

7.2

MIBI-Bildgebung der Schilddrüse: Wann? Wo? Wie?

M. Schmidt

Einleitung

^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitril) ist ein Radiopharmakon mit drei zugelassenen Indikationen.

1. Es wird zur Evaluation der Myokardperfusion und -vitalität eingesetzt,
2. zur Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms, dies insbesondere beim primären Hyperparathyreoidismus, und
3. zur Lokalisation eines Mammakarzinoms, vorzugsweise in Mammea mit dichtem Drüsenparenchym unter Nutzung speziell entwickelter Gammakameras.

In Deutschland wird es mit letztgenannter Indikation praktisch nicht eingesetzt. Diese Indikation zeigt aber, dass ^{99m}Tc -MIBI ein unspezifisches Tumorradiopharmakon ist. Seit den 1990er Jahren wurde ^{99m}Tc -MIBI zur Detektion des Radioiod-negativen Schilddrüsenkarzinomrezidivs intensiv evaluiert – eine Indikation, die heutzutage durch ^{18}F -FDG-PET ersetzt ist. Der wesentliche Anreicherungsmechanismus besteht in der elektrostatischen Bindung des positiv geladenen ^{99m}Tc -MIBI und der negativ geladenen Mitochondrienmembran, d. h. ^{99m}Tc -MIBI lokalisiert Mitochondrien-reiches Gewebe [10].

Die erste Publikation, die den Einsatz von ^{99m}Tc -MIBI bei kalten Schilddrüsenknoten untersuchte, stammt von Szybiński et al. aus dem Jahr 1993 [11]. Bei 11 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom fand sich eine kräftige MIBI-Anreicherung

10 min nach Tracerinjektion, allerdings auch bei zwei Patienten mit gutartigen Adenomen [11]. Die Bedeutung von ^{99m}Tc -MIBI zur Evaluation kalter Schilddrüsenknoten erhielt durch die Publikation von Hurtado-Lopez im Jahr 2007 neuen Aufschwung [5]. In einer Zusammenstellung von Publikationen wies er auf den hohen negativen prädiktiven Wert der Methode hin. Wenn ein kalter Schilddrüsenknoten kein ^{99m}Tc -MIBI anreichert, so schließt das einen malignen Knoten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus [5]. Es gibt mittlerweile mehr als zwanzig Publikationen, in denen der klinische Wert der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie beim hypofunktionellen Schilddrüsenknoten im Vergleich zum histopathologischen Goldstandard evaluiert wurde [10]. Diese Methode dient dazu, die Malignitätswahrscheinlichkeit eines hypofunktionellen Schilddrüsenknotens einzuschätzen und damit die Indikation zu einer Operation bzw. zu einem konservativen Procedere besser zu treffen.

Messprotokoll

Es gibt verschiedene Protokolle, die sich v. a. unterscheiden, ob ein ein- oder zweizeitiges Untersuchungsprotokoll verwendet wird. Injiziert werden 370 [–550] MBq ^{99m}Tc -MIBI. Bei einem zweizeitigen Protokoll werden planare Aufnahmen nach 10–30 min und 1–2 h angefertigt, ggf. ergänzt durch eine späte SPECT. Ein zweizeitiges Untersuchungsprotokoll erlaubt die Berechnung eines Washout-Index [1,7,9]. Bei einem einzeitigen Protokoll beschränkt man sich auf eine späte planare Aufnahme, ggf. ergänzt durch SPECT [7,10].

Planar versus SPECT: In den meisten Publikationen erfolgt die Befundinterpretation auf der Basis ausschließlich planarer Szintigramme. SPECT erbringt einen diagnostischen Zugewinn. In der Publikation von Theissen et al. war SPECT der planaren Aufnahme in 34 % der Fälle überlegen [12]. Auch in der Publikation von Schenke et al. stellten sich 8/12 papillären Karzinomen hyperintens in der SPECT dar und erbrachten somit einen Informationsgewinn in 2/12 Patienten (17 %) [9].

Befundinterpretation

Die ^{99m}Tc -MIBI-Szintigramme werden zunächst visuell interpretiert als Befunde mit verminderter [hypointenser], isointenser [zum übrigen Schilddrüsengewebe] oder vermehrter [hyperintenser] Anreicherung in dem hypofunktionellen Schild-

drüsenknoten im Vergleich zum paranodulären Gewebe und im Vergleich zum Pertechnetat-Szintigramm [7,10].

- **Ein Match Befund** zwischen Pertechnetat- und ^{99m}Tc -MIBI-Szintigramm besteht in einem konkordant verminderten Uptake in dem hypofunktionellen Schilddrüsenknoten im Vergleich zum übrigen Schilddrüsengewebe.
- **Ein Mismatch Befund** zwischen Pertechnetat- und ^{99m}Tc -MIBI-Szintigramm besteht in einer vermehrten Anreicherung des ^{99m}Tc -MIBI im Vergleich zum übrigen Schilddrüsengewebe.
- **Isointenser oder intermediärer Befund:** Es verbleibt eine dritte Beurteilungsgruppe, nämlich die Patienten mit isointenser ^{99m}Tc -MIBI-Anreicherung im Vergleich zum paranodulären Gewebe. Hier besteht abhängig von der Schilddrüsenkarzinomprävalenz der eingeschlossenen Patienten eine diskordante Meinung [7], in welche Kategorie diese Gruppe einzuordnen ist. Nach den eigenen Auswertungen wird dieser Befund als nicht pathologisch gewertet.

Semiquantitative Auswertungen: Es wurden semiquantitative Interpretationsmethoden mit Washout-Raten bzw. Uptake-Differenzen zwischen frühen und späten Aufnahmen evaluiert [7]. Campenni et al. bestimmten einen Washout-Index aus planaren 10 und 60 min-Aufnahmen. Mit einer Abnahme von 19 % gelang die beste Trennung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten [Sensitivität 100 %, Spezifität 90,9 % [1].

Washout index (WOInd): $((\text{delayed uptake ratio} / \text{early uptake ratio}) \times 100) - 100$

Negativer Vorhersagewert

Der wesentliche klinische Nutzen der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie besteht in dem Ausschluss eines malignen Schilddrüsentumors im Falle eines Match-Befundes. Eine Zusammenstellung von 23 Publikationen mit insgesamt 1.926 Patienten ergab einen negativen prädiktiven Wert von $\geq 94\%$ zum Ausschluss eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [10]. Alle Publikationen wählten den histopathologischen Befund als Goldstandard. Am häufigsten wurden papilläre Mikrokarzinome übersehen, was nicht verwundert, weil die Auflösung der Gammakamera nicht ausreicht, um diese sicher zu detektieren. Yordanova et al. bestätigten in ihrer Analyse

von 161 Patienten, dass das Ausbleiben einer zunehmenden Anreicherung in der zweizeitigen Messung die höchste Aussagekraft zum Ausschluss eines Malignoms hatte [13]. Die aktuelle Entwicklung zielt auf ein zweizeitiges Untersuchungsprotokoll mit Bestimmung eines Washout-Index ab, weil hierdurch eine Trennung zwischen einem benignen versus malignen Schilddrüsenknoten gut gelang (WO-Index – 19 %) [1–3].

Dabei zielen aktuelle Algorithmen darauf ab, die ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie nach der Pertechnetat-Szintigraphie und der Charakterisierung der Malignitätswahrscheinlichkeit nach TIRADS im Ultraschall einzusetzen [2,7,8,10]. Ebenso wird die Feinnadelpunktion berücksichtigt, d. h. es werden v. a. Schilddrüsenknoten in der Bethesda-Kategorie I und III für die MIBI-Szintigraphie selektiert [7].

Bei lediglich vier Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom besteht keine hinreichende Evidenz zum Ausschluss eines MTC mit der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie. Hier erfolgt das klinische Management über den Calcitonin-Wert.

Positiver Vorhersagewert

Der positive prädiktive Wert eines Mismatch-Befundes ist abhängig von der Schilddrüsenkarzinomprävalenz des untersuchten Patientenkollektivs. International schwankt der Wert mit Prozentwerten von < 10 % bis 65 % [10]. Drei Publikationen aus Deutschland berichten über einen positiven prädiktiven Wert zwischen 15 und 20 % [6,9,12].

Falsch-negative Befunde

Papilläre Mikrokarzinome sind die häufigste Ursache für falsch-negative Befunde, d. h. Befunde, die nicht mit ^{99m}Tc -MIBI detektiert werden. Schenke et al. fanden in ihren 83 operierten Patienten zwölf Schilddrüsenkarzinome [9], von denen sich in den planaren Aufnahmen ein papilläres Mikrokarzinom hypointens, 5 papilläre Karzinome mit cc-Durchmessern von 12–24 mm isointens und 6 papilläre Karzinome mit cc-Durchmessern von 12–36 mm als hyperintens darstellten. SPECT erlaubte eine verbesserte Diagnostik und es verblieben lediglich 4 papilläre Karzinome von 12, 15, 17 und 28 mm cc-Durchmessern mit isointenser Anreicherung. Alle anderen PTC hatten in der SPECT ein hyperintenses Anreicherungsmuster [9].

Falsch-positive Befunde

^{99m}Tc -MIBI wird auch in [mitochondrienreichen] benignen Schilddrüsenknoten wie auch in Nebenschilddrüsenadenomen angereichert, aber auch Anreicherungen in Metastasen von Mamma- oder Ösophaguskarzinomen wurden als seltene Einzelfallbefunde gesehen [10].

Indikationen für ^{99m}Tc -MIBI beim hypofunktionellen Schilddrüsenknoten

Aufgrund der verfügbaren Daten erscheinen folgende Indikationen zur Tc-99m -MIBI-Szintigraphie sinnvoll und gerechtfertigt:

- zur Abklärung hypofunktioneller Schilddrüsenknoten ab einer intermediären Malignitätswahrscheinlichkeit nach Ultraschallkriterien (in Abhängigkeit vom gewählten System: z. B. ab EU-TIRADS 4),
- bei nicht aussagekräftiger FNP oder bei verdächtigen Schilddrüsenknoten, die einer FNP nicht leicht zugänglich sind,
- bei multinodösen Schilddrüsenveränderungen mit mehreren hypofunktionalen Schilddrüsenknoten zur Dignitätseinschätzung und ggf. Selektion FNP-bedürftiger Schilddrüsenknoten.

Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus zum Einsatz der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie beim hypofunktionellen Schilddrüsenknoten [7,10].

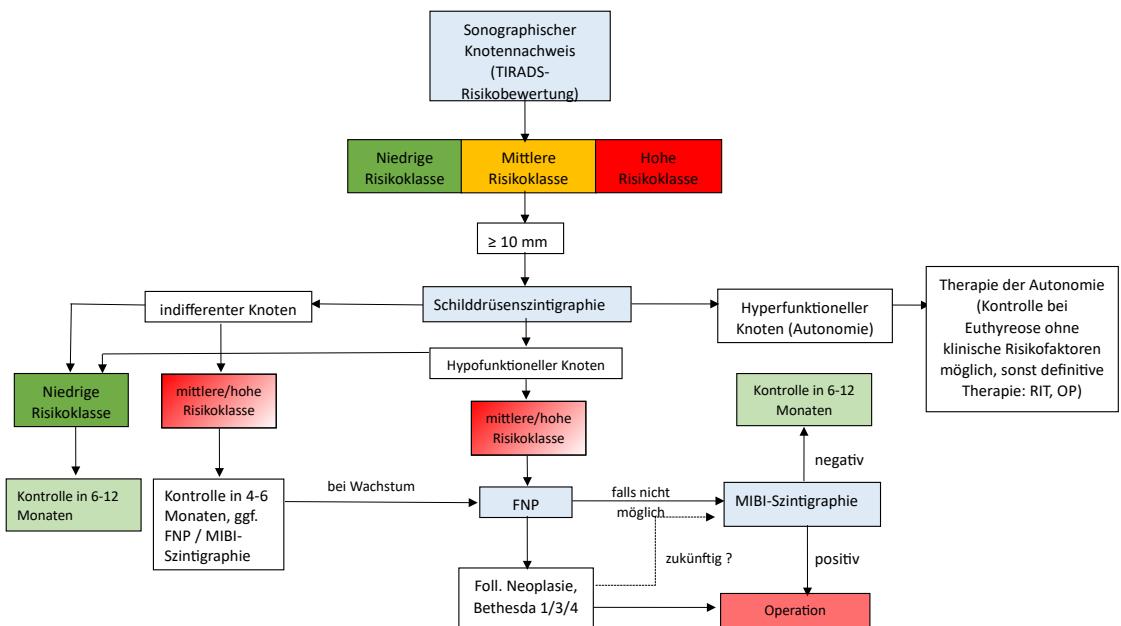


Abb. 1: Algorithmus zum Einsatz der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie beim hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. Reproduktion (mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages, aus [10]).

Internationale Leitlinie

In 2019 wurde eine gemeinsame Leitlinie der EANM und der SNMMI publiziert, in denen der klinische Nutzen der Tc-99m -MIBI-Szintigraphie dargestellt wird, insbesondere wird auf den hohen negativen prädiktiven Wert hingewiesen [2].

Literatur

- [1] Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, Baldari S, Giovanella L. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99m Tc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy *Sci Rep.* 2017; 7:6147–6153.
- [2] Giovanella L, Anca M, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, Luster M, Piccardo A, Schmidt M, Tulchinsky M, Verburg FA, Wolin E. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:2514–2525.
- [3] Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, Bongiovanni M. Molecular imaging with 99m Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:1018–1026.
- [4] Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26:1–133.
- [5] Hurtado-López LM, Martínez-Duncker C. Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100 % of patients with hypofunctioning thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1701–1703.
- [6] Leidig-Bruckner G, Cichorowski G, Sattler P, Bruckner T, Sattler B. Evaluation of thyroid nodules-combined use of $[99m]$ Tc-methylisobutylisonitrile scintigraphy and aspiration cytology to assess risk of malignancy and stratify patients for surgical or nonsurgical therapy – a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol [Oxf]* 2012; 76[5]:749–758.
- [7] Schenke SA, Campenni A, Tuncel M, Piccardo A, Sager S, Crncic TB, Rozic D, Goerges R, Kara PPÖ, Groener D, Hautzel H, Klett R, Kreissl MC, Giovanella L. A multicenter survey of current practices of 99m Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile [MIBI] imaging for the diagnosis of thyroid nodules: more standardization is essential. *Clin Translat Imaging*, published online 2 June 2021. Doi 10.1007/s40336-021-00439-8
- [8] Schenke S, Seifert P, Zimny M, Winkens T, Binse I, Görges R. Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System [TIRADS]: The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions. *J Nucl Med.* 2019; 60:342–347.

- [9] Schenke S, Zimny M, Rink T, Stahl U, Fritz M, Klett R. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy of hypofunctional thyroid nodules. Comparison of planar and SPECT imaging. Nuklearmedizin. 2014; 53:105–110.
- [10] Schmidt M, Schenke S. Update 2019 zur MIBI-Szintigraphie bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. Der Nuklearmediziner 2019; 42:174–182.
- [11] Szybiński Z, Huszno B, Gołkowski F, Atneisha A. Technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile in early diagnosis of thyroid cancer. Endokrynol Pol 1993; 44[4]:427–433.
- [12] Theissen P, Schmidt M, Ivanova T, Dietlein M, Schicha H. MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules – can it predict the dignity of the lesion? Nuklearmedizin 2009; 48:144–152.
- [13] Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türler A, Palmedo H, Biersack HJ, Kristiansen G, Farahati J, Essler M, Ahmadzadehfar H. Diagnostic accuracy of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. Oncotarget. 2017; 8:94681–94691.