Bezüglich der Häufigkeit (11–16 %) und der mittleren Latenzzeit (4–4,5 Jahre) stimmen die Angaben amerikanischer (32, 59) und französischer Arbeitsgruppen (18) recht gut mit den eigenen Beobachtungen überein. *Beierwales* und Mitarb. (4) beschreiben sogar mit 7,4 Jahren eine deutlich höhere mittlere Latenzzeit. Der Arbeit von *Hüfner* und Mitarb. (23) ist demgegenüber ein Intervall von rund 3 Jahren bis zum Auftreten der Spätmetastasen zu entnehmen. An dieser Stelle ist anzumerken, daß zwangsweise eine gewisse Übereinstimmung der Ergebnisse von *Hüfner* und Mitarb. mit den eigenen Resultaten bestehen muß, da es sich bei den von der Heidelberger Arbeitsgruppe untersuchten Fällen zum Teil um Würzburger Patienten handelte, die aus den eingangs erwähnten Gründen zur Durchführung der Radiojodtherapie in die Universitäts-Strahlenklinik Heidelberg überwiesen worden waren. Nach den Literaturangaben und den Erfahrungen aller mit der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms Betrauten ist also davon auszugehen, daß es beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom zum Teil auch nach sehr langen freien Intervallen noch zu einer Metastasierung kommen kann.

Den in Tab. 7 aufgeschlüsselten Angaben verschiedener Arbeitsgruppen ist zu entnehmen, daß die Metastasen bei rund 20 % der Fälle kein Radiojod anreichern. In der weiteren Literatur werden z. T. aber auch häufiger nicht radiojodspeichernde Metastasen beschrieben; die Häufigkeitsangaben bewegen sich hier zwischen 20 und 40 % (14, 20, 24, 27, 32, 36, 37, 51, 59). *Hüfner* und Mitarb. (22, 23) finden bei ihren Patienten mit Primärmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in 20 % der Fälle keine Radiojodspeicherung; im eigenen Untersuchungsgut beträgt diese Häufigkeit rund 30 %.

Nach unserer Kenntnis stammt die einzige systematische Analyse des Jodspeicherverhaltens von Spätmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms von der Heidelberger Arbeitsgruppe. Nach den Angaben von *Hüfner* und Mitarb. (22, 23) liegt der Anteil der nicht radiojodspeichernden Spätmetastasen bei rund $\frac{1}{3}$; diese relative Häufigkeit deckt sich ziemlich exakt mit den eigenen Untersuchungsergebnissen. Es ist allgemein bekannt, daß insbesondere spät aufgetretene Metastasen eine geringere „funktionelle Differenzierung“ aufweisen können als der Primärtumor (18, 20, 32, 36). Danach muß man davon ausgehen, daß der diagnostische Stellenwert der Radiojodsintigraphie zur Erfassung von Spätmetastasen im Vergleich zur Aussagekraft bei Primärmetastasen gering ist. Dies gilt auch für die nach unserer Auffassung optimale Untersuchungstechnik mit Frühszintigrammen 24 h und Spätszintigrammen 72 h nach Applikation der aufgrund der Strahlenschutzvorschriften ambulant maximal möglichen Dosis von 2 mCi ^{131}J .

Radiojodsintigraphie oder Thyreoglobulin-RIA zur Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Ganzkörperszintigramme mit ^{131}J werden beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom auch in Zukunft unerlässlich zur Bestätigung der Ablation des Schilddrüsenrestes bzw. von speichernden Primärmetastasen sein. Diese Feststellung wird durch den hohen Anteil von radiojodspeichernden Primärmetastasen und die Erfahrungen anderer Autoren (23, 24, 49) gestützt. Der Stellenwert der ^{131}J -Ganzkörperszintigraphie zur Erfassung von Spätmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist jedoch demgegenüber überraschend gering. Aus diesem Grunde sind bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen alles speichernde Schilddrüsengewebe durch die Operation und die Nachbehandlung mit Radiojod entfernt wurde, in der Spätphase der Nachsorge zur ^{131}J -Szintigraphie alternative diagnostische Methoden verstärkt anzuwenden. Zu diesen diagnostischen Verfahren gehört in erster Linie die regelmäßige Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin im Serum.

Nach den bisherigen eigenen Untersuchungen (6, 40, 41, 42, 44) und den Literaturangaben (vgl. Tab. 7) kann davon ausgegangen werden, daß die Sensitivität des Thyreoglobulin-RIA zur Erfassung von Metastasen knapp oberhalb von 90 % liegt. Diese relativ hohe diagnostische Treffsicherheit gilt im Gegensatz zur Radiojodsintigraphie auch für Spätmetastasierungen (vgl. Abb. 4).

Von den 23 in Tab. 7 zitierten Arbeitsgruppen, die Empfehlungen zu einem Nachsorgeprogramm für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom abgeben, schlagen 12 die bevorzugte Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin vor, während 10 Gruppen die Kombination der ^{131}J -Ganzkörperszintigraphie mit der Thyreoglobulin-Bestimmung empfehlen. Weitere 4 Arbeitsgruppen entscheiden sich für die kombinierte Anwendung (3, 24, 38, 44). In einer neueren Publikation wird der noch näher zu prüfende Vorschlag gemacht, den Thyreoglobulin-RIA durch ^{201}Tl -Ganzkörperszintigramme zu ergänzen; auch wir konnten in Einzelfällen (insbesondere bei onkozytären Karzinomen) eine ^{201}Tl -Anreicherung in nicht radiojodspeichernden Metastasen feststellen.

Wir entscheiden uns heute für eine Kombination von Thyreoglobulin-Bestimmung mit ^{131}J -Ganzkörperszintigramm (Abb. 5) in der Weise, daß in der Primärphase der Nachsorge ^{131}J -Ganzkörperszintigramme so lange erforderlich sind, bis die vollständige Ablation allen speichernden Schilddrüsengewebes (sowohl von Restgewebe im Halsbereich als auch von

Tab. 7 Serum-Thyreoglobulin (hTg) und ¹³¹J-Ganzkörperzintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Übersicht über die Ergebnisse in der Literatur.

Autor	Jahr	Ergebnisse bei Metastasen						Empfehlungen	
		hTg-RIA		hTg		¹³¹ J		bevorzugte Nachsorgeuntersuchung	Thyroxin absetzen?
Sensitivität	TSH-Abhängigk.	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖		
van Herle	1975 (57)	6/6	-	-	-	-	-	-	-
Hagemann	1977 (19)	28/28	-	-	-	-	-	-	-
Denney	1978 (13)	17/18	-	17	1	0	0	hTg + ¹³¹ J	-
Okertlund	1978 (34)	24/24	-	22	2	0	0	hTg + ¹³¹ J	-
Logerfo	1979 (29)	23/23	-	21	2	0	0	-	-
Shlosberg	1979 (54)	15/16	-	-	-	-	-	-	-
Tang Fui	1979 (56)	17/17	-	17	0	0	0	hTg	nein
Böttger	1980 (8)	30/34	+	30	0	0	4	hTg	nein
Charles	1980 (11)	8/8	+	-	-	-	-	hTg	ja
Eber	1980 (15)	32/32	-	-	-	-	-	-	-
Lamberg	1980 (26)	18/23	-	-	-	-	-	hTg	-
McDougall	1980 (32)	3/3	1/3	-	-	-	-	hTg + ¹³¹ J	ja
Pacini	1980 (35)	45/47	+	31	14	0	2	hTg	nein
Schlumberger	1980 (50)	12/12	+	8	4	0	0	-	ja
Weissel	1980 (58)	10/10	-	7	3	0	0	hTg + ¹³¹ J	-
Ashcraft	1981 (1)	19/19	+	13	6	0	0	hTg	nein
Black	1981 (5)	56/67	+	-	-	-	-	hTg	nein
Colacchio	1981 (12)	34/37	5/37	34	3	0	0	hTg + ¹³¹ J	ja
Jänsch	1981 (25)	28/31	+	26	2	3	0	hTg	nein
Schneider	1981 (51)	22/22	3/4	18	4	0	0	hTg + ¹³¹ J	ja
Barsano	1982 (2)	6/6	+	4	2	0	0	hTg	ja
Botsch	1982 (9)	23/24	-	21	1	0	0	hTg	-
Castagnoli	1982 (10)	13/23	10/23*	9	3	10*	0	hTg + ¹³¹ J	ja
Echenique	1982 (16)	14/18	-	11	3	4	0	hTg + ¹³¹ J	ja
Galligan	1982 (17)	16/16	1/16	14	2	0	0	hTg	ja
Hüfner	1982 (21)	42/51	-	26	16	5	4	hTg	-
Schatz	1982 (48)	10/13	1/13	9	1	3	0	hTg + ¹³¹ J	ja
Schreyer	1982 (52)	12/15	-	9	3	1	2	hTg + ¹³¹ J	-
Steinsträsser	1982 (55)	17/19	-	16	1	2	0	-	-
Müller-Brand	1983 (33)	6/6	+	1	5	0	0	hTg + ²⁰¹ Tl	nein
Zusammenfassung		606/668	11/73	364	78	18	12		
		91 %	15 %	77 %	17 %	4 %	2 %		

* wegen extremer Häufigkeit bei Zusammenfassung nicht berücksichtigt.

Metastasen) bewiesen ist. Nachdem dieser Erfolg der primären Therapie jedoch dokumentiert ist, kann für die **Spätphase** der Nachsorge der Thyreoglobulin-RIA als Alternative zur Radiojodszintigraphie Verwendung finden. Hierbei sind allerdings neben dem Thyreoglobulin-RIA auch weitere Nachsorgeuntersuchungen, wie Röntgenaufnahmen des Thorax, Skelettszintigramme mit ^{99m}Tc-MDP und unspezifische Laboruntersuchungen (BSG, alkalische Phosphatase, Gamma-GT etc.), nicht zu vergessen. Zumindest beim onkozytären Karzinom kann auch die Ganzkörperzintigraphie mit ²⁰¹Thallium von Nutzen sein. Findet sich bei einem Patienten nach vollständiger Ablation allen speichernden Schilddrüsengewebes ein Thyreoglobulin-Spiegel oberhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays oder deuten die Ergebnisse der übrigen Nachsorgeuntersuchungen auf eine Metastasierung hin, so ist sofort eine Radiojodszintigraphie zur Fahndung nach evtl. speichernden Metastasen zu veranlassen. Ein solches diagnostisches Programm wirft allerdings 2 Probleme auf:

1. An den verwendeten Thyreoglobulin-RIA sind höchste Ansprüche bezüglich der Nachweisempfindlichkeit und Reproduzierbarkeit zu stellen (23, 28, 42).

2. Die Höhe des Thyreoglobulin-Serumspiegels ist abhängig vom TSH-Spiegel.

Alle Arbeitsgruppen, die sich mit der TSH-Abhängigkeit des Serum-Thyreoglobulins beschäftigt haben, finden eine entsprechende Korrelation (vgl. Tab. 7); in einigen Fällen ist sogar nach den eigenen Ergebnissen und den Literaturmitteilungen mit einer vollständigen Suppression des Thyreoglobulins unter TSH-suppressiver Schilddrüsenhormontherapie zu rechnen. Aus diesem Grunde halten 10 von 17 Arbeitsgruppen, die dieser Frage nachgegangen sind (vgl. Tab. 7), Bestimmungen des Serum-Thyreoglobulins unter endogener TSH-Stimulation zur Ausschöpfung der optimalen Aussagekraft dieses Tumormarkers für erforderlich. In der weiteren Literatur schließen sich noch mindestens 5 Arbeitsgruppen dieser Ansicht an (3, 24, 38, 46, 49).

Obwohl diese Forderung einen potentiellen Vorteil des Thy-

reoglobulin-RIA im Vergleich zur ^{131}I -Jod-Szintigraphie als Nachsorgeuntersuchung – nämlich die Vermeidung der für den Patienten häufig unangenehmen iatrogenen Hypothyreose – ausschließt, glauben wir zur Zeit noch nicht auf regelmäßige Bestimmungen des Serum-Thyreoglobulins unter endogener TSH-Stimulation verzichten zu können. Die Zukunft muß zeigen, ob sich an größeren Patientenkollektiven der Eindruck der Heidelberger Arbeitsgruppe (22, 23) – den wir bisher teilen können – bestätigen läßt, daß die hTg-Bestimmung in Kombination mit den übrigen unspezifischen Nachsorgeuntersuchungen auch unter fortgesetzter Schilddrüsenhormonsubstitution ausreichend empfindlich zur Früherfassung von Spätmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist.

Literatur

- (1) Ashcraft, M. W., A. J. van Herle: The comparative value of serum thyroglobulin measurements and ^{131}I -iodine total body scans in the follow-up study of patients with treated thyroid cancer. *Amer. J. Medicine* 71 (1981) 806–814
- (2) Barsano, Ch. P., C. Skosey, L. J. DeGroot, S. Refetoff: Serum thyroglobulin in the management of patients with thyroid cancer. *Arch. Intern. Med.* 142 (1982) 763–767
- (3) Bednar, J., J. Nemeč, V. Zamrazic, S. Vana, D. Pohunkova, S. Röhling: Serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl. Med.* 22 (1983) 204–211
- (4) Beierwalters, W. H., R. H. Nishiyama, N. W. Thompson, J. E. Copp, A. Kubo: Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan therapy. *J. nucl. Med.* 23 (1982) 561–568
- (5) Black, E. G., A. Cassoni, T. M. D. Gimlette, C. L. Harmer, M. N. Maisey, G. D. Oates, R. Hoffenberg: Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet* (1981) 443–445
- (6) Börner, W., Chr. Reiners: Die Aufgaben des Nuklearmediziners in der Therapie des Schilddrüsen-Karzinoms. *Med. Klin.* 75 (1980) 80–87
- (7) Börner, W., Chr. Reiners: Struma maligna: Behandlungsergebnisse und Nachsorge. *Therapiewoche* 32 (1982) 1049–1057
- (8) Böttger, I., W. Dirr, W. Pabst: Erste Erfahrungen mit kommerziellen Thyreoglobulin(hTg)-RIA-Kits bei Struma maligna. *NucCompact* 11 (1980) 147–153
- (9) Botsch, H.: Radioimmunoassay für die Serum-Thyreoglobulin-Bestimmung. Klinische Anwendung als Tumormarker bei der Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Thieme, Stuttgart · New York 1982
- (10) Castagnoli, A., G. Cappelli, A. D'Agata, S. Forni, S. Milani, A. Puppi: Can thyroglobulin assay really supplant radioiodine scans in patients with differentiated thyroid cancer? *Lancet* (1982) 573
- (11) Charles, M. A., L. E. Dodson, N. Waldeck, F. Hofeldt, N. Ghaed, R. Telepak, J. Ownbey, P. H. Burstein: Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well-differentiated thyroid carcinoma. *Amer. J. Medicine* 69 (1980) 401–407
- (12) Colacchio, Th. A., P. Lo Gerfo, D. A. Colacchio, C. Feind: Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer. *Surgery* 91 (1982) 42–45
- (13) Denney, J. D., R. Marty, R. A. Schor: Serum thyroglobulin as an indicator of metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *J. nucl. Med.* 19 (1978) 678
- (14) Dirr, W., L. Schmid, H. Langhammer, H. W. Pabst: Nachsorgeuntersuchungen bei Struma maligna. *Nuklearmedizin* 3 (1980) 275–280
- (15) Eber, M., J. Abecassis, J. C. Grob, G. Ott, G. Methlin: Immunoradiometric assay for human thyroglobulin and variations in thyroid pathology. *Clin. chim. Acta* 105 (1980) 51–58
- (16) Echenique, R. L., L. Kasi, Th. P. Haynie, H. J. Glenn, N. A. Samaan, C. Stratton Hill: Critical evaluation of serum thyroglobulin levels and ^{131}I scans in post-therapy patients with differentiated thyroid carcinoma: Concise communication. *J. nucl. Med.* 23 (1982) 235–240
- (17) Galligan, J. P., J. Winship, T. van Doorn, R. H. Mortimer: A comparison of serum thyroglobulin measurements and whole body ^{131}I -scanning in the management of treated differentiated thyroid carcinoma. *Aust. N. Z. J. Med.* 12 (1982) 248–254
- (18) Gardet, P., C. Parmentier, R. Gerard-Marchant, C. L'Heritier, B. Cailou, W. Cukerstein, M. Tubiana: Differentiated cancers of the thyroid: Course after treatment with special references of frequency and chronology of the first relapse for 470 treated patients. *Ann. Radiol. (Paris)* 20 (1977) 831–840
- (19) Hagemann, J., C. Schneider: Control of treatment of differentiated thyroid carcinoma by measurement of thyroglobulin in serum. *IAEA-SM-220/23* (1977) 363–368
- (20) Heinze, H. G., E. Schineis: Malignome der Schilddrüse. *Strahlenther.* 152 (1976) 114–125
- (21) Hüfner, M., H. Pollmann, M. Grussendorf, P. Schenk: Die Bedeutung der Thyreoglobulinbestimmung im Serum bei der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz. med. Wschr.* 5 (1980) 159–162
- (22) Hüfner, M., H. P. Stumpf, M. Grussendorf, H. J. Hermann, B. Kimmig: The significance of whole body scanning and plasma thyroglobulin measurements in the follow-up of metastatic thyroid cancer. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 246 (1982) 59–60
- (23) Hüfner, M., H.-P. Stumpf, H. J. Hermann, B. Kimmig: Diagnostischer Wert des ^{131}I -Ganzkörperzintigramms in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983) 1234–1238
- (24) Hundeshagen, H.: Post-operative diagnosis and therapy of thyroid carcinoma by nuclear medicine. *Eur. J. nucl. Med.* 8 (1983) 541–545
- (25) Jänsch, A., H. G. Heinze, B. Hast: Serum-Thyreoglobulin (S-hTg). Ein Tumormarker bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Strahlenther.* 157 (1981) 381–392
- (26) Lamberg, B.-A., T. Lahtinen, S. Dyrhønen, A. Kiuru, G. Wägar, M. Tikkanen, T. Mäkinen: Serum thyroglobulin, and radioiodine total body retention and scans in the detection of re-growth of differentiated thyroid carcinoma. In: *Nuklearmedizin. Nuklearmedizin im interdisziplinären Bezug*. Hrsg.: H. A. E. Schmidt, F. Wolf u. J. Mahlstedt. Schattauer, Stuttgart – New York (1981) 971
- (27) Leisner, B., W. Dirr, U. Büll, H. Langhammer, J. Lissner, H. W. Pabst: Kombinationstherapie der Struma maligna, Ergebnisse 1960–1980. In: *Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms*. Hrsg.: H. J. Biersack u. C. Winkler. Schattauer, Stuttgart – New York (1982) 161
- (28) Lemish, I., F. Bennett, C. Martin, A. Warwick, M. Quinlan: A sensitive human thyroglobulin RIA to define clearly the presence or absence of functioning thyroid tissue. *J. nucl. Med.* 25 (1984) 49–55
- (29) Lo Gerfo, P., R. Stillman, D. Colacchio, C. Feind: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* (1977) 881–882
- (30) Mazzaferri, E. L., R. L. Young, Y. K. Maheshwari, C. Stratton Hill, Th. P. Haynie, R. C. Hickey, N. A. Samaan: ^{131}I therapy in differentiated thyroid carcinoma: M. D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 47 (1981) 664–671
- (31) Mazzaferri, E. L., R. L. Young: Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Amer. J. Med.* 70 (1981) 511–518
- (32) McDougall, I. R., M. F. Bayer: Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay. Comparison with ^{131}I total body scans. *J. nucl. Med.* 21 (1980) 741–744
- (33) Müller-Brand, J., R. Fridrich, E. Spicher, J. J. Staub: Thyreoglobulin als Tumormarker und Thalliumszintigraphie zur Verlaufskontrolle bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz. med. Wschr.* 113 (1983) 325–327
- (34) Okerlund, M. D., J. Sommers, B. Chuck, E. Lam, M. Galante, T. Hunt: Isotopic and serologic detection of thyroid cancer: ^{131}I scanning and serum thyroglobulin radioimmunoassay in 100 patients. *J. nucl. Med.* 19 (1978) 678
- (35) Pacini, F., A. Pinchera, C. Giani, L. Grasso, L. Baschieri: Serum thyroglobulin concentrations and ^{131}I whole body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 13 (1980) 107–110
- (36) Pochin, E.: Radioiodine therapy of thyroid cancer. *Semin. nucl. Med.* 1 (1971) 503–515
- (37) Pubi, H., A. Castagnoli, A. Morrotti, G. La Cava, U. Meldolesi: Prognostic value of the ^{131}I whole-body scan in postsurgical therapy for differentiated thyroid cancer. *Cancer* 52 (1983) 439–441
- (38) Refetoff, S., E. G. Lever: The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA* 250 (1983) 2352–2357
- (39) Reimann, J.: Statistische Untersuchungen zur Prognose des Schilddrüsenkarzinoms. Inaugural-Dissertation Würzburg (in Vorber.)
- (40) Reiners, Chr.: Spezifische und unspezifische Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom. Simultane Bestimmung von Thyreoglobulin, Kalzitronin, Carcinoembryonalem Antigen, Alpha-Foetoprotein, Beta-Choriongonadotropin, Tissue Polypeptid Antigen, Immunglobulin E, Ferritin und Tennessee Antigen. *TumorDiagnostik* 2 (1981) 199–208
- (41) Reiners, Chr.: Serum thyroglobulin as a substitution of ^{131}I scans in follow-up of differentiated thyroid cancer? *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 252 (1983) 66–67
- (42) Reiners, Chr.: Serum-Thyreoglobulin und Thyreoglobulin-Antikörper. Ergebnisse beim Schilddrüsenkarzinom und anderen Schilddrüsenkrankungen. Thieme, Stuttgart · New York 1983
- (43) Reiners, Chr., W. Börner: Ein differenziertes Nachsorgeprogramm für das Schilddrüsenkarzinom. *Med. Klin.* 77 (1982) 34–41
- (44) Reiners, Chr., W. Börner, W. Wiedemann, W. Becker, F. Schick, W. Spiegel, Chr. Eilles, W. Gerhards: Kritische Betrachtungen zur diagnostischen Wertigkeit der Thyreoglobulin-Bestimmung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band 15/1*. Hrsg.: R. Höfer u. H. Bergmann. Egermann, Wien (1982) 417
- (45) Reiners, Chr., Th. Steurer, W. Börner, E. Moll: Erste Ergebnisse mit einem industriell hergestellten Radioimmunoassay für Thyreoglobulin: Untersuchungen an Patienten vor und nach Resektion blander Strumen sowie an Schilddrüsenkarzinom-Patienten. In: *Schilddrüse 79*. Hrsg.: D. Emrich, B. Glöbel u. B. Weinheimer. Thieme, Stuttgart · New York (1981) 111–119
- (46) Roti, E., G. Robuschi, R. Emanuele, P. Bandini, A. Russo, P. Riva, E. Galassi, U. P. Guerra, A. Manfredi, A. Bozzetti, A. M. Guazzi, A. Gnudi: The value of serum thyroglobulin measurement as a marker of cancer recurrence in the follow-up of patients previously treated for differentiated thyroid tumor. *J. endocrinol. Invest.* 5 (1982) 43–46
- (47) Schäffer, R., Chr. Reiners, J. Reimann, W. Börner: Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom: Klinisch-pathologische Renaissance einer Tumormorph? *TumorDiagnostik* 4 (1983) 161–168
- (48) Schatz, H., S. Grebe, E. Mäser, J. Teuber, W. Horn, O. Schröder, Ch. Schatz: Serum-Thyreoglobulinpiegel als Tumormarker bei Schilddrüsenkarzinom. *Klin. Wschr.* 60 (1982) 457–464

- (49) Schatz, H., W. Horn, S. F. Grebe, H. Müller: Thyreoglobulinmessung oder ^{131}I -Szintigraphie in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom? Dtsch. med. Wschr. 45 (1983) 1737–1738
- (50) Schlumberger, M., P. Charbord, P. Fragu, J. Lumbroso, C. Parmentier, M. Tubiana: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. J. clin. Endocr. 51 (1980) 513–518
- (51) Schneider, A. B., B. R. Line, J. M. Goldman, J. Robbins: Sequential serum thyroglobulin determinations, ^{131}I scans, and ^{131}I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. J. clin. Endocr. 53 (1981) 1199–1206
- (52) Schreyer, T., D. Eissner, W. Grimm, K. Hahn: Serum-Thyreoglobulin (hTg) zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom. In: Nuklearmedizin. Computergestützte funktionelle Analyse. Hrsg.: H. A. E. Schmidt u. H. Rösler. Schattauer, Stuttgart · New York (1982) 839
- (53) Schümichen, C., E. Schmitt: Behandlungsergebnisse in Freiburg. In: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Hrsg. H. J. Biersack u. C. Winkler. Schattauer, Stuttgart · New York (1982) 193
- (54) Shlossberg, A. H., J. C. Jacobson, H. K. Ibbertson: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. Clin. Endocr. (Oxf.) 10 (1979) 17–27
- (55) Steinsträsser, A.: Erfahrungen mit der Thyreoglobulinbestimmung im Verlauf der Therapie und bei der Nachsorge von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Hrsg.: H. J. Biersack u. C. Winkler. Schattauer, Stuttgart · New York (1982) 139
- (56) Tang Fui, S., R. Hoffenberg, M. N. Maisey, E. Black: Serum thyroglobulin concentration and whole body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Brit. med. J. 2 (1979) 298–300
- (57) Van Herle, A. J., R. P. Uller: Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastasis in differentiated thyroid carcinoma. J. clin. Invest. 56 (1975) 272–277
- (58) Weisel, M., H. Bergmann, R. Höfer: Klinische Wertigkeit von Serumthyreoglobulin- und ^{131}I -Ganzkörperretentionsmessungen bei der Metastasensuche von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Acta med. Austriaca 7 (1980) 114–119
- (59) Young, R. L., E. L. Mazzaferri, A. J. Rahe, St. G. Dorfman: Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. J. nucl. Med. 21 (1980) 733–737

*Priv.-Doz. Dr. Chr. Reiners
Abteilung für Nuklearmedizin
(Leiter: Prof. Dr. W. Börner)
der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
D-8700 Würzburg*