

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**MRT mit dem hepatzytenspezifischen Kontrastmittel
Gadolinium-EOB-DTPA und ^{18}F -DOPA-PET/CT: Untersuchung
der diagnostischen Wertigkeit zum Leberstaging beim
medullären Schilddrüsenkarzinom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Josef Sargsyan-Bergmann
aus
Bad Friedrichshall
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Clemens Cyran
Mitberichterstatter: PD Dr. med. Vera Wenter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Philipp Kazmierczak
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	5
2. Abkürzungsverzeichnis	6
3. Einleitung	7
3.1 Medulläres Schilddrüsenkarzinom	7
3.1.1 Definition	7
3.1.2 Ätiopathogenese	8
3.1.3 Klinik.....	9
3.1.4 Metastasierung.....	10
3.1.5 Diagnostik	11
3.1.6 Therapie	13
3.2 PET/CT	14
3.2.1 PET/CT allgemein	14
3.2.2 Der Radiotracer ^{18}F -DOPA und seine Funktionsweise in der Diagnostik des MTC	16
3.2.3 Die Rolle der PET/CT in der Diagnostik des MTC.....	17
3.3 MRT	19
3.3.1 MRT allgemein	19
3.3.2 Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik mit Fokus auf Gd-EOB-DTPA.....	20
3.3.3 Die Rolle von Gd-EOB-DTPA in der Diagnostik von. Lebermetastasen	22
3.4 Fragestellung	24

4. Material und Methoden:	26
4.1 Ethikvotum	26
4.2 Patienten.....	26
4.3 Datenerhebung	29
4.4 PET/CT-Protokoll.....	30
4.5 MRT-Protokoll.....	30
4.6 Klassifikation der Leberläsionen	31
4.7 Befundung und Evaluation.....	35
4.8 Follow-up	35
4.9 Statistik	36
5. Ergebnisse	37
5.1. Analyse läsionsbasiert	37
5.2. Analyse patientenbasiert.....	44
6. Diskussion.....	46
6.1 Die Bedeutung der Leber-MRT in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren	47
6.2 Die Bedeutung des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB- DTPA in der Detektion von Lebermetastasen.....	49
6.3 Die Bedeutung der diffusionsgewichteten MRT in der Detektion von Lebermetastasen	53
6.4 Einfluss der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA auf die Therapieentscheidung und Kosteneffektivität	54
6.5 Einsatz der ¹⁸ F-DOPA-PET/CT für das Ganzkörper-Staging beim MTC	56

6.6 Vergleich zwischen Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und ¹⁸ F-DOPA-PET/CT bei der Detektion von Lebermetastasen.....	61
6.7 Limitationen der Studie	62
6.8 Schlussfolgerung	66
7. Zusammenfassung	67
8. Literaturverzeichnis.....	69
9. Anhang	87
9.1 Danksagung.....	87
9.2 Eidesstattliche Versicherung.....	88

1. Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

Puhr-Westerheide, D., et al., The added diagnostic value of complementary gadoxetic acid-enhanced MRI to 18 F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma. Cancer Imaging, 2019.
19(1): p. 1-10.

2. Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
¹⁸ F-DOPA	6-[¹⁸ F]Flour-L-dihydroxyphenylalanin
¹⁸ F-FDG	2-Deoxy-2-[¹⁸ F]fluoro-D-Glucose
GD-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
⁶⁸ Ga-DOTATATE	Gallium-68-Dodecanetetraessigsäure-[Tyr ³]Octreotat
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminessigsäure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase

3. Einleitung

3.1 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

3.1.1 Definition

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) wurde erstmalig im Jahre 1959 von Hazard et al. beschrieben (1). Das MTC ist ein neuroendokriner Tumor der Schilddrüse, auch C-Zell-Karzinom genannt, der sich aus den parafollikulären Calcitonin produzierenden C-Zellen der Schilddrüse entwickelt und zu einer der vier histologischen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms kategorisiert wird (2, 3). Für die Diagnostik des MTC wird der Serum-Calcitonin-Spiegel herangezogen, wobei ein erhöhter Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein MTC hinweist. Das Calcitonin ist ein sehr sensitiver und spezifischer, biochemischer Marker und spielt sowohl in der Erstdiagnostik als auch im Therapieverlauf eine wichtige Rolle (4).

Das MTC tritt in 75 % der Fälle sporadisch und in 25 % hereditär auf (5). In der hereditären Form unterscheidet man das isolierte familiäre MTC vom autosomal-dominant vererbten Syndrom, der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN2A und MEN2B) (6). Eine Heilung kann nur im Frühstadium (Tumor <4 cm und auf die Schilddrüse begrenzt) erfolgen, wobei nach aktuellem Stand die Thyreoidektomie den einzigen Ansatz zur kurativen Therapie bildet (2, 7-9).

Das MTC kann vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter auftreten, der Altersgipfel liegt bei der sporadischen Form um das 50. Lebensjahr, bei der hereditären Form um das 30. Lebensjahr (10). Frauen sind 1,4-mal häufiger betroffen als Männer (11). Unter den Schilddrüsenkarzinomen zählt das MTC mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 70 % zu den aggressivsten Formen, zum Zeitpunkt

der Diagnose bilden Stadium und Alter die wichtigsten prognostischen Faktoren (12). Infolgedessen ist ein früher Nachweis dieser Erkrankung von größter Bedeutung, da die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten deutlich erhöht werden kann (13).

3.1.2 Ätiopathogenese

Die Pathogenese des MTC geht in den meisten Fällen auf eine Rezeptor-Tyrosinkinase-Protoonkogen-Mutation am Chromosom 10q11.2 zurück (14, 15). In der hereditären Form (MEN2A, MEN2B und familiäre MTC) handelt es sich in 98 % der Fälle um Keimbahnmutationen, die sporadische Form tritt hingegen in 40-60 % der Fälle als somatische Mutation auf (2, 14, 16, 17). Das Rezeptor-Tyrosinkinase-Protoonkogen kodiert eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RET), die bei Aktivierung Zellwachstum und Zelldifferenzierung fördert und somit eine wesentliche Rolle in der Signalkaskade der Onkogenese einnimmt (1). Charakteristisch ist dabei die Entwicklung einer C-Zell-Hyperplasie, die einen relevanten, diagnostischen Hinweis für die hereditäre Form liefert (6).

Es sind über 100 RET-Mutationen bekannt, wobei sich jede einzelne Mutation klinisch unterschiedlich manifestiert (Genotyp-Phänotyp-Korrelation), was wiederum Einfluss auf den Zeitpunkt einer möglichen prophylaktischen Thyreidektomie mit Einbeziehung der basalen Serum-Calcitonin-Werte hat (18-21). Abhängig von der RET-Mutation werden Patienten nach den Leitlinien der American Thyroid Association in drei Risikogruppen (höchstes Risiko, hohes Risiko, moderates Risiko) klassifiziert, sodass Manifestationsalter und Aggressivität des MTC vorhergesagt werden können (3, 6, 22). Des Weiteren zeigt sich bei Patienten mit sporadischem MTC mit somatischer RET-Mutation

gegenüber Patienten ohne Mutation eine schlechtere Prognose mit geringerer Überlebenswahrscheinlichkeit (16, 23).

Die MEN2A, die sich häufig im jungen Erwachsenenalter entwickelt und zu der häufigsten hereditären Form zählt, ist als Krankheitsbild, bestehend aus MTC, Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus, definiert (6, 24). Dabei weist das MTC mit einer Häufigkeit von 95 % die stärkste Penetranz auf (6). Die aggressivste Form von MTC, welche bereits im frühen Kindesalter auftritt, ist durch die MEN2B charakterisiert. Hier können zusätzlich multiple Neurinome, intestinale Ganglioneuromatosen und ein marfanoider Habitus auftreten, ausgeschlossen des primären Hyperparathyreoidismus. (3, 22, 24). Dazu im Kontrast steht das familiäre MTC, welches im Vergleich zur MEN2A und MEN2B keine weiteren Erkrankungen aufzeigt und als mildeste hereditäre Form des MTC bewertet wird (12). Der Altersgipfel liegt hier zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (10).

3.1.3 Klinik

Patienten mit sporadischem MTC präsentieren sich mit symptomatischer, solitärer und unilateraler Raumforderung im Halsbereich mit gleichzeitig vergrößerten, lokoregionären Lymphknoten (25). Die Symptome äußern sich durch Dysphagie, Dyspnoe, Heiserkeit und Husten, die unter anderem in Zusammenhang mit der häufigen Lokalisation des Tumors im posterioren Teil der Schilddrüse, oder bereits vorliegenden Fernmetastasen, gebracht werden können (15, 26). Das hereditäre MTC breitet sich hingegen, typisch für die MEN2A, bilateral und multifokal aus. Zudem können weitere Symptome

aufreten, die dem Krankheitsbild der MEN2 entsprechen (Phäochromozytom, primärer Hyperparathyreoidismus, etc.) (6).

Systemische Symptome treten bei erhöhtem Serum-Calcitonin-Spiegel auf, der auf eine verstärkte Calcitonin-Sekretion des Tumors zurückzuführen ist. Patienten stellen sich mit schweren Diarrhoen, Hitzewallungen und Gewichtsverlust vor und geben gegebenenfalls in ihrer Anamnese an, schon seit Jahren an Magen-Darm-Beschwerden zu leiden (1, 10, 15, 25). In seltenen Fällen kann das MTC auch durch ein paraneoplastisches Syndrom begleitet werden, das sich zum Beispiel in Form eines Cushing Syndroms oder des Syndroms der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon präsentiert (3).

3.1.4 Metastasierung

Das MTC befällt sehr früh die regionalen Lymphknotenkompartimente und metastasiert frühzeitig lymphogen in umliegendes Gewebe (27). Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen korreliert mit der Größe des Primärtumors bei Erstdiagnose (28). Bei mehr als 75 % der Patienten, die bereits eine palpable Raumforderung aufweisen, liegen bereits Lymphknotenmetastasen vor (28). Zeigt sich der Primärtumor jedoch mit einer Größe von kleiner als 1 cm, dann lassen sich nur bei 11 % der Patienten mit MTC Lymphknotenmetastasen nachweisen (29). Der Weg der Metastasierung der Lymphknoten verläuft oftmals in das zentrale Halskompartiment (Level VI), gefolgt vom ipsilateralen Halskompartiment (Level II-V), mit regelmäßiger Beteiligung der kontralateralen Seite (30). Auch eine Beteiligung des Mediastinums (Level VII) muss bei der Diagnostik in Betracht gezogen werden

(13). Fernmetastasen manifestieren sich häufig in Lunge, Knochen und Leber, wobei letztere als Hauptmanifestationsort von Metastasen gilt (7, 25). Bei fortgeschrittenener Erkrankung lassen sich bereits bei 45 % der Patienten Lebermetastasen nachweisen (2). Um mögliche Behandlungsoptionen wie lokale ablative, chirurgische oder systematische Therapien evaluieren zu können, ist ein zeitnahe und umfassendes Leberstaging beim MTC von größter Bedeutung, da der Tumorbefall der Leber entscheidend für das Gesamtüberleben der Patienten ist (31-34).

3.1.5 Diagnostik

Die Feinnadelpunktion der Schilddrüse ist ein maßgeblich diagnostisches Verfahren zum Nachweis des MTC (15). Durch Ergänzung der Calcitonin-Werte im Serum kann mit hoher diagnostischer Sicherheit das Vorliegen eines MTC bestätigt oder ausgeschlossen werden (29). Hierbei geht man bei männlichen Patienten von einem basalen Calcitonin-Grenzwert von ≥ 46 pg/ml (Sensitivität: 93,6 %, Spezifität: 95,0 %, positiver prädiktiver Wert [PPV]: 97,0 %, negativer prädiktiver Wert [NPV]: 90,0 %) und bei weiblichen Patienten von ≥ 35 pg/ml aus (Sensitivität: 87,3 %, Spezifität: 87,5 %, PPV: 98 %, NPV: 50 %) (35). Ein weiterer biochemischer Marker ist das Carcinoembryonale Antigen (CEA) (36). Bei etwa 50 % der Patienten mit MTC liegt ein erhöhter Serum-Spiegel vor, welcher ein Hinweis für einen niedrigen Differenzierungsgrad des Tumors sein kann (6). Vor allem in Kombination mit negativem Serum-Calcitonin spielt das CEA eine bedeutende Rolle, da es dann als Indikator für eine schlechte Prognose gilt (37, 38). Beide biochemische Marker, jedoch insbesondere das Calcitonin, lassen Rückschlüsse zum Ausmaß der Erkrankung zu, das unter anderem durch die Größe des Primärtumors und das Vorliegen von Metastasen

bestimmt wird. Außerdem werden beide Marker postoperativ zum Ausschluss von Tumorresiduen bestimmt (7, 13). Der gesamte klinische Verlauf des Patienten steht in enger Wechselwirkung mit diesen Markern, die folglich einen sehr hohen Stellenwert in der Diagnostik einnehmen.

Zur Routinediagnostik des MTC gehört mittlerweile die Bestimmung des RET-Protoonkogens (2). Dies erfolgt sowohl bei Ausbleiben einer positiven Familienanamnese mit MTC (familiäre MTC) als auch bei nicht klinischer Präsenz einer MEN (MEN2A und MEN2B) (25). Der Grund für diese Bestimmung ist die rechtzeitige Durchführung einer prophylaktischen Thyreoidektomie bei Familienangehörigen mit vorliegender RET-Mutation (Risikopatienten), sodass die Entstehung eines MTC verhindert werden kann (39). Des Weiteren erfolgt eine ergänzende Bestimmung von Meta- und Normetanephrinen (Katecholaminmetabolite), Parathormon und Calcium im Blutplasma, damit weitere Manifestationen, die im Rahmen einer MEN auftreten können, mitberücksichtigt werden (40).

Der Umfang des Einsatzes der Bildgebung, sowohl prä- als auch postoperativ, richtet sich nach dem Serum-Calcitonin-Spiegel (2, 25, 36). Die Ultraschalluntersuchung des Halses bildet vor allem in der Erstdiagnostik eine Standarduntersuchung, da sie hier zur sensitivsten Form der Bildgebung zählt (7). Bei stark erhöhten Calcitoninwerten mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder Rezidiven können weitere bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie (PET), Magnetresonanztomographie (MRT) und Knochenszintigraphie, hinzugezogen werden (2, 3).

3.1.6 Therapie

Die Heilungschancen des MTC sind sehr gering. Bereits bei 10-15 % der Patienten liegen bei Erstdiagnose Fernmetastasen vor (41). Nach aktuellem Stand gibt es keine Therapieansätze, die in diesen Fällen eine langfristige Tumorfreiheit erzielen könnten. Einzig die Thyreoidektomie bildet im Frühstadium einen kurativen Ansatz und nimmt in der Therapie des MTC einen besonderen Stellenwert ein (2, 7-9).

Der Umfang der Tumorresektion richtet sich nach Tumorgröße, Befallsmuster der regionalen Lymphknoten und Vorliegen von Fernmetastasen (15). Grundsätzlich wird routinemäßig eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion durchgeführt. Bei zusätzlichem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung oder durch eine Lymphknotenbiopsie wird eine erweiterte ipsilaterale und kontralaterale Lymphknotendissektion empfohlen (2). Postoperativ wird nach sechs Monaten anhand des Serum-Calcitonin-Spiegels der klinische Outcome der OP bewertet (40). Ein erhöhter Spiegel, der bei 50 % bis 80 % der Patienten auftritt, lässt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Rezidiv schließen (42). Durch das Einleiten weiterer diagnostischer Schritte kann das Rezidiv eindeutig nachgewiesen und reseziert werden. Der Calcitonin-Spiegel kann sich anschließend bei etwa einem Drittel der Patienten normalisieren und ist ein Zeichen einer vorläufigen Remission (26, 43). Patienten mit hereditärem MTC bedarf es einer prophylaktischen Thyreoidektomie, der Zeitpunkt und der Umfang der Prophylaxe stehen im Zusammenhang mit der Art der RET-Mutation und dem Patientenalter (2). Bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit symptomatischen, multiplen Metastasen setzt die Palliativmedizin an (15).

Die klassische Chemotherapie findet bei Patienten mit MTC aufgrund der fehlenden Wirksamkeit keine Anwendung (6). Unter den systemischen Therapien haben sich aktuell nur die Multityrosinkinaseinhibitoren Vandetanib (seit 2012) und Cabozantinib (seit 2014) durchgesetzt. Diese hemmen den RET-Signaltransduktionsweg des MTC und wirken antiangiogenetisch über die Inhibition des vascular endothelial growth factor-Rezeptors und antiproliferativ über die Inhibition des epidermal growth factor-Rezeptors (3, 34, 44). Diese Therapie hat sich leider noch nicht als sehr erfolgsversprechend erwiesen, da sich noch kein Anstieg der Gesamtüberlebensrate nachweisen lässt (44-46).

3.2. PET/CT

3.2.1 PET/CT allgemein

Die Hybridbildgebung, bestehend aus der Kombination von PET und CT oder PET und MRT zählt mittlerweile zu den Standardverfahren in der modernen onkologischen Diagnostik. Nach den ersten Erprobungen zur Fusionierung dieser beiden bildgebenden Untersuchungsverfahren in den 1990er Jahren bildete die PET/CT bereits seit 2001 einen essenziellen Bestandteil in der klinischen Diagnostik (47).

Das Prinzip der PET basiert auf Verwendung von Radionukliden, die über Kopplung an ein Trägermolekül als Radiopharmaka, auch Radiotracer genannt, in den Organismus aufgenommen werden, um Stoffwechselprozesse oder die Rezeptorexpression zu visualisieren und zu quantifizieren (48). Die Kennzeichnung der Zielzellen durch den Radiotracer erfolgt zumeist über folgende verschiedene Mechanismen: Die Beteiligung der Tracer am Zellmetabolismus (bspw. 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-Glucose [¹⁸F-FDG] oder 6-

[¹⁸F]Flour-L-dihydroxyphenylalanin [¹⁸F-DOPA]) oder die Bindung der Tracer als Liganden an Oberflächenproteine (bspw. Gallium-68-Dodecanetetraessigsäure-[Tyr³]Octreotat [⁶⁸Ga-DOTATATE]) (49). Die Radionuklide sind Radioisotope der Elemente Fluor (¹⁸F), Sauerstoff (¹⁵O), Kohlenstoff (¹¹C), Stickstoff (¹⁵N), Gallium (⁶⁸Ga) und Rubidium (⁸²Rb) (50). Beim β^+ -Zerfall der Radionuklide werden Positronen emittiert, die im Verlauf mit Elektronen zusammentreffen und eine sogenannte Annihilation (Paarvernichtung) auslösen. In diesem Vorgang wird Vernichtungsstrahlung (Photonenstrahlung) frei. Bei jeweils einer Paarvernichtung entstehen zwei Photonen die sich in entgegengesetzter Richtung bewegen und von zwei gegenüberliegenden Detektoren erfasst werden (51).

Der komplette Vorgang der in-vivo Diagnostik, von Applikation des Radiopharmakons bis hin zur Detektion der Photonenstrahlung, ermöglicht die Generierung funktioneller und molekularer Informationen über den Organismus von Patienten ohne das biochemische Verhalten organischer Verbindungen zu modifizieren (48). Daraus lassen sich in der onkologischen Diagnostik pathologische Stoffwechselvorgänge, hinweisgebend auf beispielsweise malignomverdächtige Prozesse, ableiten, sodass ein umfassendes Tumorstaging gewährleistet werden kann.

Die diagnostische Wertigkeit der PET konnte mithilfe der Ergänzung der anatomischen Lageinformation und Morphologie durch die CT für eine Vielzahl von Tumorentitäten, eingeschlossen des MTC, signifikant erhöht werden, wodurch der Patient im Tumorstaging von der kombinierten PET/CT gegenüber den beiden einzelnen Verfahren profitiert (¹⁸F-FDG-PET: Sensitivität: 78-90 %,

Spezifität: 72-93 %; ^{18}F -FDG-PET/CT: Sensitivität: 94-98 %, Spezifität 84-99 %;) (52-57). Laut einer Metaanalyse von Treglia et al trifft dies ebenfalls für die ^{18}F -DOPA-PET/CT bei der Diagnostik des MTC zu (58). In einer patientenbasierten Analyse (Histopathologie und Follow-up als Referenzstandard) zeigte die ^{18}F -DOPA-PET/CT eine Sensitivität von 74 % (Spezifität 100 %), im Vergleich lag die Sensitivität für die ^{18}F -DOPA-PET bei nur 52 % (Spezifität 100 %) (59). Ebenfalls in weiteren Studien, bei denen die Detektionsrate von ^{18}F -DOPA-PET/CT und ^{18}F -DOPA-PET unabhängig voneinander untersucht wurden, zeigte die ^{18}F -DOPA-PET/CT eine Überlegenheit in der Detektionsrate (^{18}F -DOPA-PET: Sensitivität: 47-62 %; ^{18}F -DOPA-PET/CT: Sensitivität: 58-88 %) (60-68). Daraus resultiert ein hoher Stellenwert der PET/CT im Tumorstaging und in der Therapieplanung.

3.2.2 Der Radiotracer ^{18}F -DOPA und seine Funktionsweise in der Diagnostik des MTC

Der erstmalige klinische Gebrauch des Radiotracers ^{18}F -DOPA, einem Analogon der Aminosäure L-Dopa, erfolgte ab 1980 zur Darstellung des Dopamingehalts in den Basalganglien bei Patienten mit Morbus Parkinson (69, 70). Mittlerweile stellen weitere Pathologien, hierzu zählen vor allem neuroendokrine Tumoren, ein Anwendungsgebiet für ^{18}F -DOPA als Radiotracer dar, die über bestimmte Zellmechanismen eine hohe Aufnahme von Aminosäuren zeigen (71).

L-Dopa (Levodopa) ist eine Vorstufe des biogenen Amins Dopamin und kann im Vergleich zu diesem mit Hilfe des L-Typ Aminosäuretransporter 1 (LAT1) die Hirn-Blut-Schranke passieren (71, 72). Nach Übertritt in das Gehirn wird L-Dopa

vom Enzym Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zu Dopamin katalysiert, welches anschließend bis zur nächsten Freisetzung in den neuronalen Zellen gespeichert wird (71). Dieser identische Vorgang ist auch bei neuroendokrinen Tumoren, unter anderem beim MTC, gegeben. Aufgrund der Überexpression des L-Typ Aminosäuretransporters 1 und des Enzyms Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase werden verstärkt Aminosäuren aufgenommen und über die Decarboxylase als biogenes Amin in das Zellgewebe aufgenommen. Die hohe Aufnahme des Radiotracers ¹⁸F-DOPA in den Zielzellen des MTC liegt zum größten Teil diesem Stoffwechselprozess zugrunde. ¹⁸F-DOPA bindet als neutrale Aminosäure an den L-Typ Aminosäuretransporter 1, wird in die Zielzelle aufgenommen und kann nach erfolgter Decarboxylase durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase als ¹⁸F-Fluorodopamine in Vesikeln gespeichert werden (62, 73-75). Des Weiteren konnte in Studien nachgewiesen werden, dass ¹⁸F-DOPA im Vergleich zu anderen Radiotracern wie ¹⁸F-FDG und ⁶⁸Ga-DOTATATE in der Detektion von bestimmten Entitäten von neuroendokrinen Tumoren eine höhere Sensitivität zeigte, insbesondere beim MTC (60, 76-78).

3.2.3 Die Rolle der PET/CT in der Diagnostik des MTC

Die Diagnostik des MTC ist mit vielen Herausforderungen verknüpft, die sich vor allem in der Bildgebung widerspiegeln. Sowohl kleine lokoregionäre Metastasen als auch kleine Fernmetastasen lassen sich mit gängigen morphologischen Verfahren aufgrund der fehlenden molekularen und funktionellen Information sowie der geringen Läsionsgröße schlecht bis kaum darstellen (61, 79). Die PET/CT dient hier als wesentlicher Stützpfeiler und verbessert durch die komplementäre Ergänzung der PET den Nachweis von

okkulten Metastasen (80, 81). Beim MTC hat sich in den aktuellsten Studien das ¹⁸F-DOPA als Radiotracer der ersten Wahl durchgesetzt und zeigte in Kombination mit der CT eine Sensitivität von 58 % bis 88 % (Histopathologie und Follow-up als Referenzstandard) in der Detektion von Metastasen (58, 60-63, 66, 68).

Ein weiterer Radiotracer, der in der Diagnostik des MTC breiten Einsatz findet, ist das Glucoseanalogon ¹⁸F-FDG. Es wird verstärkt in Tumorzellen aufgenommen, da diese aufgrund enzymatischer Veränderungen im Sinne des Warburg-Effekts sowie erhöhter Zellproliferation einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen. In der Detektion von Metastasen beim MTC zeigte die ¹⁸F-FDG-PET/CT im Vergleich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT eine signifikante geringere Sensitivität mit Werten von 16 % bis 61 % (Histopathologie und Follow-up als Referenzstandard) (60, 63, 66-68). Die Diskrepanz der Detektionsraten zwischen den Radiotracern ¹⁸F-DOPA und ¹⁸F-FDG ist im Wesentlichen auf die unterschiedlichen Mechanismen der Verstoffwechselung und die heterogenen phänotypischen Ausprägungen des MTC zurückzuführen (49, 63). Es wird davon ausgegangen, dass eine hohe Aufnahme von ¹⁸F-DOPA mit einem hohen Differenzierungsgrad und einem erhöhten Serum-Calcitonin-Spiegel korreliert, hierbei ist vor allem die Einschätzung der Ausdehnung des MTC mit Bewertung von vorliegenden Organ- bzw. Fernmetastasen gefragt (59, 67, 82, 83). Eine hohe ¹⁸F-FDG-Aufnahme korreliert hingegen mit einem geringen Differenzierungsgrad und einer kurzen Verdopplungszeit der Tumormarker Calcitonin und CEA (64, 66, 67, 82). Daraus resultiert, dass die Höhe der Aufnahme der jeweiligen Radiotracer und die Verdopplungszeit der Tumormarker als ein erstes Indiz zur

Identifizierung des Differenzierungsgrades der detektierten Metastase dient, wobei nur die Biopsie eine eindeutige, sichere Zuordnung zulässt.

3.3 MRT

3.3.1 MRT Allgemein

Der deutliche Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel die CT oder die Projektionsradiographie (konventionelles Röntgen), ist die fehlende Strahlenbelastung und der hohe Weichteilkontrast bei der Bilderzeugung. Das bietet die Möglichkeit eine hochwertige multiplanare Schnittbilddiagnostik durchzuführen, ohne dass ionisierende Strahlungen eingesetzt werden müssen. In den 80er Jahren hat sich die MRT erstmals klinisch etabliert und wird in der heutigen Zeit nahezu in jedem Fachgebiet erfolgreich zur Frühdiagnostik von Pathologien eingesetzt (84).

Wasserstoff ist das am häufigsten vorkommende Element im menschlichen Körper, eine Tatsache, derer man sich in der MRT zu Nutze macht. Jedes Wasserstoffproton (H^+) besitzt einen Eigendrehimpuls (Spin) um seine eigene Achse und erzeugt damit ein magnetisches Dipolmoment. Im Rahmen der MRT-Untersuchung richten sich die Protonen durch das Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes entlang dieser Feldlinien aus und werden durch hochfrequente elektromagnetische Impulse angeregt (85). Das Zurückkehren in ihre Ausgangslage über eine Längsrelaxation und zeitgleichen Querrelaxation setzt Signale in Form von magnetischen Impulsen frei, die durch ein Spulensystem empfangen, an das Rechnersystem weitergeleitet und in Graustufen am Monitor umgerechnet werden. Diese Signale, die in Zeitkonstanten beschrieben werden, bezeichnet man für die Längsrelaxation

als T1-Zeit (T1w) oder Spin-Gitter-Relaxationszeit und für die Querrelaxation als T2-Zeit (T2w) oder Spin-Spin-Relaxationszeit (48). Aktuelle, routinemäßig eingesetzte MRT-Systeme besitzen eine Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3 Tesla. Die Magnetfeldstärke hat Einfluss auf die Bildauflösung und Untersuchungsdauer. Je stärker die magnetische Feldstärke ist, desto höher ist die Bildauflösung und desto kürzer die Zeit der Untersuchung bei gleichbleibender Bildauflösung (86).

Die Nachteile, die eine MRT-Untersuchung mit sich bringt, wie hohe Untersuchungskosten, ein hoher Zeitaufwand, Kontraindikationen und der Anfälligkeit für Bewegungsartefakte sind immer zu berücksichtigen. Folglich ist eine genaue Indikationsstellung vor Durchführung einer MRT-Untersuchung unabdingbar.

3.3.2 Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik mit Fokus auf Gd-EOB-DTPA

Die Unterscheidung der Kontrastmittel in der MRT erfolgt durch die Klassifizierung in extrazelluläre oder intrazelluläre, hepatocytenspezifische oder nicht-hepatocytenspezifische, sowie lineare oder makrozyklische Gadolinium-haltige Kontrastmittel (87, 88). Seit der klinischen Einführung 1988 zählt das Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) als das am häufigsten verwendete MRT-Kontrastmittel, das in die Kategorie extrazellulär und nicht-hepatocytenspezifisch fällt (89-91). Die Mehrzahl der MRT-Kontrastmittel, darunter auch Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminessigsäure (Gd-EOB-DTPA) bestehen aus einer stabilen, festen Verbindung eines Gadolinium-Ions mit einem Chelatkomplex, sodass sich das toxische Schwermetall Gadolinium im Gewebe nicht ablagert und über die Niere oder je nach Kontrastmittel auch

über die Gallenwege ausgeschieden werden kann (92). Der paramagnetische Gadolinium-Chelatkomplex führt zu einer Verkürzung der T1-Zeit und somit zu einer Signalverstärkung und Bildkontrastierung im angereicherten Gewebe in der T1-Gewichtung (48). Eine Ausnahme bildet hier das superparamagnetische Eisenoxid (SPIO). Dieses ist leberspezifisch und besteht aus Eisenoxidkristallen, die selektiv durch das retikuloendotheliale System (RES) der Leber intrazellulär aufgenommen und nicht aus dem Körper ausgeschieden werden (93-95). Die Eisenoxidpartikel führen zu einer Verkürzung der T2-Zeit, sodass sich eine Signalminderung im gesunden Leberparenchym darstellt und demnach Leberläsionen vom gesunden Leberparenchym differenziert werden können (48).

In den letzten 10 Jahren befinden sich hepatzytenspezifische Kontrastmittel in ständiger Weiterentwicklung, um die Charakterisierung von Leberläsionen zu optimieren (96). Gd-EOB-DTPA zählt zur Kategorie der extrazellulären und hepatzytenspezifischen MRT-Kontrastmittel (93). Dieses wird zu über 50% über die Hepatozyten aufgenommen und über die Gallenwege ausgeschieden, der restliche Anteil wird wie bei Gd-DTPA renal eliminiert (93). Diese hohe hepatzytäre Aufnahme ist vor allem durch den lipophilen Anteil Ethoxibenzyl (EOB) bedingt (97). Analog zum Bilirubintransport erfolgt der Transport durch das Organische Anion Transport Protein (OATP) von den Sinusoiden über die Hepatozyten in die Gallenwege (98). Der große diagnostische Vorteil von Gd-EOB-DTPA liegt in der Kombination der frühen dynamischen und der späten hepatobiliären Phase (99). Das bedeutet, dass nicht nur die Vaskularisierung des Lebergewebes, sondern auch die Funktionalität der Hepatozyten und der Gallenwege mitbewertet werden können (87). Durch diese ergänzenden

diagnostischen Informationen kann der Hinweis auf das Vorliegen von intakten Hepatozyten zusätzlichen Aufschluss über die Funktionalität des Leberparenchyms geben und somit für den weiteren Krankheitsverlauf bedeutend sein (97, 100).

Neben des hepatocyten spezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA bietet auch die diffusionsgewichtete Sequenz in der Leber-MRT die Möglichkeit Aufschluss über die Funktionalität von Gewebe zu geben. In der diffusionsgewichteten Sequenz erfolgt die Messung der Diffusion von Wassermolekülen basierend auf der Brownschen Molekularbewegung und kann anhand des Diffusionskoeffizienten ADC (apparent diffusion coefficient) quantifiziert werden (101). Maligne Leberläsionen zeichnen sich histologisch durch eine hohe Zelldichte und Zelldysplasie aus, woraus eine eingeschränkte Diffusion in Folge reduzierter Wassermolekülmobilität in den Zellen resultiert. Diese Diffusionseinschränkungen stellen sich in der diffusionsgewichteten Sequenz hyperintens dar und nehmen geringe ADC-Werte an (101). Hierbei ist zu beachten, dass sich auch benigne Läsionen wie z.B. Zysten und Hämangiome trotz real niedriger Diffusivität auf der ADC-Map aufgrund des T2-Durchscheineffekts hyperintens darstellen können. Diese Läsionen nehmen jedoch in der ADC-Berechnung hohe Werte an und können somit eindeutig als benigne charakterisiert werden (102).

3.3.3 Die Rolle von Gd-EOB-DTPA in der Diagnostik von Lebermetastasen

Metastasen von extrahepatischen Primärtumoren manifestieren sich häufig in der Leber. Diese Beobachtung lässt sich auf die hohe Organperfusion der Leber durch die Pfortader und die Leberarterie zurückführen. Daraus resultiert

die deutlich höhere Auftretenswahrscheinlichkeit von Lebermetastasen im Vergleich zu primären Leberläsionen (103). Die frühe Detektion von Lebermetastasen ist essentiell für das Überleben des Patienten, eine Nichtdetektion von bereits kleinsten Metastasen führt zu einer Verschlechterung der Prognose (104). In morphologischen bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie, ist die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von Lebermetastasen <1.0 cm auch nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel schwierig (105-107).

Mit der klinischen Einführung des hepatozytenspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA bietet sich eine neue Möglichkeit der Frühdiagnostik von Lebermetastasen. Die hepatobiliäre Phase erlaubt eine genaue Darstellung der Lebereigenschaften, sodass Metastasen von gesundem Lebergewebe klar abgegrenzt werden können (96, 98). Hyper- und hypovaskularisierte Metastasen stellen sich aufgrund der fehlenden Hepatozyten in der T1-Wichtung hypointens dar und demarkieren sich zum umliegenden gesunden Lebergewebe deutlich (93, 108). In der Differenzialdiagnose müssen Sonderfälle, wie bei Lebermetastasen des malignen Melanoms oder dem hoch differenzierten hepatzellulären Karzinom, die sich in der hepatobiliären Phase hyperintens darstellen können, berücksichtigt werden. Mit Leber-MRT und Gd-EOB-DTPA können Metastasen mit geringem Durchmesser (<1.0 cm) präzise und schnell erkannt werden, sodass eine frühe interdisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden kann (105, 107, 109).

3.4 Fragestellung

Die ¹⁸F-DOPA-PET/CT zeigt sich als ein hoch sensitivs und spezifisches bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von metastasiertem MTC (58, 60, 62, 63, 66, 68). Jedoch gestaltet sich das Staging der Leber als herausfordernd, da kleine Metastasen großenbedingt ¹⁸F-DOPA-negativ bleiben könnten (61, 110). Aufgrund der häufigen hepatischen Metastasierung muss eine rechtzeitige und umfassende Detektion der Lebermetastasen erfolgen, sodass etwaige Therapiemöglichkeiten, wie minimal-invasive radiologische Verfahren, chirurgische Interventionen oder systemische Therapien, voll ausgeschöpft werden können (32, 33, 111). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA sich bei der Detektion von malignen Leberläsionen, insbesondere bei kleinen Metastasen <1.0 cm, eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist und breite klinische Anwendung findet, zum Beispiel bei Patienten mit hepatzellulärem Karzinom (HCC) oder Leberläsionen unklarer Dignität (105, 107, 109, 112). Der Mehrwert der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei metastasiertem MTC wurde noch nicht untersucht und wird auch in den aktuellen Leitlinien nicht als routinemäßige Anwendung zum Leber-Staging empfohlen. Das Ziel dieser Arbeit ist den diagnostischen Mehrwert der ergänzenden Leber-MRT mit dem hepatzytenspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA zusätzlich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT zu evaluieren und zu untersuchen, welche Patienten von einer zusätzlich zur Ganzkörper-¹⁸F-DOPA-PET/CT durchgeführten Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA profitieren.

Hypothese der retrospektiven Studie ist, dass bei Patienten mit histologisch bestätigtem MTC die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA

1. eine höhere diagnostische Wertigkeit in der Detektion von Lebermetastasen im Vergleich zur ^{18}F -DOPA-PET/CT zeigt und
2. eine genaue Klassifikation der Leberläsionen, bei nicht eindeutiger Zuordnung in der ^{18}F -DOPA-PET/CT, erlaubt.

4. Material und Methoden

4.1 Ethikvotum

Die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde nach Einreichen des Studienprotokolls durch die Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität überprüft und die Unbedenklichkeit bescheinigt (Projekt-Nr. 457-16). Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Stand: 2013) und wurde im Einklang mit der Good Clinical Practice durchgeführt.

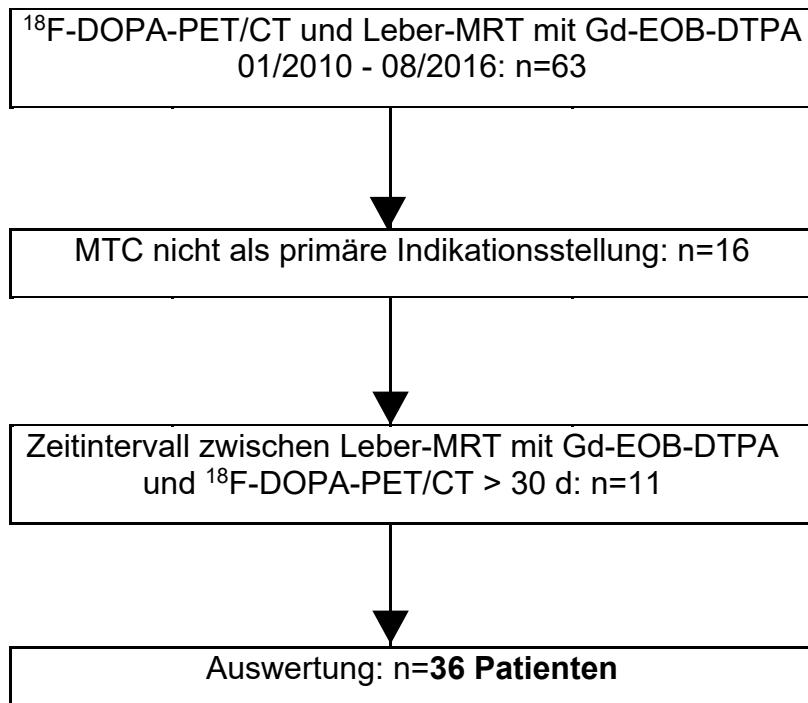
4.2 Patienten

Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA (Primovist®) und ¹⁸F-DOPA-PET/CT wurden bei klinischer Indikation nach Einwilligung der Patienten und unabhängig von einer klinischen Studie durchgeführt. Nach Erhebung der klinischen Daten aus den Patientenakten wurden die Patientendaten vor der Auswertung pseudonymisiert. Die Daten waren ausschließlich auf Datenträgern der Klinik und Poliklinik für Radiologie (Direktor: Prof. Dr. J. Ricke) gespeichert. Ausgewählt wurden 36 Patienten (22 Männer und 14 Frauen, Durchschnittsalter von 55 ± 12 Jahre) mit histologisch gesichertem MTC, die konsekutiv in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden, wobei der Abstand zwischen der PET/CT und der Leber-MRT maximal 30 Tage im Zeitraum zwischen 2010 und 2016 betrug (Median: 3 Tage; Interquartilsabstand: 0 bis 12 Tage). Bei 19 Patienten erfolgte die Leber-MRT vor der PET/CT, bei 17 Patienten nach der PET/CT. Eine zwischenzeitliche Therapie erfolgte nicht. Ein- und Ausschlusskriterien sind im Detail in Tabelle 1 dargestellt. Der Prozess des Patienteneinschlusses ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien (113)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Histologisch bestätigte Diagnose des MTC (Thyreoidektomie oder Feinnadelaspiration)	Durchführung der Leber-MRT ohne hepatozytenspezifisches Kontrastmittel (aufgrund von Kontraindikationen gegen Gd-EOB-DTPA, wie z.B. akute oder chronische Niereninsuffizienz bei einer eGFR<30 ml/min oder bekannte Allergie)
Ganzkörper- ¹⁸ F-DOPA-PET/CT im Zeitraum zwischen 2010 und 2016	Durchführung der MRT mit einem anderen hepatozytenspezifischen Kontrastmittel als Gd-EOB-DTPA
Zeitabstand zwischen ¹⁸ F-DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA ≤30 d	Durchführung einer CT ohne Kontrastmittel (aufgrund von Kontraindikationen gegen iodhaltige Röntgenkontrastmittel, wie z.B. eine manifeste Hyperthyreose, eine akute oder chronische Niereninsuffizienz bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <30 ml/min oder eine bekannte Allergie)
	Fehlende histologische Untersuchungen zur Bestätigung des MTC

Abbildung 1: Patienteneinschluss (114)



Die Studienpopulation umfasste 31 Patienten mit sporadischem MTC (31/36, 86 %), 3 Patienten mit MEN2A (3/36, 8 %) und 2 Patienten mit anderen hereditären Formen der MTC. In der Mehrheit der Fälle erfolgte die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion mit postoperativer histopathologischer Bestätigung in einer externen Klinik (33/36, 92 %). Bei 86 % der Patienten lagen bereits Lymphknotenmetastasen, bei 44 % Lebermetastasen und bei 42 % extrahepatische Fernmetastasen vor. Tabelle 2 zeigt die Patientencharakteristika.

Tabelle 2: Patientencharakteristika (114)

Patientendaten	
Patientenzahl	36
Alter (in Jahren)	55 (43-67)
Anzahl weiblicher Patienten	14 (39 %)
Calcitonin-Wert (pg/ml)	1377 (279-2850)
CEA-Wert (pg/ml)	19 (5-125)
Lebermetastasen	16 (44 %)
Lymphknotenmetastasen	31 (86 %)
Lungenmetastasen	11 (31 %)
Knochenmetastasen	7 (19 %)
Weichteilmastasen	1 (3 %)
Hereditäres MTC	5 (14 %)

Die berechneten Werte mit Prozentsatz sind im Nominalskalenniveau und die angegebenen Mediane mit Interquartilsabstand sind im Ordinal- oder Verhältnisskalenniveau

4.3 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv 36 ¹⁸F-DOPA-PET/CT-Datensätze zwischen 2010 und 2016 ausgewertet. Folgende klinische Parameter wurden für jeden Patienten erfasst: Alter, Geschlecht, Vorliegen eines hereditären Tumorsyndroms, Lymphknotenmetastasen, extrahepatische Fernmetastasen, Serum-Calcitonin-Konzentration und Carcinoembryonale Antigen (CEA)-Wert zum Zeitpunkt der bildgebenden Untersuchung. Zudem wurde das Zeitintervall zwischen ¹⁸F-DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA dokumentiert.

4.4 PET/CT-Protokoll

Die dreidimensionalen Ganzkörper-PET/CT-Aufnahmen wurden am Biograph 64 TruePoint PET/CT-System durchgeführt (3 min pro Bettposition). Die Patienten wurden gebeten vor der Untersuchung die Blase zu entleeren. Die intravenöse Gabe von Furosemid (20 mg) und ¹⁸F-DOPA (Median 255 MBq, Spannweite 237-272 MBq) wurde konsekutiv appliziert, sodass 60 min nach Injektion die PET-Untersuchung vorgenommen werden konnte. Die CT-Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen mit intravenösem, jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300™; Bayer Vital GmbH, Leverkusen; 1,5 ml/kg Körpergewicht) in portalvenöser Phase (50 s nach automatischer intravenöser Injektion [2,5 ml/s]) findet unter Einsatz einer Dosismodulation und automatischer Röhrenstrommodulation statt (CARE Dose 4D; Siemens Healthineers; Scanparameter: 120 kV, 100-190 mAs, Schichtkollimation 5 x 2 mm, Pitch 1,5, Schichtdicke 2,5mm).

4.5 MRT-Protokoll

Die Leber-Untersuchung erfolgte an einem 1,5-Tesla-MRT-Gerät (MAGNETOM Avanto/Aera, Siemens Healthineers, Erlangen) mit einer 18-Kanal-Körperspule. Die Anwendung von Gd-EOB-DTPA diente der Kontrastmittelverstärkung (Primovist®/ Eovist®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen). Das multiphasische, multiparametrische Leber-Protokoll schließt folgende Sequenzen mit ein: T1-gewichtete fettsupprimierte Gradientenechosequenz in nativer, arterieller, portalvenöser, spätvenöser und hepatobiliärer Phase; T2-gewichtete Single-Shot-Turbo-Spinechosequenz (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo [HASTE]), T2-gewichtete Turbo-Spinecho- und diffusionsgewichtete

Sequenz (DWI, b-Wert von 50, 400 und 800). Die hepatobiliäre Phase wurde 20 min nach Kontrastmittelinjektion akquiriert.

Tabelle 3 Sequenzparameter des MRT-Protokolls (114)

Sequenz	TR, ms	TE, ms	FOV, mm	FOV Phase	Flip- Winkel	b-Wert s/mm ²	Atem- kontrolle
T1w in Phase	110	4,76	360	87,5 %	70°	n/a	Atem angehalten
T1 w außer Phase	110	2,50	360	87,5 %	70°	n/a	Atem angehalten
T1w 3D GRE fs nativ, arterielle, portalvenöse, spätvenöse und hepatobiliäre Phase	3,35	1,19	400	87,5 %	15°	n/a	Atem angehalten
T2w HASTE	800	54,00	360	88,8 %	180°	n/a	Atem getriggert
T2w turbo-spin-echo	2860	107,00	360	87,5 %	180°	n/a	Atem angehalten
DWI	2800	80,00	400	75,0 %	n/a	50	Atem angehalten
DWI	2800	80,00	400	75,0 %	n/a	400	Atem angehalten
DWI	2800	80,00	400	75,0 %	n/a	800	Atem angehalten

GRE, gradient echo; fs, fat sat; HASTE, half fourier acquisition single shot turbo spin echo; TR, time to repetition; TE, time to echo; FOV, field of view; DWI, diffusion weighted imaging;

4.6 Klassifikation der Leberläsionen

Die Standardisierung der Interpretation der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei Patienten mit hepatisch metastasiertem MTC erfolgte anhand einer 5-Punkte Likert-Skala, angelehnt an die Kriterien des Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) beim HCC (114, 115). Detektierte Leberläsionen wurden Kategorien zugewiesen, welche die relative

Wahrscheinlichkeit von Lebermetastasen beim MTC widerspiegeln und somit eine Aussage über die Dignität der Läsionen getroffen werden konnte.

Die Klassifikation der Leberläsionen erfolgte für jede Modalität in folgende fünf Kategorien:

1. Kategorie – sicher benigne
2. Kategorie – wahrscheinlich benigne
3. Kategorie – mittleres Risiko
4. Kategorie – wahrscheinlich maligne
5. Kategorie – sicher maligne

Folgende Malignitätskriterien wurden im Rahmen der Befundung angewendet:

1. PET/CT: ^{18}F -DOPA-Anreicherung
2. PET/CT: Portalvenöse Kontrastmittelaufnahme, ggf. Kapsel oder Pseudokapsel
3. MRT: Ausgeprägte arterielle/portalvenöse/spätvenöse Kontrastmittelaufnahme
4. MRT: Washout in der portalvenösen Phase oder Spätphase
5. MRT: Kapsel oder Pseudokapsel
6. MRT: Eingeschränkte Diffusion

Eine ausführliche Erklärung anhand welcher Befundungskriterien eine Klassifikation der Leberläsionen erfolgte, kann aus Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Die Klassifikation der Läsionen der beiden Modalitäten erfolgte unter Berücksichtigung der folgenden Befundungskriterien

Kategorie	Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA	¹⁸ F-DOPA-PET/CT
1: Sicher benigne	Glatt begrenzte umschriebene Läsion, die sich in der T1w hypointens und in der T2w hyperintens darstellt; keine Kontrastmittelaufnahme; mit oder ohne hepatobiliärem Speicherdefekt	Glatt begrenzte umschriebene Läsion, die sich hypodens ohne Kontrastmittelaufnahme darstellt; keine ¹⁸ F-DOPA-Anreicherung
2: Wahrscheinlich benigne	Glatt begrenzte umschriebene Läsion, die sich in der T1w hypointens und in der T2w hyperintens darstellt; Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie, ggf. mit nach zentral ausbreitender Anreicherung; hepatobiliarer Speicherdefekt	Glatt begrenzte umschriebene Läsion, die sich hypodens darstellt; Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie; keine ¹⁸ F-DOPA-Anreicherung
3: Mittleres Risiko	Läsion, die morphologisch in der Leber-MRT weder als maligne noch als benigne klassifiziert werden konnte; Läsionen, die nicht in die übrigen Kategorien fallen	Läsion, die morphologisch im CT mit Kontrastmittel weder als maligne noch als benigne klassifiziert werden konnte; keine ¹⁸ F-DOPA-Anreicherung; Läsionen, die nicht in die übrigen Kategorien fallen

Die Stärke der ¹⁸F-DOPA-Avidität wurde anhand von visuellen Auswertungen bestimmt

Kategorie	Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA	¹⁸ F-DOPA-PET/CT
4: Wahrscheinlich maligne	Läsion mit flauem T2w-Signal, Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen oder venösen Phase, ggf. Washout, ggf. Pseudokapsel; hepatobiliärer Speicherdefekt	Läsion ohne ¹⁸ F-DOPA-Anreicherung, aber mit metastasenspektem CT-Korrelat (Kontrastmittelanreicherung, ggf. Pseudokapsel)
5: Sicher maligne	Läsion mit deutlichem verwaschenem T2w-Signal; Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen oder venösen Phase, ggf. Washout, ggf. Pseudokapsel; Diffusionsrestriktion; hepatobiliärer Speicherdefekt	Läsion mit ausgeprägter ¹⁸ F-DOPA-Anreicherung mit korrespondierender Läsion in der CT mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung

Die Stärke der ¹⁸F-DOPA-Avidität wurde anhand von visuellen Auswertungen bestimmt

4.7 Befundung und Evaluation

Zwei verblindete Reader (1 Facharzt für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung in der onkologischen Bildgebung, 1 Facharzt für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung in der onkologischen Bildgebung und der Fachkunde Nuklearmedizin) befanden separat und konsekutiv die ^{18}F -DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA mithilfe einer Bildnachverarbeitungs- und Befundanalysen-Software (Syngo.via; Siemens Healthineers, Erlangen) und klassifizierten die fokalen Leberläsionen nach den oben definierten Kriterien in Kategorie 1 – 5.

Die Auswertung der Befundung orientierte sich an folgende Zielparameter:

1. Detektion neuer Metastasen in der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA
2. Detektion ^{18}F -DOPA-PET/CT-okkulter Metastasen (Kategorie 5) durch die Leber-MRT
3. Läsionen der Kategorie 2 - 4 in der ^{18}F -DOPA-PET/CT, die durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA genau klassifiziert werden konnten (Kategorie 1 und 5)
4. Genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1 und 5) in der ^{18}F -DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA
5. Detektion der Gesamtzahl der Läsionen in der ^{18}F -DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA

4.8 Follow-up

Anhand von Follow-up-Untersuchungen, die im Rahmen der Befundung rein konfirmatorisch herangezogen wurden, konnte sichergestellt werden, dass die Läsionen für den Untersuchungszeitpunkt korrekt klassifiziert wurden. Als Follow-up-Untersuchung wurden ausschließlich die ^{18}F -DOPA-PET/CT und

Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA im Zeitraum von 2010 bis 2016 berücksichtigt.

In diesem Zeitraum erfolgte bei 4 von 36 untersuchten Patienten eine Therapie:

n=3 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT); n=1 Systemtherapie mit Multityrosinkinaseinhibitor. Zudem zeigten sich auch im Zeitraum der Follow-up-Untersuchungen 13 Patienten weiterhin läsionsfrei.

4.9 Statistik

Die Ergebnisse wurden durch eine deskriptive Statistik erfasst. Die Daten der 36 konsekutiven Patienten wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office für Mac, 2011) aufgenommen und anhand zwei unterschiedlicher Analysen, läsionsbasiert und patientenbasiert, strukturiert ausgearbeitet. Zur statistischen Analyse wurden SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY) und Graphpad Prism (Graphpad Prism Version 7.00 für Windows, Graphpad Software, La Jolla, CA) verwendet.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben wurde unter der Annahme von $\alpha=0,05$ angewandt, um die Detektionsrate zwischen ^{18}F -DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA vergleichen zu können. Die Stärke der Abweichung der Läsionsbewertung der beiden Bildgebungen für die einzelnen Kategorien berechnete sich unter der Annahme von $\alpha=0,05$ durch das statistische Maß des gewichteten Cohens Kappa (Weighted Kappa).

5. Ergebnisse

5.1 Analyse läsionsbasiert

Eine Gesamtzahl von n=207 detektierten Leberläsionen wurde analysiert. Eine Übersicht über die Anzahl der detektierten Läsionen durch die ¹⁸F-DOPA-PET/CT und die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA ist in Tabelle 5 dargestellt.

Mit Hilfe der ¹⁸F-DOPA-PET/CT wurden n=149 Läsionen (Metastasen n=95, Zysten n=33, Hämangiome n=15, Kategorie 3 Läsionen n=6) detektiert, wovon n=6 Läsionen als Kategorie 3 und somit weder als maligne noch als benigne klassifiziert wurden. Im Vergleich detektierte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA n=207 Läsionen (Metastasen n=152, Zysten n=37, Hämangiome n=18). Alle Leberläsionen wurden durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA als benigne (Kategorie 1 oder 2) oder maligne (Kategorie 4 oder 5) klassifiziert. Eine Unterscheidung zwischen der Anzahl der detektierten Läsionen mit ¹⁸F-DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA kann in Abbildung 2 nachvollzogen werden.

In Zusammenschau der beiden Modalitäten detektierte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA signifikant mehr Läsionen als die ¹⁸F-DOPA-PET/CT ($p<0,0001$) und klassifizierte signifikant mehr Läsionen als Metastase (Kategorie 4 und 5, $p=0,001$). N=58 neu aufgetretene Läsionen wurden durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektiert, von denen n=54 neue Metastasen (mittlerer Durchmesser: 0.5 cm [Interquartilsabstand 0.4 – 0.7 cm]), n=1 neue Zysten und n=3 Hämangiome ¹⁸F-DOPA-PET/CT-ökult waren. In den Abbildungen 4, 5 und 6 zeigt sich anhand exemplarischer Beispiele der Mehrwert der ergänzenden Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA.

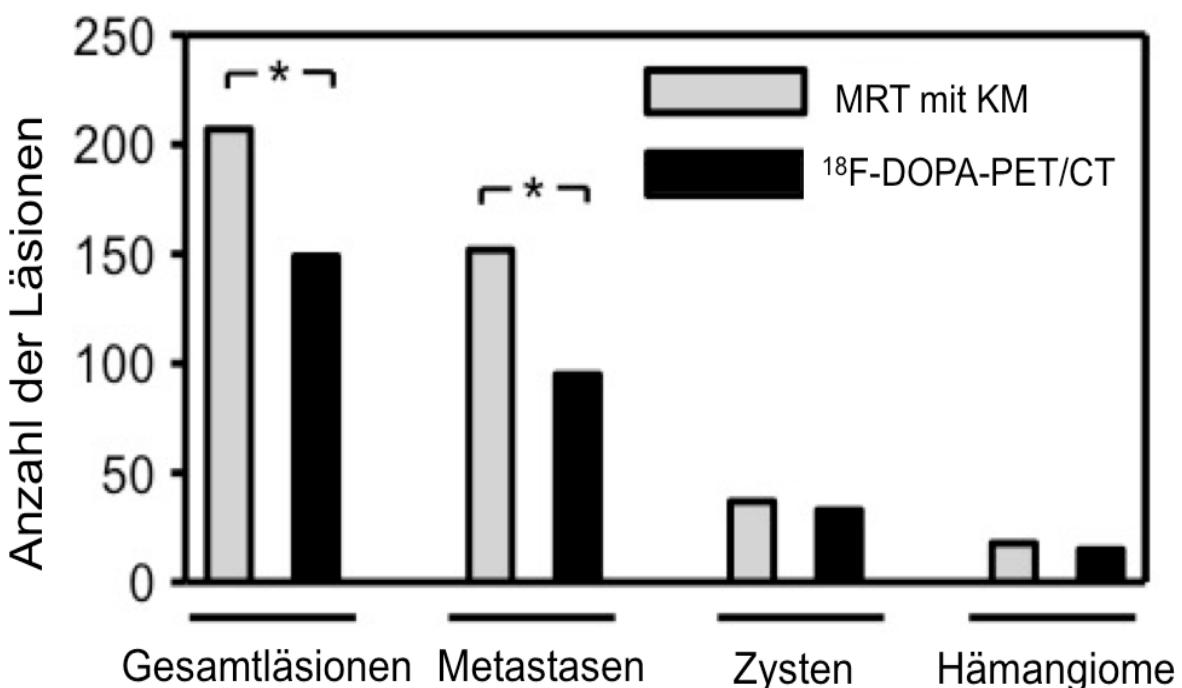
Tabelle 5: Absolute Zahl der Leberläsionen für ^{18}F -DOPA-PET/CT und Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT (114)

Anzahl der Läsionen			
	^{18}F -DOPA-PET/CT	Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA	Detektion neuer Läsionen in der Leber-MRT
Gesamtläsionen	149	207	58
Metastasen (Kategorie 4, 5)	95	152	54
Zysten	33	37	4
Hämangiome	15	18	3
Kategorie 1	34	51	
Kategorie 2	14	4	
Kategorie 3	6	0	
Kategorie 4	16	13	
Kategorie 5	79	139	

Änderung der Läsionsklassifikation

	In Bezug auf ^{18}F - DOPA-PET/CT	In Bezug auf Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA
Kategorie 2 zu 1	0	10
Kategorie 3 zu 1	0	3
Kategorie 3 zu 5	0	3
Kategorie 4 zu 5	0	5

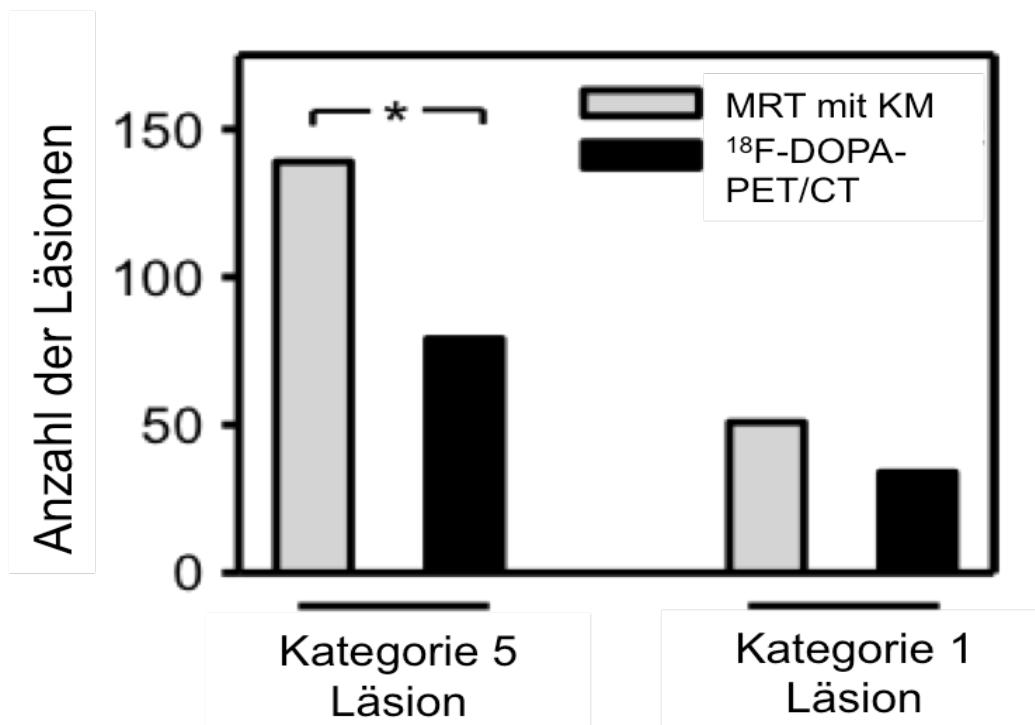
Abbildung 2: Vergleich der Läsionserkennung zwischen ^{18}F -DOPA-PET/CT und Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT (114)



In der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA wurden signifikant mehr Läsionen detektiert ($*p < 0,001$). Im Vergleich zur ^{18}F -DOPA-PET/CT konnte die Leber-MRT signifikant mehr Metastasen nachweisen ($*p = 0,002$)

Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektierte signifikant mehr Kategorie 5 Läsionen als die ^{18}F -DOPA-PET/CT ($p < 0,001$) (Abbildung 3). Sie erlaubte eine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1: n= 51; Kategorie 5: n= 139) bei 92 % (190/207) der detektierten Läsionen. Im Vergleich erlaubte die ^{18}F -DOPA-PET/CT nur bei 76 % (113/149) der Läsionen eine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1: n=34; Kategorie 5: n=79). 43 % (60/139) der Läsionen der Kategorie 5 und 33 % (17/51) der Läsionen der Kategorie 1 in der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA konnten in der ^{18}F -DOPA-PET/CT nicht als Läsionen der Kategorie 1 oder 5 klassifiziert werden.

Abbildung 3: Vergleich der Läsionserkennung von Kategorie 5 und Kategorie 1 Läsionen zwischen ^{18}F -DOPA-PET/CT und Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT (114)

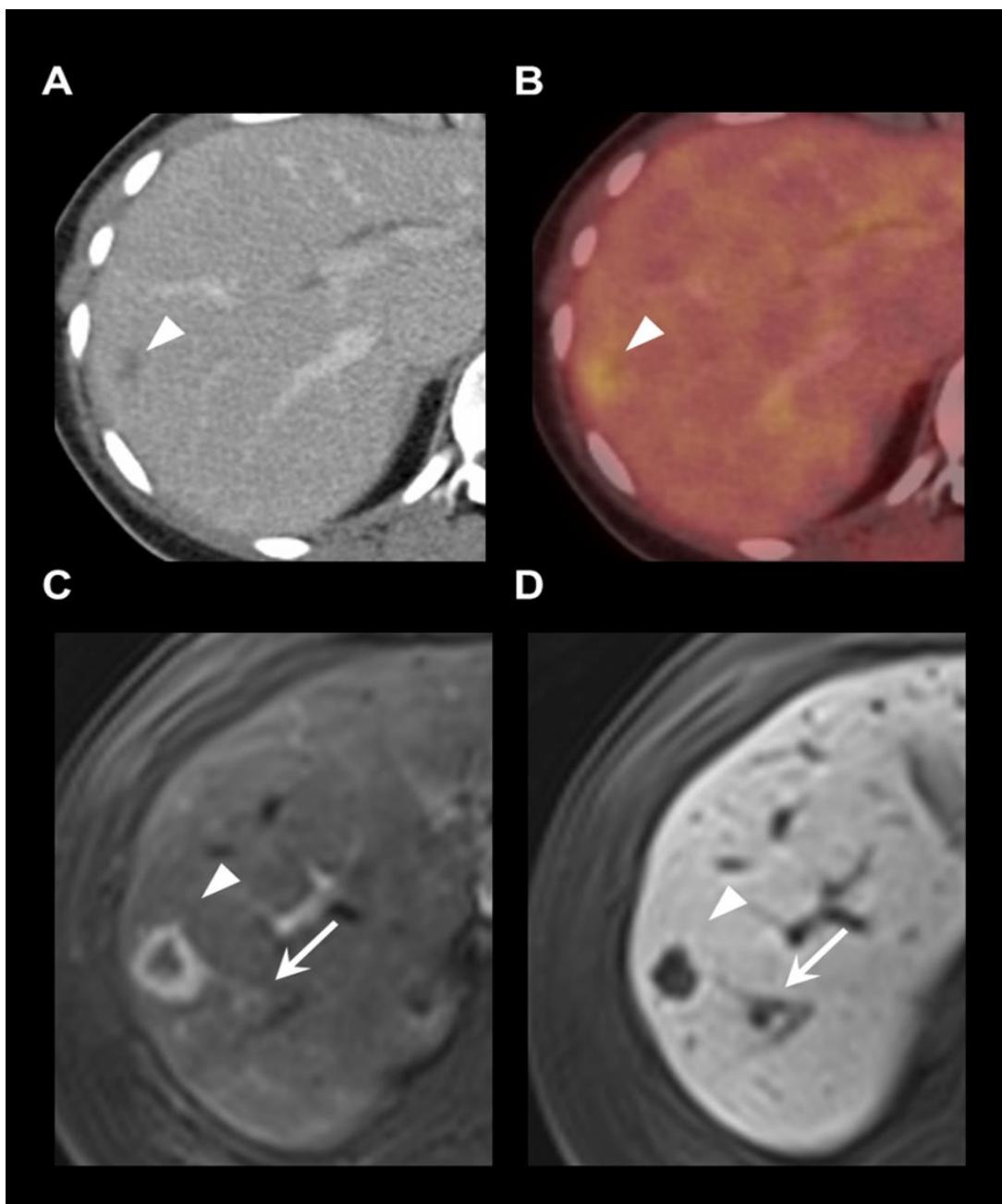


Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA erlaubte eine genauere Läsionsklassifikation mit einer Signifikanz von $*p=0,001$

Nahezu alle detektierten Leberläsionen (92 %, 190/207) konnten in der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA abschließend klassifiziert werden (Kategorie 1 oder 5). In 58 % (21/36) der nicht eindeutig zu klassifizierenden Leberläsionen in der ^{18}F -DOPA-PET/CT (Kategorie 2 - 4), konnte mit Hilfe der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA eine abschließende Läsionsklassifikation erfolgen (Kategorie 1 oder 5).

Bei 14 % (21/149) der Läsionen in der ^{18}F -DOPA-PET/CT führte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA zu einer Änderung der Läsionsklassifikation (von Kategorie 2 zu 1: n=10; von Kategorie 3 zu 1: n=3; von Kategorie 3 zu 5: n=3; von Kategorie 4 zu 5: n=5). Die Änderungen der Läsionsklassifikationen können Tabelle 5 entnommen werden.

Abbildung 4: Detektion einer ^{18}F -DOPA-PET/CT-okkulten Lebermetastase in der Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT (114)



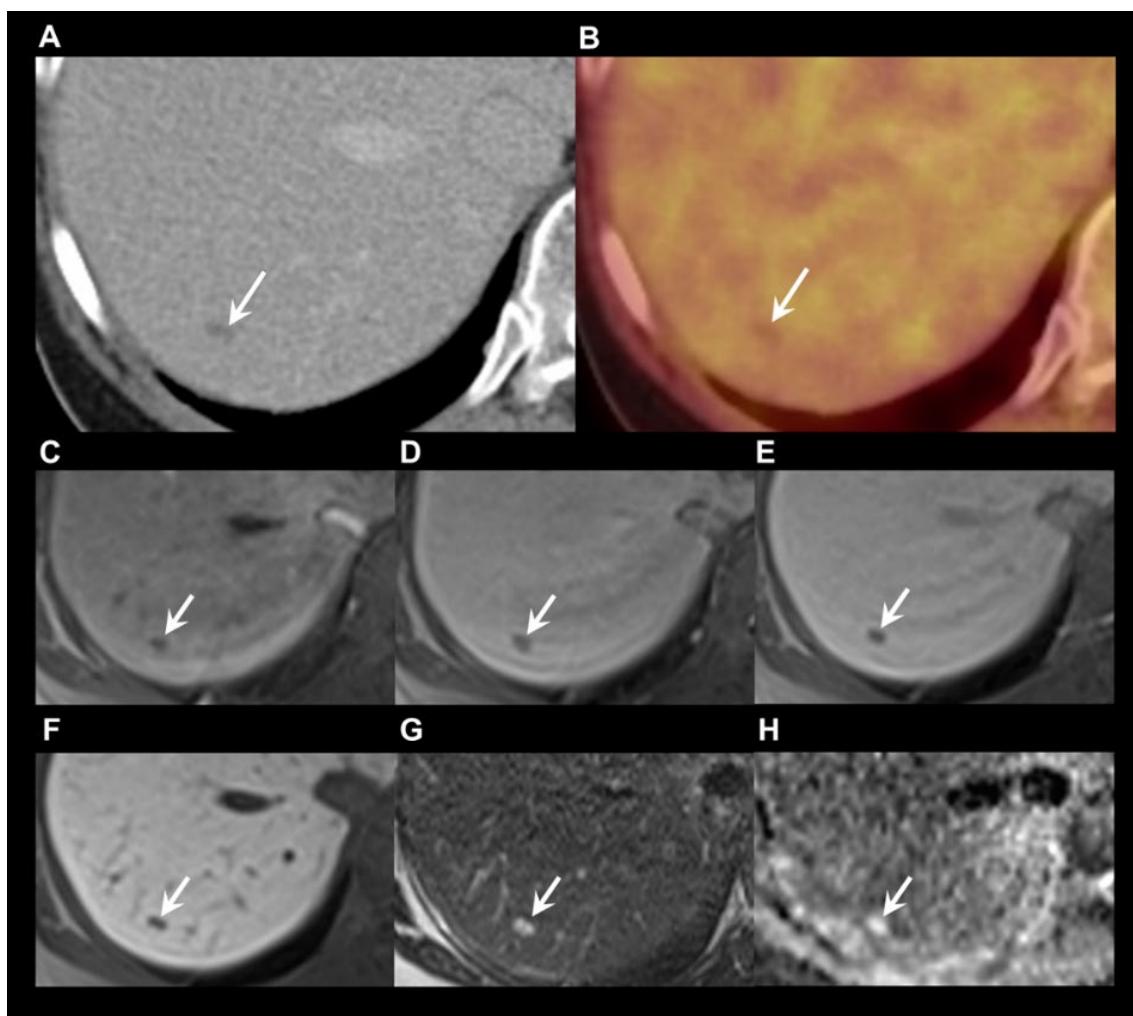
Hepatisch metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom bei einer 45-jährigen Patientin. Die CT A und das ergänzende ^{18}F -DOPA-PET B detektierten eine Metastase im Lebersegment VIII (Pfeilspitze). Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA konnte im Gegensatz zur ^{18}F -DOPA-PET in der T1-gewichteten arteriellen Phase C und in der T1-gewichteten hepatobiliären Phase D eine zusätzliche ^{18}F -DOPA-PET/CT-okklute hypervaskuläre Metastase in räumlicher Nähe detektieren

Abbildung 5: Detektion einer ^{18}F -DOPA-PET/CT-okkulten Lebermetastase in der Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT (114)



Hepatisch metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom bei einem 72-jährigen Patienten. Die CT **A** und das ergänzende ^{18}F -DOPA-PET **B** konnten keine Läsion abbilden. Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA konnte im Gegensatz zur ^{18}F -DOPA-PET in der T1-gewichteten arteriellen Phase **C**, in der diffusionsgewichteten Sequenz ($b800$) **D** und in der T1-gewichteten hepatobiliären Phase **E** eine ^{18}F -DOPA-PET/CT-okklute hypervaskuläre Metastase im Lebersegment V detektieren (C-E, Pfeil)

Abbildung 6: Änderung der Läsionsklassifikation einer ^{18}F -DOPA-PET/CT detektierten Läsion durch die Gd-EOB-DTPA-verstärkte Leber-MRT (114)



Bei einer Leberläsion im Segment VII in der ^{18}F -DOPA-PET/CT führte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA zu einer Änderung der Läsionsklassifikation von Kategorie 2 zu 1. Die CT **A** und das ergänzende ^{18}F -DOPA-PET **B** zeigen eine kleine hypodense Läsion ohne ^{18}F -DOPA-Anreicherung, die als Kategorie 2 (wahrscheinlich benigne) klassifiziert wurde. Die Läsion in der MRT zeigte in der T1 gewichteten arteriellen Phase **C**, portalvenösen **D**, spätdynamischen **E**, hepatobiliären Phase **F** keine Kontrastmittelaufnahme, keine Diffusionseinschränkung, jedoch einen T2 shine-through in der diffusionsgewichteten Sequenz ($b800$) **G** und auf der ADC-Karte **H** ohne Diffusionseinschränkung, sodass die Läsion als blande Leberzyste klassifiziert wurde (Kategorie 1 – sicher benign).

Besonders hervorzuheben ist, dass alle Lebermetastasen durch die Anwendung der kontrastverstärkten multiphasischen MRT, der T2-gewichteten Sequenz und der diffusionsgewichteten Sequenz erfolgreich detektiert werden konnten.

5.2 Analyse patientenbasiert

Eine Gesamtzahl von 36 Patienten wurde analysiert. Bei n=23 ließen sich in der Bildgebung Leberläsionen nachweisen.

Durch die ¹⁸F-DOPA-PET/CT wurden bei 22 Patienten Läsionen detektiert: Metastasen bei 14 Patienten, Zysten bei 8 Patienten, Hämangiome bei 5 Patienten. Bei 3 Patienten konnten einzelne oder mehrere Läsionen weder abschließend als eindeutig maligne noch als eindeutig benigne klassifiziert werden. Im Vergleich detektierte die MRT mit Gd-EOB-DTPA Läsionen bei 23 Patienten: Metastasen bei 16 Patienten, Zysten bei 8 Patienten, Hämangiome bei 6 Patienten. Besonders hervorzuheben ist, dass sich bei einem Patienten in der untersuchten Kohorte in der ¹⁸F-DOPA-PET/CT keine Lebermetastase nachweisen ließ, wohingegen die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA eine Metastase (Kategorie 5) detektierte. Neue Läsionen wurden durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 16 Patienten detektiert: Metastasen bei 12 Patienten, Zysten bei einem Patienten und Hämangiome bei 3 Patienten.

Bei allen 23 Patienten wurden die Läsionen durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA als benigne (Kategorie 1 oder 2) oder maligne (Kategorie 4 oder 5) klassifiziert. Bei 18 Patienten erlaubte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA eine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1: n=7; Kategorie 5: n=9; Kategorie 1

und 5: n=2). Im Vergleich erlaubte die ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei nur 8 Patienten eine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1: n=1; Kategorie 5: n=6; Kategorie 1 und 5: n=1). Bei 10 der 14 Patienten, bei denen durch die ¹⁸F-DOPA-PET/CT keine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 2-4) erfolgte, konnte durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA eine genaue Läsionsklassifikation vorgenommen werden (Kategorie 1 oder 5). Dies führte zu folgenden Änderungen der Läsionsklassifikationen: Von Kategorie 2 zu 1: n=5; von Kategorie 3 zu 1: n=1; von Kategorie 3 zu 5: n=1; von Kategorie 4 zu 5: n=1; von Kategorie 4 zu 5 und Kategorie 2 zu 1: n=1; von Kategorie 3 zu 5 und Kategorie 4 zu 5: n=1.

Bei 7 Patienten detektierte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA neue Läsionen und führte gleichzeitig zu einer Änderung der Läsionsklassifikation, bei 9 Patienten detektierte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA lediglich neue Läsionen und bei 3 Patienten führte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTP lediglich zu einer Änderung der Läsionsklassifikation. Folglich lässt sich zusammenfassen, dass insgesamt 19 Patienten durch die Diagnostik der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT einen Vorteil hatten.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit MTC der diagnostische Mehrwert der MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA im Vergleich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei der Detektion von Leberläsionen untersucht.

Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA zeigte im Vergleich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT in allen durchgeführten Analysen eine höhere diagnostische Wertigkeit. Unter anderem detektierte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA signifikant mehr Lebermetastasen und klassifizierte signifikant mehr Kategorie 5 Läsionen als die ¹⁸F-DOPA-PET/CT. Insgesamt hatte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA gegenüber dem ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei 19 Patienten einen Vorteil. Somit bestätigte sich die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA als ein bildgebendes Verfahren mit hoher diagnostischer Wertigkeit zur bildgebenden Differenzialdiagnose fokaler Leberläsionen und könnte hier zukünftig einen Vorteil in der diagnostischen Sicherheit bringen.

Aktuell gibt es noch keine Leitlinienempfehlung darüber, welches bildgebende Verfahren die beste Wahl zum Leber-Staging bei Patienten mit MTC darstellt. Des Weiteren wurde bislang keine Studie veröffentlicht, die den Einsatz der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei hepatisch metastasiertem MTC untersucht und sie mit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei der Detektion von Leberläsionen verglichen hat.

Diese Arbeit ergänzt die Literatur dahingehend, dass sie Evidenz für einen signifikanten diagnostischen Mehrwert des Einsatzes der multiphasischen und

multiparametrischen Leber-MRT mit Verwendung des intravenösen, hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA für das Leber-Staging bei Patienten mit MTC schafft.

6.1 Die Bedeutung der Leber-MRT in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren

Giraudet et al konnten bereits 2007 bei Patienten mit hepatisch metastasiertem MTC den Mehrwert der kontrastverstärkten MRT in der Leberdiagnostik aufzeigen. Eine umfangreiche bildgebende Diagnostik, die zum Nachweis von Tumorrezidiven und Metastasen mit persistierend erhöhten Serumcalcitoninwerten, trotz initial erfolgter Erstbehandlung, wurde durchgeführt (116). Den Referenzstandard bildete die Summe der Metastasen, die für jeden einzelnen Patienten durch Kombination der eingesetzten bildgebenden Verfahren (MRT, CT, Lebersonografie und ^{18}F -FDG-PET/CT) detektiert wurde. Hierbei zeigte sich, dass die MRT bei 100 % der Patienten Lebermetastasen detektierte, wohingegen im Vergleich die CT bei 90 %, die Lebersonografie ohne Kontrastmittel bei 85 %, und die ^{18}F -FDG-PET/CT bei 55 % der Patienten Lebermetastasen detektieren konnte. Außerdem detektierte sowohl die MRT ($p=0,008$) als auch die CT ($p=0,023$) signifikant mehr Metastasen als die ^{18}F -FDG-PET/CT. Jedoch wird in der Studie nicht spezifiziert welches intravenöse Kontrastmittel in der Leber-MRT eingesetzt wurde, zudem fehlte im Leber-MRT-Protokoll die diffusionsgewichtete Sequenz.

Korrelierend mit unseren Ergebnissen konnten weitere Studien auch in Bezug auf neuroendokrine Tumoren und andere Tumorentitäten eine höhere diagnostische Wertigkeit der kontrastverstärkten Leber-MRT nachweisen. In

einem direkten Vergleich von Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, Mehrphasen-CT und Leber-MRT bei 64 Patienten mit neuroendokrinen und gastroenteropankreatischen Tumoren ermöglichte die Leber-MRT mit intravenöser Applikation des rein extrazellulären, nicht-hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gadolinium-Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure (Gd-DOTA) beim Leber-Staging die Detektion von signifikant mehr Metastasen als die CT ($p<0,02$) und die Szintigraphie ($p<0,0001$). Die Gesamtzahl der detektierten Lebermetastasen lag für die Leber-MRT, CT und Szintigraphie bei 394, 325 und 204 Lebermetastasen mit Sensitivitäten von 95 %, 79 % und 49 % (117). Des Weiteren konnten Studien nachweisen, dass bei der Detektion extrahepatischer Lebermetastasen bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und ^{18}F -FDG-PET/CT der Limitation unterlagen, dass Lebermetastasen <1 cm schwer bis kaum zu detektieren waren (101, 107, 118-120). Allein die Leber-MRT mit hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln bildete hier die Ausnahme und wird von Moritz et al als Methode der Wahl zum Leber-Staging empfohlen (120).

Weitere Untersuchungen hoben den signifikanten Mehrwert der mehrphasigen MRT mit extrazellulären und nicht-hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln im Gegensatz zur rein nativen MRT für den Nachweis von Lebermetastasen hervor. Anhand von Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren ließ sich feststellen, dass sich die Mehrzahl der Lebermetastasen in der nativen MRT-Diagnostik nicht eindeutig als maligne darstellten (121, 122). Zudem wurden 15 % der detektierten Lebermetastasen ausschließlich in der mehrphasigen kontrastverstärkten MRT detektiert, wobei diese einen Durchmesser von ≤ 1 cm aufwiesen und sich die hepatisch arterielle Phase als beste Sequenz erwies (122).

Diese Erkenntnis der verbesserten Läsionsdetektion durch die kontrastverstärkte Leber-MRT hat weitreichende Konsequenzen für den betroffenen Patienten, die von einer Änderung der präoperativen Evaluierung bis hin zur Wahl einer neuen Therapiemethode führen kann (118). Aus diesem Grund liefern bereits eine Vielzahl von Studien die Evidenz, dass ergänzend zur Leitlinien empfohlenen Ganzkörper-PET/CT (Somatostatinrezeptor-PET/CT bei neuroendokrinen Tumoren, ^{18}F -DOPA beim medullären Schilddrüsenkarzinom, ^{68}Ga -Prostata-spezifische-Membran-Antigen [^{68}Ga -PSMA] beim High-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) eine routinemäßig durchgeführte Diagnostik einer kontrastverstärkten Leber-MRT zum Leberstaging erfolgen sollte (105, 116, 123, 124).

6.2 Die Bedeutung des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA in der Detektion von Lebermetastasen

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten weitere Studien nachweisen, dass die Leber-MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA einen diagnostischen Mehrwert in der Detektion von Lebermetastasen, insbesondere Lebermetastasen mit einem Durchmesser <1 cm, liefert und somit einen hohen Stellenwert beim Leber-Staging einnehmen sollte.

Die europäische EOB-Studien Gruppe Huppertz et al untersuchten 2004 den Vergleich zwischen Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und Leber-MRT ohne Kontrastmittel bei der Detektion von 302 Leberläsionen bei 129 Patienten. Den

Referenzstandard bildete hier die Histopathologie oder die intraoperative Sonografie. 215 Läsionen wurden als maligne und 80 Läsionen als benigne klassifiziert, bei 7 Läsionen war bezüglich der Dignität keine Beurteilung möglich. Bei 19 Patienten lieferte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA einen signifikanten diagnostischen Mehrwert durch eine korrekte Läsionsdetektion. Die Mehrzahl dieser detektierten Läsionen wiesen einen Durchmesser <1 cm auf (104).

Neuere Studien haben auch gezeigt, dass die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA gegenüber der Leber-MRT mit nicht-hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln oder der kontrastverstärkten CT für den Nachweis von Lebermetastasen signifikant überlegen ist (107, 109, 125, 126). Bei einem Vergleich zwischen kontrastverstärkter 16-Zeilen-Multidetektor-CT (einschließlich arterieller, portalvenöser und spätvenöser Phase) und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 49 Patienten mit 110 Lebermetastasen detektierte die CT 89 Metastasen bei 32 Patienten (Sensitivität 80,9%) und die Leber-MRT 107 Metastasen bei 46 Patienten (Sensitivität 96,3%). 15 CT-okkulte Lebermetastasen mit einer Größe <1 cm wurden durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektiert, wohingegen drei Metastasen (Durchmesser: 0,3, 0,5 und 0,8 cm) nur intraoperativ nachgewiesen werden konnten (109). In einer weiteren Studie konnte die Überlegenheit der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA gegenüber der kontrastverstärkten CT bei 51 Patienten mit extrahepatischen Metastasen nachgewiesen werden. In allen Parametern der diagnostischen Genauigkeit zeigte sich die MRT mit Gd-EOB-DTPA (Sensitivität 92,0 %, Spezifität 81,0 %, PPV 93,0 %, NPV 76,7 %) am Beispiel der läsionsbasierten Analyse der kontrastverstärkten CT (Sensitivität 58,4 %, Spezifität 72,0 %, PPV 74,1 %,

NPV 55,8 %) signifikant überlegen ($p<0,0001$). Insbesondere Metastasen mit einer Größe von <1 cm wurden weitgehend durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektiert (107). Ergänzend zeigten Muhi et al. bei 46 Patienten, dass in der Detektion von Lebermetastasen mit einer Größe von ≤ 1 cm die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA (Sensitivität 92 %, Spezifität 84 %) sowohl die kontrastverstärkte Sonografie, (Sensitivität 41 %, Spezifität 88 %) als auch die kontrastverstärkte CT (Sensitivität 26 %, Spezifität 87 %) in der Sensitivität signifikant übertraf ($p<0,008$). Allein zwischen Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und MRT mit superparamagnetischem Eisenoxid (Sensitivität 63 %, keine Angabe über Spezifität) konnte, obgleich eine Überlegenheit durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA vorlag, kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (125). Zech et al randomisierten in einer multizentrischen internationalen Studie 342 Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms in drei Untersuchungsgruppen zur Evaluation der diagnostischen Sicherheit. In der ersten Gruppe wurde eine Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA, in der zweiten Gruppe eine Leber-MRT mit extrazellulären nicht-hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln und in der dritten Gruppe eine kontrastverstärkte CT durchgeführt. In der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA wurden bei 70 % (85/118), in der Leber-MRT mit extrazellulären nicht-hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln bei 64,3 % (72/112) und in der CT bei 58,9 % (66/112) der Patienten Metastasen detektiert. Den Referenzstandard bildeten die Histopathologie und die Follow-up-Untersuchungen. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die sich einem leberchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, die Anzahl der detektierten Läsionen der jeweiligen Modalität mit der Anzahl der intraoperativ nachgewiesenen Läsionen verglichen. Die höchste Übereinstimmung zeigte die MRT mit Gd-EOB-DTPA

mit 37 von 42 Patienten (88 %). Danach folgten in absteigender Reihenfolge die Leber-MRT mit extrazellulären nicht hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln (25/34 74 %) und die kontrastverstärkte CT (18/29, 62 %) (126).

Seo et al. untersuchten die diagnostische Genauigkeit der ¹⁸F-FDG-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 68 Patienten mit hepatisch metastasiertem Colonkarzinom (127). Aus den Ergebnissen ging hervor, dass die Sensitivität für die Detektion der Gesamtmetastasen und der Metastasen ≤ 1 cm bei der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA (96 % und 79 %) signifikant ($p<0,001$) höher war als bei der ¹⁸F-FDG-PET/CT (76 % und 44 %), den Referenzstandard bildeten Histopathologie und Follow-up-Untersuchungen. Darüber hinaus wurden bei 14 Patienten 25 ¹⁸F-FDG-PET/CT-okkulte Läsionen ≤ 1 cm von der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektiert und korrekt klassifiziert. Zudem profitierten vier Patienten von der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA, da sich in der ¹⁸F-FDG-PET/CT keine Metastasen darstellen ließen (127). Ebenfalls Donati et al bestätigten signifikant höhere Detektionsraten für die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA gegenüber der ¹⁸F-FDG-PET/CT bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und des Pankreaskarzinoms, den Referenzstandard bildete die Histopathologie. Bei 24 Patienten mit einer Gesamtzahl von 55 Lebermetastasen zeigte die ¹⁸F-FDG-PET/CT eine Sensitivität von 76 % und Spezifität von 90 %, bei der Detektion von Lebermetastasen <1 cm lagen die Sensitivität und Spezifität hingegen bei 30 % und 86 %. Die MRT mit Gd-EOB-DTPA zeigte sich hier mit einer Sensitivität von 91 % und Spezifität von 100 % für die Detektion der Gesamtzahl der Metastasen und 80 % und 100 % für die Detektion von Metastasen ≤ 1 cm überlegen (128). Durch die Anwendung des hepatozytenspezifischen

Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA bei 32 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren konnte bei der Durchführung der Leber-MRT, neben der molekularen Bildgebung, der ¹⁸FDG-PET/CT und ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT, ein diagnostischer Mehrwert für den Nachweis von Lebermetastasen ermittelt werden (123).

6.3 Die Bedeutung der diffusionsgewichteten MRT in der Detektion von Lebermetastasen

In der Detektion von Lebermetastasen nimmt auch die diffusionsgewichtete MRT einen bedeutenden Stellenwert in der Leberdiagnostik ein. Bereits bei Patienten mit hepatisch metastasiertem Colonkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass die ergänzende diffusionsgewichtete Sequenz die Detektionsrate signifikant verbesserte (Sensitivitäten von 72 % bis 91 %) (129-131). Erst kürzlich konnten Moryoussef et al. und De Robertis et al. übereinstimmende Ergebnisse für hepatisch metastasierte neuroendokrine Tumoren erzielen (132, 133). Auch in dieser Arbeit wurde die diffusionsgewichtete Sequenz ergänzend zur hepatobiliären Phase zur Detektion von Lebermetastasen berücksichtigt, die einen diagnostischen Mehrwert lieferte. Allerdings stellte sich in der diffusionsgewichteten Sequenz bei mehr als einem Drittel der detektierten Lebermetastasen eine arterielle randständige Mehranreicherung und eine zentrale zystischen Formation, als T2-Durchschein-Effekt, dar, sodass nur eine eingeschränkte Läsionscharakterisierung möglich war. Demnach ist der alleinige Einsatz der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung in der Detektion von Lebermetastasen als unzureichend anzusehen und sollte in Kombination mit der Gd-EOB-DTPA-verstärkten Leber-MRT eingesetzt werden. Vilgrain et al untersuchten 39 Studien mit einer Gesamtzahl von 3854 detektierten

Lebermetastasen und konnten folgende Sensitivitäten nachweisen: 87,1 % (Spezifität 90,4 %) für die Leber-MRT mit diffusionsgewichteter Sequenz, 90,6 % (Spezifität 87,4 %) für die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und 95,5 % (Spezifität 82,4 %) für die Kombination beider Verfahren. Den Referenzstandard bildeten die Histopathologie, die Follow-up-Untersuchungen sowie die intraoperative Sonografie. Hieraus resultierte eine signifikante Verbesserung ($p<0,0001$) der Detektionsrate von Lebermetastasen durch den zusätzlichen Einsatz der diffusionsgewichteten Sequenz im Rahmen eines multiparametrischen MRT-Protokolls (131).

6.4 Einfluss der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA auf die Therapieentscheidung und Kosteneffektivität

Die Auswirkungen der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA auf die Therapieentscheidung im Hinblick auf die verschiedenen Behandlungsoptionen bei Lebermetastasen sowie auf klinische Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Aktuell gibt es bei limitierter Datenlage auch nur wenige Studien, die dies untersucht haben. Beispielsweise könnten Untersuchungen analog zur Studie von Patel et al und Zech et al erfolgen. Im Vergleich mit der CT führte die MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 36,7 % (11/30) der Patienten mit Lebermetastasen zu einer Änderung der Therapieentscheidung, der neue Therapieansatz umfasste erweiterte Leberresektionen oder eine Umstellung der chirurgischen Intervention auf Ablationsverfahren (134). Zech et al zeigten auf, dass die Sicherheit der Therapieentscheidung nach Durchführung der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 98,3 % der Patienten mit „hoch“ bis „sehr hoch“ eingestuft wurde, im Vergleich lagen die Werte für die Leber-MRT mit

extrazellulären nicht hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln bei 85,7 % und 65,2 % für die kontrastverstärkte CT. Des Weiteren erfolgte nach initialer Bildgebung mit der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 28 % der Patienten, mit der Leber-MRT mit extrazellulären nicht hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln bei 32 % und mit der kontrastverstärkten CT bei 47 % der Patienten eine intraoperative Reevaluation des chirurgischen Therapieansatzes mit der Konsequenz einer verlängerten Operationszeit oder sogar eines vorzeitigen Abbruches der Operation. (126).

Neben der Therapieentscheidung hat die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA auch positiven Einfluss auf die Behandlungskosten. Bei Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen ist bereits nachgewiesen worden, dass diese nach Durchführung einer Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zur MRT mit unspezifischen Kontrastmitteln und CT eine geringere Anzahl an zusätzlichen Untersuchungen benötigten (8,6 %, 18,5 %, 23,5 %) und hieraus eine höhere Kosteneffektivität folgte (135). Außerdem könnte sich langfristig durch den verstärkten Einsatz der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei einer präoperativen Evaluation eine chirurgische Intervention als nicht mehr klinisch indiziert erweisen. Hammerstingl et al. verglichen die diagnostische Wertigkeit der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und der CT bei der Detektion von Lebermetastasen und kamen zum Ergebnis, dass die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei 19 von 131 Patienten zu einer Änderung der chirurgischen Therapieentscheidung führte (136). Daraus könnte sich trotz des hohen Preises des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA eine Kosteneffektivität ergeben, sodass die Applikation verstärkten Zuspruch findet.

6.5 Einsatz der ^{18}F -DOPA-PET/CT für das Ganzkörper-Staging beim MTC

In unserer klinischen Einrichtung wird routinemäßig bei Patienten mit MTC-Rezidiven die ^{18}F -DOPA-PET/CT für das Ganzkörper-Staging durchgeführt. In den europäischen Leitlinien (European Association of Nuclear Medicine) wird die ^{18}F -DOPA als Radiotracer der Wahl für das Ganzkörper-Staging beim MTC aufgeführt (144). Zudem belegten zahlreiche Studien die Überlegenheit der ^{18}F -DOPA gegenüber anderen Radiotracern und der morphologischen Bildgebung (Sonografie, CT und MRT) bei der Detektion von Metastasen des MTC. In der Mehrzahl der Studien wurden immer Patienten mit Verdacht auf MTC-Rezidiven bei erhöhten Serum-Calcitonin-Spiegel und CEA-Werte untersucht, die sich bereits initial einer Thyreoidektomie unterzogen hatten, den Referenzstandard bildeten Follow-up-Untersuchungen und die Histopathologie (60, 61, 63-68, 83).

Bereits 2000 untersuchten Hoegerle et al den diagnostischen Mehrwert der ^{18}F -DOPA-PET gegenüber der ^{18}F -FDG-PET bei 11 MTC Patienten mit erhöhten Calcitonin- und CEA-Werten, wobei bei einem Patienten die ^{18}F -DOPA-PET vor Planung einer Thyreoidektomie durchgeführt wurde. Dabei wurde für die ^{18}F -DOPA-PET eine Sensitivität von 63 % für detektierte Gesamtläsionen und 88 % für detektierte Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Im Vergleich zeigte die ^{18}F -FDG-PET in beiden Analysen jeweils eine Sensitivität von 44 % und die MRT und CT eine Sensitivität von 81 % und 60 %. Während sich die Spezifität der beiden Hybridbildgebungen mit einem Wert von 90 % als konkordant erwies, lag diese bei der morphologischen Bildgebung nur bei 67 % (65). Luster et al konnten in ihrer Studie bei der alleinigen Untersuchung der ^{18}F -DOPA-PET/CT bei 26 Patienten mit MTC und einem Calcitonin-Wert von >150 pg/ml

sogar eine Spezifität von 100 % aufzeigen (59). Ebenfalls im präoperativen Staging konnte der diagnostische Mehrwert der ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei Patienten mit histologisch bestätigtem MTC nachgewiesen werden. Bei der Detektion von zervikalen zentralen und lateralnen Lymphknotenmetastasen zeigte die ¹⁸F-DOPA-PET/CT eine Sensitivität von 53 % und 73 % (Spezifität 100 %), im Vergleich lag die Sensitivität für die Sonografie bei 20 % und 39 % (Spezifität 100 %) (61).

Im Laufe der Jahre wurden die Ergebnisse von Hoegerle et al durch weitere Studien bestätigt. Die Überlegenheit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT äußerte sich durch eine erhöhte Sensitivität bei der Detektion von Metastasen, sowohl in der patientenbasierten Analyse mit 58-83 % als auch in der läsionbasierten Analyse mit 52-94 %, die Sensitivität der ¹⁸F-FDG-PET/CT konnte im Vergleich Werte im Bereich von 16-61 % bzw. 28-62 % aufweisen (60, 63, 66-68). Darüber hinaus wurde in den Studien von Behesti et al und Treglia et al der Einfluss der ¹⁸F-DOPA-PET/CT auf die Änderung der Therapieentscheidung untersucht, die zum Ergebnis kamen, dass bei 27 % bzw. 44 % der Patienten die ¹⁸F-DOPA-PET/CT zu einer Änderung der Therapieentscheidung führte (60, 63). Die Diskrepanz der Detektionsraten zwischen den Radiotracern ¹⁸F-DOPA und ¹⁸F-FDG ist im Wesentlichen auf ihre klinischen Charakteristika, basierend auf unterschiedlichen Mechanismen der Verstoffwechselung und die heterogene phänotypische Ausprägung des MTC zurückzuführen (63, 83). Außerdem ist beschrieben, dass die Kombination aus ¹⁸F-FDG-PET/CT und ¹⁸F-DOPA-PET/CT aufgrund des heterogenen Phänotyps des MTC zu einer insgesamt höheren Detektionsrate führte (Sensitivität ¹⁸F-DOPA: 83,3 %; Sensitivität ¹⁸F-

FDG: 61,0 %; Sensitivität Kombination aus ¹⁸F-DOPA und ¹⁸F-FDG: 88,8 %) (68, 83).

Obwohl die ¹⁸F-DOPA-PET/CT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren eine Überlegenheit aufwies, wurden Einschränkungen bei der Detektion von Läsionen mit geringem Durchmesser beim Staging von MTC-Patienten beobachtet. In der Studie von Rasul et al konnte der Primärtumor nur bei 28 von 32 Patienten detektiert werden, da sich bei den verbliebenen vier Patienten der Primärtumor aufgrund eines geringen Durchmessers von ≤1 cm ¹⁸F-DOPA-negativ darstellte (61). Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigte Rufini et al eine solche Beobachtung durch eine Metaanalyse mit 28 eingeschlossenen Studien und stellte fest, dass die geringe Größe der Metastasen einen wesentlichen limitierenden Faktor für die Detektion durch die ¹⁸F-DOPA-PET/CT darstellte (110).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Frage nach der richtigen Wahl des Tracers für die Diagnostik von MTC abhängig von klinischen Parametern gestellt werden sollte. Zu diesen Parametern zählen unter anderem der Serum-Calcitonin-Spiegel, die Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit und der Grad der Differenzierung des Tumors. Ein erhöhter Serum-Calcitonin-Spiegel, eine hohe Calcitonin- bzw. CEA-Verdopplungszeit und ein hochdifferenziertes MTC sprechen für die Überlegenheit der ¹⁸F-DOPA-PET beim Ganzkörper-Staging, wohingegen bei kurzer Calcitonin- bzw. CEA-Verdopplungszeit und gering differenziertem MTC der komplementäre oder sogar der alleinige Einsatz der ¹⁸F-FDG-PET/CT vorteilhaft sein könnte. Verbeek et al konnten bei 47 MTC Patienten eine signifikante Korrelation zwischen ¹⁸F-FDG-positiven Metastasen

und Calcitonin bzw. CEA-Verdopplungszeit aufzeigen ($p<0,001$). In 77 % der ^{18}F -FDG-positiven Patienten zeigte sich eine Verdopplungszeit <24 Monate, während bei 88 % der ^{18}F -FDG-negativen Patienten die Verdopplungszeit über 24 Monate lag (82). Ebenfalls in der Studie von Kauhanen et al korrelierte eine kurze Calcitonin-und CEA-Verdopplungszeit mit einer hohen Detektionsrate in der ^{18}F -FDG-PET, nicht jedoch in der ^{18}F -DOPA-PET. Bei einer Calcitonin-Verdopplungszeit <24 Monate zeigten beide Modalitäten eine Sensitivität von 70 %. Hingegen lag die Sensitivität der ^{18}F -FDG-PET bei einer CEA-Verdopplungszeit <24 Monate bei 80 % und die Sensitivität der ^{18}F -DOPA-PET bei 60 % (66). Für die ^{18}F -DOPA-PET konnte eine signifikante Korrelation ($p<0,001$) zwischen hoher Tumorlast und hohem Serum-Calcitonin bzw. -CEA nachgewiesen werden, bei Patienten mit einem Calcitonin-Wert $>825 \text{ pg/ml}$ zeigte die ^{18}F -DOPA-PET eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 80 % (82). Ergänzend konnte bei der ^{18}F -DOPA-PET nach Auswertung einer Metaanalyse von acht eingeschlossenen Studien mit einer Gesamtzahl von 146 MTC Patienten eine signifikante Erhöhung der Detektionsrate von 73 % bei Calcitonin-Werten $>150 \text{ pg/ml}$ auf 86 % bei Calcitonin Werten $>1000 \text{ pg/ml}$ festgestellt werden (58). Einen Zusammenhang zwischen progressivem Krankheitsverlauf und Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit untersuchten Giraudet et al bei 55 Patienten mit MTC. Sie kamen zum Ergebnis, dass 94 % der Patienten mit einer Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit <25 Monate einen progressiven Krankheitsverlauf aufzeigten. Im Vergleich zeigten sich 86 % der Patienten mit einer Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit >24 Monate progressionsfrei (137). Die Verdopplungszeit der Tumormarker wirkt sich zudem auch auf das Gesamtüberleben der Patienten aus. In einer Studie von Barbet et al betrug die 10-Jahres-Überlebensrate nach vollständiger

Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion bei einer Verdopplungszeit von über 24 Monaten 100%, wohingegen diese bei einer Verdopplungszeit zwischen 6 und 24 Monaten auf 37 % sank (138). Insgesamt zeigten ¹⁸F-FDG-PET-positive Patienten in Verbindung mit kurzer Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit ein kürzeres Gesamtüberleben als ¹⁸F-DOPA-PET-positive Patienten, sodass in Zusammenschau eine hohe ¹⁸F-FDG-Aufnahme und eine kurze Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit ein Indiz für einen geringen Differenzierungsgrad des Tumors mit progressiven Krankheitsverlauf darstellen (64, 67, 82).

Die Somatostatinrezeptor-PET/CT findet breiten Einsatz in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren und verzeichnete mit den häufigsten zur PET/CT verwendeten radioaktiv markierten Somatostatinrezeptorliganden ⁶⁸Ga-DOTATATE und ⁶⁸Ga-DOTATOC in einer Metaanalyse von 10 Studien Sensitivitäten von 96 % und 93 % und Spezifitäten von 100 % und 85 % (139). Jedoch gibt es in der Literatur nur vereinzelte Studien die den diagnostischen Mehrwert der Somatostatinrezeptor-PET/CT bei MTC Patienten untersuchten und nur eine einzige Studie, die die Somatostatinrezeptor-PET/CT der ¹⁸F-DOPA-PET/CT gegenüberstellte. Die ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT zeigte in zwei Studien bei MTC-Patienten mit Calcitonin-Werten >672 pg/ml Sensitivitäten von 86 % und 68 % (ohne weitere Angaben der Spezifität) bei Verdacht auf MTC-Rezidiven oder Fernmetastasen, allerdings bei einer geringen Fallzahl von 7 und 22 Patienten (140, 141). Treglia et al untersuchte die diagnostische Wertigkeit von ¹⁸F-DOPA-PET/CT, ⁶⁸Ga-DOTATATE und ¹⁸F-FDG-PET/CT beim Staging von 18 MTC Patienten mit erhöhtem Serum-Calcitonin (>100 pg/ml). Die ¹⁸F-DOPA-PET/CT zeigte sich mit einer Detektionsrate von 85 %

bei einer Gesamtzahl von 72 Läsionen signifikant überlegen. Im Vergleich erzielten die ⁶⁸Ga-DOTATATE und ¹⁸F-FDG-PET/CT eine Detektionsrate von 20 % und 28 % (60). In einer weiteren Studie ließ sich bei 18 Patienten mit MTC kein signifikanter Unterschied zwischen ⁶⁸Ga-DOTATATE und ¹⁸F-FDG-PET/CT feststellen (Sensitivität von 78 % und 72 %) (142).

6.6 Vergleich zwischen Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei der Detektion von Lebermetastasen

Aktuell stellt die ¹⁸F-DOPA-PET/CT die Untersuchung der Wahl unter den bildgebenden Verfahren für das Ganzkörper-Staging beim MTC dar, sowohl im präoperativen Staging als auch im postoperativen Follow-up. (60, 61, 63-68, 83, 143). Allerdings gestaltet sich die Detektion von Metastasen bei MTC-Patienten als herausfordernd, da bei Läsionen mit einer Größe <1 cm die artdiagnostische Einordnung in der ¹⁸F-DOPA-PET/CT nur sehr eingeschränkt bis gar nicht möglich ist (61, 110). Korrespondierend hierzu zeigten auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine deutliche Limitation der ¹⁸F-DOPA-PET/CT bei der Detektion von Lebermetastasen <1 cm. Bei einer Gesamtzahl von 152 detektierten Lebermetastasen beim MTC wurden 54 ¹⁸F-DOPA-PET/CT-okkulte Lebermetastasen mit einem mittleren Durchmesser von 0.5 cm durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektiert. Die Überlegenheit der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA spiegelt sich nicht nur in diesem Ergebnis wider, sondern replizierte sich ebenfalls in einer Vielzahl von Studien. Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA detektierte im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (Lebersonografie, CT mit Kontrastmittel, MRT mit nicht hepatozytenspezifischen Kontrastmittel, ¹⁸FDG-PET/CT und ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT) okkulte Lebermetastasen <1 cm (104, 107, 109, 125-128). In der Gesamtschau kann somit die Hypothese

unterstützt werden, dass die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA einen klaren Vorteil in der diagnostischen Wertigkeit bringt und ergänzend zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT zum Leberstaging beim MTC eingesetzt werden sollte.

6.7 Limitationen der Studie

Eine Limitation unserer Studie ist die relativ geringe Anzahl an Patienten, die sich aber, gemessen an der Inzidenz der Erkrankung (1:400.000/Jahr), relativiert. Zudem gibt es wenige MTC-Patienten, die sich einer ¹⁸F-DOPA-PET/CT und einer Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA unterziehen können, da beide bildgebenden Modalitäten nur an großen Zentren zur Verfügung stehen.

Außerdem liegen die typischen Limitationen einer Beobachtungsstudie vor. Die zugrundeliegenden Daten können bei Beobachtungsstudien durch gezielte Auswahlkriterien gelenkt sein, wobei man von einer Stichprobenverzerrung spricht (144). In der vorliegenden Arbeit könnte es aufgrund des Auswahlkriteriums der beiden Untersuchung ¹⁸F-DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA insofern zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein, als dass das Fehlen einer der beiden Untersuchungen zu einem Ausschluss einzelner Patienten führte. Die Gründe für das Auslassen einer der beiden Untersuchungen können im Nachhinein nicht mehr eindeutig nachvollzogen werden, wodurch nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Zusammenhang oder eine Wiederholung einzelner Gründe nicht zufällig variiert (144).

Eine weitere Limitation liegt in der Bilderfassung vor. Die MRT wurde an zwei verschiedenen 1,5-Tesla-MRT durchgeführt. Obwohl die Bildprotokolle

standardisiert wurden, können leichte Unterschiede in der Bilderfassung mit potenziellen Auswirkungen auf die Reading-Ergebnisse nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurden die ¹⁸F-DOPA-PET/CT und die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA in einem Untersuchungsabstand von maximal 30 Tagen durchgeführt. Trotz dieses relativ kurzen Intervalls wäre es möglich, dass bei Patienten mit hochaggressiven Tumoren zwischen den beiden Untersuchungen eine schnelle Tumorprogression mit neuen Lebermetastasen auftrat. Der tatsächliche mediane Zeitintervall zwischen MRT und PET/CT betrug jedoch 3 Tage (Interquartilbereich 0 – 12 Tage), sodass eine kurzfristige Tumorprogression wenig wahrscheinlich ist.

Als weitere Limitation kann ein Verzerrungseffekt bei der Befundung vorliegen, da die Befundung der ¹⁸F-DOPA-PET/CT oder der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA die Sensitivität des Readers für die Läsionserkennung auf Bildern der jeweils anderen Modalität potenziell beeinflusst. Um diese Verzerrung zu begrenzen, wurde die Readingreihenfolge randomisiert.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass im Zeitraum der Follow-up-Untersuchung 4 Patienten therapiert worden sind, sodass hier nicht auszuschließen ist, dass Lebermetastasen sich unter Systemtherapie zurückgebildet haben und folglich im Rahmen der konfirmatorischen Befundung nicht mehr nachzuweisen waren.

In dieser Studie hatte sich keiner der untersuchten Patienten einer Leberbiopsie unterzogen. Trotz der verbesserten Qualität bildgebender Diagnoseverfahren zählt die Leberbiopsie immer noch als die aussagekräftigste Untersuchungsmethode um unklare Leberläsionen genau zu charakterisieren und bietet somit die Grundlage für die Therapie und Prognose der Patienten. Eingesetzte Standardbildgebungen wie die Sonografie und die CT sind zur Visualisierung kleiner Leberläsionen (<1 cm) deutlich limitiert, sodass alternativ eine MRT-gestützte Biopsie in Erwägung gezogen werden könnte (145). Die MRT hat sich bereits als ein sehr sensitivs und spezifisches Verfahren zur Detektion von Leberläsionen etabliert und bietet als multiplanare Schnittbilddiagnostik, neben der Sonografie und CT, mehrere Zugangswege für die Leberbiopsie (146). Zusätzlich muss die Indikation zur Biopsie gegen das geringe, aber reale Risiko einer Punktionskomplikation berücksichtigt werden.

Hinzu kommt, dass die CT-Komponente des ¹⁸F-DOPA-PET/CT nur in der portalvenösen Phase durchgeführt wurde. Die Anwendung einer nativen, arteriellen und einer spätvenösen Phase könnte die diagnostische Wertigkeit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT zur Detektion von Lebermetastasen weiter verbessern. Die Akquisition zusätzlicher CT-Phasen erhöht jedoch die Strahlenexposition, weshalb eine Anwendung insbesondere bei jungen Patienten abzuwägen wäre. Außerdem kann die Akquisition zusätzlicher CT-Phasen möglicherweise ein höheres Injektionsvolumen an jodhaltigem Kontrastmittel erfordern, welches die Anwendbarkeit insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einschränken könnte.

Eine weitere Limitation könnte die Einführung der Befundungskriterien anhand einer 5-Punkte Likert-Skala darstellen, wonach die Leberläsionen klassifiziert wurden. Aufgrund der neuen und somit nicht etablierten methodischen Herangehensweise in dieser Studie könnte eine Beeinträchtigung der diagnostischen Wertigkeit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT in der Detektion von Lebermetastasen vorliegen. Hinzu kommt, dass die ¹⁸F-DOPA-PET/CT-okkulten Lebermetastasen einen mittleren Durchmesser von 0.5 cm aufweisen, sodass hier möglicherweise der Partialvolumeneffekt zu einer Reduktion der Detektionsrate der ¹⁸F-DOPA-PET/CT führen und somit die Aussagekraft einschränken könnte. Außerdem erfolgte eine rein visuelle Auswertung der ¹⁸F-DOPA-Anreicherung ohne Berücksichtigung der SUVmax bzw. der Ratio, wodurch auch hier eine Einschränkung der diagnostischen Wertigkeit der ¹⁸F-DOPA-PET/CT vorliegen könnte.

Des Weiteren waren die Patienten vor der ¹⁸F-DOPA-PET/CT-Untersuchung nicht nüchtern. Hieraus könnte eine Reduktion der ¹⁸F-DOPA-Aufnahme in den Tumorzellen resultieren. Aus diesem Grund empfehlen die aktuellen europäischen Leitlinien, dass Patienten vor einer ¹⁸F-DOPA-PET/CT-Untersuchung mindestens vier Stunden nüchtern sein sollten (143).

6.8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Hypothese, dass die kontrastverstärkte Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA routinemäßig einen festen Bestandteil des Ganzkörper-Tumor-Stagings bei Patienten mit MTC bilden sollte, da sie signifikant die Detektionsrate von Lebermetastasen bei Patienten mit MTC erhöht, insbesondere die der kleinen Metastasen mit einem Durchmesser von <1 cm. Außerdem erlaubte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA bei Läsionen mit eingeschränkter Beurteilung in der ¹⁸F-DOPA-PET/CT eine genaue Läsionsklassifikation, sodass insgesamt von einem möglichen Einfluss auf die Therapieentscheidung auszugehen ist. Dies muss aber noch in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

7. Zusammenfassung

Einführung: Die Leber gilt als Hauptmanifestationsort für das fernmetastasierte MTC. Da der Tumorbefall der Leber ausschlaggebend für das Gesamtüberleben des Patienten ist, ist es entscheidend, Anzahl, Konfiguration, Lagebezug und Lokalisation der Lebermetastasen zu kennen, um die optimale Therapie für den individuellen Patienten zu finden. Daraus resultierte das Ziel dieser Arbeit den diagnostischen Mehrwert einer ergänzenden Leber-MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA zusätzlich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT zum Leberstaging bei Patienten mit MTC zu untersuchen.

Methoden: Es wurden retrospektiv innerhalb eines Zeitintervalls von 30 d akquirierte ¹⁸F-DOPA-PET/CT- und Gd-EOB-DTPA-Leber-MRT-Datensätze von 36 konsekutiven Patienten zwischen 2010 und 2016 ausgewertet. Zwei verblindete Reader befanden dann separat und konsekutiv die ¹⁸F-DOPA-PET/CT und Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA und klassifizierten die dort nachweisbaren fokalen Leberläsionen analog zu den für das HCC validierten LI-RADS-Kriterien. (1 – sicher benigne, 2 – wahrscheinlich benigne, 3 – mittleres Risiko für Malignität, 4 – wahrscheinlich maligne, 5 – sicher maligne).

Die Zielparameter dieser Arbeit waren dabei:

1. Detektion neuer Metastasen in der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA
2. Detektion ¹⁸F-DOPA-PET/CT-ökkulter Metastasen (Kategorie 5) durch die Leber-MRT
3. Läsionen der Kategorie 2 - 4 in der ¹⁸F-DOPA-PET/CT, die durch die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA genau klassifiziert werden konnten (Kategorie 1 und 5)

Ergebnisse: Eine Gesamtzahl von n=207 Läsionen (PET/CT n=149, Leber-MRT n=207; n=152 Metastasen, n=37 Zysten, n=18 Hämangiome) wurden

analysiert. N=58 neue aufgetretene Läsionen wurden durch die Leber-MRT detektiert, von denen n=54 neue Metastasen (mittlerer Durchmesser: 0.5 cm [0.4 – 1.9 cm]) im PET/CT okkult waren. Die Leber-MRT erlaubte eine genaue Läsionsklassifikation (Kategorie 1 und 5) in 92 % (n=190/207) der Fälle (PET/CT 76 % der Fälle, n=113/149). Bei 21 Läsionen führte die Leber-MRT zu einer Änderung der Läsionsklassifikation (von Kategorie 2 zu 1: n=10; von Kategorie 3 zu 1: n=3; von Kategorie 3 zu 5: n=3; von Kategorie 4 zu 5: n=5).

Schlussfolgerung: Die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA zeigte im Vergleich zur ¹⁸F-DOPA-PET/CT eine höhere diagnostische Wertigkeit bei Patienten mit MTC, insbesondere bei ¹⁸F-DOPA-PET/CT- okkulten Metastasen und Metastasen <1 cm. In dieser Arbeit steigerte die Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA signifikant die Detektionsrate von Lebermetastasen und lieferte einen klaren Vorteil in der bildgebenden Differenzialdiagnose fokaler Leberläsionen.

8. Literaturverzeichnis

1. Ng-Cheng-Hin, B. and K.L. Newbold, *The Management of Medullary Thyroid Carcinoma in the Era of Targeted Therapy*. Eur Endocrinol, 2016. **12**(1): p. 39-43.
2. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
3. Tiedje, V., et al., [Medullary thyroid carcinoma]. Internist (Berl), 2015. **56**(9): p. 1019-31.
4. Jin, L.X. and J.F. Moley, *Surgery for lymph node metastases of medullary thyroid carcinoma: A review*. Cancer, 2016. **122**(3): p. 358-66.
5. Schmid, K., *Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren*. Der Pathologe, 2010. **31**(2): p. 229-233.
6. Roy, M., H. Chen, and R.S. Sippel, *Current understanding and management of medullary thyroid cancer*. Oncologist, 2013. **18**(10): p. 1093-100.
7. Maia, A.L., et al., *Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014. **58**(7): p. 667-700.
8. Frank-Raue, K. and F. Raue, *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Der Onkologe, 2019. **25**(7): p. 573-579.
9. Maciel, L.M.Z. and P.K.R. Magalhaes, *Medullary thyroid carcinoma - Adverse events during systemic treatment: risk-benefit ratio*. Arch Endocrinol Metab, 2017. **61**(4): p. 398-402.

10. Nosé, V., *Familial thyroid cancer: a review*. Modern Pathology, 2011. **24**(2): p. S19-S33.
11. Panigrahi, B., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines?* Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1490-1498.
12. Pusztaszeri, M.P., M. Bongiovanni, and W.C. Faquin, *Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma*. Adv Anat Pathol, 2014. **21**(1): p. 26-35.
13. Prokopakis, E., et al., *Treating medullary thyroid carcinoma in a tertiary center. Current trends and review of the literature*. Hippokratia, 2014. **18**(2): p. 130-4.
14. Al-Salameh, A., et al., *Late liver metastasis of medullary thyroid cancer with low calcitonin levels - successfully cured by radiofrequency*. Endokrynol Pol, 2016. **67**(3): p. 326-9.
15. Segura, S., G. Ramos-Rivera, and M. Suhrland, *Educational Case: Endocrine Neoplasm: Medullary Thyroid Carcinoma*. Acad Pathol, 2018. **5**: p. 2374289518775722.
16. Elisei, R., et al., *Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 682-687.
17. Taccaliti, A., et al., *Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers*. Current genomics, 2011. **12**(8): p. 618-625.

18. Conzo, G., et al., *Controversies in the surgical management of thyroid follicular neoplasms. Retrospective analysis of 721 patients*. International Journal of Surgery, 2014. **12**: p. S29-S34.
19. Machens, A., et al., *Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations*. Surgery, 2003. **134**(3): p. 425-431.
20. Machens, A., et al., *Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(16): p. 1517-1525.
21. Raue, F. and K. Frank-Raue, *Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management*. Hormones, 2009. **8**(1): p. 23-28.
22. Kloos, R.T., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. **19**(6): p. 565-612.
23. Wu, L.S., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments*. Curr Opin Oncol, 2011. **23**(1): p. 22-7.
24. Malle, P., et al., *Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Von Biomarkern zur molekularen Bildgebung*. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. **3**(2): p. 6-12.
25. Ball, D.W., *Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. **36**(3): p. 823-37, viii.
26. Stamatakos, M., et al., *Surgical approach to the management of medullary thyroid cancer: when is lymph node dissection needed?* Oncology, 2013. **84**(6): p. 350-5.

27. Abraham, D.T., et al., *Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 219-25.
28. Moley, J.F. and M.K. DeBenedetti, *Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection*. Annals of surgery, 1999. **229**(6): p. 880.
29. Carling, T. and R. Udelsman, *Thyroid cancer*. Annu Rev Med, 2014. **65**: p. 125-37.
30. Fialkowski, E.A. and J.F. Moley, *Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial*. Journal of surgical oncology, 2006. **94**(8): p. 737-747.
31. Fromigue, J., et al., *Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2496-9.
32. Andreou, A., et al., *Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome*. Surgery, 2012. **151**(6): p. 851-9.
33. Grozinsky-Glasberg, S., et al., *The role of hepatic trans-arterial chemoembolization in metastatic medullary thyroid carcinoma: a specialist center experience and review of the literature*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(4): p. 461-468.
34. Tappenden, P., et al., *Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model*. Health Technol Assess, 2019. **23**(8): p. 1-144.

35. Allelein, S., et al., *Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer*. Hormone and Metabolic Research, 2018. **50**(01): p. 23-28.
36. Ernani, V., et al., *Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer*. Cancer Treat Rev, 2016. **50**: p. 89-98.
37. Giovanella, L., S. Crippa, and L. Ceriani, *Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers*. The International journal of biological markers, 2008. **23**(2): p. 129-131.
38. Machens, A., et al., *Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis*. Archives of surgery, 2007. **142**(3): p. 289-293.
39. Accardo, G., et al., *Genetics of medullary thyroid cancer: An overview*. Int J Surg, 2017. **41 Suppl 1**: p. S2-s6.
40. Mitchell, A.L., et al., *Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. J Laryngol Otol, 2016. **130**(S2): p. S150-s160.
41. Sippel, R.S., M. Kunnumalaiyaan, and H. Chen, *Current management of medullary thyroid cancer*. Oncologist, 2008. **13**(5): p. 539-47.
42. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1.2017*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017.
43. Cohen, M. and J. Moley, *Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma*. Journal of internal medicine, 2003. **253**(6): p. 616-626.
44. Kim, B.H. and I.J. Kim, *Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma*. Endocrinol Metab (Seoul), 2016. **31**(3): p. 392-399.

45. Elisei, R., et al., *Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer*. Journal of clinical oncology, 2013. **31**(29): p. 3639.
46. Wells Jr, S.A., et al., *Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(2): p. 134.
47. Fatima, N., et al., *Hybrid Imaging in Oncology*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(14): p. 5599-605.
48. Reiser, M., Kuhn F.-P, Debus J., *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage, Stuttgart: Thieme; 2017.
49. Skoura, E., *Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging*. Int J Endocrinol Metab, 2013. **11**(4): p. e8156.
50. Farwell, M.D., D.A. Pryma, and D.A. Mankoff, *PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions*. Cancer, 2014. **120**(22): p. 3433-45.
51. Papathanassiou, D., et al., *Positron emission tomography in oncology: present and future of PET and PET/CT*. Critical reviews in oncology/hematology, 2009. **72**(3): p. 239-254.
52. Poeppel, T.D., et al., *PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies*. Eur J Radiol, 2009. **70**(3): p. 382-92.
53. Bockisch, A., et al., *Diagnosis in medullary thyroid cancer with [18F] FDG-PET and improvement using a combined PET/CT scanner*. Acta Medica Austriaca, 2003. **30**(1): p. 22-25.
54. Cohade, C., et al., *Direct comparison of 18F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(11): p. 1797-1803.

55. Fueger, B.J., et al., *Performance of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients*. Molecular Imaging and Biology, 2005. **7**(5): p. 369-376.
56. Haug, A., et al., *Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(5): p. 765-70.
57. Hany, T.F., et al., *PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results*. Radiology, 2002. **225**(2): p. 575-581.
58. Treglia, G., et al., *Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis*. Academic radiology, 2012. **19**(10): p. 1290-1299.
59. Luster, M., et al., *Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2010. **20**(5): p. 527-533.
60. Treglia, G., et al., *Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(4): p. 569-80.
61. Rasul, S., et al., *[(18)F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018.
62. Archier, A., et al., *(18)F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(6): p. 1027-33.

63. Beheshti, M., et al., *The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT*. Eur Radiol, 2009. **19**(6): p. 1425-34.
64. Beuthien-Baumann, B., et al., *Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(10): p. 1604-9.
65. Hoegerle, S., et al., *18 F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels*. European journal of nuclear medicine, 2001. **28**(1): p. 64-71.
66. Kauhanen, S., et al., *Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer*. J Nucl Med, 2011. **52**(12): p. 1855-63.
67. Koopmans, K.P., et al., *18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation*. J Nucl Med, 2008. **49**(4): p. 524-31.
68. Marzola, M.C., et al., *Dual PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(4): p. 414-21.
69. Nanni, C., S. Fanti, and D. Rubello, *18F-DOPA PET and PET/CT*. The Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(10): p. 1577.

70. Leenders, K., et al., *Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1986. **49**(8): p. 853-860.
71. Lopez-Gomez, J., et al., *Radioguided hepatic resection with (18)F-DOPA in a patient with metastatic medullary thyroid carcinoma*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2018. **37**(4): p. 244-249.
72. Chondrogiannis, S., et al., *18F-DOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumours*. Nucl Med Commun, 2012. **33**(2): p. 179-84.
73. Romero-Lluch, A.R., et al., *Diagnostic utility of PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(12): p. 2004-2013.
74. Minn, H., et al., *18F-FDOPA: a multiple-target molecule*. Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(12): p. 1915-1918.
75. Santhanam, P. and D. Taieb, *Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(6): p. 789-98.
76. Balogova, S., et al., *18 F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(6): p. 943-966.
77. Slavikova, K., et al., *What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma?* Curr Radiopharm, 2013. **6**(2): p. 96-105.

78. Treglia, G., et al., *Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature*. Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides, 2013: p. 385-393.
79. Golubić, A.T., et al., *The value of 18F-DOPA PET/CT in patients with medullary thyroid carcinoma and increased calcitonin values*. Nuclear medicine communications, 2017. **38**(7): p. 636-641.
80. Liu, H., et al., *Recent Development of Nuclear Molecular Imaging in Thyroid Cancer*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 2149532.
81. Uhrig, M. and S. Delorme, *Bildgebung beim medullären Schilddrüsenkarzinom*. Der Radiologe, 2019. **59**(11): p. 992-1001.
82. Verbeek, H.H., et al., *Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 2012. **53**(12): p. 1863-71.
83. Wong, K.K., et al., *How has the management of medullary thyroid carcinoma changed with the advent of 18F-FDG and non-18F-FDG PET radiopharmaceuticals*. Nuclear medicine communications, 2012. **33**(7): p. 679-688.
84. Edelman, R.R., *The history of MR imaging as seen through the pages of radiology*. Radiology, 2014. **273**(2 Suppl): p. S181-200.
85. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?* 2014, Berlin [u.a.]: Springer. 1 Online-Ressource (XI, 180 S.) :.
86. Heverhagen, J.T., *Hat die klinische 7T-MRI-Bildgebung eine Zukunft?* Schweizer Med Forum, 2013. **13**(41): p. 827-829.

87. Cossio-Torrico, P.E., et al., *Liver-specific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance for focal lesion evaluation*. Rev Gastroenterol Mex, 2015. **80**(4): p. 267-75.
88. Ibrahim, M.A. and A.B. Dublin. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Gadolinium*., Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2018.
89. Van Beers, B.E., C.M. Pastor, and H.K. Hussain, *Primovist, Eovist: what to expect?* J Hepatol, 2012. **57**(2): p. 421-9.
90. Niendorf, H., et al., *Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience*. Magnetic resonance in medicine, 1991. **22**(2): p. 222-228.
91. Xiao, Y.-D., et al., *MRI contrast agents: Classification and application*. International journal of molecular medicine, 2016. **38**(5): p. 1319-1326.
92. Carr, D.H., et al., *Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients*. AJR Am J Roentgenol, 1984. **143**(2): p. 215-24.
93. Bormann, R.L., et al., *The role of gadoxetic acid as a paramagnetic contrast medium in the characterization and detection of focal liver lesions: a review*. Radiol Bras, 2015. **48**(1): p. 43-51.
94. Raynal, I., et al., *Macrophage endocytosis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: mechanisms and comparison of ferumoxides and ferumoxytran-10*. Investigative radiology, 2004. **39**(1): p. 56-63.
95. Arbab, A.S., et al., *A model of lysosomal metabolism of dextran coated superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles: implications for cellular magnetic resonance imaging*. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo, 2005. **18**(6): p. 383-389.

96. Haimerl, M., et al., *Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions*. BMC Med Imaging, 2013. **13**: p. 41.
97. Campos, J.T., C.B. Sirlin, and J.Y. Choi, *Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas*. Insights Imaging, 2012. **3**(5): p. 451-74.
98. Purysko, A.S., E.M. Remer, and J.C. Veniero, *Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA*. Clin Radiol, 2011. **66**(7): p. 673-84.
99. Kim, Y.K., et al., *Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (<= 1.5 cm in diameter)*. Invest Radiol, 2012. **47**(3): p. 159-66.
100. Tajima, T., et al., *Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging*. Journal of computer assisted tomography, 2010. **34**(3): p. 362-366.
101. Heusch, P. and G. Antoch, *Morphologic and Functional Imaging of Non-Colorectal Liver Metastases*. Viszeralmedizin, 2015. **31**(6): p. 387-92.
102. Fischbach, F. and K. Fischbach, *Diffusionsgewichtete Bildgebung*. MRT der Leber, ed. Auflage. 2016, Stuttgart: Thieme.
103. Tsurusaki, M., K. Sofue, and T. Murakami, *Current evidence for the diagnostic value of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis*. Hepatol Res, 2016. **46**(9): p. 853-61.

104. Huppertz, A., et al., *Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid–enhanced MR images with intraoperative findings*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 266-275.
105. Schulz, A., et al., *Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI*. Acta radiologica, 2016. **57**(9): p. 1040-1048.
106. Sofue, K., et al., *Does Gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases?* European radiology, 2014. **24**(10): p. 2532-2539.
107. Lee, K.H., et al., *MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent gadoxetic acid*. Korean J Radiol, 2013. **14**(6): p. 894-904.
108. Jeong, H.T., et al., *Detection of liver metastases using gadoxetic-enhanced dynamic and 10- and 20-minute delayed phase MR imaging*. J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(3): p. 635-43.
109. Kim, Y., et al., *Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT*. The British journal of radiology, 2012. **85**(1013): p. 539-547.
110. Rufini, V., et al., *Diagnostic accuracy of [18F] DOPA PET and PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis*. Clinical and Translational Imaging, 2013. **1**: p. 111-122.
111. Smit, J., *Treatment of advanced medullary thyroid cancer*. Thyroid Res, 2013. **6 Suppl 1**: p. S7.

112. Ichikawa, T., et al., *Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease*. Investigative radiology, 2010. **45**(3): p. 133-141.
113. Puhr-Westerheide, D., et al., *The added diagnostic value of complementary gadoxetic acid-enhanced MRI to 18 F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma*. Cancer Imaging, 2019. **19**(1): p. 1-10.
114. Cerny, M., et al., *LI-RADS for MR Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Performance of Major and Ancillary Features*. Radiology, 2018. **288**(1): p. 118-128.
115. Schima, W. and J. Heiken, *LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report*. Cancer Imaging, 2018. **18**(1): p. 1-11.
116. Giraudet, A.L., et al., *Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(11): p. 4185-4190.
117. Dromain, C., et al., *Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging*. Journal of clinical oncology, 2004. **23**(1): p. 70-78.
118. Breitenseher, J., et al., *[Modern imaging of liver metastases]*. Radiologe, 2015. **55**(1): p. 36-42.
119. Sahani, D.V. and S.P. Kalva, *Imaging the liver*. Oncologist, 2004. **9**(4): p. 385-97.

120. Moritz, T., et al., [Malignant focal liver lesions]. Radiologe, 2011. **51**(8): p. 697-703.
121. Soyer, P., et al., *MR diagnosis of hepatic metastases from neuroendocrine tumors versus hemangiomas: relative merits of dynamic gadolinium chelate-enhanced gradient-recalled echo and unenhanced spin-echo images*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(6): p. 1407-13.
122. Bader, T.R., et al., *MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver*. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2001. **14**(3): p. 261-269.
123. Armbruster, M., et al., *Diagnostic accuracy of dynamic gadoxetic-acid-enhanced MRI and PET/CT compared in patients with liver metastases from neuroendocrine neoplasms*. J Magn Reson Imaging, 2014. **40**(2): p. 457-66.
124. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL (abgerufen am 01.05.2021).
125. Muhi, A., et al., *Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **34**(2): p. 326-335.
126. Zech, C., et al., *Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases*. British Journal of Surgery, 2014. **101**(6): p. 613-621.

127. Seo, H.J., et al., *Gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of colorectal liver metastases*. Invest Radiol, 2011. **46**(9): p. 548-55.
128. Donati, O.F., et al., *Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI*. J Nucl Med, 2010. **51**(5): p. 692-9.
129. Kim, Y.K., et al., *Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (≤ 1.5 cm in diameter)*. Investigative radiology, 2012. **47**(3): p. 159-166.
130. Koh, D., et al., *Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases*. The British journal of radiology, 2012. **85**(1015): p. 980-989.
131. Vilgrain, V., et al., *A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases*. European radiology, 2016. **26**(12): p. 4595-4615.
132. Moryoussef, F., et al., *Impact of liver and whole-body diffusion-weighted MRI for neuroendocrine tumors on patient management: a pilot study*. Neuroendocrinology, 2017. **104**(3): p. 264-272.
133. De Robertis, R., et al., *Pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical value of diffusion-weighted imaging*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(6): p. 758-770.
134. Patel, S., et al., *MRI with gadoxetate disodium for colorectal liver metastasis: is it the new "imaging modality of choice"?* J Gastrointest Surg, 2014. **18**(12): p. 2130-5.

135. Zech, C., et al., *Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden*. European radiology, 2009. **19**(3): p. 753-763.
136. Hammerstingl, R., et al., *Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions*. Eur Radiol, 2008. **18**(3): p. 457-67.
137. Giraudeau, A.L., et al., *Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times*. European Journal of Endocrinology, 2008. **158**(2): p. 239-246.
138. Barbet, J., et al., *Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(11): p. 6077-6084.
139. Yang, J., et al., *Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis*. Acta radiologica, 2014. **55**(4): p. 389-398.
140. Ozkan, Z.G., et al., *Comparison of 68Ga-DOTATATE PET-CT, 18F-FDG PET-CT and 99mTc-(V) DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma*. Nuclear medicine communications, 2015. **36**(3): p. 242-250.

141. Tran, K., et al., *Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin*. Hellenic journal of nuclear medicine, 2015. **18**(1): p. 19-24.
142. Conry, B.G., et al., *Comparison of 68 Ga-DOTATATE and 18 F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(1): p. 49.
143. Giovanella, L., et al., *EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2020. **47**(1): p. 61-77.
144. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical research methodology 1: study designs and methodologic sources of error*. Anesthesia & Analgesia, 2015. **121**(4): p. 1034-1042.
145. Moche, M., et al., *Navigated MRI-guided liver biopsies in a closed-bore scanner: experience in 52 patients*. Eur Radiol, 2016. **26**(8): p. 2462-70.
146. Zangos, S., et al., *[MR-guided biopsies of undetermined liver lesions: technique and results]*. Rofo, 2003. **175**(5): p. 688-94.

9. Anhang

9.1 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei allen Personen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Ricke für die Möglichkeit, die Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Cyran für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Unterstützung, das hohe Engagement und die Förderung während der gesamten Zeit.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meinem direkten Betreuer Herrn PD Dr. P. Kazmierczak für die durchgehend kompetente und ausdauernde Hilfsbereitschaft in den letzten Jahren bedanken. Insbesondere haben mir Ihre konkreten Anregungen und Ihre konstruktive Kritik bei der Fertigstellung der Arbeit geholfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Mentor Herrn Prof. Dr. A. Helck für die Vermittlung der Doktorandenstelle, sowie für die Unterstützung bei meiner persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung bedanken.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meiner besseren Hälfte, Nicole, für die stetige Unterstützung, die Arbeit zu Ende zu bringen, aussprechen. Meiner Familie gilt großer Dank für ihre Unterstützung in jeder erdenklichen Hinsicht.

9.2. Eidesstattliche Versicherung

Sargsyan-Bergmann, Josef

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegend Dissertation mit dem Thema

**MRT mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA und
¹⁸F-DOPA-PET/CT: Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit zum
Leberstaging beim medullären Schilddrüsenkarzinom**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 23.03.2022

Josef Sargsyan-Bergmann