

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Stand: 7/2017 – AWMF-Registernummer: 031-013

Autoren

Frederik A. Verburg¹, F. Grünwald², M. Lassmann³, H. Hänscheid³, M. Luster¹, M. Dietlein⁴

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Nuklearmedizin; ²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Frankfurt; ³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg; ⁴Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Köln

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)

Schlüsselwörter

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Verfahrensanweisung, I-131, Ganzkörperzintigraphie

Zusammenfassung

Die Version 4 der Verfahrensanweisung für die Iod-131-Ganzkörperzintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist ein Update der Version 3, die im Jahr 2007 durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) publiziert wurde. Diese Verfahrensanweisung beschreibt mit primärer Zielsetzung die fachgerechte Durchführung der Ganzkörperzintigraphie nach Applikation einer diagnostischen bzw. therapeutischen I-131-Aktivität. Die aktualisierten Indikationen zur I-131-Ganzkörperzintigraphie werden in der Verfahrensanweisung aufgelistet. Neue Erkenntnisse bezüglich der Beziehung zwischen verabreichter Aktivität und Bildqualität wurden in der aktualisierten Verfahrensanweisung berücksichtigt. Die Verfahrensanweisung wurde von einer repräsentativen Expertengruppe im Konsensverfahren verabschiedet. Sie entspricht damit einer Verfahrensanweisung der ersten Stufe (S1) nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Zusätzlich wurden Indikationsstellung, Zeitpunkt und Aktivitätswahl für die diagnostische Ganzkörperzintigraphie im erweiterten Kollegenkreis am 30. November 2012, am 19. April 2013 und am 23. April 2015 bei Tagungen der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ausführlich diskutiert.

English title

Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma

Keywords

differentiated thyroid carcinoma, procedural guideline, I-131, whole-body scintigraphy

Abstract

Version 4 of the procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy (WBS) in differentiated thyroid carcinoma is an update of the version 3, which was published by the "Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin" (DGN) and the "Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik" (DGMP) in 2007. This procedural guideline advises on how to best perform I-131 whole body scintigraphy after I-131 therapy or after application of a diagnostic I-131 activity. The updated relevant medical indications for I-131 whole body scintigraphy are given in this procedural guideline. Novel insights on the relationship between activity and image quality were incorporated in the updated recommendations. A representative expert group has discussed and reached consensus on the procedural guideline; the development of this procedural guideline therefore fulfils the criteria for level S1 (first step) within the classification of the German Workgroup of Scientific Medical Societies ("Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften"; AWMF). Additionally, indications for WBS, timing and activity for WBS were discussed by the working group "Thyroid" of the DGN on November 30th 2012, April 19th, 2013 and on April 23rd, 2015.

I. Zielsetzung

Ziel dieser Leitlinie ist die Unterstützung nuklearmedizinisch tätiger Ärzte bei der Indikationsstellung und Durchführung der I-131(Radioiod)-Ganzkörperzintigraphie (GKS) zum Nachweis oder Ausschluss von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe, iod-speichernden Rezidiven und/oder iod-speichernden Metastasen bei papillär und follikulär differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und ihren Varianten sowie beim wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Dabei steht GKS als Oberbegriff für eine oder mehrere zintigraphische Aufnahmen in Form von Scans über den gesamten Körper, statischer Aufnahmen von Teilbereichen, z. B. Hals-Thorax, mit längerer Messdauer oder tomographischer SPECT-Aufnahmen mit oder ohne CT zur morphologischen Korrelation und Bildkorrektur. Zu Einsatz und Durchführung anderer diagnostischer Verfahren in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms wird auf die entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien verwiesen.

II. Hintergrundinformation

Ein benigner Schilddrüsenrest oder differenziertes, von den Thyreozyten ausgehendes Tumorge-webe ist dann zintigraphisch nachweisbar, wenn die aufgenommene Aktivität ein erkennbares Signal, d. h. eine signifikante Erhöhung der Zählrate über den lokalen Untergrund bewirkt (12). Die Sensitivität der Untersuchung verbessert sich mit der Zählstatistik, z. B. bei Erhöhung der verabreichten Aktivität oder Verlängerung der Messdauer, durch verringertes Bildrauschen und verschlechtert sich bei erhöhtem Untergrund. Bei der nach einer Radioiodtherapie (RIT) obligato-risch durchzuführenden Ganzkörperzintigraphie (rxGKS) ist aufgrund der vielfach höheren Aktivi-tät die Sensitivität höher als die Ganzkörperzintigraphie nach Verabreichung einer diagnostischen Aktivität (dxGKS) (25,45). Bei rein diagnostischer Anwendung kann jedoch eine Verringerung der Aktivität durch Verlängerung der Messdauer um den gleichen Faktor nahezu vollständig kompen-siert werden; z. B. liefert ein statisches Halsszintigramm nach Verabreichung von 75 MBq I-131 bei 20 Minuten Messdauer ein vergleichbares Bild wie eine Messung über 5 Minuten nach 300 MBq.

Die Erkennbarkeit speichernden Gewebes im Szintigramm hängt zudem ab von seiner Masse (eine zu kleine Masse speichert zu wenig Aktivität) und der spezifischen Fähigkeit zur Iodspeicherung. Diese Fähigkeit basiert auf der verbliebenen Differenzierung des Gewebes, z. B. der Fähigkeit zu ausreichender Expression des Natrium-Iodid-Symporters, und kann insbesondere bei gering diffe-renzierten Schilddrüsenkarzinomen und den onkozytären Varianten der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome fehlen oder nur unzureichend vorhanden sein.

Deshalb beträgt die Sensitivität der dxGKS zur Detektion regionaler oder distanter Metastasen nur ca. 60 %. Da aber das Speicherverhalten der Metastasen für Iod auch für die Therapierbarkeit des Tumors mit I-131 entscheidend ist und die Indikation zur RIT wesentlich mitbestimmt, besitzt diese funktionelle Bildgebung einen hohen klinischen Stellenwert.

III. Indikationen

Bei der Stellung der Indikation zur diagnostischen Anwendung von I-131 in der Nachsorge ist zu berücksichtigen, dass die Messung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) mit der Verbesserung der dazu verwendeten immunometrischen Assays in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Assays mit einer funktionellen Sensitivität (auch oft als "Nachweisgrenze" angesehen) ≥ 1 ng/ml sind mittlerweile nicht mehr zeitgemäß; derzeit gängige Assays haben eine funk-tionelle Sensitivität von ca. 0,1 – 0,3 ng/ml. Neue hochsensitive Assays mit Nachweisgrenze $< 0,1$ ng/ml erlauben bei vielen Patienten bereits eine sensitive Nachsorge ohne TSH-Stimulation (21,22). Im Folgenden wird unter dem Terminus „Tg im Zielbereich“ verstanden, dass der Tg-Spiegel unter einem institutseigenen Zielwert von z. B. ≤ 1 ng/ml bei Messung mit einem CRM-457 kalibrierten Assay unter endogener oder exogener TSH-Stimulation bzw. bei $< 0,1$ ng/ml unter Levothyroxin-Medikation bei Verwendung eines hochsensitiven Assays liegt und dass bei wiederholter Messung kein systematischer Anstieg der Tg-Werte auch unterhalb von 1 ng/ml beobachtet wird, wobei die anderer Absolutwerte als Zielbereich in Abhängigkeit des verwendeten Assays und lokaler Erfah-rungen durchaus vertretbar ist.

Neben der Messung des Tg-Spiegels bleibt auch die I-131-Ganzkörperzintigraphie in der Behand-lung vieler Patienten mit papillär und follikulär differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und ihren Varianten sowie Patienten mit gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen unverzichtbar. Die individuelle Indikation zur Verabreichung von I-131 ist durch einen Arzt mit entsprechender Fach-kunde zu stellen. Dabei sind individuell zu berücksichtigen: die initiale Risikoklassifikation des Patienten, das Resektionsausmaß, das Vorhandensein oder Fehlen der histopathologischen Bewer-

tung der lokoregionären Lymphknoten, vorangegangene Therapien, die Ergebnisse früherer Szintigraphien und anderer bildgebender Verfahren, der Tg-Spiegel unter endogener oder exogener TSH-Stimulation bzw. unter Suppression bei Verwendung eines hochsensitiven Assays sowie der Nachweis oder das Fehlen von Anti-Tg-Antikörpern bzw. die Tg-Wiederfindung.

Hinsichtlich der initialen Risikostratifikation anhand des Tumorstadiums orientiert sich die Terminologie im Folgenden an der Empfehlung der European Thyroid Association (ETA) (48), nach der den Patienten mit TNM-Stadien pT1 – 2 pN0 M0 (nach Version 7 des TNM-Systems (59)) initial ein niedriges (low-risk) und denen mit TNM-Stadien pT3 – 4, jedes N1, jedes M1 initial ein hohes (high-risk) Risiko¹ zugeordnet wird (34,51).

Idealerweise erhalten die Patienten auf Basis dieser Risikobewertung eine leitlinienkonforme (13) Erstbehandlung, nach deren Abschluss eine Neubewertung des individuellen Risikos anhand des Therapieerfolgs sinnvoll ist (65,66,69), die über die weitere Behandlung und Nachsorge entscheidet.

Abhängig vom Verlauf der Erkrankung können folgende Indikationen zur I-131-Szintigraphie bestehen:

- Diagnostik vor RIT
- Diagnostik wenige Tage nach RIT (I-131-rxGKS)
- Erfolgskontrolle und Re-Staging nach Radioiodablation
- Diagnostik in der Nachsorge bei Patienten
 - nach erfolgreicher Ablation
 - nach nichterfolgreicher Ablation
 - mit erhöhten Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern
 - mit persistierender Erkrankung
 - mit Rezidiv(verdacht)

A. Diagnostik bzw. Dosimetrie vor RIT

Vor jeder beabsichtigten RIT ist die Verwendung höherer I-131-Aktivitäten für die Diagnostik kontraindiziert, da dies durch Vorschädigung des Zielgewebes die Iodkinetik nachweislich beeinträchtigt, die unter Therapie erreichte Dosis reduziert (37) und somit die Therapie-Erfolgsrate verringern kann (70).

Eine geringe Aktivität von unter 10 MBq I-131 kann vor der ersten RIT zur prätherapeutischen, quantitativen Szintigraphie der Halsregion eingesetzt werden, wenn die Größe des Schilddrüsenrests durch den Operationsbericht und die Sonographie nur unzureichend abzuschätzen ist, zur Messung der Iodkinetik im Schilddrüsenrest, zur Abklärung der Notwendigkeit einer Reoperation oder wenn das Ergebnis der quantitativen Szintigraphie die Entscheidung zur RIT oder die Höhe der I-131-Therapieaktivität beeinflusst (13). Bei Hoch-Risiko-Patienten, insbesondere bei (Verdacht auf) Metastasierung unklaren Ausmaßes, ist bei geplanter Anwendung erhöhter Therapieaktivitäten eine Ganzkörperszintigraphie mit 10 – 15 MBq I-131 im Rahmen einer Dosimetrie sinnvoll, um die maximal verabreichbare Aktivität zu ermitteln (36). Mit den genannten Aktivitäten ist typischerweise iodavidetes Gewebe mit Speicherungen von 0,1 % oder mehr erkennbar. Damit lässt sich insbesondere auch vor der ersten RIT eine aktivitätsbestimmende I-131-positive pulmonale Metastasierung diagnostizieren.

¹ Noch nicht berücksichtigt werden hier neuartige ungünstige prognostische Faktoren, die in Zukunft möglicherweise ebenfalls zur Einstufung eines Patienten als „Hoch-Risiko“ führen können, wie das Vorliegen von Lymphangioinvasion, Angioinvasion, nicht-radikale Resektion (R1/R2) oder die Anwesenheit der BRAF V600E Mutation.

B. Diagnostik wenige Tage nach RIT (I-131-rxGKS)

Unabhängig von der Zielsetzung der Behandlung ist grundsätzlich nach jeder therapeutischen Anwendung von I-131 die rxGKS durchzuführen (s. auch: Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4) (13)). Die Sensitivität der Szintigraphie nach Gabe der Therapieaktivität ist höher als nach Applikation von I-131 mit Aktivitäten im diagnostischen Bereich (25,45,50). Die rxGKS liefert daher für einzelne Patienten zusätzliche relevante diagnostische Informationen, z. B. die Darstellung bisher unbekannter Metastasen bei der Ablationstherapie.

C. Erfolgskontrolle und Re-Staging nach der I-131-Ablation

Die in der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ (3) vorgeschriebene Erfolgskontrolle der nuklearmedizinischen Behandlung sollte nach einer I-131-Ablation durch eine Thyreoglobulin (Tg)-Messung unter endogener oder exogener TSH-Stimulation in der Regel kombiniert mit einer I-131-Ganzkörperszintigraphie stattfinden.

Die Diagnostik ist mit ausreichendem zeitlichem Abstand zur Ablationstherapie durchzuführen. Während der Ablationserfolg früher oft bereits drei Monate nach RIT kontrolliert wurde, zeigt sich in Literatur und weltweiter Praxis eine Tendenz in Richtung längerer Intervalle, weil sich der endgültige Erfolg der RIT bei einzelnen Patienten erst nach mehreren Monaten einstellt und eine zu frühe Diagnostik falsch-positive Befunde zeigen kann. Bei Verwendung niedriger I-131-Aktivitäten in Niedrig-Risiko-Patienten hat sich ein Zeitraum von etwa acht Monaten bis zur Beurteilung des Ablationserfolges als praktikabel erwiesen (42,57). Daher wird empfohlen, die Diagnostik frühestens vier, aber vorzugsweise eher acht Monate bis zwölf Monate nach Ablation durchzuführen.

Bei der Stellung der Indikation zur Szintigraphie nach Levothyroxin-Entzug sollte idealerweise der stimulierte Tg-Wert bereits bekannt sein. Bei noch deutlich erhöhtem Tg-Spiegel ist von einer unvollständigen Ablation auszugehen, was bei guter Speicherung in der Ablationstherapie eine weitere RIT ohne vorherige dxGKS indizieren kann (siehe Abschnitt III.D.2). Bei TSH-Stimulation mit rekombinantem humanen TSH ist es technisch nicht möglich, den maximalen stimulierten Tg-Wert vor Gabe der Aktivität zu bestimmen. Bei einem Tg-Spiegel im oder nur leicht oberhalb des Zielbereichs sollte über Indikation und Durchführung eines dxGKS individuell entschieden werden. Bei in der rxGKS nach Ablationstherapie sichtbaren speichernden Metastasen kann eine dxGKS ggf. einschließlich der Erhebung dosimetrischer Daten indiziert sein. Bei Patienten ohne Hinweis auf Speicherungen außerhalb der Schilddrüsenloge im rxGKS ist der Nachweis speichernden malignen Gewebes durch eine dxGKS mit diagnostischen Aktivitäten im Rahmen der Ablationskontrolle unwahrscheinlich. Insbesondere bei hoher Restspeicherung im Schilddrüsenrest bei der RIT ist eine szintigraphische Kontrolle des Ablationserfolges gleichwohl zur Neubewertung des Risikos sinnvoll, da dies die weitere Behandlung und Nachsorge beeinflusst.

Zur Frage, wann eine Ablation als erfolgreich zu werten ist, herrscht keine einheitliche Expertenmeinung. In internationalen Leitlinien und Handlungsempfehlungen wird eine Restspeicherung von 0,1 % in der Schilddrüsenloge als tolerierbar angesehen (8,41,48), was dann mit Raten erfolgreicher Ablation von 90 % oder mehr einhergeht. Hingegen wurden bei vollständig negativer dxGKS, was typischerweise einer deutlich geringeren Restspeicherung von 0,01 % oder weniger entspricht (12) und nur bei etwa 60 % der Patienten nach einmaliger Ablation erreicht wird, auch verringerte Rezidiv- und Mortalitätsraten beschrieben (66,69).

Obwohl in Deutschland keine gängige Praxis, kann diskutiert werden, auf eine dxGKS zu verzichten und die Erfolgskontrolle nach einer ablativen I-131-Behandlung allein durch Messung des Tg-Spiegels unter rhTSH-Stimulation (> 30 mU/l) in Kombination mit einer Sonographie des Halsbereiches durchzuführen, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind (2,4,43,46,53,56,64):

- die initiale Risikostratifikation war „low-risk“, TNM-Klassifikation pT1 – 2 p/cN0 M0,
- der Tg-Spiegel liegt unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays,
- die Tg-Messwerte sind valide (Anti-Tg-Antikörper nicht erhöht, Tg-Wiederfindung nicht gestört, keine Hinweise auf Einfluss heterophiler Antikörper),

- die rxGKS nach der Ablation, wenn verfügbar inkl. SPECT/CT), zeigte keine verdächtigen Iod-Speicherherde außerhalb der Schilddrüsenloge.

D. I-131-Ganzkörperzintigraphie in der Nachsorge

1. Patienten nach erfolgreicher Ablation

Liegt bei der Erfolgskontrolle $\geq 4 - 12$ Monate nach der I-131-Ablation der Tg-Spiegel bei fehlenden Anti-Tg-Antikörpern nach Stimulation im Zielbereich und zeigt die dxGKS die Ablation der Restschilddrüse, so ist – unabhängig von der initialen Risikostratifizierung – von einem niedrigen Rezidivrisiko auszugehen (69); in dieser Situation ist eine Wiederholung der dxGKS ohne weitere Hinweise auf ein Rezidiv weder bei Patienten mit initial als niedrig, noch bei Patienten mit initial als hoch eingeschätztem Risiko (9) indiziert.

2. Patienten nach nicht-erfolgreicher Ablation

Bei Patienten, die nach der initialen RIT nicht in vollständiger Remission sind, ist das Rezidiv- und Sterberisiko dauerhaft höher als bei Patienten mit erfolgreicher Ablation (63), und es ist anhand des szintigraphischen Befunds, des initialen Staging und der histologischen Klassifikation zu entscheiden, ob eine erneute RIT indiziert ist.

Bei einem $\geq 4 - 12$ Monate nach Ablation deutlich über dem Zielbereich liegenden Tg-Spiegel sollte die erneute RIT ohne vorherige dxGKS durchgeführt werden, um die Iodkinetik im Zielgewebe nicht negativ zu beeinflussen. Ggf. könnte aber ein PET mit I-124 zu dosimetrischen Zwecken durchgeführt werden. Dies gilt auch für Patienten ohne pathologische Speicherungen bei der primären Ablation, bei denen ein (größerer) Schilddrüsenrest, der durch die ablativ Radioiodtherapie nicht ausreichend beseitigt wurde, den Tumormarker Tg im niedrigen Bereich messbar macht. Der prognostische Wert eines solchen Schilddrüsenrestes wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert, weil oft unklar ist, ob es ausschließlich normale Thyreozyten betrifft oder auch Schilddrüsenkarzinomzellen im Rest vorhanden sind. In dieser Konstellation ist Tg nur eingeschränkt für die Diagnose eines Rezidivs in der weiteren Nachsorge verwertbar. Die Bestätigung des Befundes eines solchen Restes durch regelmäßige dxGKS ist im Normalfall nicht indiziert, eher wird in diesen Fällen besonders bei Patienten mit hohem Risiko eine zweite RIT zur Vervollständigung der Ablation empfohlen.

Der szintigraphische Nachweis von nur noch minimalem Restschilddrüsen Gewebe ohne messbaren Tg-Spiegel unter TSH-Stimulation rechtfertigt nicht unmittelbar eine Wiederholung der dxGKS oder eine zweite ablativ RIT.

Bei Patienten mit bekannten Metastasen ist vor der Durchführung der dxGKS zu prüfen, ob bei der Diagnostik die zusätzliche Erhebung dosimetrischer Daten sinnvoll ist, die ggf. eine RIT mit erhöhter oder der maximal tolerablen Aktivität ermöglichen (33,36,67). Der Nachweis oder dringende Verdacht auf verbliebenes Tumorgewebe (Tumorrest, Lokalrezidiv, Metastasen) bedingt in aller Regel eine weitere RIT, eine operative Behandlung oder eine externe Strahlentherapie bzw. eine Kombination aus diesen Behandlungsoptionen. Erfolgt wegen einer nur geringen Wahrscheinlichkeit auf Persistenz der Erkrankung keine zweite Radioiodtherapie, sollte auch auf die zeitnahe Durchführung einer erneuten dxGKS verzichtet werden (zum weiteren Vorgehen siehe Punkt III.D.4).

Nach therapeutischen Maßnahmen (z. B. erneuter OP oder weiterer RIT) aufgrund nicht-erfolgreicher Ablation kann eine dxGKS zur Erfolgskontrolle dieser Therapien indiziert sein.

3. Patienten mit erhöhten Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern

Bei Nachweis von Anti-Tg-Antikörpern oder bei gestörter Tg-Wiederfindung ist ein individuelles Vorgehen erforderlich. Da bei den modernen immunometrischen Assays Anti-Tg-Antikörper nahezu ausschließlich zu erniedrigten Tg-Werten führen, ist zwar bei eindeutig erhöhtem Tg unabhängig von einer gestörten Wiederfindung und/oder erhöhten Anti-Tg-Antikörpern von einer Tumorpersistenz auszugehen, ein Tg-Spiegel im Zielbereich kann aber nicht als Beweis einer kompletten Remission betrachtet werden (60,68). Bei den betreffenden Patienten ist die Entwicklung des Anti-Tg-

Antikörperspiegels zu berücksichtigen. Bei konstantem oder ansteigendem Spiegel ist die Wiederholung der dxGKS ggf. auch mehrfach indiziert, wobei die Dauer des Intervalls individuell bemessen wird und man sich u. a. am initialen Tumorstadium, am Ergebnis vorausgegangener Szintigraphien und am Verlauf der Anti-Thyreoglobulin-Antikörperspiegel (abnehmend vs. konstant vs. ansteigend) orientieren sollte (68). Bei Hoch-Risiko-Patienten und bei Rezidivverdacht ist neben der routinemäßig durchgeführten Sonographie der Halsweichteile und der dxGKS das Nachsorgeprogramm ggf. um die Computertomographie (CT) (cave Kontrastmittelgabe!) des Thorax, die Kernspintomographie (MRT) von Hals und Mediastinum, die Skelettszintigraphie und die FDG-PET/CT (einschließlich kontrastmittel-angehobenem CT) oder PET/MRT zu erweitern (52,68).

Bei im Verlauf deutlich rückläufigem (d. h. $< 50\%$ vom Ausgangswert) oder nicht mehr nachweisbarem Anti-Tg-Antikörperspiegel ist bei einem Tg-Spiegel im Zielbereich von einer Remission der Erkrankung auszugehen (6,7,31,32,47). Wie bei Patienten mit valider Tg-Messung sollte dann im Falle eines zuvor unauffälligen Szintigramms auf die Wiederholung der dxGKS verzichtet und das Nachsorge-Konzept entsprechend angepasst werden.

4. Patienten mit persistierender Erkrankung

Grundsätzlich ist bei Patienten mit persistierender Erkrankung bei der Stellung der Indikation für eine dxGKS die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens zu berücksichtigen. Bei optional folgender RIT mit erhöhter oder der maximal tolerablen Aktivität ist die zusätzliche Erhebung dosimetrischer Daten sinnvoll. Die Ermittlung der maximal verabreichbaren Aktivität zur Schonung des Knochenmarks sollte sich an den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinie der European Association of Nuclear Medicine (EANM) orientieren (36). Für die Berechnung von Tumordosen zur Abschätzung der voraussichtlichen Wirksamkeit einer weiteren RIT ist eine Dosimetrie aus planaren und SPECT/CT-Aufnahmen sinnvoll (11). Sofern keine Hinweise auf eine fehlende Iodspeicherung vorliegen und da bei ansteigendem Tg-Spiegel eine weitere RIT auch ohne Dosimetrie indiziert ist, kann diese RIT auch ohne vorangehende dxGKS durchgeführt werden. Erfolgt zunächst wegen einer nur geringen Wahrscheinlichkeit auf die Persistenz der Erkrankung keine zweite Radioiodtherapie, so kann im Einzelfall die erneute Durchführung einer dxGKS im Verlauf erwogen werden. Über die Stellung der individuellen Indikation zur Wiederholung der dxGKS und über den Zeitpunkt der Durchführung ist dann sorgfältig unter Berücksichtigung der Entwicklung des Tg-Spiegels unter der Schilddrüsenhormon-Medikation und unter dem Aspekt, dass eine dxGKS das Speicherverhalten in einer nachfolgenden Therapie negativ beeinflussen kann, zu entscheiden.

Sollte aufgrund der Histologie oder nur geringer I-131-Speicherung in der vorherigen rxGKS die Indikation zu einer weiteren RIT zweifelhaft sein, so kann eine dxGKS zur Evaluation des Iod-Speicher-Verhaltens bekannter Tumoren und Metastasen oder zur Metastasensuche im Rahmen des Re-Stagings oder zur Klärung einer eventuellen Operabilität, ggf. unter intraoperativer Benutzung einer Gamma-Sonde (55), sinnvoll sein. Vor allem bei Hoch-Risiko-Patienten und Patienten mit einer kurzen Tg-Verdopplungszeit (23,30) ist die Diagnostik um ein FDG-PET/CT oder PET/MRT zu ergänzen. Die PET veränderte bei 43 % dieser Patienten die weitere Versorgung, wobei regelmäßig I-131-negative Metastasen entdeckt wurden und bei 20 % der Patienten eine potentiell kurative Operation indiziert wurde (52).

Nach therapeutischen Maßnahmen (z. B. erneuter OP oder weiterer RIT) aufgrund persistierender oder fortschreitender Erkrankung kann bei vorher I-131-positiver Erkrankung eine dxGKS zur Erfolgskontrolle dieser Therapien indiziert sein.

5. I-131 Patienten mit Rezidiv(verdacht)

Bei Patienten, bei denen nach vollständiger Remission ein Rezidiv histopathologisch bestätigt wird oder sich ein dringender Verdacht auf ein Rezidiv ergibt, sollte, sofern keine Hinweise auf fehlende Iodspeicherung vorliegen, ohne vorherige dxGKS (mit Ausnahme einer eventuellen I-124/I-131-Dosimetrie) unmittelbar eine RIT mit anschließender rxGKS durchgeführt werden, um eine Beeinträchtigung der Iodkinetik in dem zu therapierenden Gewebe zu vermeiden, die diagnostische Sensitivität zu

erhöhen und ggf. eine weitere Progression zu verhindern. Die rxGKS ist dann hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen zu bewerten.

Ein dringender Rezidivverdacht ergibt sich in der Regel durch klinische oder sonographische bzw. andere bildmorphologische Hinweise auf ein lokoregionäres Rezidiv oder neu aufgetretene Metastasen bzw. durch einen Anstieg des Tg-Spiegels über den Zielbereich mit in mehreren Messungen bestätigter Tendenz. Noch diskutiert wird die Relevanz eines Anstiegs der Anti-Tg-Antikörper (68).

Sofern nach Einschätzung des behandelnden Arztes noch kein ausreichender Rezidivverdacht für die Durchführung einer erneuten RIT besteht, ist in der Regel eine abwartende Haltung mit kurzfristigen Kontrollen des Tg-Spiegels einer dxGKS vorzuziehen.

Hinweis: Die Konstellation erhöhter Thyreoglobulin-Spiegel ohne und ggf. auch mit geringem Korrelat in der rxGKS erfordert zum Ausschluss iod-negativer Metastasen den Einsatz weiterer bildgebender Verfahren (z. B. MRT von Hals und Mediastinum, CT-Thorax, Skelettzintigraphie, FDG-PET/CT oder PET/MRT mit Kontrastmittel).

IV. Kontraindikationen

A. dxGKS

1. Absolut:

Schwangerschaft, Stillzeit (wenn möglich abstillen mindestens sechs bis acht Wochen vor einer dxGKS bzw. I-131-Therapie, um die Strahlenexposition der Mammæ zu reduzieren)

2. Relativ:

Eingeschränkte Eignung für die Aufnahme auf einer nuklearmedizinischen Station.

B. rxGKS

Siehe Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (13).

V. Durchführung der Untersuchung

A. Patientenvorbereitung

- Gemäß einer Empfehlung der Strahlenschutzkommission ist eine diagnostische I-131-Ganzkörperzintigraphie mit Aktivitäten im Bereich von 100 MBq und mehr unter stationären Bedingungen auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation durchzuführen (61).

Es wird angenommen, dass die Sensitivität der Ganzkörperzintigraphie vom TSH-Spiegel abhängig ist; generell wird ein TSH-Wert $> 25 - 30$ mU/l empfohlen. Für die Methoden der TSH-Stimulation vor Radioiod-Ablation bzw. -Therapie wird auf die entsprechende Verfahrensanweisung verwiesen (13). Für die TSH-Stimulation als Vorbereitung auf eine diagnostische Ganzkörperzintigraphie sollte die rhTSH-Stimulation bei niedriger Wahrscheinlichkeit für iodavide Metastasen bevorzugt werden oder falls eine Radioiodtherapie nicht in unmittelbarem Anschluss geplant ist.

- Nach erhöhter Iodexposition sollte auf ein ausreichendes Zeitintervall bis zur Ganzkörperzintigraphie geachtet und ggf. die Iodurie bestimmt werden (24). Iodhaltige Medikamente (z. B. Desinfektionsmittel, Augentropfen, Iodid-Medikation) oder Nahrungsmittel (z. B. Multivitamin- und Spurenelement-Kombinationen, Seetang) sind während vier bis sechs Wochen vor der Untersuchung zu vermeiden. Noch längere Zeitintervalle sind nach Applikation von Röntgenkontrastmitteln (insbesondere lipophilen z. B. zur Lymphographie, heute sehr selten eingesetzt) und nach Amiodaron (biologische Halbwertszeit ca. ein halbes Jahr) zu beachten. Eine zusätzliche iodarme Diät über zwei Wochen vor einer Radioiodgabe wird empfohlen. Das kurzzeitige Absetzen einer Levothyroxin-Medikation vor rhTSH-Gabe, z. B. beginnend wenige Tage vor der ersten rhTSH-Injektion, ist eine weitere Möglichkeit, die Iodzufuhr prätherapeutisch zu verringern (39).

- Bei weiblichen Patienten muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Eine Stillperiode ist – wenn möglich mindestens sechs bis acht Wochen – vor einer I-131-Applikation zu beenden, um die Strahlenexposition der Mammae zu begrenzen. Nach dem Abstillen kann die Iodaufnahme in der Brust noch für zumindest zwei Monate deutlich erhöht sei, was zu einer entsprechend hohen Strahlenexposition der Mammae führt. Im Falle einer I-131-Applikation in diagnostischer Aktivität ist analog zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen die Kontrazeption für vier Monate bei Patientinnen und Patienten zu empfehlen.
- Bei den seltenen zerebralen oder spinalen Metastasen mit Kompressionsgefahr wird grundsätzlich die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden empfohlen. Dies gilt sowohl für die dxGKS als auch für die Therapie mit rxGKS und sowohl in Hypothyreose als auch unter rhTSH. Absolute und relative Kontraindikationen der Glukokortikoidtherapie (z. B. Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Elektrolytstörungen) sind zu berücksichtigen.
- Reichliche Mahlzeiten können die Resorption des oral applizierten Radioiods vermindern oder verzögern. Die Patienten sollten daher vier Stunden vor sowie etwa eine Stunde nach der oralen Radioiod-Applikation nüchtern bleiben.
- Der überwiegende Teil des verabreichten Iodids wird mit dem Urin ausgeschieden. Vor Durchführung der Ganzkörperzintigraphie ist der Patient aufzufordern, seine Harnblase zu entleeren.
- Ein Teil des Iodids wird auch über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Deshalb kann ein mildes Abführmittel fakultativ am Tag vor der Ganzkörperzintigraphie verabreicht werden. Dadurch wird die Restaktivität im Darm vermindert und die Bildinterpretation vereinfacht.
- Artefakte durch Kontamination sind durch Wechsel der Kleidung und ggf. Waschen/Duschen vor Durchführung der GKS zu vermeiden.
- Zur Vermeidung unklarer Anreicherungen im Bereich des Ösophagus ist es sinnvoll, den Patienten vor der szintigraphischen Aufnahme trinken zu lassen.
- Der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Messung des Thyreoglobulin-Spiegels sollte bei Schilddrüsenhormonkarenz und Hypothyreose so gewählt werden, dass bei deutlich erhöhtem Tg-Wert ggf. im nächsten Schritt eine I-131-Therapie erfolgen kann. Bei exogener Stimulation sollte die Tg-Messung drei Tage nach der zweiten Injektion von rhTSH erfolgen.
- Das Einverständnis des Patienten zur Durchführung der Untersuchung/Behandlung soll schriftlich dokumentiert sein. Die Aktivität darf erst nach angemessener Unterrichtung des Patienten über die spezifischen Risiken der beabsichtigten Strahlenanwendung verabreicht werden.
- Der Einfluss einer Stimulation des Speichelflusses nach Radioiodapplikation auf die Strahlenexposition der Speicheldrüse und damit die Wahrscheinlichkeit der Induktion einer Speicheldrüsendysfunktion wird derzeit in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Reduktion der Strahlenexposition durch eine Beschleunigung der Exkretion könnte durch eine erhöhte Extraktion aus dem Plasma nach Stimulation überkompensiert werden. Eine abschließende Bewertung und Empfehlung ist derzeit nicht möglich.

B. Notwendige Vorabinformationen

- Schilddrüsenspezifische Anamnese (Voroperationen, vorangegangene Radioiodtherapien, Recurrensparese, Hypoparathyreoidismus, etc.)
- Falls keine exogene Stimulation durch rhTSH erfolgt: seit wann besteht Schilddrüsenhormonkarenz?
- Zeitpunkt der letzten Exposition mit iodhaltigem Röntgenkontrastmittel oder iodhaltigen Medikamenten; Zeitpunkt des Beginns einer iodarmen Diät.
- krankheitsspezifische Untersuchung

- Operationsbericht (Vollständigkeit der Schilddrüsenresektion, Anzahl und Lokalisation der entfernten Lymphknoten, möglichst mit Nennung der Kompartimente). Bei minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinomen Angabe über Vorliegen einer Angioinvasion
- Histopathologie (Tumorentität, Tumorstadium, Tumordurchmesser, Kapselinfiltration, Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Lymphknoteninfiltration, Differenzierungsgrad, Verwendung der TNM-Klassifikation gemäß der 7. Auflage der UICC (59))
- Laborwerte (TSH-Konzentration, Thyreoglobulin mit Wiederfindung, Anti-Thyreoglobulin-Antikörper, ggf. Messung der Iodurie, Kreatinin, Calcium, anorg. Phosphat, PTH, Differentialblutbild)
- Ultraschallbefund des Halses
- Befunde vorangegangener Iod-131-rxGKS oder -dxGKS.
- Ggf. Befunde anderer vorangegangener bildgebender Verfahren

Hinweis: Besteht aufgrund der Risikoeinschätzung, insbesondere bei einem ansteigenden Thyreoglobulin-Spiegel und einer vorangegangenen negativen I-131-Szintigraphie der begründete Verdacht auf nicht-iodspeichernde Metastasen, ist ergänzend eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT oder -/MRT mit F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) sinnvoll (14,16,20,26,35,54). Potenzieller Vorteil der FDG-PET/CT bzw. -PET/MRT ist eine Speicherung in der Mehrzahl der iodnegativen Metastasen (15,30). Dabei erhöht eine exogene TSH-Stimulation wahrscheinlich die Sensitivität der Untersuchung. Bei Verdacht auf Lungenmetastasen wird eine CT des Thorax (ohne Kontrastmittel, ansonsten mindestens acht Wochen Abstand vor einer I-131-Applikation), bei Verdacht auf Knochenmetastasen eine Skelett-Szintigraphie empfohlen.

- Kürzlich applizierte Radiopharmaka.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter und erhaltener Fertilität: Aktueller Schwangerschaftstest, Laktationsstatus.

C. Radiopharmaka

Wie bei der rxGKS, bei der das Radiopharmakon durch die Therapie vorgegeben ist, wird auch bei diagnostischer Anwendung üblicherweise Iod-131-Nal verabreicht. Bei bestimmten Fragestellungen kann alternativ Iod-123-Nal zur Szintigraphie benutzt werden. Ergibt sich z. B. aufgrund eines ansteigenden Thyreoglobulin-Spiegels oder aus Befunden bildgebender Verfahren ein begründeter Verdacht auf eine Metastasierung, besteht die Möglichkeit einer Ganzkörperszintigraphie mit etwa 200 MBq I-123 oder höher (18). Die prätherapeutische, quantitative Szintigraphie der Halsregion zur Diagnostik des Schilddrüsenrests vor der ersten RIT kann mit 10 – 40 MBq I-123 erfolgen. Da I-123 nur wenig Teilchenstrahlung emittiert, ist die Strahlenexposition deutlich geringer als bei I-131 und eine Beeinträchtigung der Iodkinetik durch Vorschädigung des Zielgewebes ist nicht zu erwarten (27,40,58). Nachteilig gegenüber der Iod-131-Szintigraphie sind die zeitlich begrenzte Verfügbarkeit von I-123, die höheren Kosten und das aufgrund der physikalischen Halbwertszeit kurze Zeitfenster der Akquisition, das sich negativ auf die Sensitivität der Untersuchung auswirkt.

Dem diagnostischen Einsatz von I-131 prinzipiell überlegen ist die PET/CT mit I-124. Ein relevantes Stunning ist durch Anwendung des Positronen-Emitters aufgrund des im Vergleich zu I-131 kleineren Dosiskoeffizienten und der geringen Aktivität von etwa 25 MBq nicht zu erwarten (17). I-124 ist mit einer Halbwertszeit von 4,15 Tagen für dosimetrische Messungen gut geeignet und die PET/CT bzw. PET/MRT weist eine höhere Ortsauflösung und Bildqualität als die Szintigraphie mit I-131 oder I-123 auf. Allerdings sind bisher nur kleine Fallzahlen zum Vergleich von I-124, I-131 und I-123 publiziert worden, wobei die I-124-PET bezüglich der Sensitivität der Szintigraphie mit I-131 oder I-123 überlegen erscheint (10). Da allerdings I-124 noch nicht mit einer Zulassung nach Arzneimittelgesetz (AMG) und zu vertretbaren Kosten verfügbar ist, wird seine Verwendung auch weiterhin einigen wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

D. I-131-Aktivitäten bei diagnostischer Anwendung

Bei der diagnostischen Anwendung von I-131 sollte die Aktivität dem Messzweck angepasst werden. Die Verwendung von Aktivitäten im Bereich von 100 MBq und mehr erfordert laut Empfehlungen der Strahlenschutzkommission und unter Berufung darauf auch nach der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin die Verabreichung von I-131 zur diagnostischen Ganzkörperzintigraphie genauso wie für die Radioiodtherapie einen mindestens 48-stündigen stationären Aufenthalt auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit Abwasser-Abklinganlage (61).

Wie bei einer RIT ist auch bei der diagnostischen Anwendung die verwendete Aktivität vorab in einem Aktivimeter zu messen und zu dokumentieren. Bei der Wahl der Aktivität ist zu berücksichtigen, dass in den Aufnahmen der unspezifische Untergrund gegenüber der vom Patienten ausgehenden Strahlung meist vernachlässigbar ist und folglich die Zählstatistik nicht nur mit der verabreichten Aktivität, sondern annähernd auch mit der Dauer der Akquisition linear ansteigt. Niedrige Aktivitäten haben den Vorzug der niedrigeren Strahlenexposition des Patienten und des geringeren Risikos einer Beeinträchtigung der Iodkinetik im Zielgewebe, aber den Nachteil der bei gleicher Messdauer etwas reduzierten Sensitivität. Eine Schwachstelle in der Literatur betrifft die genaue Bewertung der diagnostischen Ganzkörper-Szintigraphie: Es fehlen verlässliche Daten, um quantitative Grenzwerte für eine residuelle Iodspeicherung im Restschilddrüsengewebe nach Ablation angeben zu können, die für eine Prognose relevant sind. Auch der in einigen Studien verwendete Grenzwert von 0,1 % der verabreichten Aktivität ist letztendlich arbiträr gewählt und ohne prognostische Validierung. Da selbst Schilddrüsenreste mit einem Uptake $\leq 0,01$ % noch szintigraphisch nachweisbar sind (12), wird in die Wahl der Behandlungsstrategie der stimulierte Tg-Spiegel integriert.

Die Verwendung hoher diagnostischer Aktivitäten in Verbindung mit kurzer Messdauer ist nur bei Patienten vertretbar, die längere Akquisitionen nicht tolerieren.

Abhängig von der Fragestellung können folgende Aktivitäten als Richtwerte zur Durchführung der Diagnostik empfohlen werden:

- Für die prätherapeutische, quantitative Szintigraphie der Halsregion zur Diagnostik des Schilddrüsenrests vor der ersten RIT sind weniger als 10 MBq, für Dosimetrie vor RIT sind Aktivitäten bis 15 MBq I-131 ausreichend (s. III.A.).
- Bei der Szintigraphie zur Erfolgskontrolle der Ablationstherapie ist es ratsam, die Speicherung im Schilddrüsenrest zu quantifizieren bzw. die Nachweisgrenze der Untersuchung zu dokumentieren, um eine ausreichende Sensitivität der Untersuchung nachzuweisen und ggf. die Entwicklung im Verlauf besser beurteilen zu können. Bei Patienten mit initial niedrig eingeschätztem Risiko ist ein diskreter, aber aufgrund der Bildstatistik noch nachweisbarer Schilddrüsenrest in der Regel diagnostisch und prognostisch von geringer Bedeutung, vor allem bei negativem stimuliertem Thyreoglobulin-Spiegel. Bei diesen Patienten genügt zur Szintigraphie mit quantitativer Analyse eine Aktivität von 20 bis 40 MBq I-131, wenn ausschließlich nachgewiesen werden soll, dass die verbliebene Speicherung im Schilddrüsenrest nicht mehr als 0,1 % beträgt (25). Nach Verabreichung von 100 bis 150 MBq I-131 zur dxGKS kann davon ausgegangen werden, dass eine Nachweisgrenze von 0,01 % Restspeicherung in der Schilddrüsenloge noch unterschritten wird (12,25). Dieser Grenzwert kann fast immer auch mit einer reduzierten Aktivität von 75 bis 100 MBq I-131 ggf. bei Kompensation durch eine entsprechend verlängerte Messdauer für die Diagnostik eingehalten werden (25).
- Zum Ausschluss von Restspeicherungen in Metastasen können für die dxGKS bis zu 400 MBq I-131 verabreicht werden. Im Vergleich zur Anwendung von 100 MBq I-131 verringert sich die nachweisbare Speicherung nach 400 MBq bei gleicher Akquisitionsdauer um etwa den Faktor 2 (25). Die Verwendung von 400 MBq I-131 liefert jedoch nur bei wenigen Patienten klinisch relevante zusätzliche Informationen (49). In der Regel wird eine Aktivität von etwa 100 MBq ausreichen, um eine Läsion von 0,1 g Masse zu zeigen, die mit einer therapeutischen Aktivität von etwa 7000 MBq eine Strahlendosis von 50 Gy oder mehr erhalten wird (25).

E. Strahlenexposition

Nach oraler Verabreichung wird Iodid schnell resorbiert und verteilt sich im austauschbaren Anteil des Körperwassers in einem Verteilungsvolumen, das etwa 40 % der Körpermasse entspricht. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. In nicht spezifisch anreichernden Geweben wird die Aktivitätskonzentration und damit die Strahlenexposition durch den jeweiligen Wasseranteil bestimmt. Da der Wasseranteil in fast allen dosisrelevanten Organen um etwa 10 – 15 % unter dem des Blutes liegt, kann die Blutdosis als geeignetes, jedoch entsprechend überschätzendes Surrogat für die Körperdosis angesehen werden. Gemessene Blutdosen nach Verabreichung von I-131-Nal liegen bei Patienten in der Hypothyreose median im Bereich von etwa 0,09 mGy pro MBq, bei hypothyreosebedingter Beeinträchtigung der Nierenfunktion auch deutlich darüber. Die typische Exposition dosisrelevanter Organe beträgt entsprechend etwa 0,07 – 0,08 mGy pro MBq, kann aber in anreichernden Geweben (z. B. Gastrointestinaltrakt, Speicheldrüsen, ggf. Mammae) auch deutlich höher sein. Die höchste Exposition ist für die Harnblase zu erwarten. Da die Miktionsfrequenz einen sehr großen Einfluss auf die Dosis der Blasenwand hat, sollten die Patienten angehalten werden, insbesondere nach einer RIT viel zu trinken und die Blase möglichst oft zu entleeren.

F. Datenakquisition

1. Durchführung der Szintigraphie

Die Iod-131-Szintigraphie erfordert eine Großfeld-Gammakamera mit Hochenergiekollimator. Sofern verfügbar, sollte zur Optimierung der Sensitivität eine Doppelkopfkamera mit „dickem Kristall“ (1/2" entsprechend 1,27 cm oder mehr) verwendet werden. Geeignete Kollimatoren weisen eine geringe Septenpenetration auf; bei Messung mit einer Punktquelle sollte in der resultierenden Verteilung im Szintigramm das Verhältnis der Zehntelwertsbreite (bei 10 % des Maximums) zur Halbwertsbreite etwa zwei betragen, der Faktor drei sollte nicht überschritten werden. Die Halbwertsbreite der Verteilung (Ortsauflösung) bei Messung der Punktquelle in 10 cm Abstand zum Kollimator beträgt bei einer guten Gammakamera etwa 15 mm oder besser. Die Aufnahmematrix sollte ausreichend groß sein, um Pixelgrößen von maximal 5 x 5 mm² zu erhalten. Die Akquisition erfolgt mit einem Energiefenster zentriert über die Linie bei 364 keV. Die Breite des Fensters richtet sich nach der Energieauflösung der Kamera, sie sollte etwa die doppelte Halbwertsbreite der Linie im Energiespektrum betragen. In der Regel sind Fensterbreiten von 15 bis 20 % angemessen.

Bei einer Szintigraphie mit Iod-123 sind die Aufnahmeparameter entsprechend anzupassen und es ist ein der Energie angemessener Kollimator, bevorzugt der Mittelenergiekollimator, zu verwenden. Ein Niederenergiekollimator kann verwendet werden, wenn die Septenpenetration nach den oben genannten Kriterien ausreichend gering ist.

Während der Messung sollte der Patient entspannt in Rückenlage bei leichter Reklination des Kopfes liegen.

2. Zeitpunkt der Ganzkörper-Szintigraphie

Die Zeitpunkte der Messungen bei der Ganzkörperszintigraphie richten sich nach der Indikation:

- Bei der prätherapeutischen, quantitativen Szintigraphie der Halsregion zur Diagnostik des Schilddrüsenrests vor der ersten RIT ermöglicht eine Messung etwa 24 Stunden nach der Verabreichung die Abschätzung der maximalen Speicherung. Zum Messprogramm bei einer Dosimetrie vor einer RIT mit erhöhter Aktivität sei auf die Leitlinie der EANM verwiesen (36).
- Zur Durchführung einer quantitativen Kontrolle der Ablation des Schilddrüsenrests ist eine Messung etwa 24 Stunden nach der Verabreichung einer geringen Aktivität von 20 bis 40 MBq I-131 meist ausreichend, wenn die Untersuchung nur erfolgt, um bei Patienten mit initial niedrig eingeschätztem Risiko eine Restspeicherung von über 0,1 % auszuschließen. Kann bei hohem Gewebeuntergrund aufgrund einer verzögerten Ausscheidung (z. B. bei Niereninsuffizienz) die notwendige Nachweisgrenze nicht eingehalten werden, ist eine spätere Messung ggf. mit verlängerter Messdauer sinnvoll. Bei Aktivitäten von 75 MBq und mehr

zum Nachweis der vollständigen Ablation mit einer Restspeicherung von $\leq 0,01$ % werden im Vergleich zu 24 Stunden nach einem Intervall von 48 Stunden typischerweise um einen Faktor zwei verringerte Nachweisgrenzen erreicht (25).

- Nach einer I-131 Applikation in diagnostischer Dosierung zur visuellen Bewertung der szintigraphischen Bilder kann eine Bildgebung nach 24 Stunden sinnvoll sein, wenn bei positivem Befund möglichst früh eine weitere RIT durchgeführt werden soll, ansonsten sollten Ganzkörper-Szintigraphien 48 und/oder 72 Stunden nach der Iod-Applikation erfolgen. Der günstigste Zeitpunkt hängt von der Iodkinetik in Ganzkörper und Zielgewebe ab. Während bei guter renaler Ausscheidung des Iodids, wie sie z. B. nach exogener Stimulation mit rhTSH meist vorliegt, oft eine Messung nach 48 Stunden zu bevorzugen ist, ist bei längeren Halbwertszeiten der Aktivitäten in Ganzkörper und Zielgewebe die spätere Messung wegen der reduzierten Untergrundaktivität günstiger. Soll die Untersuchung auch für dosimetrische Messungen genutzt werden, wird zur Planung einer RIT mit erhöhter oder maximal tolerabler Aktivität auf das in der Leitlinie der EANM (36) empfohlene Protokoll verwiesen. Für die Berechnung von Tumordosen sollte eine SPECT/CT-Aufnahme (11) mit planaren Aufnahmen kombiniert werden, die beginnend ab spätestens 24 Stunden nach Verabreichung den Aktivitätsabfall über mindestens eine effektive Halbwertszeit erfassen.
- Nach einer RIT sollten frühestens ca. 72 Stunden nach Applikation Ganzkörper-Szintigramme angefertigt werden. Je nach Ausscheidung kann dies auch früher oder später geschehen, bei rascher renaler Klärung und folglich kurzer biologischer Halbwertszeit können Aufnahmen auch bereits nach 48 Stunden akquiriert werden wo bei einer nur zögerlichen Ausscheidung späteren Aufnahmen, z. B. nach frühestens 96 Stunden, zu raten sind. Besonders bei verzögerter Ausscheidung liefern spätere Aufnahmen mit niedrigerer Untergrundaktivität bei einer rxGKS eine bessere Erkennbarkeit wenig speicherintensiver Herde, sofern die effektive Halbwertszeit der Aktivität in diesen Läsionen über der des Untergrunds liegt. So kann in begründeten Fällen die Aufnahme weiterer Szintigramme 1 – 2 Wochen nach einer therapeutischen Iod-131-Applikation zum Nachweis minimal speichernder Metastasen hilfreich sein (28,38).

Wird eine I-131-Diagnostik durch eine Iod-123-Szintigraphie ersetzt, erfolgen die Aufnahmen 24 Stunden nach der Applikation; zusätzliche frühere Aufnahmen sind möglich.

Nach der Verabreichung von Iod-124 zur PET/CT werden in der Regel Messungen 24 Stunden und vier Tage nach der Applikation durchgeführt (17,29).

3. Akquisition

Szintigramme im Rahmen von rxGKS und dxGKS zur visuellen Bewertung des Tumorstatus bezüglich des Vorliegens speichernden Gewebes sollten in ventraler und dorsaler Sicht den ganzen Körper abbilden. Ganzkörper-scans sollten mit ≤ 10 cm pro Minute erstellt werden, bei planaren Einzelaufnahmen ist mindestens 10 Minuten zu messen. Längere Aufnahmezeiten erhöhen messtechnisch die Sensitivität und sind besonders bei nur noch geringer Restaktivität hilfreich, z. B. bei Szintigrammen, die später als drei Tage nach der Radioiodgabe angefertigt werden. Bei Patienten mit reduzierter renaler Exkretion führt die hohe Aktivitätskonzentration im Gewebe zu einem erhöhten Untergrund und dadurch einer reduzierten Sensitivität der Untersuchung. Zur Kompensation kann bei diesen Patienten eine Verlängerung der Aufnahmezeit erwogen werden. Zu vermeiden sind szintigraphische Messungen, welche nach Erreichung einer vordefinierten Ereigniszahl beendet werden, da dies bei hohem Gewebeuntergrund die Sensitivität durch Verkürzung der Aufnahmezeit weiter reduziert.

Sollte gewünscht sein, neben dem Patienten zur Kalibrierung einen Strahler (I-131, Ba-133) bekannter Aktivität im Szintigramm darzustellen, ist dessen Aktivität ausreichend gering und der Abstand so groß zu wählen, dass der Untergrund innerhalb der Kontur des Patienten dadurch nicht erhöht ist.

Nach Möglichkeit sollte zusätzlich zu den planaren Ganzkörperaufnahmen ein SPECT (bzw. SPECT/CT) des Halses und des Thorax durchgeführt werden, da die Sensitivität

der Bildgebung für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auf diese Weise deutlich erhöht werden kann (44).

G. Interventionen bei unklaren Anreicherungen

Das Trinken von Flüssigkeit kann helfen, Restaktivität in der Mundhöhle und in der Speiseröhre zu eliminieren. Auf mögliche kutane Kontaminationen ist zu achten; sie können ggf. durch seitliche Aufnahmen oder eine SPECT/CT abgeklärt werden.

H. Befundung und Dokumentation

1. Visuell

Der Befundbericht sollte Angaben zur Lokalisation, Ausdehnung und Intensität der iod-speichernden Herde enthalten. Ein Vergleich mit Voraufnahmen ist hilfreich. Die Kenntnis des Thyreoglobulinspiegels, des Anti-Thyreoglobulin-Antikörperspiegels und des TSH-Spiegels sind bei der Bewertung des szintigraphischen Befundes erforderlich.

2. Quantifizierung

Die quantitative Auswertung radioiod-speichernder Herde in ROI-Technik ist zur Verlaufskontrolle und ggf. zur dosimetrischen Bewertung hilfreich, jedoch nicht obligatorisch. Bei wiederholter dxGKS ist zu beachten, dass die erreichten Nachweisgrenzen abhängig von der eingesetzten Aktivität und ihrer renalen Ausscheidung, der verwendeten Gammakamera und der Aufnahmedauer unterschiedlich sein können (12). Geringe szintigraphische Anreicherungen, die im Verlauf neu auftreten oder nicht mehr sichtbar sind, sind unter Berücksichtigung der jeweils erreichten Nachweisgrenzen in den verglichenen Szintigrammen zu bewerten.

Restspeicherungen (RIU) im Schilddrüsenrest lassen sich aus der Zahl der im Szintigramm registrierten Nettoereignisse C_N , der Akquisitionsdauer t_a , der verabreichten Aktivität A und der Effizienz der Kamera ϵ (Ereignisse pro Sekunde / MBq I-131 im Phantom bei 25 mm Schwächungstiefe) berechnen nach

$$RIU = C_N / (t_a \cdot A \cdot \epsilon).$$

Die Zahl der Nettoereignisse ergibt sich durch Vergleich der Ereignisse C_L in einer ROI der Fläche F_L um den Schilddrüsenrest mit den Ereignissen C_U in einer ROI der Fläche F_U mit repräsentativem Untergrund durch

$$C_N = C_L - C_U \cdot F_L / F_U.$$

Bei fehlender Restspeicherung kann die Nachweisgrenze NG des Szintigramms abgeschätzt werden aus den registrierten Ereignissen C in einer ROI mit etwa 5 cm Durchmesser über der ehemaligen Schilddrüsenloge nach

$$NG = 5,54 / (t_a \cdot A \cdot \epsilon) \cdot \sqrt{C} \quad (16).$$

3. Inhalte der Bilddokumentation

- In digitaler Kopie archiviert und/oder als Papiausdruck und/oder auf Röntgenfilm.
- Patientendaten zur Identifikation
- Bezeichnung des verabreichten Radiopharmakons
- Applikationsart und verabreichte Aktivität in SI-Einheiten (Bq)
- Aufnahmezeitpunkt relativ zur Applikation
- Messdauer in Minuten
- Ggf. ROI-Bild mit Darstellung der verwendeten ROI (Speicherherd und Untergrund)

I. Qualitätssicherung

Zur Qualitätssicherung sind bei den verwendeten Geräten, wie Aktivimeter und Gammakamera, regelmäßige Qualitätskontrollen rechtlich vorgeschrieben (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, (4)). Diese umfassen alle relevanten Parameter wie Untergrundzählrate und Sensitivität, bei Kameras auch die Abbildungseigenschaften. Für Art und Umfang der Prüfungen wird auf die entsprechende Literatur verwiesen, z. B. die DIN 6855-2, eine

Empfehlung der Strahlenschutzkommission und die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin (1,3,19,62).

J. Fehlerquellen

- Kontamination (u. a. Kleidung, Haut, Haare, Kollimator, Kristall)
- Aktivität im Oesophagus
- Asymmetrische Speicherung in den Speicheldrüsen
- Unspezifische Speicherung u. a. bei pulmonalen Infekten, bei Ödemen, in der Mamma, in Nierenzysten und im Thymus

VI. Beurteilung

Die Beurteilung der Ganzkörperszintigraphie besteht aus der Beurteilung der Anwesenheit I-131-speichernder Tumoren und Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms sowie benigne Speicherherde sowie der Beurteilung des Ausmaßes der I-131-Speicherung.

Der szintigraphische Nachweis von Rezidiven und Metastasen beim differenzierten, von den Thyreozyten ausgehenden Schilddrüsenkarzinom beweist unmittelbar die Fähigkeit der Tumorzellen zur Iodaufnahme und damit potentiell der weiteren Therapierbarkeit des Malignoms mit Radioiod. Bei in morphologischer Bildgebung darstellbaren Tumoren mit nur geringer Speicherung sollte eine Abschätzung der therapeutisch erreichten bzw. noch erreichbaren Dosen und die Wirksamkeit bereits erfolgter Therapien bei der Planung des weiteren Vorgehens berücksichtigt werden. Diesbezüglich wird für nähere Details auf die Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4) (13) verwiesen.

Die Fähigkeit zur Iodspeicherung kann bei den (metastasierten) papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen und ihren Varianten (z. B. onkozytär, großzellig) sowie insbesondere bei den (metastasierten) wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinomen auch ganz fehlen oder nur minimal vorhanden sein (5). Dadurch beträgt die Sensitivität der Ganzkörperszintigraphie mit Radioiod für die Anwesenheit von Schilddrüsenkarzinom-Herden bei Patienten mit metastasiertem Karzinom nur ca. 60 %. Die diagnostische Genauigkeit einer I-131-Ganzkörperszintigraphie wird neben der Expression des Natrium-Iodid-Symporters durch die Größe des aktiven Tumorgewebes, durch die Höhe der applizierten I-131-Aktivität, durch das Ausmaß und die Dauer der TSH-Stimulation, durch die Iod-Exposition des Patienten und durch eine zeitlich unmittelbar vorherige diagnostische I-131-Applikation (Stunning) beeinflusst.

VII. Offene Fragen

1. Wirksamkeit des Verzichts auf eine Schilddrüsenhormonmedikation für einige Tage vor einer I-131-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH mit dem Ziel, die Iodzufuhr weiter zu verringern.
2. Prognostisch relevante Nachweisgrenzen von Schilddrüsenrestgewebe in der diagnostischen Ganzkörper-Szintigraphie.

VIII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um Qualitätsstandards in der Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Nuklearmedizin zu formulieren. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien erheben nicht den Anspruch, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Verfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

IX. Weitere Informationen

1. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, Stand: 10/2015, AWMF-Registernummer: 031-002.
2. S2-Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen, Version vom 09.11.2012“. AWMF-Register Nr. 088/002. Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
3. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie und diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Kindes- und Jugendalter, Stand: 7/2013, AWMF Registernummer: 031-043.
4. EANM-Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (44).
5. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy (39).

X. Literaturverzeichnis

1. DIN 6855-2 Konstanzprüfung von Einkristall-Gammakameras zur planaren Szintigraphie und zur Einzelphotonen-Emissions-Tomographie mit Hilfe rotierender Messköpfe (Januar 2005). 2005.
2. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:376-379
3. Bundesministerium für Umwelt NuR. Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen. 11-7-2014.
4. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-178
5. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5627-5632
6. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351
7. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:215-221
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214
9. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel R, I, de Keizer B. The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52:56-59
10. de Pont C, Halders S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B. (124)I PET/CT in the pretherapeutic staging of differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy (131)I SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;
11. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative 131I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med* 2013;54:2182-2188
12. Diessl S, Verburg F, Biko J, Schryen B, Reiners C, Buck A, Hanscheid H. Improved follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. The quantitative detection limit of 131I uptake in diagnostic scans. *Nuklearmedizin* 2013;52
13. Dietlein M, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). *Nuklearmedizin* 2015;

14. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-1472
15. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. [18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I]. *Nuklearmedizin* 1995;34:127-134
16. Freudenberg LS, Frilling A, Kuhl H, Muller SP, Jentzen W, Bockisch A, Antoch G. Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2007;17:3139-3147
17. Freudenberg LS, Jentzen W, Görges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 2007;121-128
18. Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002;27:1-8
19. Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer, 2009.
20. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck* 2012;34:626-631
21. Giovanella L, Treglia G, Ceriani L, Verburg F. Detectable thyroglobulin with negative imaging in differentiated thyroid cancer patients. What to do with negative anatomical imaging and radioiodine scan? *Nuklearmedizin* 2014;53:1-10
22. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:440-447
23. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive (18)F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:874-880
24. Gotthardt M, Stubinger M, Pansegrau J, Buchwald B, Goecke J, Pfestroff A, Corstens FH, Behr TM. Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2006;45:122-125
25. Hanscheid H, Lassmann M, Buck AK, Reiners C, Verburg FA. The limit of detection in scintigraphic imaging with I-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Phys Med Biol* 2014;59:2353-2368
26. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464-1469
27. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic (131)I and (123)I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:783-788
28. Hung BT, Huang SH, Huang YE, Wang PW. Appropriate time for post-therapeutic I-131 whole body scan. *Clin Nucl Med* 2009;34:339-342
29. Jentzen W, Freudenberg L, Eising E, Sonnenschein WJ, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1017-1023
30. Kelders A, Kennes LN, Krohn T, Behrendt FF, Mottaghy FM, Verburg FA. Relationship between positive thyroglobulin doubling time and 18F-FDG PET/CT-positive, 131I-negative lesions. *Nucl Med Commun* 2014;35:176-181
31. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early

- prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1440-1445
32. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-4689
 33. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, Wartofsky L. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3217-3225
 34. Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, Gerss J, Frankewitsch T, Schober O, Riemann B. Primary tumour size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. *Eur J Endocrinol* 2010;163:637-644
 35. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002;37:169-174
 36. Lassmann M, Haenscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1405-1412
 37. Lassmann M, Luster M, Haenscheid H, Reiners C. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004;45:619-625
 38. Lee JW, Lee SM, Koh GP, Lee DH. The comparison of (¹³¹I) whole-body scans on the third and tenth day after (¹³¹I) therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer: preliminary report. *Ann Nucl Med* 2011;25:439-446
 39. Löffler M, Weckesser M, Franzius C, Kies P, Schober O. Iodine excretion during stimulation with rhTSH in differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 2003;42:240-243
 40. Lundh C, Lindencrona U, Postgard P, Carlsson T, Nilsson M, Forssell-Aronsson E. Radiation-induced thyroid stunning: differential effects of (¹²³I), (¹³¹I), (^{99m}Tc), and (²¹¹At) on iodide transport and NIS mRNA expression in cultured thyroid cells. *J Nucl Med* 2009;50:1161-1167
 41. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959
 42. Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685
 43. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE. Authors' response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4508-4509
 44. Mustafa M, Kuwert T, Weber K, Knesewitsch P, Negele T, Haug A, Linke R, Bartenstein P, Schmidt D. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1462-1466
 45. Nemeč J, Rohling S, Zamrazil V, Pohunkova D. Comparison of the distribution of diagnostic and thyroablative I-131 in the evaluation of differentiated thyroid cancers. *J Nucl Med* 1979;20:92-97
 46. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic ¹³¹I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-1501
 47. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, Pinchera A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:373-380

48. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803
49. Phan TT, van Tol KM, Links TP, Piers DA, de Vries EG, Dullaart RP, Jager PL. Diagnostic I-131 scintigraphy in patients with differentiated thyroid cancer: no additional value of higher scan dose. *Ann Nucl Med* 2004;18:641-646
50. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1488-1492
51. Riemann B, Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Sauerland C, Frankewitsch T, Schober O. Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. Results of the MSDS trial. *Nuklearmedizin* 2010;49:79-84
52. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, Schmidt D, Kuwert T, Dorn R, Sciuk J, Kodalle T, Schober O. Diagnostic value and therapeutic impact of 18F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin* 2013;52:1-6
53. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247
54. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505
55. Salvatori M, Rufini V, Reale F, Gajate AMS, Maussier ML, Revelli L, Troncone L, Ardito G. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. *World Journal of Surgery* 2003;27:770-775
56. Schlumberger M, Berg G, Cohen O et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-112
57. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673
58. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, Sibtain A, Plowman PN, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:515-521
59. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New-York: Wiley-Blackwell, 2009.
60. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3615-3627
61. Strahlenschutzkommission. Notwendigkeit der stationären Durchführung der Ganzkörperszintigraphie mit I-131 beim Schilddrüsenkarzinom. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 190. Sitzung der SSK am 22./23. April 2004. *Bundesanzeiger* 2004;158
62. Strahlenschutzkommission. Qualitätskontrolle von nuklearmedizinischen Geräten - Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen. Verabschiedet in der 243. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 16./17. September 2010. 2010.
63. Thies ED, Tanase K, Maeder U, Luster M, Buck AK, Hanscheid H, Reiners C, Verburg FA. The number of 131I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2281-2290
64. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V. Serum thyroglobulin and 131I whole

body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19-24

65. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new american thyroid association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349
66. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-37
67. Verburg FA, Hanscheid H, Biko J, Hategan MC, Lassmann M, Kreissl MC, Reiners C, Luster M. Dosimetry-guided high-activity (¹³¹I) therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:896-903
68. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas LH, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Smit JW, Rimmele H, Seregini E, Theimer C, Giovanella L. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Thyroid* 2013;
69. Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Luster M. No survival difference after successful (¹³¹I) ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:276-283
70. Verburg FA, Verkooijen RB, Stokkel MP, van Isselt JW. The success of ¹³¹I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq ¹³¹I. *Nuklearmedizin* 2009;48:138-142