

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Zentrum für Radiologie der Universität Rostock

Direktor: Professor Dr. med. Bernd Joachim Krause

Radioiodablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Überlebenszeitanalyse zweier Therapieaktivitäten

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Leon Kokesz

geboren am 25.12.1995 in Frankfurt a.M.

aus Bremen

Rostock, 2023

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2023

Dekan: Prof. Dr. Emil Reisinger, Universitätsmedizin Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Joachim Krause, Universitätsmedizin Rostock, Nuklearmedizin

2. Gutachter: Prof. Dr. Guido Hildebrandt, Universitätsmedizin Rostock, Strahlentherapie

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Ulf Lützen, Universitätsmedizin Kiel, Nuklearmedizin

Inhaltsverzeichnis

1.Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms	1
1.2 Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms.....	2
1.3 Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms.....	3
1.3.1 Histopathologische Klassifikation.....	3
1.3.2 Papilläres Mikrokarzinom.....	6
1.3.3 Thyreoidale Borderline-Tumoren.....	6
1.3.4 Staging und Klassifikationssysteme.....	10
1.4 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms	14
1.5 Therapie des Schilddrüsenkarzinoms.....	20
1.5.1 Chirurgie	20
1.5.2 Radioiodablation	22
1.6 Nachsorge.....	34
1.7 Prognose.....	38
2.Fragestellung.....	41
3.Methodik.....	41
3.1 Datenerhebung	41
3.2 Rekrutierung und Studiendesign.....	43
3.3 Statistische Größen	45
4.Ergebnisse	47
4.1 Statistische Auswertung.....	47
4.1.1 Signifikanztests	47
4.1.2 Überlebenszeitanalyse	48
4.2 Patientenkollektiv.....	49
4.2.1 Studienarme	52
4.3 Allgemeine Ergebnisse im Rahmen der Nachsorge.....	54

4.4 Überlebenszeitanalyse	56
4.4.1 Einflussfaktoren.....	65
5.Diskussion.....	78
5.1 Studienlage und Rationale	78
5.2 Therapiekonzept.....	80
5.3 Limitationen der Studiengruppen	82
5.4 Limitationen des Studiendesigns.....	84
6.Zusammenfassung.....	85
7.Anhang	88
7.1 Klassifikationen und Risikogruppen	88
7.2 Kaplan-Meier-Kurven aus dem Abschnitt „4.4.1 Einflussfaktoren“	90
7.3 Ethikvotum	99
Abbildungsverzeichnis.....	101
Tabellenverzeichnis.....	104
Selbstständigkeitserklärung	106
Curriculum vitae	107
Danksagung	108
Literaturverzeichnis.....	109

Abkürzungsverzeichnis

¹³¹ I	<i>Jod-131</i>	<i>DTC</i>	<i>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom</i>
⁶⁸ Ga	<i>Gadolinium-68</i>		<i>(engl. differentiated thyroid carcinoma)</i>
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	<i>EFVPTC</i>	<i>Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma</i>
ABBA	<i>Axillobilateral breast approach</i>	<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i>
ALARA	<i>As low as reasonably achievable</i>	<i>EndoCATS</i>	<i>Endoscopic Cephalic Access Thyroid Surgery</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>	<i>ETA</i>	<i>European Thyroid Association</i>
ATC	<i>Anaplastic thyroid cancer</i>	<i>FA</i>	<i>Follicular Adenoma</i>
AUS	<i>Atypie unklarer Signifikanz</i>	<i>FC</i>	<i>Follicular carcinoma</i>
BCC	<i>Basalzellkarzinom, Basal cell carcinoma</i>	<i>FDG</i>	<i>2-Fluor-2-desoxy-D-glucose</i>
BMU	<i>Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit</i>	<i>FG</i>	<i>Freiheitsgrade</i>
bspw.	<i>beispielsweise</i>	<i>FKDS</i>	<i>Farbkodierten Duplexsonographie</i>
Ca	<i>Carcinom</i>	<i>FLUS</i>	<i>Follikuläre Läsion unklarer Signifikanz</i>
CCV-PTC	<i>Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma</i>	<i>FNP</i>	<i>Feinnadelpunktion</i>
Cis	<i>Carcinoma in situ</i>	<i>FNP AZ</i>	<i>Feinnadelpunktion-Aspirationszytologie</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>	<i>FT</i>	<i>Follicular tumor</i>
CSS	<i>Cancer-specific survival</i>	<i>FTC</i>	<i>Follicular thyroid carcinoma</i>
CT	<i>Computertomographie</i>	<i>FVPTC</i>	<i>Follikuläre Variante papillären Schilddrüsenkarzinoms</i>
d.F.	<i>der Fälle</i>	<i>GKS</i>	<i>Ganzkörperszintigraphie</i>
d.h.	<i>das heißt</i>	<i>HPF</i>	<i>engl. High Power Fields, Gesichtsfeldern unter dem Mikroskop</i>
DFS	<i>Krankheitsfreies Überleben (engl. Disease free survival)</i>	<i>HRQoL</i>	<i>Health Related Quality of Life</i>
DGAV	<i>Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie</i>	<i>HVPTC</i>	<i>Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma</i>
DGE	<i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</i>	<i>KI</i>	<i>Konfidenzintervall, Konfidenzintervall</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin</i>	<i>LNR</i>	<i>Lymph nodes ratio</i>
DOAK	<i>Direkte orale Antikoagulantien</i>	<i>LT₃</i>	<i>Triiodthyronin</i>
DOTA	<i>1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure</i>	<i>MDS</i>	<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>
DSS	<i>Tumorspezifisches Überleben (engl. Disease specific survival)</i>	<i>mETE</i>	<i>Minimal extrathyroidal extension</i>
DSV	<i>Diffus sklerosierende Variante</i>	<i>MI-FTC</i>	<i>Minimally invasive follicular thyroid carcinoma</i>
		<i>MIVAT</i>	<i>Minimal-invasive videoassistierte Schilddrüsenoperation</i>
		<i>mRNA</i>	<i>messenger ribonucleic acid</i>

<i>MTC</i>	<i>Medullary thyroid cancer</i>	<i>Syn.</i>	<i>Synonym</i>
<i>NCT</i>	<i>National clinical trial</i>	<i>t-AML</i>	<i>Therapy-related acute myeloid leukemia</i>
<i>NIFTP</i>	<i>Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i>	<i>TCV</i>	<i>Tall cell variant, Großzellige Variante</i>
<i>NIS</i>	<i>Natrium-Iodid-Syporter</i>	<i>TE</i>	<i>Thyreidektomie</i>
<i>NOS</i>	<i>Not otherwise specified</i>	<i>Tg</i>	<i>Thyreoglobulin</i>
<i>NSCLC</i>	<i>Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Non small cell lung cancer</i>	<i>TIRADS</i>	<i>Thyroid imaging, reporting and data system</i>
<i>OS</i>	<i>Overall survival</i>	<i>TNM</i>	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
<i>PDT</i>	<i>Poorly differentiated thyroid carcinoma</i>	<i>TOC</i>	<i>D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol)</i>
<i>PET</i>	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>	<i>TSH</i>	<i>Thyreotropin, Thyreоidea-stimulierendes Hormon</i>
<i>PTC</i>	<i>Papillary thyroid carcinoma</i>	<i>TTF 1</i>	<i>Thyroid transcription factor 1</i>
<i>RANKL</i>	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>	<i>TTNT</i>	<i>Time to next therapy</i>
<i>rhTSH</i>	<i>rekombinantes humanes Thyreotropin</i>	<i>UICC</i>	<i>Union internationale contre le cancer</i>
<i>RIU</i>	<i>Radioiod-Uptake</i>	<i>UMP</i>	<i>Uncertain malignant potential</i>
<i>RRA</i>	<i>Radioiodine remnant ablation</i>	<i>vgl.</i>	<i>vergleiche</i>
<i>SEER</i>	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>	<i>WDTC</i>	<i>Well differentiated thyroid cancer</i>
<i>SHIP</i>	<i>Study of Health in Pomerania</i>	<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>SPECT</i>	<i>Single-Photon-Emissions-Tomographie</i>	<i>WI-FTC</i>	<i>Widely invasive follicular thyroid carcinoma</i>
<i>SSTRs</i>	<i>Somatostatin receptors</i>		
<i>STI</i>	<i>Solide, trabekuläre oder insuläre Architektur</i>		

Physikalisches und mathematisches Größen- und Einheitsverzeichnis

μg	Mikrogramm	n	Anzahl
ng	Nanogramm	SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
cm	Centimeter		
mm	Millimeter	mU/L	Milli-Units (engl. Einheiten) pro Liter
$\%$	Prozent	Hz	Hertz
β	Beta		
γ	Gamma		
GBq	Gigabecquerel		
mCi	Millicurie		

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms

Über ein Drittel der deutschen Bevölkerung sind von krankhaften Veränderungen der Schilddrüse betroffen (1). Laut „Schilddrüseninitiative Papillon“ und „SHIP Studie“ weisen rund 25% der deutschen Population sonographisch detektierbare Schilddrüsenknoten auf (1) (2), welche bereits bei drei bis sieben Prozent der betroffenen Patienten palpatorisch identifiziert werden können (3). Schilddrüsenknoten sind Ausdruck verschiedener Pathologien. Jedoch handelt es sich nur bei unter 1% aller Raumforderungen der Schilddrüse um maligne Prozesse (4) (5).

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nimmt sowohl weltweit (6) (7) als auch in Deutschland zu (8). Insbesondere niedrimaligne Varianten des Schilddrüsenkarzinoms sind vermehrt vertreten (8) (9) (siehe 1.3.2 Papilläres Mikrokarzinom und 1.3.4), weshalb zu klären ist, wie groß das Ausmaß eines scheinbaren Inzidenzanstieges durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten ist („Overdiagnosis-bias“) (6). Ferner führt die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung zur häufigeren Diagnose begrenzter Tumorstadien (10) (11) (12) (13). Jedoch sprechen die vermehrte Anzahl neudiagnostizierter T3- und N1-Tumoren bei gleichzeitiger Abnahme fortgeschritten Befunde für eine rechtzeitige und sinnvoll eingesetzte Diagnostik (14). Mit annähernd 4.000 neuerkrankten Frauen und 2.000 neuerkrankten Männern pro Jahr machen Malignome der Schilddrüse nur 2% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus (8). Gleichwohl stellt das Schilddrüsenkarzinom die häufigste endokrine Neoplasie dar (8) (15).

Bei Diagnosestellung befinden sich die meisten Patienten in einem lokal begrenzten Tumorstadium (8), oftmals handelt es sich aufgrund des indolenten Charakters um einen Zufallsbefund (16). Betroffene Patienten sind im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen meist jünger (17). In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 53 Jahren (8), allerdings variiert der Altersgipfel abhängig vom histologischen Typ (18). Frauen sind etwa zwei- bis dreifach häufiger betroffen (18). Die Ursachen solcher geschlechtsspezifischen Unterschiede bleiben weiterhin unklar (8), es werden verschiedene Theorien diskutiert. Zahlreiche Patienten zeigen in ihrer Vorgeschichte gutartige Erkrankungen an der Schilddrüse (8).

Da die Thyroidea das wichtigste jodspeichernde Organ im Körper darstellt, lassen sich viele Schilddrüsenerkrankungen in Bezug zur Jodversorgung setzen (19). Mit abnehmender Jodaufnahme und höherem Alter steigt die Prävalenz von Schilddrüsenknoten (20). Deutschland befindet sich im Prozess einer zunehmenden Jodversorgung, bleibt dennoch unter den

WHO Empfehlungen von 150 bis 300 µg pro Tag (21), weshalb jodmangelbedingte Schilddrüsenerkrankungen weiterhin als Volkskrankheit gelten (22). Die karzinogene Rolle des Jodmangels ist umstritten (siehe 1.2 Ätiologie), jedoch führt die hohe Prävalenz benigner Schilddrüsenknoten (2) zu einem Patientenkollektiv mit klinischen Besonderheiten (siehe 1.4 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms und 1.5.1 Chirurgie).

1.2 Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms

Die exakte Genese des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist bisher nicht umfassend geklärt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten die akzidentelle oder medizinische Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sowie die Aufnahme von radioaktivem Iod (8).

Betroffene Personen des Reaktorunfalls von Chernobyl oder Fukushima erkrankten im Vergleich zur restlichen Bevölkerung wesentlich häufiger an strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinomen (23) (15) (24). Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) empfiehlt daher bei nuklearen Zwischenfällen die Einnahme von hochdosiertem Kaliumiodid (z.B. Thyroprotect®), um den thyreoidalen Uptake von radioaktivem Jod zu blockieren (25). Ionisierende Strahlung besitzt ebenfalls aktivitätsabhängige karzinogene Effekte (26), pro Gray erhöht sich das relative Risiko um den Faktor 7,7 (27). Insbesondere im Kindesalter ist das Mutationsrisiko aufgrund der hohen Proliferationsrate von Schilddrüsenzellen besonders ausgeprägt (28). Im Gegensatz zum medullären Schilddrüsenkarzinom existieren bisher nur wenige Daten zur familiären Prädisposition des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (29) (30) (31).

Aufgrund der charakteristischen lymphozytären Infiltration in zahlreichen Schilddrüsenresektaten steht die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto im Verdacht, einen Risikofaktor in der Genese des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) darzustellen (32).

In der Literatur existieren kontroverse Daten bezüglich jodmangelbedingter Schilddrüsenkarzinome. Während einige Studien einen Anstieg der Inzidenz unter Jodmangel vermuten (33), scheint es wahrscheinlicher, dass eine Jodunversorgung zu einem relativen Anstieg der follikulären Schilddrüsenkarzinome (FTC) führt, indem sich das Verhältnis zwischen papillären und prognostisch ungünstigeren follikulären Schilddrüsenkarzinomen ändert (34).

1.3 Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms

1.3.1 Histopathologische Klassifikation

Das Schilddrüsenkarzinom lässt sich nach der aktuell gültigen WHO Klassifikation anhand seines histologischen Ursprungs untergliedern (31).

Das papilläre (80-85% d.F.), follikuläre (15-20% d.F.) sowie anaplastische Schilddrüsenkarzinom (< 2% d.F.) entstehen aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse (35) (36). Die parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse sind Ursprung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) (ca. 2% d.F.) (35). Das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom werden als differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) zusammengefasst (37), welches sich durch den Erhalt spezifischer zellulärer Eigenschaften der Follikelepithelzellen und ein langsames Wachstumsmuster auszeichnet (38). Trotz selben Zellursprungs ist das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine äußerst heterogene Tumorgruppe, bedingt durch patientenindividuelle und tumorspezifische Faktoren als auch zahlreiche histopathologische Subtypen, sodass die Notwendigkeit einer individualisierten Behandlung naheliegt (39). Therapeutisch sowie prognostisch entscheidend ist die meist in der Regel erhaltene Fähigkeit zur Jodaufnahme und -speicherung. Das anaplastische Karzinom (ATC) wird als undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom bezeichnet, eine histologische Zuordnung zum ursprünglichen Gewebe ist nicht mehr möglich.

Seit 2004 definiert die WHO das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom (Poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) als eigenständige Entität, welche eine Position zwischen dem differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom einnimmt und etwa 3-5% aller klinisch manifesten Schilddrüsenkarzinome ausmacht (18) (31). Mit der Konsensuskonferenz in Turin 2006 (sog. „Turin-Proposal“) wurden einheitliche Diagnosekriterien des PDTC veröffentlicht (40). Die Turin-Kriterien des PDTC beinhalten eine Mitoserate ≥ 3 HPF, Nekrosen sowie spezifische Kernveränderungen („convoluted nuclei“) (40). Diese Indikatoren fließen neben verschiedenen Ausschlussdiagnosen („STI“-Architektur und papilläre Zellkernstrukturen) in den diagnostischen Algorithmus des PDTC ein (41), dessen Reliabilität klinisch belegt werden konnte (42). Zur semantischen Abgrenzung wurde der Begriff des gut differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eingeführt (Well differentiated thyroid cancer, WDTC) (31).

Thyreoidale Neoplasien zeichnen sich histologisch durch Zellkernveränderungen (papilläre Zellkernstrukturen), zytoplasmatische Reaktionen, zelluläre Malignitätsmerkmale (Mitoseaktivität, Nekrose), infiltrierende Zelltypen (Lymphozyten, Mastzellen), Wachstumsmuster (Invasivität, Kapseldurchbruch) und spezifische Architektur (insuläre, solide, trabekuläre Architektur) aus (39).

Neben konventionellen Untersuchungsmöglichkeiten kann die histopathologische Examination anhand immunhistochemischer Merkmale erfolgen. Charakteristisch sind Reaktivitäten auf Zytokeratine oder den Thyroid transcription factor 1 (TTF 1) (31). Molekulare Ansätze verzeichnen einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms (siehe 1.4 Diagnose und 1.6 Nachsorge). Es wurden spezifische genetische Alterationen entdeckt, anhand derer Mutations-Kaskaden und genetische Signaturen der einzelnen Subtypen identifiziert werden konnten (siehe 1.3.2 Karzinogenese) (31).

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom wird histopathologisch anhand typischer nuklearer Strukturen definiert (31). Die Nuclei erscheinen im histologischen Präparat meist vergrößert, oval geformt und elongiert, liegen dachziegelartig angeordnet und weisen Einschlusskörperchen sowie hypodenses Chromatin auf, weshalb sie als „Milchglaskerne“ bezeichnet werden (31) (43). Zudem lassen sich irreguläre nukleare Strukturen wie Pseudoinklusionen erkennen (31). Die namensgebende papilläre Drüsenformation mit einschichtiger Lage neoplastischer Zellen präsentiert sich meist ödematos verändert, jedoch gelten papilläre Zellkernveränderungen als ausschlaggebendes Diagnosekriterium (43) (31). Kennzeichnende Psammomkörperchen finden sich im Tumorstroma oder lymphatischen Gewebe (31), deren Vorkommen mit einer gesteigerten Inzidenz nodaler und pulmonaler Metastasen (44) und eingeschränktem Gesamtüberleben (45) assoziiert ist. Die meisten papillären Karzinome sind irregulär begrenzt und infiltrieren das Schilddrüsenparenchym, während höher differenzierte Varianten gekapselt sind (39). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom neigt bereits ab einer Größe von wenigen Millimetern (46) zur lymphogenen Metastasierung in cervikale oder mediastinale Lymphknotenstationen (47). Lymphknotenmetastasen treten relativ häufig auf und sind bei bis zu 40% der Patienten mit PTC beschrieben (46).

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom kennzeichnet ein erhaltener follikulärer Gewebsaufbau sowie die Abwesenheit papillärer Zellkernstrukturen. Der maligne Charakter wird durch Nachweis eines Kapseldurchbruches oder Angioinvasion belegt und ist deshalb meist nicht nach Punktionszytologie beurteilbar (31) (48). Follikuläre Karzinome besitzen in der Regel eine Kapsel mit umfassenden Gefäßsystem (49). Das FTC wird anhand des Ausmaßes kapsulärer oder vaskulärer Invasion in das minimal-invasive (MI-FTC) und das breit-invasive Karzinom (WI-FTC) unterteilt. Diese Klassifizierung ist aufgrund des Metastasierungspotentials prognostisch sowie therapeutisch entscheidend (31). Das WI-FTC neigt in über 15% d.F. zur hämatogenen Metastasierung (46), dabei erfolgt die Diagnose

häufig infolge der Detektion von Fernmetastasen (50). Eine Knotengröße über 20mm gilt als Risikofaktor der hämatogenen Streuung (46). Filiae lassen sich entsprechend eines Cava-Typs in Gehirn, Lunge und Knochen finden (51). Das MI-FTC besitzt indessen eine äußerst gute Prognose, alleinig die Kapselinfiltration bei limitierter Gefäßinvasion und die limitierte Gefäßinvasion definiert diese Entität als maligne (52).

Histologische Varianten

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom präsentiert sich selten als histologisch homogener Tumor, oftmals weisen Anteile des Tumorgewebes histologische Besonderheiten auf (39). Es existieren zahlreiche histologische Varianten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (53), deren klinische Relevanz sich anhand prognostischer Unterschiede ergibt (siehe 1.6 Prognose). Die Varianten weisen spezifische histologische Aspekte bezüglich Wachstumsverhalten, Zelltypen, Kernmerkmalen oder Stromareaktionen auf (31). Zum follikulären Schilddrüsenkarzinom zählen die klarzellige Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms sowie das Hürthle-Zell-Karzinom (Syn. onkozytäre Variante, oxyphile Variante) (30) (31) (54). Die WHO-Klassifikation benennt 15 klinisch relevante Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms, dazu gehören u.a. das papilläre Mikrokarzinom, die follikuläre Variante (FVPTC) (Lindsay-Tumor), das diffus sklerosierende Karzinom, die onkozytäre Variante, die großzellige Variante („Tall cell variant“, TCV), die kolumnäre Variante (CCV-PTC), die klarzellige Variante, die solide Variante, die kribiforme Variante sowie diverse mischdifferenzierte Varianten (30) (31). Ferner ist die Hobnail-Variante (HVPTC) zu nennen, welche ein aggressives Wachstumsverhalten zeigt (55) (56) sowie die seltene insuläre Variante des PTC, welche sich hyperfunktionell präsentieren kann (57). Der Lindsay-Tumor zeichnet sich durch charakteristische Zellkernstrukturen des papillären Karzinoms aus, jedoch ist der follikuläre Gewebsaufbau erhalten (58). Die begrenzte klinische Datenlage hat dazu geführt, dass bisher nur die ATA histologische Faktoren in die Risikoklassifikation einbezogen hat (siehe 1.3.3 Staging und Klassifikation).

1.3.2 Papilläres Mikrokarzinom

Das papilläre Mikrokarzinom (PTMC) wird durch eine Tumogröße bis zu zehn Millimeter definiert und entspricht somit dem TNM Stadium T1a (52). Die meisten Patienten mit PTMC sind weiblichen Geschlechts (82,9%), werden im durchschnittlichen Alter von 48 Jahren und mit einer Tumogröße von fünf Millimetern erkannt (59). Aufgrund ansteigender Inzidenz (8) und exzellenter Prognose

(59) (60) hat das PTMC an Aufmerksamkeit gewonnen. Verbesserte diagnostische Möglichkeiten bieten einen Erklärungsansatz für die scheinbar zunehmenden Fallzahlen des PTMC (7).

Die exzelle Prognose ergibt sich angesichts geringer Raten an distanten Metastasen (0,27%) sowie nodalen Rezidiven (2,4%) und äußert sich in einer Mortalitätsrate von 0,34% (59) (60). Aufgrund der meist inzidentellen Diagnose im Rahmen nicht-onkologischer Schilddrüsenoperationen (61) und hohen Prävalenz autopsierter okkulter Mikrokarzinome (62) implizieren einige Autoren, das PTMC als physiologisches Phänomen anzusehen (12). Die Raten initialer Lymphknotenmikrometastasen reichen in der Literatur von 12% bis 50% (63). Nicht inzidentell diagnostizierte Mikrokarzinome weisen ein höheres lymphogenes Metastasierungsrisiko auf (64). Ferner gilt eine desmoplastische Stromareaktion als Indikator für invasives Verhalten mit der Tendenz zur lymphogenen Metastasierung (65). Somit sollten Patienten mit papillären Mikrokarzinom eine risikoadaptierte Therapie erhalten, um sowohl eine Übertherapie zu verhindern als auch aggressive Formen zu selektieren (66).

1.3.3 Thyreoidale Borderline-Tumoren

Papilläre Karzinome mit follikulären Wachstumsmuster werden als Lindsay Tumor bezeichnet (FVPTC) (siehe 1.3.1 Histopathologische Klassifikation) und können von einer Bindegewebshülle umgeben sein (Eingekapselte follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, EFVPTC) (67). Die verdoppelte Inzidenz (10-20% aller Neuerkrankungen) (9) (68), der indolente Charakter und die genetische Signatur (69) (70) (71) (72) (73) führten zur Revision der Nomenklatur des EFVPTC (74) mit dem Ziel, eine Übertherapie zu verhindern (75). Zeigt die EFVPTC keine Anzeichen invasiven Verhaltens, lassen sich diese Formen mithilfe reproduzierbarer Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1.1 und Abbildung 1.1) als nichtinvasive follikuläre Schilddrüsenneoplasie mit papillären Kernveränderungen (NIFTP) bezeichnen, welche weder ein Karzinom oder Carcinoma in situ (Cis) noch eine hyperplastische Proliferation darstellt (74). Die Berücksichtigung der Major- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1.1) erlaubt die akkurate Diagnosestellung mit hoher Validität (74). Während invasive EFVPTC Metastasierungspotential besitzen, weisen un behandelte Patienten mit NIFTP eine uneingeschränkte Lebenserwartung ohne klinische Tumormanifestation auf (70) (76) (77) (74), weshalb ein deeskaliertes klinisches Management naheliegt (74). Das günstige Outcome bestätigte sich ebenfalls für Neoplasien über 4 cm Größe (78). Der Verzicht auf eine Komplettierungsoperation und Radioiodablation umgeht therapiebedingte Nebenwirkungen (siehe 1.5.1 Chirurgie und 1.5.2.7 Nebenwirkungen), besitzt ökonomische Vorteile (79) (80) und vermeidet

psychologische Stigmata einer Tumordiagnose (81). Aufgrund von Fallberichten über BRAF-positive NIFTP mit nodalen und hämatogenen Metastasen (82) (83) (84) (85) (86) sind umfassende Studien notwendig, um das biologische Verhalten dieser Neoplasie genauer zu charakterisieren, jedoch lassen sich einige Fälle anhand unscharfer Auslegung der Diagnosekriterien begründen (87). Ferner gelten histologisch gesicherte Metastasen und BRAF-Mutationsmuster als Ausschlusskriterium eines Borderline-Tumors (87) (88).

Major-Kriterien	Minor-Kriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ► Gekapselt oder gut abgegrenzt ► Follikuläres Wachstumsmuster ► Zellkernveränderungen des PTC („Papillary-like nuclear features“) „Nuclear score“: (mind. 2 Kategorien zutreffend) <ul style="list-style-type: none"> 1) <u>Größe und Form</u>: Vergrößerung, Überlappung, Häufung, Elongation 2) <u>Integrität</u>: Irreguläre Konturen, Kernkerben, Pseudoinklusionen 3) <u>Chromatin</u>: Aufhellungsbezirke innerhalb des Chromatinmusters („Nuclear clearing“) 	<ul style="list-style-type: none"> ► Dunkles, hypereosinophiles Kolloid ► Unregelmäßig geformte Follikel ► Intratumorale azelluläre eosinophile Fibrose ► „Sprinkling Sign“ (89) (<i>Multifokale gestreute Flecken in einem benigne erscheinenden Knoten</i>) ► Follikel vom Stroma gespalten ► Multinukleäre Riesenzellen innerhalb der Follikel 	<ul style="list-style-type: none"> ► > 1% papilläres Gewebsmuster („True papillae“) ► Psammomkörperchen ► Kapsuläre oder lymphovaskuläre Invasion ► Nekrosen ► Hohe mitotische Aktivität ► Zelluläre oder morphologische Charakteristik anderer Varianten des PTC

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien der NIFTP, modifiziert nach Nikiforov et al. 2016 (74)

Kapsuläre oder vaskuläre Invasion			
Zellkernveränderungen des PTC			
	vorhanden	inkomplett	fehlend
	FVPTC <i>Follikuläre Variante des PTC</i>	WDT-UMP <i>Gut differenzierter Tumor unklarer Dignität</i>	NIFTP <i>Nichtinvasive follikuläre Schilddrüsenneoplasie mit papillären Kernveränderungen</i>
	WDC, NOS <i>Gut differenziertes Karzinom, nicht anderweitig spezifiziert</i>		
	FC <i>Follikuläres Karzinom</i>	FT-UMP <i>Follikulärer Tumor unklarer Dignität</i>	FA <i>Follikuläres Adenom</i>

Tabelle 1.2: Neue Definition der follikulären Variante des PTC, Orange kennzeichnet maligne Tumoren, Grün kennzeichnet Borderline-Tumoren, Blau kennzeichnet benigne Formen, modifiziert nach Kakudo et al. 2018 (87)

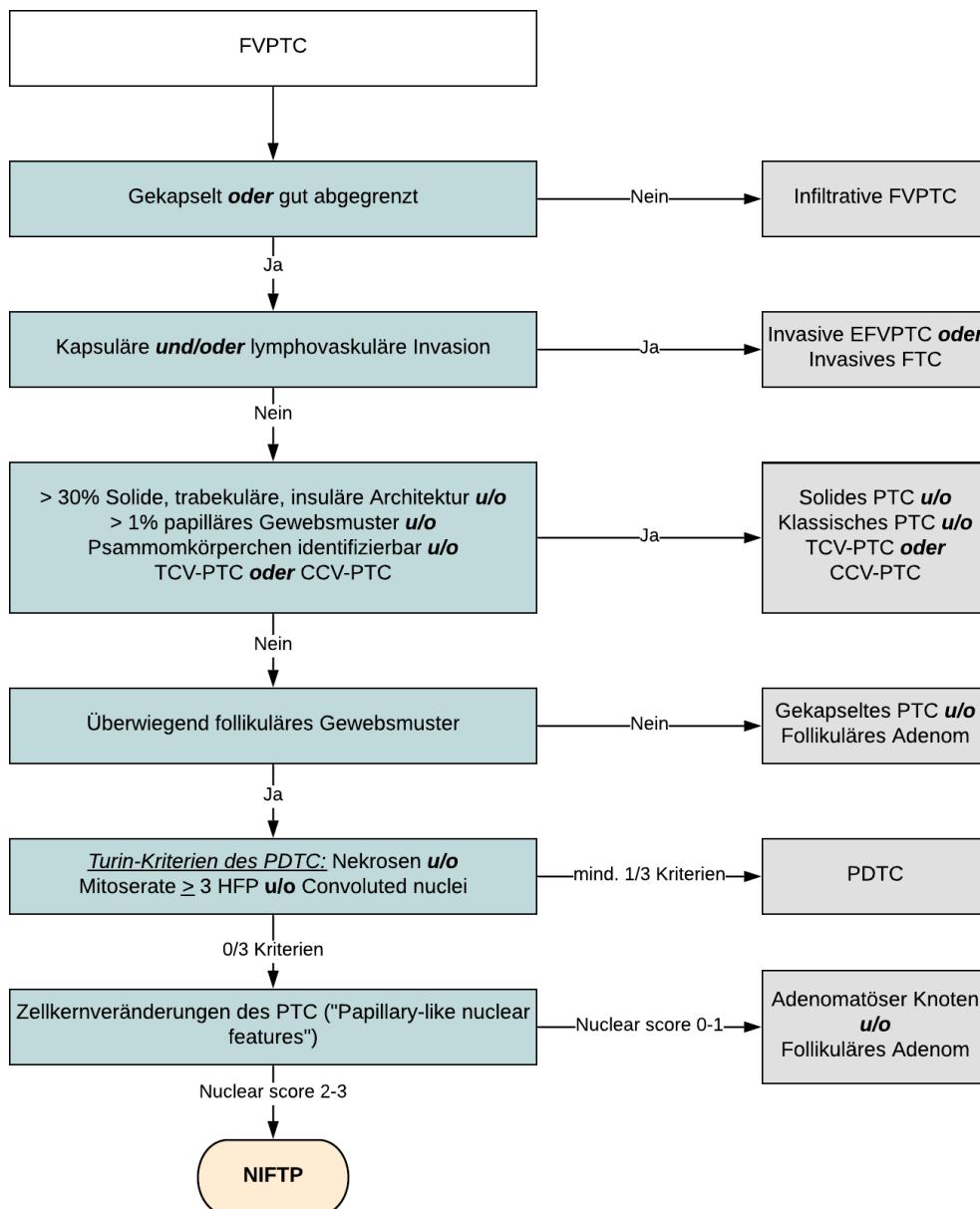


Abbildung 1.1: Diagnostischer Algorithmus der NIFTP, modifiziert nach Seethala et al. 2018 (90)

Die aktuelle WHO-Klassifikation endokriner Tumoren (91) führte zu einer modifizierten Einteilung thyreoidaler Borderline-Tumoren mit follikulären Gewebsmuster (siehe Tabelle 1.2). Enthalten sind follikuläre Tumoren unklarer Dignität (FT-UMP), gut differenzierte Tumoren unklarer Dignität (WDT-UMP) sowie die NIFTP, welche anhand ihrer Invasivität und Zellkernveränderung unterschieden werden.

1.3.4 Staging und Klassifikationssysteme

Im Rahmen des Staging wird das Ausmaß der Tumorausbreitung im Körper ermittelt. Das postoperative Staging erfolgt mit dem Ziel, prognostische Informationen zu liefern, Therapiestrategien abzuwägen sowie eine einheitliche Klassifikation zu gewährleisten (30). Mithilfe der Klassifikationssysteme soll eine Patienten-orientierte Therapie ermöglicht werden, um das Rezidivrisiko und die Mortalität zu minimieren und gleichzeitig sowohl Unter- als auch Übertherapie zu vermeiden (60).

Ein zentralen Bestandteil stellt die Klassifikation mittels Tumor-Node-Metastasis (TNM) System der UICC dar (92) (siehe Tabelle 1.3). Sie erfasst Patienten ab dem Zeitpunkt der initialen Therapie und beschreibt die anatomische Tumorausbreitung (93). Beschrieben werden das Ausmaß der intra- bzw. extrathyreoidalen Ausbreitung (T-Status), Befall regionaler Lymphknoten (N-Status) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status) (92). Es existieren fakultative Deskriptoren, welche histopathologische oder therapeutische Gegebenheiten betrachten (30) und prognostische Aussagekraft besitzen (94): Das histopathologische Grading beurteilt den Grad der Differenzierung (G1 bis G4). Ferner kann der Befall von Lymphgefäßen (L0 oder L1), Blutgefäßen (V0 bis V2) sowie von Perineuralscheiden (Pn0 oder Pn1) untersucht werden. Die Residualtumor-Klassifikation ergänzt das TNM-System durch Beurteilung des chirurgischen Therapieausmaßes (R0 bis R2) (92). Ferner geben c- und p-Symbol Auskunft darüber, ob das Staging durch klinische (bspw. körperliche Untersuchung, Ultraschall, intraoperative Inspektion) oder postinterventionelle pathologische Befunde ermittelt wurde (95). Studien empfehlen, das TNM System durch weitere prognostische Variablen wie Patientenalter und Histopathologie zu erweitern ("Quantitatives Tumor-Node-Metastasis-System", QTNM), um die prognostische Relevanz zu steigern (96).

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	Tumor mehr als 1, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor jeder Größe, mit extrathyreoidaler Ausbreitung in das subkutane Weichtalgewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus oder N. laryngeus recurrens
T4b	Tumor jeder Größe, mit extrathyreoidaler Ausbreitung und Durchbruch der Fascia praevertebralis oder Tumor umschließt die Arteria carotis oder mediastinale Gefäße
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
NO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI oder VII (prätracheal, paratracheal, prälaryngeal/Delphi-Lymphknoten oder im oberen Mediastinum)
N1b	Metastasen in Lymphknoten der Level I, II, III, IV oder V (Unilaterale, bilaterale oder kontralaterale laterale Hals-Lymphknoten oder retropharyngeale Lymphknoten)
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Grau	Neuerung von der 6. Auflage zur 7. Auflage

Tabelle 1.3: TNM-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (6. und 7. Auflage der UICC/TNM-Klassifikation 2004 und 2010) (97) (98)

Die UICC entwickelte eine Stadiengruppierung (siehe Tabelle 1.4), die sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz besitzt. Neben dem TNM Stadium wird das Patientenalter in maßgeblichem Ausmaß erfasst. Es existieren studienbasierte Überlebensraten in Abhängigkeit vom UICC Stadium (99) (100).

T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Stadium	10-Jahres-DSS
Patientenalter bei Diagnose < 45 Jahre				
Jedes T	Jedes N	M0	I	97-100%
Jedes T	Jedes N	M1	II	95-99%
Patientenalter bei Diagnose ≥ 45 Jahre				
T1a, T1b	N0	M0	I	97-100%
T2	N0	M0	II	97-100%
T3	N0	M0	III	88-95%
T1, T2, T3	N1a	M0	III	88-95%
T1, T2, T3	N1b	M0	IVA	50-75%
T4a	Jedes N	M0	IVA	50-75%
T4b	Jedes N	M0	IVB	50-75%
Jedes T	Jedes N	M1	IVC	50-75%

Tabelle 1.4: UICC Stadiengruppierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (nach 7. Auflage der UICC/TNM-Klassifikation 2010) (92), modifiziert nach Tuttle et al. 2017 (100)

2017 veröffentlichte die UICC die 8. Auflage der TNM-Klassifikation (siehe Anhang Tabelle 7.1) (92). Neben der Unterscheidung zwischen Stadium T3a und T3b ist vor allem die überarbeitete UICC-Stadieneinteilung hervorzuheben, in welcher die Altersgrenze auf 55 Jahre erhöht wurde und fortgeschrittene Tumorstadien tendenziell niedrigeren UICC-Stadien entsprechen (92). Somit werden weniger Patienten höheren UICC-Stadien zugeordnet, jedoch wurden die Überlebensraten fortgeschrittenen Fälle nach unten korrigiert (100). Ferner wurde die minimal-extrathyreoidale Ausbreitung (mETE) aus der T3-Kategorie entfernt (101).

Der MACIS Score (siehe Tabelle 1.5) wurde vom Mayo-Klinikverbundsystem als prognostischer Score zur Abschätzung der Überlebenszeit von Patienten mit PTC entwickelt (102). Der Score findet seinen Vorteil darin, keine festen Cut-Off-Werte vorzugeben, sondern verschiedene Größen als kontinuierliche Variablen einzubeziehen (100). Betrachtet werden die Faktoren Metastasierung ("M: Metastasis"), Alter bei Diagnose ("A: Age"), Resektionsausmaß ("C: Completeness"), Invasivität ("I: Invasion") sowie Größe des Primärtumors ("S: Size") (102). Es liegen ebenfalls Überlebensraten im Bezug zum individuellen Score vor.

Größe	Fragestellung		Punkte
Patientenalter	Beträgt das Patientenalter bei Erstdiagnose a) ≤ 39 Jahre b) ≥ 40 Jahre		3,1 oder 0,08 x Alter in Jahren
Tumorgröße	Wie groß ist der lokale Tumorherd?	+	0,3 x Tumorgröße in cm
Resektionsausmaß	Liegt ein inkomplettes Resektionsausmaß vor?	+	1
Invasivität	Ist der Tumor lokalinvadiv?	+	1
Fernmetastasen	Liegen Fernmetastasen vor?	+	3
<u>20-Jahres-tumorspezifische-Überlebensrate in Abhängigkeit vom MACIS Score</u>			
< 6: 99% 6 bis 6,99: 89% 7 bis 7,99: 56% ≥ 8: 24%			

Tabelle 1.5: MACIS Score des Mayo-Klinikverbundsystems (102)

Das TNM System und der MACIS Score wurden sowohl retrospektiv als auch prospektiv validiert (30) und auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht (103). Zwar wurden beide Systeme an Patienten mit PTC entwickelt, jedoch ließ sich die Gültigkeit für folliculäre Karzinome belegen (104). Die TNM Klassifikation und der MACIS Score besitzen einen hohen Vorhersagewert der Überlebenszeit (105) (106) (60), finden jedoch Grenzen in der Risikostratifikation für Rezidive oder Tumorpersistenz (107).

Infolgedessen entwickelten mehrere Fachgesellschaften Systeme zur Risikostratifikation. Die klinisch gebräuchlichsten Systeme stammen von der ATA (siehe Anhang: Tabelle 7.2), DGN (siehe Tabelle 1.6) sowie ETA (siehe Tabelle 1.7). Die DGN unterscheidet zwischen einer High-Risk-Gruppe (pT3, pT4, jedes N1, jedes M1) und Low-Risk-Gruppe (pT1b, pT2, cN0, pN0, M0) (52). Die ATA veröffentlicht ein validiertes (107), dreistufiges Risikosystem, welches in der amerikanischen Leitlinie (30) die Therapie und Nachsorge vorgibt (60) (siehe 1.5.2.2 Indikation und Kontraindikation und 1.6 Nachsorge). Die Very-Low-Risk Gruppe der ETA Klassifikation schließt Patienten mit sehr günstigem Risikoprofil (bspw. papilläres Mikrokarzinom) ein (93). Während die Systeme der DGN und ETA ausschließlich auf der TNM-Klassifikation basieren, erfasst die Risikoklassifikation der ATA zahlreiche weitere Risikofaktoren, welche prognostische Relevanz aufweisen (siehe 1.7 Prognose) (108). Eine differenzierte prognostische Abschätzung sollte außerdem das Therapieansprechen im Sinne einer dynamischen Risikobewertung berücksichtigen (60) (siehe 1.5.2.8 Therapieansprechen).

Low-Risk	pT1b oder pT2, cN0, pN0, M0
High-Risk	Jedes pT3, jedes pT4, jedes N1, jedes M1

Tabelle 1.6: DGN Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (52)

Very-Low-Risk	Unifokal T1aN0M0
Low-Risk	T1b oder T2N0M0 Multifokal T1N0M0
High-Risk	Jedes T3, Jedes T4, Jedes N1, jedes M1

Tabelle 1.7: ETA Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (93)

1.4 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms

Im Zuge der diagnostischen Evaluation eines suspekten Schilddrüsenknotens (siehe Abbildung 1.2) sollte das differentialdiagnostische Spektrum zwischen benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen abgedeckt werden (93). Da es sich bei den meisten Schilddrüsenknoten um benigne Prozesse handelt (siehe 1.1 Epidemiologie), ergibt sich die Herausforderung darin, seltene maligne Läsionen sicher zu identifizieren und die Rate diagnostischer Operationen zu minimieren.

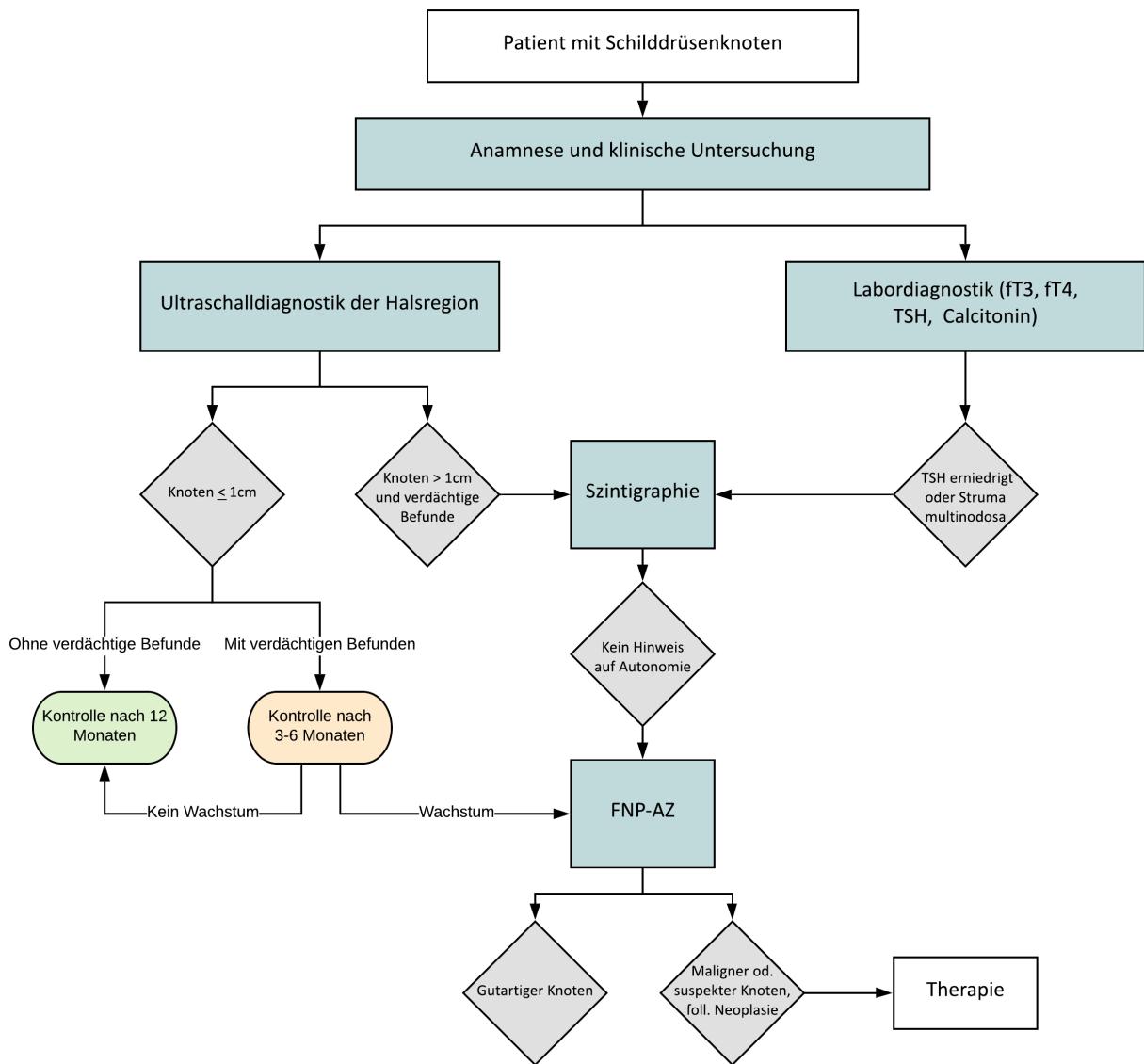


Abbildung 1.2: Diagnostischer Algorithmus der Evaluation von Schilddrüsenknoten, modifiziert nach Pacini et al. 2006 (93) und Feldkamp et al. 2016 (109)

Anamnese, Klinik und klinische Chemie

Als anamnestische "Red flags" gelten ein schneller Wachstumsprozess des Knotens, Symptome einer lokalen Ausbreitung (Dysphagie, Heiserkeit, Halsschmerzen) sowie eine therapeutische Strahlenexposition in der Kindheit (siehe 1.2 Ätiologie) (110). Jedoch präsentiert sich das Schilddrüsenkarzinom meistens klinisch stumm, selten zeigen sich malignomverdächtige Indikatoren (30). Die körperliche Untersuchung sollte eine Palpation der Schilddrüse und der Halslymphknoten enthalten. Verdächtige Befunde sind eingeschränkte Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse, Schilddrüsenknoten von derber Konsistenz sowie eine zervikale

Lymphadenopathie (50) (93). Im Patientengespräch ermöglicht die Familienanamnese Hinweise auf hereditäre Syndrome bzw. familiäre Formen des Schilddrüsenkarzinoms (93) (siehe 1.2 Ätiologie). Die meisten Patienten mit Schilddrüsenknoten befinden sich in euthyreoter Stoffwechsellsage. Bei biochemischem Nachweis einer Hyperthyreose gilt die Autonomie als wichtige Differenzialdiagnose (111). Zum Ausschluss eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sollte die Bestimmung des Serum Calcitonins erfolgen (93). Die Messung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) besitzt in der Primärdiagnostik keinen Stellenwert, da eine Erhöhung aufgrund anderer benigner Schilddrüsenpathologien falsch positiv sein kann (112). Die Tg-Konzentration erlaubt prätherapeutisch keine kausalen Rückschlüsse, sondern korreliert ausschließlich mit der Knotengröße (113).

Ultraschalldiagnostik

Die Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse wird mithilfe einer Hochfrequenz-Sonde (≥ 10 MHz) durchgeführt (30). Schilddrüsenknoten präsentieren sich als diskrete Läsionen, welche sich von der Umgebung abheben. Während früher jeder Knoten ≥ 1 cm abgeklärt wurde (30), gilt die Knotengröße als umstrittenes Malignitätsmerkmal (114). Jedoch erhöht eine Höher-als-Breit-Form („stehendes Ei“) den Karzinomverdacht (115) (116). Die Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten kann mittels verschiedener sonomorphologischer Kriterien vorgenommen werden (117), welche jeweils unterschiedliche Aussagekraft besitzen (siehe Tabelle 1.8). Malignomverdächtige Befunde imponieren als hypoechogene, irregulär begrenzte Knoten mit Mikrokalkifikationen, intranodulärer Hypervaskularisation und Fehlen eines peripheren Halos (93) (117). Liegen mehrere Malignitätskriterien vor, steigt die Wahrscheinlichkeit eines malignen Knotens (117), jedoch ist der sonographische Vorhersagewert insgesamt begrenzt (109).

Merkmale	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Mikrokalk	5-60%	93-100%
Zystischer Aspekt	10-34%	91-100%
Periphere Vaskularisation	40-86%	57-93%
Echoarmut	30-87%	43-95%

Tabelle 1.8: Sensitivität und Spezifität sonographischer Malignitätsmerkmale entsprechend aktueller Therapieempfehlung der ATA (30), modifiziert von Feldkamp et al. 2016 (109)

Die Kwak-TIRADS-Kriterien („Thyroid imaging, reporting and data system“) (siehe Tabelle 1.9) ermöglichen eine standardisierte Bestimmung des Malignitätsrisikos anhand fünf sonographischer Malignitätsmerkmale mit eingeschränkter diagnostischer Performance (118) (119): Solidität,

Hypoechozentität, Mikrolobulierung oder irreguläre Begrenzung, Mikrokalzifikationen, Höher-als-Breit-Form (120).

Kategorie	Sonographischer Befund	Malignitätsrisiko
1	Negativ, kein Knoten	< 0,1%
2	Benigner Knoten	< 0,1%
3	Wahrscheinlich benigne: keine suspekten Merkmale	1,7%
4a	Geringer Verdacht auf Malignität: 1 verdächtiges Merkmal	3,3%
4b	Intermediärer Verdacht auf Malignität: 2 verdächtige Merkmale	9,2%
4c	Mittelgradiger Verdacht auf Malignität: 3 oder 4 verdächtige Merkmale	44,2-72,4%
5	Hoher Verdacht auf Malignität: 5 verdächtige Merkmale	87,5%

Tabelle 1.9: TI-RADS Klassifikation zur sonographischen Bestimmung des Malignitätsrisikos von Schilddrüsenknoten, modifiziert nach Kwak et al. 2011 (120) und Bartsch et al. 2018 (121)

Die sonographische Evaluation der Lymphknotenkompartimente ist ebenfalls Bestandteil der Untersuchung. Annähernd die Hälfte aller papillären Schilddrüsenkarzinome weist präoperativ lymphogene Metastasen in Form einer lokalen Lymphadenopathie auf (93). Maligne Lymphknoten zeichnen sich durch Verlust ihrer ovalären Form aus (122). Ihr Durchblutungsmuster lässt sich mittels farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) darstellen. Eine intranoduläre Hyperperfusion gilt als malignitätsverdächtig, wohingegen verstärkte Randdurchblutung (123,124) sowie erkennbare Lymphknotenhilus-Durchblutung Befunde benigner Lymphknoten sind (109,125).

Nuklearmedizinische Diagnostik

Im Rahmen der Schilddrüsenszintigraphie werden radioaktiv markierte Stoffe intravenös appliziert oder oral verabreicht (126). Häufig verwendete Radionuklide sind [¹²³I]Natriumiodid (126) und [^{99m}Tc]Pertechnetat (127), welche mittels Natrium-Iod-Symporter (NIS) in die Follikelepithelzellen aufgenommen werden (126). Die Stoffwechselaktivität eines Schilddrüsenknotens wird mittels emittierter Gamma-Strahlung gemessen und in Bezug zum zur applizierten Menge gesetzt (126). Somit kann anhand des Radioiod- oder Technetium-Uptakes (RIU oder TcU) bestimmt werden, ob es sich um einen „heißen“ (hyperfunktionellen), „indifferenten“ (isofunktionellen) oder „kalten“ (hypofunktionellen) Knoten handelt (128). Die Detektion „kalter“ Knoten (129) in der Suppressionsszintigraphie erhöht den Malignitätsverdacht (93), da in malignen Follikelepithelzellen die Expression des NIS durch eine verminderte NIS-mRNA-Synthese reduziert ist (130).

Die Schilddrüsenszintigraphie wird zur funktionellen Abklärung bei niedrigem Thyreotropin (TSH) oder Struma multinodosa angewandt und ermöglicht durch die Diagnose einer Autonomie den Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinoms (93) (131). In Deutschland sind multinodöse

Schilddrüsenprozesse häufig, weshalb sich bei Knoten > 1 cm der Ausschluss einer funktionellen Autonomie empfiehlt, welche eine Kontraindikation zur Feinnadelpunktion darstellt und durch niedriges TSH auffallen kann (109) (132) (93). Die relevante Anzahl autonomer Knoten ohne TSH-Senkung spricht für den ergänzenden Einsatz der Szintigraphie vor einer Feinnadelpunktion (133).

Zyto- und Histopathologie

Die Angaben zur Indikationsstellung der Feinnadelpunktion variieren in der Literatur. Einheitlicher Konsens besteht in der Empfehlung, bei jedem szintigraphisch „kalten“ Schilddrüsenknoten mit einer Größe ≥ 1 cm und sonographischen Malignitätskriterien eine Feinnadelpunktion (FNP) mit Aspirationszytologie (FNP-AZ) durchzuführen (30) (93). Die ATA, BTA und AACE geben weitere Indikationen zur Punktions von Schilddrüsenknoten an (63) (108) (134) (30) (109):

- ▶ Klinische Zeichen einer Struma maligna
- ▶ Knotengröße $> 1\text{cm}$ sowie mindestens zwei sonographische Malignitätsmerkmale
- ▶ Extrakapsuläres Knotenwachstum
- ▶ Suspekte zervikale Lymphknoten unklarer Ursache
- ▶ Zustand nach Bestrahlung im Halsbereich
- ▶ Mehr als zwei Verwandte ersten Grades mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom
- ▶ Fokaler Uptake in der FDG-PET

Die ultraschallgestützte FNP besitzt eine hohe Treffsicherheit (135) (136) und reduziert die Rate an unzureichenden Ergebnissen (137). Selten treten Komplikationen wie Blutungen oder Nervenläsionen auf, jedoch ist die FNP bei ausgeprägter hämorrhagischer Diathese kontraindiziert (15). Eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100mg ASS stellt kein erhöhtes Blutungsrisiko dar (138), es sollten P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, Cumarine sowie direkte orale Antikoagulantien (DOAK) entsprechend der Herstellerangaben abgesetzt werden (109). Das Auftreten von Stichkanalmetastasen (engl. „seeding“) ist eine Rarität (139) und beeinflusst die Prognose nicht (140), da gestreute Tumorzellen mittels Radioiodablation erfasst werden können (109). Aufgrund eingeschränkter Treffsicherheit von Knoten < 1 cm wird eine FNP nur beim Nachweis malignitätsverdächtiger Ultraschallbefunde oder positiver Familienanamnese durchgeführt (93). Der zytopathologische Befund kann bspw. mithilfe des Bethesda-Systems ausgewertet werden, um das Risiko für eine maligne Entartungen zu bestimmen (siehe Tabelle 1.10) (141) (142). Die ETA empfiehlt die Zuordnung in fünf Kategorien (siehe Tabelle 1.11), aus denen sich entsprechende Handlungsempfehlungen ableiten (109).

Zytologische Kategorie		Malignitätsrisiko	Empfehlung
I	Kein diagnostisches od. ungenügendes Material ► Ausschließlich Zysteninhalt ► Azelluläre Präparate ► Blutüberlagerung, Gerinnungsartefakte	1-4%	Ultraschallgestützte Wiederholung der FNA
II	Benigne ► Vereinbar mit benignen folliculären Knoten ► Vereinbar mit lymphozytärer Thyreoiditis ► Vereinbar mit granulomatöser Thyreoiditis	0-3%	Klinisches Follow-Up
III	Atypie unklarer Signifikanz (AUS) oder folliculäre Läsion unklarer Signifikanz (FLUS)	5-15%	Wiederholung der FNA
IV	(Verdacht auf) Follikuläre Neoplasie	15-30%	Diagnostische Operation
V	Verdacht auf Malignität ► PTC, MTC, Metastasen, Lymphom	60-75%	Diagnostische oder onkologische Operation
VI	Maligne ► PTC, MTC, PDT, ATC, Metastasen, Plattenepithelkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom	97-99%	Onkologische Operation

Tabelle 1.10: Bethesda-System der Schilddrüsenzytologie: Diagnosekriterien, Malignitätsrisiko und empfohlenes klinisches Vorgehen, modifiziert nach Cibas et al. 2009 (142) und Koperek et al. 2015 (143)

Zytologische Kategorie		Empfehlung
I	Unzureichendes Untersuchungsmaterial	FNP zeitnah oder 3 Monate nach Eingriff wiederholen
II	Kein Nachweis von Tumorzellen	Klinische und sonographische Kontrollen zum Ausschluss eines Größenprogresses sowie Repunktion bei Knotenwachstum
III	Follikuläre Neoplasie unklare Dignität	Diagnostische Operation
IV	Verdacht auf Vorliegen von Tumorzellen	Diagnostische Operation
V	Nachweis von Tumorzellen eines DTC	Onkologische Operation

Tabelle 1.11: Zytologische Klassifikation der ETA für die Auswertung der FNP der Schilddrüse (134), modifiziert von Feldkamp et al. 2016 (109)

Das Resultat der zytologischen Untersuchung gibt Informationen darüber, ob es sich um einen kontrollbedürftigen benignen Schilddrüsenknoten handelt, die onkologische Operation eines malignen Knoten indiziert ist oder sich eine diagnostische Chirurgie eines suspekten Knotens anschließt (60). Die zytopathologische Unterscheidung zwischen folliculären Adenom, minimal-invasiven folliculären Karzinom oder folliculärer Variante des papillären Karzinoms gestaltet sich weiterhin als schwierig. Deshalb erfolgt die eindeutige Abklärung einer folliculären Neoplasie erst mittels histopathologischer Untersuchung im Zuge der diagnostischen Operation (50) (144) (145) (siehe 1.5.1 Chirurgie).

1.5 Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

1.5.1 Chirurgie

Die chirurgische Therapie stellt eine entscheidende Säule der multimodalen Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms dar (146) (147). Dabei kann die Operation mit primär onkologischer Zielsetzung oder als diagnostische Operation einer Struma nodosa erfolgen (148). Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten schließt das Vorliegen von Fernmetastasen einen chirurgischen Eingriff nicht aus, da diese auf eine Radioiodablation ansprechen können (siehe 1.5.2 Radioiodablation) (149). Angesichts hoher Inzidenz papillärer Karzinome spielt die Lymphknotenchirurgie eine große Rolle. Im Sinne einer einheitlichen Einteilung empfiehlt die „Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie“ (DGAV) die Kompartiment-Klassifikation zur anatomischen Zuordnung regionaler Lymphknoten (150). Unterschieden wird zwischen einem zervikozentralen (K1a und K1b), zervikolateralen (K2 und K3) und mediastinalen Kompartiment (K4a und K4b) mit jeweiliger Unterteilung in rechts und links (150). Die wichtigsten Lymphknotenstationen des Schilddrüsenkarzinoms befinden sich prälaryngeal („Delphi-Lymphknoten“), prätracheal sowie paratracheal (151). Eine ausgedehnte Dissektion erfasst zusätzliche Lymphknotenlager, welche retropharyngeal, retrooesophageal, paralaryngopharyngeal oder mediastinal liegen können (151). Das Operationsgebiet befindet sich in direkter Nähe zu verschiedenen organischen Strukturen wie dem Larynx, Hypopharynx, Trachea, Oesophagus und den Nebenschilddrüsen. Der Nervus laryngeus superior, Nervus laryngeus recurrens (Nervus laryngeus inferior bezeichnet den kehlkopfnahen Endabschnitt), die Arteriae thyroidea superior et inferior sowie das venösen Abflusssgebiet der Schilddrüse verlaufen ebenfalls im zentralen Kompartiment und sind im Zuge ausgedehnter Resektionsverfahren gefährdet (151).

Operatives Vorgehen

Konnte die Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gesichert werden, ist die Indikation zur (Komplettierungs-)Operation gegeben. Die totale Thyreoidektomie (TE) ist der Goldstandard in der chirurgischen Therapie der Struma maligna (50). Diese besitzt im Vergleich zur Lobektomie einen relevanten Überlebensvorteil sowie niedrigere Rezidivraten (93) (152). Der operative Zugang erfolgt über den Kocher'schen-Kragenschnitt 2 cm oberhalb des Jugulums in einer Hautbeugefalte (153). Bei nodal positivem PTC und nodal positivem WI-FTC ist eine therapeutische, zentrale Kompartimentresektion (Neck dissection) indiziert (50). Die funktionelle „Neck dissection“ umfasst die Entfernung und histologische Untersuchung der prälaryngealen, prätrachealen sowie paratrachealen Lymphknoten unter Erhalt des Musculus sternocleidomastoideus, der V. jugularis

interna und des N. accessorius (151) und resultiert in einer signifikant besseren Überlebens- und Rezidivrate (154). Eine prophylaktische Lymphknotenexzision wird ausschließlich bei operativer Expertise empfohlen (50), da der prognostische Vorteil umstritten ist (155) (156). Die Nervi recurrentes werden routinemäßig dargestellt (157) und durch atraumatische Operationstechniken geschont. Eine intraoperative Stimulation des Nervus laryngeus recurrens mittels Neuromonitoring vereinfacht dessen Identifikation und die Kontrolle neuronaler Funktion (30). Im Falle einer Devaskularisation der Nebenschilddrüsen erfolgt im Verlauf der Operation eine Autotransplantation (151). Niedrigrisiko-Karzinome wie das nicht-metastasierte papilläre Mikrokarzinom und das minimal-invasive folliculäre Karzinom (MI-FTC) ohne Angioinvasion erfordern keine primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie (50). Endoskopische Verfahren (MIVAT-, ABBA-, EndoCATS-Methode) leiten sich aus dem Fortschritt minimal-invasiver videoassistierter Schlüssellochchirurgie und der Epidemiologie von Schilddrüsenknoten ab (149) (158) (159).

Komplikationen

Relevante Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie sind eine transiente (4,3%) oder permanente (1,3%) Recurrensparese. Die transiente Lähmung der Stimmenbänder sistiert meist im Verlauf von sechs Monaten (93). Eine permanente einseitige Paralyse des Nervus laryngeus recurrens kann die Lebensqualität einschränken und in seltenen Fällen Komplikationen wie eine Aspirationspneumonie bedingen (93). Die Schilddrüsenchirurgie gilt als häufigster Grund einer beidseitigen Recurrensparese (160). Bei Läsion der Nebenschilddrüsen besteht die Möglichkeit einer reversiblen parathyreopriven Tetanie (38%) oder eines chronischen substitutionspflichtigen primären Hypoparathyreoidismus (10%) (161).

Diagnostische Schilddrüsenoperation

Im Struma-Endemie-Gebiet Deutschland (22) spielt der intra- bzw. postoperative Befund eines Schilddrüsenkarzinoms eine große Rolle (1(16). Ein Viertel aller Schilddrüsenoperationen wird als diagnostische Operation aufgrund eines suspekten Schilddrüsenknotens durchgeführt (148), die Malignitätsraten nach Hemithyreoidektomie liegt bei 1:15 Fällen (162). Die im internationalen Vergleich hohe Zahl an Strumaresektionen (148) (11) (163) und niedrige Malignitätsrate (162) (164) vermittelt den Eindruck einer niedrigen Indikations-Schwelle, unzureichender präoperativer Diagnostik und fehlender Leitlinien-Compliance (109) (165) (166) (148) (167). Ferner führt die verzögerte Therapie einer intrathyreoidalen Läsion zu keinem prognostischen Nachteil, weshalb die Verlaufsbeobachtung unklarer Befunde möglich ist (168).

Die Diagnosestellung kann mittels intraoperativem Schnellschnitt oder postoperativen Paraffinschnitt erfolgen. Ein interoperatoriver Schnellschnitt ermöglicht lediglich die Identifikation eines papillären oder grob-invasiven folliculären Karzinoms (144). Bei postoperatoriver Diagnose ist eine Komplettierungsoperation indiziert, sofern die primäre Operation nicht einem angemessenen onkologischen Resektionsausmaß entsprochen hat. Ein Zeitpunkt von drei bis vier Tagen (169) oder drei Monaten nach Ersteingriff erlaubt gute operative Ergebnisse und ist mit keinem erhöhten onkologischen Risiko verbunden (50).

1.5.2 Radioiodablation

1.5.2.1 Wirkungsweise, Zielsetzung und Benefit

Nach der Entdeckung des Isotopes Iod-131 im Jahr 1938 durch Glenn Seaborg und John Livingood wandte Saul Hertz drei Jahre später erstmalig Radioiod an einem Patienten an (170). Die Radioiodablation (engl. „Radioiodine remnant ablation“) stellt die zweite Säule der interdisziplinären Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms dar (171).

Wirkungsweise

Sowohl Schilddrüsenkarzinomzellen als auch metastasierte Zellpopulationen haben durch Expression des Natrium-Iodid-Symporters die Fähigkeit zur Jodaufnahme weiterhin erhalten. Durch Aufnahme radioaktiven Iods in die Thyreozyten kommt es zur strahleninduzierten Destruktion der Schilddrüsenzellen. Bei dem Isotop Iod-131 handelt es sich sowohl um einen β -Strahler als auch γ -Strahler (172), welcher eine Halbwertszeit von acht Tagen besitzt (15). Die β -Strahlung ist hochenergetisch und besitzt geringes Durchdringungsvermögen. Die therapeutische Reichweite der β -Strahlung beträgt 2,4 mm, sodass auch benachbarte Schilddrüsenzellen ohne Natrium-Iod-Symporter zerstört werden können (173). Dieser Crossfire-Effekt sorgt für den wirksamen und lokalen therapeutischen Effekt. Im Gegensatz dazu zeigt die γ -Strahlung ausgeprägtes Durchdringungsvermögen, weshalb diese Strahlungsart diagnostische Anwendung findet. Das nicht gespeicherte Jod wird zum Großteil renal als auch intestinal eliminiert (172).

Zielsetzung

Die Radioiodablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besitzt zahlreiche Zielsetzungen (30) und erfolgt in erster Linie als postoperative Modalität mit onkologisch-kurativem Therapieansatz (52) (37). Sie hat einen ablativen als auch adjuvanten Therapiecharakter, wobei insbesondere der lokalablative Charakter hervortritt (174). Durch die vollständige Elimination von

Schilddrüsenrestgewebe (175) (30) (52), welches infolge schonender chirurgischen Verfahren verbleibt, sowie durch Destruktion von mikroskopischen Residuen (176) (177) soll eine komplette Remission erzielt werden. Diese bildet die Grundlage einer sensitiven Nachsorge zur frühzeitigen und eindeutigen Detektion von Rezidiven in kurativen Stadien (siehe 1.6 Nachsorge) (93) (147) (52). Ferner lassen sich häufig erst nach Radioiodablation bisher unbekannte lokale und distante Tumorherde nachweisen (52), welche einer weiteren Therapie bedürfen. Insgesamt gilt es, einen prognostischen Benefit der behandelten Patienten zu erreichen, indem die krankheitsfreie und gesamte Überlebenszeit unter Erhalt der Lebensqualität verlängert wird (30).

Benefit

Der Einsatz der Radioiodablation wird bezüglich des Therapienutzens nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Evidenzgrundlage ist begrenzt (178) (60), denn prospektive randomisierte klinische Studien fehlen und ein Großteil der Daten ist retrospektiver Natur (38). Daraus resultieren uneinheitliche Therapieempfehlungen der ATA, BTA, ETA und DGN (siehe 1.5.2.2 Indikation und Kontraindikation) (179) (52) (30) (60). Ferner besteht die Gefahr vor Unter- oder Übertherapie unter klinikinternen Standards. Es existieren Studien, welche die Abhängigkeit der angewandten Aktivität vom Behandlungsort nachweisen (180).

Entscheidenden Stellenwert nehmen Patienten mit niedrigem Risikoprofil ein, da diese ursächlich für den Inzidenzanstieg des DTC sind und den Großteil des deutschen Patientenkollektivs ausmachen (siehe 1.1 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms). Während einige Studien den Nachweis des therapeutischen Benefits für Low-Risk-Patienten verfehlten (181) (182), widersprechen umfangreiche Publikationen der zurückhaltenden Therapieempfehlung der ATA: Anhand von Daten der amerikanischen National Cancer Database ließ sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von Low-Risk-Patienten durch die Radioiodablation nachweisen, indem das Mortalitätsrisiko nach adjuvanter Therapie auf 0,7 sank (183). Eine Datenerhebung aus der amerikanischen SEER-Database zeigte, dass der Verzicht auf eine Radioiodablation bei Low-Risk-Patienten das Mortalitätsrisiko um den Faktor 1,3 (Hazard ratio) erhöht (184). Ferner ergab sich eine signifikante Reduktion der 10-Jahres-Raten für Lokalrezidive und Fernmetastasen (182). Patienten mit negativem Lymphknotenstatus profitieren durch eine Erhöhung der nodalen rezidivfreien 10-Jahres-Überlebenrate um 12,47 Prozentpunkte (185). Aufgrund abnehmender Fallzahl prophylaktischer Lymphknotendissektionen steigt die Rate unerkannter Lymphknotenmikrometastasen, deren Vorliegen eine Radioiodablation indiziert, da das Überleben von Intermediate-Risk-Patienten (in diesem Fall fälschlicherweise als Low-Risk-Patienten

klassifiziert) durch die Radioiodablation verlängert wird (186) (187). Ferner limitiert der Verzicht auf die Radioiodablation die Verwendung des Tumormarkes Thyreoglobulin in der Nachsorge (186).

Es sind verschiedene prospektive Studien initiiert worden, die den generellen Einsatz der Radioiodablation prüfen. Dazu gehören die ESTIMABL-2-Studie (NCT01837745), IoN-Studie (NCT01398085) sowie die CLERAD-PROBE Studie (NCT01704586). Eine umfassende Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass für den Nachweis eines Therapiebenefits Follow-Up-Zeiträume über 10 Jahre notwendig sind (182), weshalb der kurze Follow-Up-Zeitraum der Studien (maximal 5 Jahre) problematisch ist. Ferner bleibt es fragwürdig, ob der Vergleich von 1,1 GBq gegen 0 GBq anwendbar ist, da dieser die Nicht-Überlegenheit höherer Therapieaktivitäten voraussetzt. Somit kann bei fehlendem Unterschied zwischen 1,1 GBq und 0 GBq nicht gleichzeitig eine nicht untersuchte Äquivalenz zwischen 2 GBq bzw. 3,7 GBq und 0 GBq angenommen werden.

1.5.2.2 Indikation und Kontraindikation

Die DGN benennt in ihrer aktuellen S1-Leitlinie (52) folgende Indikationen der Radioiodablation: Eine absolute Indikation liegt beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ab einer Primärgröße von über zehn Millimetern nach chirurgischer Therapie vor (52). Eine relative Indikation ergibt sich beim papillären Mikrokarzinom (PTMC) sowie minimal invasiven, folliculären Schilddrüsenkarzinom jeder Größe (MI-FTC) ohne Angioinvasion. Existieren individuelle Risikofaktoren (bspw. Multifokalität, Organkapselinfiltration, invasives Tumorwachstum (64), Tumogröße > 6 mm, histologische und molekulargenetische Varianten), kann die Entscheidung zugunsten der RIA fallen (52). Ferner kann die Radioiodtherapie zur kurativen sowie palliativen Therapie von (biochemischen) Rezidiven, Lymphknoten- sowie Fernmetastasen erfolgen (52) (siehe 1.6 Nachsorge).

Die ATA (30) und ETA (93) orientieren sich an der Risikostratifikation (siehe 1.3.4 Staging und Klassifikation) und begrenzen die Indikationsstellung auf eine ausgewählte Patientengruppe: Absolute Therapieindikation ist ab einer Tumogröße ≥ 4 cm, grober extrathyreoidaler Infiltration oder nachgewiesenen Fernmetastasen gegeben. Liegen individuelle Risikofaktoren vor, kann auch bei gering extensiver Tumorausbreitung eine Radioiodablation erwogen werden. Bei Patienten mit sehr günstigem Risikoprofil (bspw. PTMC) wird auf die Radioiodablation verzichtet und eine engmaschige Beobachtung im Sinne einer "Active surveillance" verfolgt (30), jedoch erhalten trotz dessen rund 38% der amerikanischen Niedrigrisikopatienten eine Radioiodablation (188). Die ATA schlägt eine Thyreoglobulin-basierte Indikationsstellung bei Low-Risk-Patienten mit ansteigenden

Tg-Spiegeln vor („Delayed treatment“) (30), woraus sich jedoch eine potentielle psychische Belastung der Patienten ergibt (186).

Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Radioiodablation aufgrund der Plazentagängigkeit und des Übertritts in die Muttermilch absolut kontraindiziert. Eine relative Kontraindikation liegt bei einer Myelonsuppression, eingeschränkter Lungenfunktion und erwarteter pulmonaler Belastung, ausgeprägte Xerostomie sowie zentralnervösen Metastasen mit erhöhter Kompressionsgefahr vor (52). Der Verzicht auf eine umfassende chirurgische Therapie limitiert den Einsatz der Radioiodablation (52), weshalb lobektomierte Patienten mit der postoperativen Diagnose eines Tumors mit niedrigem Malignitätspotential eine nur selten RIA erhalten (50).

1.5.2.3 Prätherapeutische Maßnahmen

Der thyreoidale Uptake kann mittels TSH-Stimulation unterstützt werden (171). Die Effektivität der Radioiodablation wird vom TSH-Spiegel beeinflusst, anzustreben ist ein TSH-Spiegel über 30 mU/L (52). Bisher existieren jedoch nur kontroverse Daten zur Abhängigkeit des Outcomes vom prätherapeutischen TSH-Spiegel (189). Die TSH-Elevation kann endogen durch Schilddrüsenhormonkarenz oder exogen durch Injektion von rekombinantem humanen Thyreotropin (rhTSH) herbeigeführt werden (52).

Endogene TSH-Stimulation

Ein Schilddrüsenhormonkarenz sollte mindestens fünf Wochen vor RIA beginnen (30). Zur Überbrückung kann bis zum Beginn der letzten beiden Wochen Trijodthyronin (LT_3) substituiert werden (30). Es sollte eine prätherapeutische Messung des Serum-TSH-Spiegels durchgeführt werden, um das Ausmaß der TSH-Anhebung zu bestimmen (30).

Exogene TSH-Stimulation

Rekombinantes humanes TSH ist von der „European Medicines Agency“ (EMA) für die Restgewebsablation des nicht-fernmetastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom zugelassen (190). Dabei werden zwei intramuskuläre Injektionen mit je 0,9 mg (191) im Abstand von 24 Stunden durchgeführt und der Thyreoglobulin Spiegel bestimmt. Die zweite Dosis erfolgt etwa 24 Stunden vor Aktivitätsgabe (190). Rekombinantes humanes Thyrotropin wird außerdem bei Patienten verwendet, welche eine unzureichende endogene TSH-Stimulation erreichen (192). Patienten mit Komorbiditäten, welche infolge einer Hypothyreose akut exazerbieren könnten,

profitieren ebenfalls von einer rhTSH-Stimulation (30) (192). Relevante Komorbiditäten stellen psychiatrische Erkrankungen, respiratorische Einschränkungen, zentralnervöse Pathologien, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (192), bilaterale Recurrensparese (Gefahr eines Glottisödems), Diabetes mellitus sowie eine chronische Niereninsuffizienz (52) dar. Wird aus organisatorischen Gründen eine postoperative Hormonmedikation begonnen, werden für eine adäquate TSH-Stimulation meist längere Zeiträume der Hormonkarenz benötigt, weshalb in solchen Fällen die exogene TSH-Stimulation als Mittel der Wahl gilt (52).

Vergleich der Stimulationsverfahren

Eine Metaanalyse sowie zwei umfassende Multicenterstudien zeigten, dass das initiale Therapieansprechen nicht durch die Wahl eines Stimulationsverfahrens beeinflusst wird (193) (17) (194). Darauf basierend hebt die DGN die Gleichwertigkeit des Outcomes beider Stimulationsverfahren hervor (52). Einen relevanten Vorteil der rhTSH-Stimulation stellt die erhaltene Lebensqualität durch Umgehen einer passageren Hypothyreose dar (52) (195) (193) (194).

Weitere Maßnahmen im Zuge der Radioiodablation

Trotz kontroverser Datenlage (197) empfiehlt die DGN eine zweiwöchige jodarme Ernährung vor Therapiebeginn. Ferner ist auf einen zeitlicher Abstand von drei Monaten nach Kontrastmittelgabe oder nach Absetzen von Amiodaron zu achten. Gegebenenfalls kann mittels Messung der Jodurie die Jodkonzentration im Körper bestimmt werden (52). Ziel der Jodkarenz ist ein verbesserter Therapieeffekt, da eine Jodsättigung über physiologische Regelkreise ein verminderten thyreoidalen Uptake bewirken kann (197). Der „Stunning-Effekt“ beschreibt die Reduktion der Jodspeicherfähigkeit der Schilddrüse infolge vergangener Jodexposition. Dabei kann das Outcome der Radioiodablation signifikant abnehmen (198). Es besteht die Möglichkeit einer prätherapeutischen Bestimmung des zervikalen Uptakes mit niedrigen Aktivitäten (52). Aufgrund nachgewiesener Schwangerschaftskomplikationen (199) sollte eine effektive Kontrazeption über sechs bis zwölf Monate nach der Therapie durchgeführt werden (52). Diesbezüglich wurden erhöhte Fehlgeburtsraten nach Radioiodablation beschrieben (199). Ferner empfiehlt sich bei eingeschränkter renaler Funktion die rhTSH-Stimulation, um eine weitere Reduktion der Nierenfunktion unter prolongierter Hypothyreose zu vermeiden, weshalb vor Radioiodablation die Nierenfunktionsparameter bestimmt werden sollten. Da die Pharmakokinetik zahlreicher Arzneimittel von der Schilddrüsenfunktion beeinflusst wird (bspw. Antikoagulantien, Lithium), sollte eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben werden (52).

1.5.2.4 Durchführung

Die Radioiodablation wird nach deutscher Strahlenschutzverordnung unter stationärer Aufnahme durchgeführt (209). Dabei wird radioaktives [¹³¹I]Natriumiodid in Form einer Kapsel oral appliziert (37), nachdem die vorherige Bestimmung der Kapselaktivität erfolgt ist (52). Es sollte auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr, die Gabe von Laxantien bei Obstipation, Anregung der Speicheldrüsen (bspw. mit Zitronensaft, Bonbons, Kaugummi) (210) sowie die begleitende Gabe von Protonenpumpeninhibitoren geachtet werden. Bei ausgedehntem Restgewebe sowie spinalen Metastasen mit Einklemmungsgefahr kann eine prophylaktische Glukokortikoidgabe erwogen werden (52). Außerdem sollte eine Nahrungskarenz vier Stunden vor und eine Stunde nach Radioiodablation (RIA) eingehalten werden (52). Die Radioiodtherapie (RIT) von Lokalrezidiven, Metastasen und inoperablen Tumoren erfolgt unter identischer Vorgehensweise. Dabei werden jedoch höhere Aktivitäten eingesetzt, weshalb dosimetrische Verfahren (Blutdosis, Knochenmarksdosis) zur Abschätzung möglicher Nebenwirkungen als auch Blutbildkontrollen zum Einsatz kommen (52). Eine Entlassung erfolgt aufgrund der Strahlenschutzgesetzgebung frühestens 48 Stunden nach Applikation (52).

1.5.2.5 Nebenwirkungen

Betrachtet man die verschiedene Therapiekonzepte hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Profils sind Nebenwirkungen hervorzuheben, welche abhängig von der applizierten Aktivität auftreten. Die exzelle Prognose des DTC sowie der teils umstrittene Benefit der RIA (182) haben zu einer intensiven Auseinandersetzung mit möglichen Therapiekomplikationen geführt (181). Nebenwirkungen treten in Geweben mit hoher Jodanreicherung oder besonderer Strahlensensibilität auf. Verschiedene extrathyreoidale Gewebe besitzen ähnliche Jod-Transportermechanismen, welche jedoch nicht TSH-sensibel sind. Betroffen sind die Speicheldrüsen, der Gastrointestinaltrakt, der Plexus choroideus sowie die Brustdrüsen (211) (212). In der Forschung wird zwischen therapieassoziierten Nebenwirkungen und „Adverse events“ unterschieden. Letztere besitzen ausschließlich einen zeitlichen jedoch keinen nachgewiesenen kausalen Zusammenhang zur Therapie.

Allgemeine akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen sind häufig und treten vermehrt bei Applikation höherer Aktivitäten auf (213) (214) (52) (215) (216). Eine schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse kann durch die Gabe von Antiphlogistika, einer Eiskrawatte sowie ggf. Kortikosteroiden behandelt werden (60) (93)

(215). Cephalgie, Dysosmie und Dysgeusie erscheinen meist nur transient (93) (215). Jeder dritte Patient leidet unter einer reversiblen Gastritis (52), welche sich mit Anorexie, Nausea, Sodbrennen, Diarrhoe oder Emesis präsentiert (213) (60) und prophylaktisch mittels Protoneninhibitoren oder einer antiemetische Pharmakotherapie therapiert werden kann (93) (52). Gastrointestinale Blutungen lassen sich nur selten beobachten, ebenso wie eine radiogene Zystitis (60). Einige Patienten zeigen Blutbildveränderungen, welche sich in einer transienten Thrombozytopenie oder Neutropenie äußern (216).

Nebenwirkungen des Speichel- und Tränendrüsensystems

Die akute Sialadenitis ist eine häufige Komplikation nach Radioiodablation (217). In einigen Fällen entwickelt sich eine Xerostomie (93) (52) (218), welche mit einem erhöhten kariogenen Risiko einhergeht (52). Der Grad der Speicheldrüsenschädigung hängt von der applizierten Aktivität an Radioiod ab (218) (219). Unter langfristiger Beobachtung konnte für jeden fünften Patienten eine aktivitätsabhängige Schädigung der Ohrspeicheldrüse (Glandula parotis) nachgewiesen werden. Betroffen sind insbesondere Patienten mit prädispositionierenden Komorbiditäten (217). Angesichts der Anreicherung von Jod im Plexus choroideus (211) können sich strahlenbedingten Schäden der Tränendrüsen in Form einer Keratokonjunktivitis sicca bzw. eines radiogenen Sicca-Syndroms präsentieren (93) (220) (52). Meistens handelt es sich um eine transiente Nebenwirkung, jedoch persistieren die Symptome bei 15% aller Patienten über drei Jahre (220). In 3% der Fälle wurde ein Verschluss der tränenableitenden Wege nachgewiesen, durch welchen 70% der betroffenen Patienten eine Epiphora entwickelten (219).

Karzinogene Nebenwirkungen

Viele Krebsformen sind radiogenen Ursprungs, vor allem das Knochenmark gilt als besonders strahlensensibel (221). Zahlreiche Studien untersuchen das Risiko für therapiebedingte, metachron auftretende Sekundärtumoren (erstmalig durch Warren und Gates 1932 beschrieben (222)). Hervorzuheben ist der prognostische Unterschied zwischen der Struma maligna und den meisten therapiebedingten Sekundärneoplasien (223) (17). Das Lebenszeitrisiko für Sekundärtumoren nach RIA ist mit 0,5% äußerst gering (224), jedoch besteht der Verdacht auf einen Abhängigkeit von der applizierten Aktivität (225) (60). Insbesondere Therapieaktivitäten über 3,7 GBq (225) (226) konnten mit der Entwicklung hämatologischer Sekundärneoplasien in Verbindung gebracht werden.

Die Leukämie stellt den häufigsten Zweittumor nach RIA dar (227). Zwar deuten einigen Studien einen Kausalzusammenhang an (227) (228), jedoch ist die Aussagekraft durch die Koexistenz

hämatologischer Risikofaktoren bei den untersuchten Patienten eingeschränkt (224). Ferner ist die Rate hämatologischer Zweittumoren sehr gering, bei 2000 Radioiodablationen mit Aktivitäten über 3,7 GBq entwickelt ein Patient eine Leukämie (225). Erste Studien erkennen ebenfalls unter Verwendung niedriger Therapieaktivitäten einen Inzidenzanstieg, jedoch zeigen die Untersuchungen relevante statistische Einschränkungen (188).

Da das radioaktive Jod sowohl renal als auch fäkal eliminiert wird, besteht die theoretische Möglichkeit einer erhöhten Inzidenz an Nieren-, Blasen- sowie kolorektalen Karzinomen (227). Diesbezüglich existieren kontroverse Studienergebnisse, welche einen Anstieg von renalen und gastrointestinalen Zweitkarzinomen bestätigen (230) (231) oder keinen Zusammenhang herstellen können (227), weshalb die Forderung nach aussagekräftigen Studien besteht (232). Bezuglich des Auftretens therapiebedingter Zweitkarzinome existieren weitere Einschränkungen: Verschiedene genetische sowie umweltbedingte Faktoren disponieren für ein grundlegendes karzinogenes Risiko und sind somit nicht der Genese des Schilddrüsenkarzinoms vorbehalten (227). Ferner werden die meisten Zweitkarzinome im Sinne eines möglichen Screening-Bias in kurzem zeitlichen Abstand zur RIA diagnostiziert (52) (186). Eine koreanische Studie registrierte dementsprechend einen erstmaligen Inzidenzanstieg 9 Monate nach Therapie (225), die durchschnittliche Latenzzeit zur Entwicklung einer therapieverbundenen akuten myeloischen Leukämie (t-AML) lag jedoch bei 1 bis 4 Jahren (233). Ferner lassen sich kurze Latenzzeiten anhand einer genetischen Suszeptibilität betroffener Patienten gegenüber medizinischer Strahlenexposition erklären (186). Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass sich bei höheren Therapieaktivitäten ein gering erhöhtes Risiko für hämatologische Sekundärneoplasien ergibt, welche kurz- bis mittelfristig nach Therapie auftreten können (186).

Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten

Trotz günstiger Prognose beeinträchtigt die Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten (234) (235) (236) (237) (238). Die prätherapeutische Hypothyreose präsentiert sich mit organischen Einschränkungen und zahlreichen psychischen Beschwerden wie Unwohlsein, kognitive Einschränkung, Affektstörung, Insomnie und Apathie (239) (240), woraus sich der entscheidende Vorteil der rhTSH-Stimulation ergibt. Unabhängig vom TSH-Stimulationsverfahren klagen insbesondere ältere Patientinnen (241) (242) im Rahmen der stationären Radioiodablation über Fatigue, Anorexie, Kälteintoleranz, Dyspepsie und Cephalgie (243). Eine Korrelation zur Therapieaktivität besteht nicht (243), jedoch geben adjuvant behandelte Patienten im langfristigen Verlauf häufiger allgemeine Beschwerden an (81).

Krebsüberlebende besitzen ein grundlegend erhöhtes Risiko für funktionelle Beschwerden aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen, soziodemographischen Faktoren, erhöhter Prävalenz chronischer Erkrankungen, häufiger diagnostischer Maßnahmen, allgemeinem gesundheitsschädlichen Verhalten und psychischem Disstress im Rahmen der Diagnose und Therapie (244). Insgesamt berichten 40% der älteren Patientinnen mit der Diagnose Schilddrüsenkrebs über Einschränkungen der Belastungsfähigkeit, Mobilität oder Selbstständigkeit (245). Nach Thyreoidektomie besteht eine lebenslange Abhängigkeit von exogener Hormonsubstitution (236). Aufgrund hoher Rezidivraten ist ein langfristiges und engmaschiges Nachsorgeprogramm erforderlich, welches eine relevante psychische Herausforderung darstellt (236). Langfristige therapiebedingte Beschwerden treten bei Recurrensparese auf oder betreffen das endokrine System durch Hypothyreose, Hyperthyreose oder Hypoparathyreoidismus und rufen durch Dysfunktion des Schilddrüsenhormonstoffwechsels patientenrelevante Symptome hervor (237) (81). Ferner resultieren aus einer Krebsdiagnose erhebliche psychische Belastungen, welche die initiale Therapie aufgrund der Möglichkeit eines Rezidives überdauern können, weshalb Schilddrüsenkarzinompatienten über den meist günstigen Krankheitsverlauf (siehe 1.7 Prognose) aufgeklärt werden sollten (237) (246). Somit sollte eine multidisziplinäre Krebstherapie das Ziel verfolgen, eine Krankheitsfreiheit unter bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität zu erreichen (247). Onkologische Zentren mit einem psychoonkologischen Angebot, wie an der Universitätsmedizin Rostock, bilden dabei eine wichtige Therapiesäule. Der gegenwärtige Trend zur individualisierten Behandlung und zurückhaltende Anwendung hoher Therapieaktivitäten bei Niedrigrisikopatienten verspricht einen Zugewinn an HRQoL (237).

1.5.2.6 Therapieansprechen

Die meisten Staging Systeme finden ihre Grenze darin, nur eingeschränkte Aussagekraft im weiteren Therapieverlauf zu besitzen. So können Patienten fälschlicherweise einer Hochrisiko-Gruppe zugeordnet werden, welche jedoch exzellent auf die nuklearmedizinische Therapie angesprochen haben. Deshalb ermöglicht die Betrachtung des initialen Therapieansprechens eine Neubewertung des individuellen Risikoprofils, um Langzeitparameter wie Überlebenszeit und Rezidivwahrscheinlichkeit besser abschätzen zu können (107) (248). Alle klinischen, biochemischen, bildgebenden sowie zytopathologischen Befunde sollten in die Reevaluation einfließen (30). Beim Schilddrüsenkarzinom besitzt der Tumormarker Thyreoglobulin sowie die I-131-GKS einen hohen Stellenwert in der Beurteilung des Therapieansprechens.

Thyreoglobulin

Das schildrüsenspezifische Protein Thyreoglobulin wird in der Beurteilung des Therapieerfolges als Tumormarker sowie als Verlaufsparameter eingesetzt. Ein Anstieg bzw. hoher Ausgangswert nach Ablation gibt Hinweise auf Residualgewebe oder neoplastische Herde. Ein mit rhTSH stimulierter Tg-Spiegel unter 0,5 ng/ml bei nicht vorhandenen Tg-Antikörpern besitzt eine 98%-ige Spezifität für eine komplette Tumorfreiheit (249). Im Gegenzug erhöht sich bei jeder Steigerung des Tg-Spiegels um 0,5 ng/ml das Risiko für einen Ablations-Misserfolg um den Faktor 1,02 (17). Jedoch ermöglicht die alleinige Betrachtung des Tg-Spiegels keinen sicheren Ausschluss von Metastasen: Es konnten in 10% d.F. Metastasen trotz Tg-Spiegel unter 1 ng/ml nachgewiesen werden, da diese sich durch eine außergewöhnlich niedrige Thyreoglobulin Produktion auszeichneten (206). Hieraus ergibt sich der Stellenwert einer multimodalen Diagnostik.

Jod-131-Ganzkörperszintigraphie

Die Sensitivität der initialen GKS im Rahmen der RIA ist durch den Einsatz therapeutischer Aktivitäten gesteigert (93). Bei 10-25% aller Patienten (250) (251) lassen sich bisher unbekannte Metastasen demaskieren (252), welche unter Verwendung diagnostischer Aktivitäten angesichts schwacher Jodaufnahme überlagert wurden (200). Wird die GKS als Hybridbildgebung mittels SPECT/CT durchgeführt, kann Restgewebe mit einer Sensitivität von 78% identifiziert sowie einer Spezifität von 99% ausgeschlossen werden (248). Diese hohen Vorhersagewerte ergeben sich infolge der zunehmenden Verwendung moderner Hybridbildgebung (52) und durch den diagnostischen Nutzen therapeutischer Dosen (253). Ein Viertel aller Patienten weisen in der initialen SPECT/CT zervikale Lymphknotenmetastasen auf, welche abhängig von ihrer Größe und Jodavidität zu 80-90% durch die Radioiodablation eliminiert werden (254) (251) (255). Verbliebendes Restgewebe mit hohem Radioiod-Uptake (RIU > 1-2%) führt zu einem „Starburst-Effekt“, der die Identifikation von Metastasen in der Halsregion erschwert (256), weshalb einige Kliniken eine prätherapeutischen Dosimetrie durchführen.

Insgesamt stellen der residuelle Uptake sowie der stimulierte Tg-Spiegel die zwei diagnostischen Säulen in der Bestimmung des Behandlungserfolges dar (52). Dieser wird zweischrittig ermittelt: Am Entlassungstag (frühestens 72h nach Applikation) erfolgt die I-131-GKS inklusive SPECT/CT. Ein sicherer Ausschluss von jodaviden Metastasen kann jedoch erst mittels anschließender GKS vier bis zwölf Monate später erfolgen; im Rahmen derer auch die Bestimmung des stimulierten Tg-Spiegels vorgenommen wird (52) (252). Bei Niedigrisikopatienten mit geringeren Ablationsaktivitäten stellt sich ein Zeitraum von acht Monaten als besonders günstig

dar (17). Liegen in beiden Testverfahren negative Testergebnisse vor, ermöglicht dies den Ausschluss von Metastasen mit einer Spezifität von 97% (257).

Unter Betrachtung klinischer, biochemischer sowie morphologischer Response-Kriterien lässt sich das Therapieansprechen in vier Gruppen unterteilen (s. Tabelle 1.12), dabei entspricht ein „exzellentes Ansprechen“ einem Therapieerfolg (107) (30). Die Einteilung wurde von der ATA zur posttherapeutischen Reklassifizierung entwickelt (107), dessen regelhafter Einsatz ebenfalls von der DGN empfohlen wird (252).

Etwa 60% der Patienten können mittels erstmaliger RIA erfolgreich behandelt werden (259), jedoch persistiert das Schilddrüsenkarzinom in einigen Fällen (194). Als Risikofaktoren des eingeschränkten Ablationserfolges gelten das Tumorstadium T4 sowie das männliches Geschlecht (260). Zeigt sich ein begrenztes Therapieansprechen, wird in individueller Entscheidung die Indikation zur erneuten RIA gestellt (252) (30).

Exzellentes Ansprechen (entspricht Ablationserfolg)	Negative Bildgebung <i>und entweder</i> supprimierter Tg-Spiegel < 0,2 ng/ml <i>oder</i> TSH-stimulierter Tg-Spiegel < 1 ng/ml
Biochemisch inkomplettes Ansprechen	Negative Bildgebung <i>und</i> Supprimierter Tg-Spiegel \geq 1 ng/ml <i>oder</i> stimulierter Tg-Spiegel \geq 10 ng/ml <i>oder</i> ansteigende Anti-Tg Antikörper
Strukturell inkomplettes Ansprechen	Strukturelle oder funktionelle Krankheitspersistenz <i>oder</i> Identifikation neuer lokaler Metastasen oder Fernmetastasen <i>mit</i> jedem Tg-Spiegel <i>und</i> mit oder ohne messbare Tg-Antikörper
Intermediäres Ansprechen	Unspezifische Befunde in radiologischer oder nuklearmedizinischer Bildgebung Unstimulierte Tg-Spiegel messbar, aber < 1 ng/ml Stimulierte Tg-Spiegel messbar, aber < 10 ng/ml <i>oder</i> Anti-Tg Antikörper stabil oder rückläufig in Abwesenheit struktureller oder funktioneller Krankheitspersistenz

Tabelle 1.12: Definition des Therapieansprechens nach Tuttle et al. (107), modifiziert nach Vaisman et. al (258)

1.6 Nachsorge

Die Radioiodablation ermöglicht ein effizientes Nachsorgeprogramm (171). Ziel ist es, mittels frühzeitiger Detektion von Rezidiven oder Metastasen die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern (30).

Die drei Säulen der Nachsorge stellen die Sonographie der Halsregion, die Messung des Thyreoglobulins sowie die I-131-Ganzkörperszintigraphie dar (52) (30). Die Intensität und Frequenz von Folgeuntersuchungen ergibt sich auf Basis des Therapieansprechens sowie den jeweiligen Untersuchungsergebnissen im Verlauf der Nachsorge (30). Im Niedrig-Risiko-Patientenkollektiv besitzt ein kombiniertes Monitoring mittels Thyreoglobulin und Ultraschalldiagnostik eine ausreichend hohe Sensitivität (261).

Ultraschalldiagnostik

In der sonographischen Untersuchung des Halsbereiches werden Schilddrüsenbett sowie zentrale und laterale Lymphknotenkompartimente beurteilt. Handelt es sich um einen erfahrenen Untersucher, stellt die Sonographie eine sensitive Methode zur Detektion von Lokalrezidiven dar (262). Suspekte Lymphknoten können ab einer Mindestgröße von acht Millimetern mittels ultraschallgestützter Feinnadelpunktion abgeklärt werden (263) (264).

Thyreoglobulin

Initial erhöhte Tg-Spiegel können im Verlauf deutlich abnehmen (194). Im Gegenzug erhöhen ansteigende Tg-Spiegel den Rezidivverdacht (265). Empfohlen wird die sechs- bis zwölfmonatige Bestimmung, höhere Frequenzen sind bei Hochrisiko-Patienten vorgesehen. Längere Abstände können bei Niedrig- und Intermediär-Risiko Patienten mit exzellentem Therapieansprechen gewählt werden (30). Ferner ist zu beachten, dass gering differenzierte Tumorzellen verminderte Konzentrationen an Thyreoglobulin sezernieren (30). Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe weisen das höchste Risiko einer isolierten Thyreoglobulinämie auf, welche eine Erhöhung der Tg-Spiegel ohne Korrelation zum Tumorprozess beschreibt (30).

Parallel zu jedem Tg Assay empfiehlt sich die Bestimmung der Anti-Tg-Antikörper (30). Diese lassen sich bei 25% der Patienten mit DTC (266) sowie 10% der Normalbevölkerung finden (267) und führen unentdeckt zu falsch negativen Ergebnissen der Tg-Messung (268). Weiterhin sollte die Aussagekraft der Tg-Messung durch Bestimmung der Tg-Wiederauffindung erhöht werden (269).

Jod-131-Ganzkörperszintigraphie

Die diagnostische Applikation von Radioiod besitzt in der Nachsorge einen hohen Stellenwert (270) und dient der Identifikation von Residualgewebe sowie jodaviden Metastasen und Rezidiven (252). Im Gegensatz zur planaren Szintigraphie ermöglicht die SPECT durch Rotation der Gamma-Kamera eine dreidimensionale hochauflösende Darstellung des untersuchten Areals. Das multimodale Verfahren der SPECT/CT („Hybridbildgebung“) vereinigt die Vorteile von morphologischer und funktioneller Bildgebung (126) und stellt somit den diagnostischen Goldstandard dar (30). Bei unauffälliger GKS vier bis zwölf Monate nach Therapie wird das Rezidivrisiko als niedrig angesehen (271), sodass die DGN keine erneute GKS ohne konkreten Rezidivverdacht empfiehlt (252). Sind die Tg-Spiegel bei Patienten des Niedrig-Risiko Kollektivs unauffällig, kann auf die GKS vier bis zwölf Monate nach Therapie verzichtet werden (262) (30).

TSH-Suppressionstherapie

Die Zellen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms exprimieren TSH-Rezeptoren, welche auf TSH-Stimulation mit erhöhter Synthese schilddrüsenspezifischer Proteine reagieren, wodurch das Tumorwachstum gefördert wird (272). Folglich lässt sich das Rezidivrisiko mittels TSH-Suppression durch supraphysiologische Dosen an L-Thyroxin minimieren (273). Ferner wird die substitutionspflichtige Hypothyreose nach operativer Schilddrüsenentfernung behandelt. Eine Suppression des Serum TSH unter 0,1 mU/L korreliert mit einem verbesserten langfristigen Outcome (273). Zu beachten ist, dass eine aggressive TSH Suppression bei älteren Patienten mit Koronarer Herzkrankheit zum häufigeren Auftreten von Vorhofflimmern führt (274) sowie das Risiko für Osteoporose bei postmenopausalen Frauen erhöht (275). Darüber hinaus besteht keine Evidenz, dass besonders niedrige TSH-Spiegel ($\leq 0,05$ mU/L) die Prognose signifikant beeinflussen (93). Somit sollte auf eine ausgewogene und risikostratifizierte TSH-Suppression geachtet werden (30). Das Monitoring der medikamentösen Therapie erfolgt durch Messung des TSH-Spiegels im Intervall von sechs Monaten innerhalb der ersten 5 Jahre (30). Die ATA empfiehlt eine Patienten-orientierte TSH-Suppression zwischen 0,1 mU/L und 0,5 mU/L in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (TA) (siehe 1.5.2.8 Therapieansprechen) und individuellen Risikofaktoren einer Hormonsubstitution (Menopause, Tachykardie, Osteopenie, Alter > 60 , Osteoporose, Vorhofflimmern) (siehe Tabelle 1.13) (30).

	Exzellentes Therapieansprechen	Intermediäres Therapieansprechen	Biochemisch inkomplettes TA	Strukturell inkomplettes TA			
Kein Risikofaktor							
Menopause							
Tachykardie							
Osteopenie							
Alter > 60							
Osteoporose							
Vorhofflimmern							
	Keine Suppression, TSH-Zielbereich 0,5-2,0 mU/L						
	Milde Suppression, TSH-Zielbereich 0,1-0,5 mU/L						
	Moderate bis komplett Suppression, TSH-Zielbereich < 0,1 mU/L						

Tabelle 1.13: Zielbereiche der medikamentösen TSH-Suppressionstherapie, modifiziert nach Haugen et al. 2015 (30)

Tumorrezidiv

Ansteigende Thyreoglobulin-Spiegel sind ein Hinweis auf ein Rezidiv (265). Ist die anschließende Iod-131-GKS negativ, werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt, welche Tumorgewebe unabhängig vom Jodspeicherverhalten detektieren können (276) (252). Neben konventioneller radiologischer Bildgebung (MRT der Halsregion und des Mediastinums, CT-Thorax) (52) kommen zunehmend nuklearmedizinische Verfahren zum Einsatz. Erste Wahl stellt die F-18-FDG-PET/CT unter exogener TSH-Stimulation dar (30) (277) (52).

Bei einer Entdifferenzierung nimmt die Iodspeicherfähigkeit des Tumorgewebes ab, jedoch steigt die Stoffwechselaktivität. Dementsprechend zeigt sich in der funktionellen Bildgebung der F-18-FDG-PET/CT ein gesteigerter Metabolismus in Form erhöhter Glucose-Aufnahme. Die Iod-131-GKS ist durch die herabgesetzte Iodavidität negativ. Diese Befundkonstellation wird in der Literatur als „Flip-Flop-Phänomen“ bezeichnet (278). Angesichts der Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) (279) wird die Ga-68-DOTATOC-PET/CT zur Identifikation Iod-negativer-FDG-negativer Rezidive eingesetzt (280). Insgesamt kann das DTC ein heterogenes Speicherverhalten aufweisen, sodass verschiedene Tumorherde in unterschiedlichen bildgebenden Modalitäten positiv sind. Liegt der Verdacht auf eine pulmonale oder ossäre Metastasierung vor, bietet sich zur Bestätigungs- und Lokalisationsdiagnostik eine Computertomographie an (52). Ossäre Metastasen des DTC erzeugen überwiegend osteolytische Läsionen, weshalb der Prädiktionswert der Skelettszintigraphie eingeschränkt sind (281) (282). Grundsätzlich gilt die histologische Analyse als Goldstandard in der Identifikation von Tumorgewebe, jedoch begrenzt die Invasivität den routinemäßigen Einsatz (251).

Lokalrezidive sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen sollten bei kurativer Resektabilität primär chirurgisch therapiert werden (52) (50). Eine Radioiodtherapie mit anschließender Suppressionstherapie erfolgt zur adjuvanten Therapiekontrolle (52). Die Jodspeicherfähigkeit von Metastasen ist meistens reduziert (283), sodass der Effekt der Radioiodtherapie in der Behandlung von Rezidiven geringer ausfallen kann (52). Knochenmetastasen treten bei 5% der Patienten auf (284) und bedürfen bei Risiko einer pathologischen Fraktur, neurologischen Komplikationen oder komplexem Schmerzsyndrom einer chirurgischen Therapie (52), welche die Überlebenszeit signifikant verlängern kann (284) (285) oder die Lebensqualität unter palliativer Situation verbessert (286). Nicht resektbare Metastasen können mittels perkutaner Strahlentherapie remineralisiert und analgesiert werden, während Patienten mit jodaviden Knochenmetastasen nachweislich von einer Radioiodtherapie profitieren (52). Ferner steht bei ossärer Manifestation die Osteoprotektion mit Bisphosphonaten oder RANKL-Inhibitoren sowie die multimodale Schmerztherapie zur Verfügung. Patienten mit Hirnmetastasen profitieren ebenfalls von einer operativen Resektion, welche das Überleben verlängern kann (287) und unabhängig vom Jodspeicherverhalten die primäre Therapieoption darstellt (52). Bei fehlender Operabilität empfiehlt sich eine stereotaktische Strahlentherapie oder die Radioiodtherapie unter begleitender Glucocorticoid Medikation (52). Lungenmetastasen nehmen in der Rezidivtherapie eine Sonderrolle ein. Diese können unter verschiedenen Faktoren (bspw. nachgewiesene Jodaufnahme (252), gutes Ansprechen auf vergangene Radioiodtherapien) primär nuklearmedizinisch behandelt werden (52). Das biochemische Rezidiv bezeichnet eine Konstellation aus erhöhtem Tg-Spiegel ohne Korrelat in morphologischer oder funktioneller Bildgebung (52) (252).

1.7 Prognose

Die meist exzellente Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (288) spiegelt sich vor allem in den Überlebensraten wider: Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Frauen 90% sowie für Männer 81%. Abzugrenzen ist die relative Überlebensrate, welche die krebsbedingte Sterblichkeit wiedergibt. Nach 5 Jahren sind 13% der Männer sowie 6% der Frauen infolge des Schilddrüsenkarzinoms verstorben (8), somit sind ungefähr zwei Drittel der Todesfälle tumorbedingt (289). Unter langfristiger Betrachtung lassen sich ebenfalls beachtenswerte Überlebensraten aufzeigen. Zehn Jahre nach Diagnosestellung leben insgesamt noch über 80% aller Patienten (289), besonders bei Frauen beläuft sich die relative 10-Jahres-Überlebensrate auf nahezu 90% (siehe Abbildung 1.3) (8). Nach zwanzig Jahren beträgt die Überlebensrate für Patienten mit

PTC 90,6% sowie mit FTC 73,7% (288). In 85% der Fälle ist die Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung nicht reduziert (290), therapierte Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe besitzen sogar eine annähernd äquivalente Überlebensrate (290). Die Sterberaten sind trotz weltweit ansteigender Inzidenz (291) im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte rückläufig (8). Somit besitzt das DTC - dem Hodenkrebs, Malignem Melanom der Haut und dem Prostatakrebs folgend - eine der günstigsten Überlebensraten aller Tumorentitäten (8).

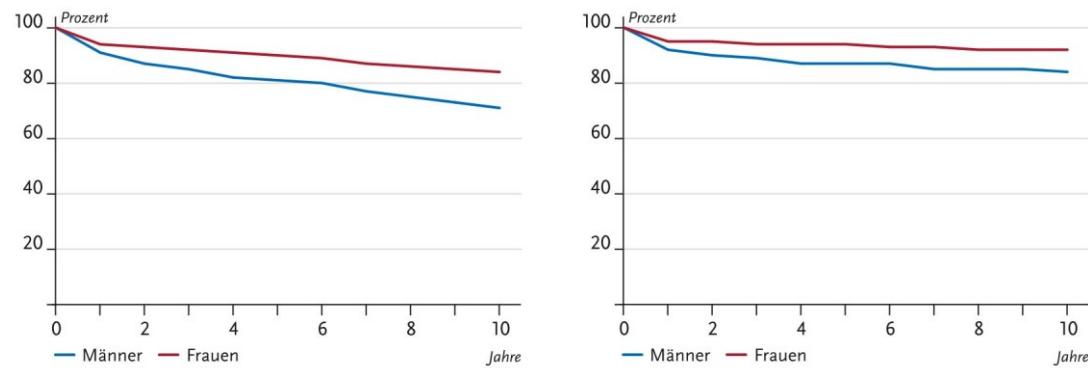


Abbildung 1.3: Absolute (links) und relative (rechts) 10-Jahres-Überlebensrate nach Geschlecht sortiert, entnommen aus dem Krebsregister des Robert-Koch-Institutes (8)

Das PTC gilt mit einer Gesamtüberlebensrate („Overall survival“) von 85% als prognostisch günstigere Form des DTC (292) (60). Insbesondere das WI-FTC (31) besitzt aufgrund seiner Tendenz zur hämatogenen Metastasierung eine eingeschränkte Prognose im Vergleich zu Karzinomen mit papillärer Histologie (50) (293). Allerdings ist die Tumorhistologie in ihrer Darstellung als unabhängiger Risikofaktor umstritten, vielmehr scheint das FTC mit prognostisch ungünstigen Merkmalen assoziiert zu sein (294). Es existieren verschiedene histologische Subtypen (siehe 1.3.1 Histopathologische Klassifikation), welchen eine schlechtere Prognose zugeschrieben wird (295). Beispielsweise gehen die diffus sklerosierende Variante (DSV) sowie die großzellige Variante (TCV) des PTC mit einer eingeschränkten Prognose einher (296) (297). Die Hobnail-Variante (HVPTC) wie auch die seltene insuläre Variante gelten ebenfalls als prognostisch ungünstige Subtypen (55) (56) (298). Papilläre Karzinome mit Hobnail-Muster neigen vermehrt zur hämatogenen und lymphogenen Metastasierung (39) (299). Das Hürthle-Zell-Karzinom steht im Verdacht, geringere Jodspeicherfähigkeit (60) infolge verminderter Expression des Natrium-Iodid-Syporters (NIS) zu besitzen (252) und somit ein schlechteres Outcome zu zeigen (54), jedoch liegen bisher nur widersprüchliche Daten hinsichtlich einer äquivalenten (300) oder schlechteren (301) Prognose vor. Tumoren mit kolumnärer Komponente, die gekapselt sind bzw. keine extrathyreoidale Ausbreitung zeigen, präsentieren sich meist indolent (302).

Die Tumorausbreitung konnte in mehreren Studien als eigenständiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Liegt eine extrathyreoidale Ausbreitung vor (entspricht TNM-Stadium T3b), erhöht sich das Risiko für Lymphknoten- und Fernmetastasen in relevantem Ausmaß (303), deren Vorliegen beeinflusst wiederum die Prognose (304) (290). Somit sinkt mit fortgeschrittenem Tumorstadium sowohl die krankheitsfreie Überlebenszeit (DFS, engl. Disease free survival) als auch die kumulative Überlebensrate (94) (289). Eine multifokale Tumorausbreitung erhöht ebenfalls das Rezidivrisiko (59).

Rezidive treten bei 10% der Patienten auf (289). Das individuelle Rezidivrisiko steht in Abhängigkeit zur Tumorausbreitung, bei Patienten des Niedigrisiko-Kollektivs beträgt die Rezidivrate nur 1% (181), während Hochrisiko-Patienten in 25% der Fälle Lokalrezidive entwickeln (305). Die meisten Rezidive treten 5 bis 10 Jahre nach Ersttherapie auf (289) (171) (294), jedoch erfordern dokumentierte Einzelfälle eine lebenslange Nachsorge (306). Das nodale Rezidivrisiko wird wesentlich vom initialen Lymphknotenstatus bestimmt. Folglich treten die meisten Rezidive in ehemals befallenen Kompartimenten auf, dabei variiert das nodale Rezidivrisiko abhängig von der Ausprägung des initialen Lymphknotenbefalls (siehe Tabelle 1.14) (307) (95). Als relevante Parameter gelten Anzahl positiver Lymphknoten, Größe befallener Lymphknoten, histologisch gesicherte extranodale Ausbreitung sowie die klinische Evidenz makroskopischer Lymphknotenmetastasen (cN1) (95). Die Risikoklassifikation der ATA (siehe 7. Anhang) unterscheidet zwischen pathologisch und klinisch diagnostizierten Lymphknotenmetastasen und definiert prognostische Grenzen bei 5 befallenen Lymphknoten sowie einer Ausdehnung von 0,2 cm und 3 cm (30). Ferner nennt die ATA ergänzende nodale Risikofaktoren: Die Lage befallener Lymphknoten (N1a, N1b), Anzahl untersuchter Lymphknoten und die Herdgröße innerhalb eines Lymphknotens (100). Die aktuelle UICC-Stadienklassifikation unterstützt den prognostischen Unterschied zwischen N1a und N1b durch Zuordnung zum Stadium III bzw. IVA (92). Die Lymphknoten-Ratio (LNR) wird als Verhältnis zwischen befallenen und examinierten Lymphknoten definiert, welches das nodale Rezidivrisiko und krankheitsfreie Überlebens beeinflusst (308) (309). Eine prophylaktische Lymphknotendissektion bleibt bezüglich ihres prognostischen Nutzens umstritten (156) und fördert die Tendenz zum histologischen Upstaging und intensiviertem Management von Patienten mit klinisch inapparenten Lymphknotenmikrometastasen (95). Die Auswirkung von Lymphknotenmetastasen auf das krankheitsspezifische Gesamtüberleben ist aufgrund gegensätzlicher Studienergebnisse umstritten (95) (321) (315) (314) (322).

Deskriptor		Rezidivrisiko	Quelle
Staging	cN0	6%	Cranshaw and Carnaille, 2008 (310)
	cN1	14%	Ito et al., 2009 (311)
	pN1	7%	Gemsenjäger et al., 2003 (312)
	pN1 aber cN0	4%	Bardet et al., 2008 (313)
	pN1b	14%	Ito et al., 2009 (311)
Anzahl	< 5 befallene Lymphknoten	3%	Leboulleux et al., 2005 (307)
	> 5 befallene Lymphknoten	19%	Sugitani et al., 2004 (314)
	> 10 befallene Lymphknoten	21%	Leboulleux et al., 2005 (307)
Ausdehnung	Extranodale Ausbreitung	15%	Yamashita et al., 1997 (315)
	Mikrometastasen (< 0,2 cm)	5%	Cranshaw and Carnaille, 2008 (310)
	Große Metastasen (> 3 cm)	27%	Sugitani et al., 2004 (314)

Tabelle 1.14: Studienbasierte Deskriptoren des nodalen Rezidivrisikos, modifiziert nach Randolph et al. 2012 (95)

Fernmetastasen sind bei Diagnosestellung selten, jedoch werden bei 6-20% der Patienten im Verlauf hämatogene Filiae detektiert (316). Sie repräsentieren einen wichtigen prognostischen Faktor durch Zunahme der tumorspezifischen Mortalität (317) (289). Die Überlebensrate nach zehn Jahren beträgt 42%, nach 15 Jahren 33% und nach 20 Jahren 29% (52) (176). Sprechen fernmetastasierte Patienten nicht auf die Radioiodablation an, sinkt die 10-Jahre-Überlebensrate auf 10-15% (176). Dies ist bei 60% der Patienten mit Fernmetastasen der Fall (283).

Während eine Studie die bessere Prognose des weiblichen Geschlechts hervorhebt (318), wiederlegen andere Untersuchungen diesen Zusammenhang (289). Eindeutige Relevanz besitzt jedoch das Patientenalter: Ein fortgeschrittenes Alter zum Diagnosezeitpunkt gilt als ungünstiger Faktor (294). Aufgrund erhöhter Rezidivraten BRAF-positiver Karzinome (319) erkennt die ATA den Mutationsstatus als Risikofaktor an (30) (siehe 7. Anhang), jedoch erklären unterschiedliche Mutationsmuster zwischen BRAF-positiven Tumoren die begrenzte Aussagekraft bezüglich Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens (320).

2. Fragestellung

Die vorliegende Dissertation soll auf der Grundlage der eingangs dargestellten Thematik folgende Fragestellungen untersuchen:

- (1) Erzielen niedrige Therapieaktivitäten der Radioiodablation im Vergleich zu höheren Therapieaktivitäten bei einem repräsentativen deutschen Patientenkollektiv mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom unterschiedliche Ergebnisse im langfristigen Outcome?
- (2) Existieren prognostische Faktoren, welche den langfristigen Ablationserfolg beeinflussen?

3. Methodik

3.1 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv folgende Stammdaten aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock gewonnen:

- ▶ Allgemeine Patientendaten: Patientename (in Form eines anonymisierten Kürzels), Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Radioiodablation
- ▶ Therapeutische Befunde:
 - ▷ Chirurgische Therapie: Zeitpunkt, Resektionsumfang: Hemithyreoidektomie, (near oder sub) totale Thyreoidektomie), einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen, (radikale, modifiziert-radikale, funktionelle oder selektive) Neck Dissektion
 - ▷ Radioiodablation: Zeitpunkt, Therapieaktivität (initial sowie kumulativ)
 - ▷ Weitere Therapieverfahren: Redifferenzierungstherapie
- ▶ Tumorcharakteristika: Tumorstadium entsprechend TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt vor Radioiodablation (6. Auflage: gültig ab 2003 bzw. 7. Auflage: gültig ab 2010) (97,98)
 - ▷ T-, N-Stadium
 - ▷ M-Stadium: Pulmonal (Pul), Ossär (Oss), Gehirn (Bra)
 - ▷ L-, V-, R-, G-, Pn-Stadium
 - ▷ p- oder c-Symbol
- ▶ Lokalbefunde: Lokalisation (Lobus dextra, Lobus sinister, Isthmus), Multiplizität (unifokal, bifokal, multifokal), Größe des Primärtumors
- ▶ Histopathologische Befunde:

- ▷ Histopathologische Beschreibung: PTC oder FTC, Invasivität (minimal-invasiv, grob-invasiv), Kapsel (gekapselt, partiell gekapselt, nicht gekapselt, kapselüberschreitend), Gewebsarchitektur (insulär, solide, trabekulär)
- ▷ Histologische Varianten: Papilläres Mikrokarzinom (PTMC), Follikuläre Variante (FVPTC, Lindsay-Tumor), Onkozytäre bzw. oxyphile Variante (Hürthle-Zell-Karzinom), Tall-Cell-Variante (TCVPTC), sklerosierende Variante, nichtinvasive eingekapselte folliculäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (nEFVPTC)
- ▷ Lymphknoten-Ratio: Examinierte und befallene Lymphknoten
- ▶ Befunde der Nachsorge:
 - ▷ Allgemeinzustand des Patienten (Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Klinik): Kategorisierung in gut – leicht vermindert – reduziert – stark eingeschränkt
 - ▷ Therapieassoziierte Beschwerden: Symptome einer Sialadenitis oder Hypothyreose, andere Nebenwirkungen
 - ▷ Tumorrezidiv: Überlebenszeitpunkt, Unterteilung in Lokalrezidiv, biochemisches Rezidiv, Rezidiv durch Lymphknoten- oder Fernmetastasen, diagnostische (nuklearmedizinische Bildgebung, FNP) oder therapeutische Verfahren (Operation, RIT)
 - ▷ Zweitkarzinome: Überlebenszeitpunkt, Entität
 - ▷ Todesereignis: Überlebenszeitpunkt, tumorbedingt oder tumorunabhängig

Die Nachsorge erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock bis zum Zeitpunkt fünfjähriger Tumorfreiheit als auch darüber hinausgehend entsprechend der Empfehlung der Strahlenschutzkommission zur Qualitätssicherung und Verfahrensoptimierung (323).

Auf Grundlage der zusammengefassten Primärdaten konnten weitere Informationen gewonnen werden. So wurden die Patienten verschiedenen Klassifikationssystemen zugeordnet, welche zur Risikostratifizierung sowie zum Abschätzen der Überlebenszeit dienten. Verwendung fanden die Klassifikationssysteme der ATA, ETA und DGN sowie der MACIS Score und die UICC Stadieneinteilung.

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse aus dem Zeitraum von November 2017 bis April 2019 (siehe Abbildung 3.1) aus den Daten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock. Ein positives Votum auf ethische Unbedenklichkeit seitens der Ethik-Kommission lag vor (siehe Anhang 7.3 Ethikvotum).

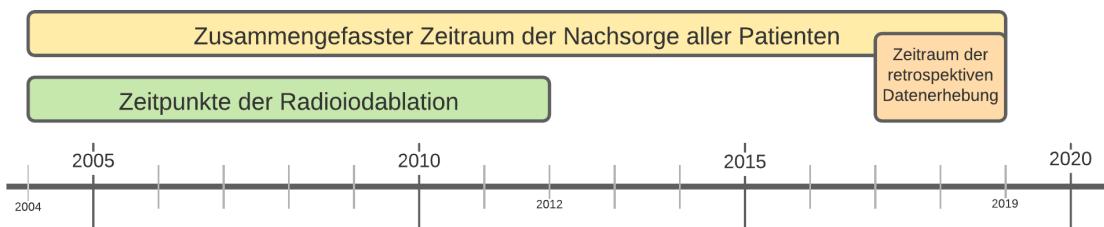


Abbildung 3.1: Zeitliche Übersicht der Therapie, Nachsorge und Datenerhebung

3.2 Rekrutierung und Studiendesign

Im Zuge der Untersuchung wurde auf ein rekrutiertes Patientengut zurückgegriffen, welches im Zeitraum zwischen Februar 2004 und Dezember 2012 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock zur Behandlung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms vorstellig wurde. Die Nachsorge der Patienten erfolgte zusammenfassend im Zeitraum zwischen Februar 2004 und April 2019 (siehe Abbildung 3.1). Einschlusskriterium stellte eine leitlinientreue Behandlung dar, welche die ein- oder zweizeitige Thyreoidektomie, die adjuvante Radioiodablation mit einer initialen Therapieaktivität von 2 oder 3,7 GBq sowie die Nachsorge mittels Sonographie, Tg-Messung und I-131-GKZ beinhaltete. Ausgeschlossen wurden Patienten, die initial Fernmetastasen aufwiesen. Weitere Ausschlusskriterien waren therapeutisch relevante Nebenbefunde, die zur Kontraindikation der RIA führten sowie erhebliche Komorbiditäten, welche die Langzeitdaten verfälschen könnten. Um eine hohe externe Validität der Studienergebnisse auf die Zielpopulation zu ermöglichen (324), wurde auf eine hohe Repräsentanz des Patientenkollektives geachtet (siehe 4.2 Patientenkollektiv).

Das rekrutierte Gesamtkollektiv von 150 Patienten wurde unter Bezug zur angewandten Therapieaktivität 2:1 gematcht. Es handelt sich um ein zweiarmiges Studiendesign zum Vergleich zweier Therapiekonzepte. Zwei Drittel des Kollektivs (100 Patienten) wurden mit 2 GBq Radioiod behandelt, während der Rest (50 Patienten) eine höhere Therapieaktivität von 3,7 GBq erhielt. Zur Reduktion möglicher Störvariablen wurde auf eine hohe Deckungsgleichheit beider Patientenkollektive geachtet (siehe 4.2.1 Studienarme). Zentrale Parameter dabei waren das Patientenalter bei initialer Therapie, das Geschlechterverhältnis, die lokale Tumorausbreitung (T-Stadium) sowie die Tumорhistologie.

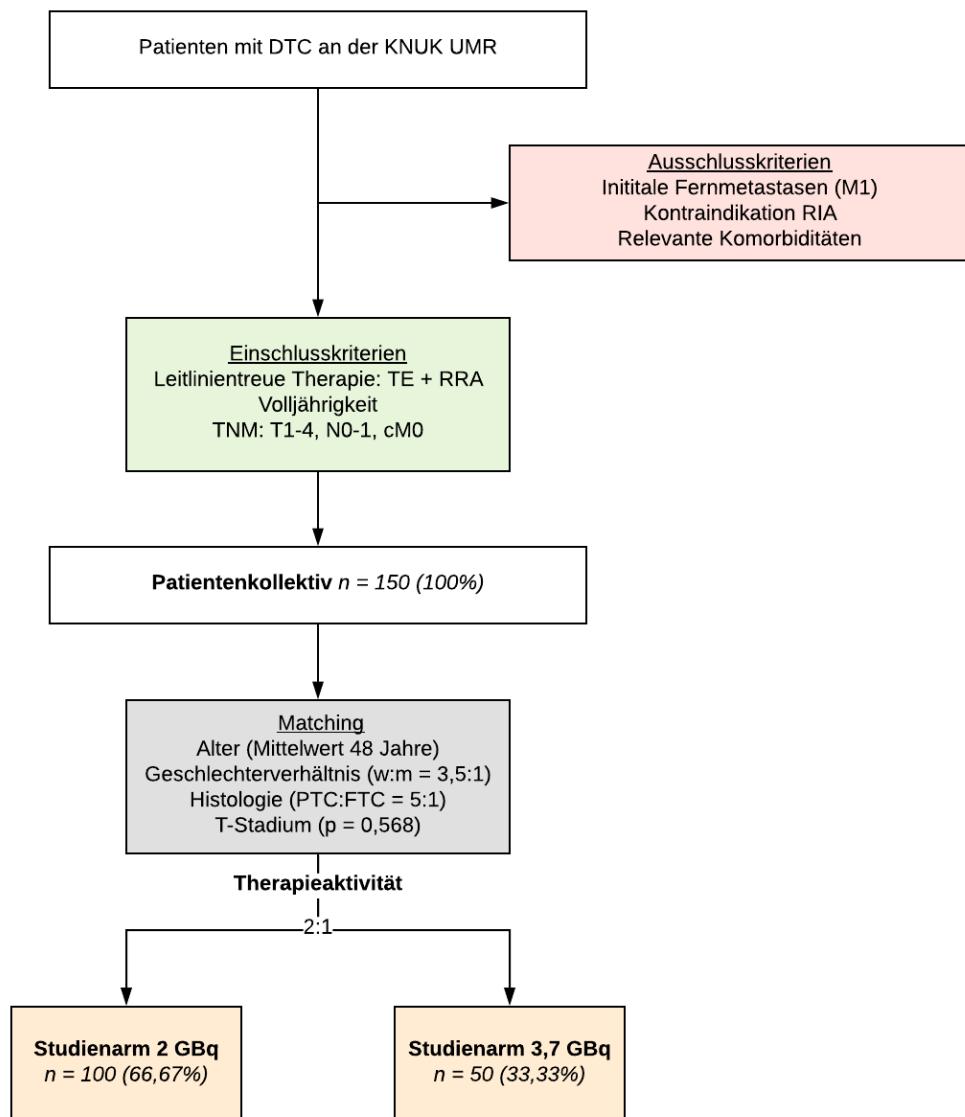


Abbildung 3.2: Rekrutierung und Matching des Patientenkollektives

3.3 Statistische Größen

Es existieren verschiedene statistische Größen, die in der Untersuchung onkologischer Therapien Anwendung finden und sowohl als Surrogatparameter des Therapieerfolges als auch als patientenrelevante Endpunkte gelten. Häufig verwendete Studienendpunkte sind Überlebenszeiten. Zu deren Bestimmung ist die eindeutige Festlegung des Startzeitpunktes und des Überlebenszeitpunktes entscheidend. Im Rahmen der Datenerhebung der Dissertation wurde die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der erstmaligen Radioiodablation begonnen (Startpunkt). Ein Überlebenszeitpunkt ergab sich bei Eintreten eines definierten Ereignisses:

- ▶ Tumorrezidiv (lokal, biochemisch, nodal, hämatogen)

- ▶ Erneute Radioiodtherapie (Zweittherapie)
- ▶ Todesfall

Im Falle eines Rezidivs wurde zwischen Lokalrezidiv (Syn. Strukturelles Rezidiv), biochemischem Rezidiv sowie Lymphknoten- oder Fernmetastasen unterschieden. Verstarb ein Patient, wurde unter Berücksichtigung der Todesursache zwischen tumorbedingtem Todesfall und tumorunabhängigem Versterben differenziert. Trat kein Ereignis im Beobachtungszeitraum eines Patienten auf, wurde das Datum der letzten Statuserhebung als Endpunkt gewählt. Insgesamt ergeben sich folgende Überlebenszeiten, welche als primäre Zielgrößen einen Vergleich des langfristigen Outcomes beider Therapieaktivitäten ermöglichen:

- ▶ **Krankheitsfreies Überleben** (Syn. Progressionsfreies Überleben, Disease free survival) (DFS)
 - Unterteilt nach Art des Rezidivs:
 - ▷ Lokalrezidiv (Syn. Strukturelles Rezidiv)
 - ▷ Biochemisches Rezidiv
 - ▷ Lymphknotenrezidiv
 - ▷ Fernmetastasen Rezidiv
- ▶ **Zeit bis zur nächsten Therapie** (Time to next therapy) (TTNT)
- ▶ **Tumorspezifisches Überleben** (Cancer-specific survival) (CSS)
- ▶ **Gesamtüberleben** (Overall survival) (OS)

Ferner wurden verschiedene Parameter erhoben, um gegebenenfalls einen Einfluss auf die primären Endpunkte zu prüfen:

- ▶ Tumorstadium nach TNM-Klassifikation
- ▶ Histologische Differenzierung des Tumors
- ▶ Histopathologische Varianten
- ▶ Risikoklassifikationen nach DGN, ATA, ETA, MACIS, UICC

Sekundärer Endpunkt stellt die langfristige Lebensqualität des ausgewählten Patientenkollektivs dar, welche anhand folgender Kriterien ermittelt wurde:

- ▶ Gegenwärtiger Allgemeinzustand
- ▶ Therapieassoziierte Beschwerden
 - ▷ Hypothyreose

- ▷ Sialadenitis
- ▷ Andere Nebenwirkungen
- ▶ Auftreten eines Zweittumors

4. Ergebnisse

4.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mithilfe des Kalkulationsprogrammes Microsoft Excel® und dem Statistikprogramm SPSS®. Im Zuge der deskriptiven Analyse wurden die erhobenen Stamm- und Überlebenszeitdaten des Gesamtkollektives zusammengefasst und beide Studienarme tabellarisch gegenübergestellt (siehe Tabelle 4.2). Dies beinhaltete die Bestimmung von Mittelwert, Standardabweichung sowie prozentualer Verteilung (relative Häufigkeit) der ermittelten absoluten Häufigkeiten der einzelnen Variablen.

4.1.1 Signifikanztests

Zur Beurteilung der Deckungsgleichheit beider Studiengruppen wurden verschiedene Signifikanztests in Abhängigkeit von der Art und Verteilung der Daten durchgeführt. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests wurde getestet, ob die metrischen Variablen „Alter bei Therapie“, „Tumorgröße“, „MACIS-Score“, „Follow-Up-Zeitraum“ und „Kumulative Therapieaktivität“ normalverteilt sind (siehe Tabelle 4.1). Die Nullhypothese „die Variable ist normalverteilt“ wurde abgelehnt, sobald das Testergebnis unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5% liegt ($p \leq \alpha$).

Variable	Signifikanz		Normalverteilung
Alter bei Therapie	0,554362	$p > 0,05$	Normalverteilt
Tumorgröße	0,000138	$p \leq 0,05$	Nicht normalverteilt
MACIS-Score	0,000005	$p \leq 0,05$	Nicht normalverteilt
Follow-Up-Zeitraum	0,000017	$p \leq 0,05$	Nicht normalverteilt
Kumulative Therapieaktivität	0,000078	$p \leq 0,05$	Nicht normalverteilt

Tabelle 4.1: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der metrischen Variablen

Das „Alter bei Therapie“ stellt die einzige unverbundene normalverteilte Größe dar, sodass nach Prüfung auf Gleichheit der Varianzen mit Hilfe des Levene-Tests ($p = 0,916$, $p > 0,05$, Nullhypothese der Varianzhomogenität nicht verworfen) der t-Test als Signifikanztest angewendet werden konnte. Die restlichen, nicht normalverteilten, metrischen Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen untersucht. Jedoch handelt es sich beim Großteil der erhobenen Daten um kategoriale Variablen, sodass in

diesen Fällen der Pearson Chi-Quadrat-Test Verwendung fand. Bei den Variablen „Histologische Variante“, „Papilläres Mikrokarzinom“, „Invasivität“ lag die Stichprobengröße unter $n \leq 20$, weshalb der exakte Test nach Fisher angewendet wurde. Im Rahmen von multiplen Testen wurde zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung die Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt.

4.1.2 Überlebenszeitanalyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Überlebenszeitdaten erfolgte in Form einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren (326), welches sich ebenfalls für Studien mit begrenzter Fallzahl eignet (327). Eine entscheidende Grundvoraussetzung der Kaplan-Meier-Methode ist die Annahme, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle festlegen (328). Dafür wurden die erhoben Überlebenszeiten verwendet. Diese lassen sich mittels Kaplan-Meier-Verfahren mathematisch und grafisch zusammenfassen, indem die bedingte Wahrscheinlichkeit bestimmt wird, dass einem Patient in einem definierten Zeitintervall kein Ereignis wiederauftaucht (326) (328). Aus dem Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten ergibt sich die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, kein Ereignis zu einem definierten Zeitpunkt zu erleiden (328). Dieser Zusammenhang kann in Form einer Kaplan-Meier-Kurve visuell dargestellt werden (329). Diese trägt die ereignisfreie Zeit (x-Achse) gegen die ereignisfreie Rate (y-Achse) auf (327). Anhand dieser lassen sich sowohl die Ereignisraten unter Angabe eines Zeitpunktes ermitteln (bspw. 5-Jahres-Überlebensrate) (328) als auch zwei Therapiegruppen deskriptiv anhand der Kurvenverläufe vergleichen (329).

Darüber hinaus werden jedoch weitere Verfahren benötigt, die es ermöglichen, zwei Gruppen statistisch miteinander zu vergleichen (328). Der Log-Rank-Test eignet sich insbesondere für Zwei-Gruppen-Vergleiche und beinhaltet die Nullhypothese, dass das untersuchte Ereignis unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftritt (330). Die berechnete Prüfgröße wird in Abhängigkeit der Freiheitsgrade auf seine Chi-Quadrat-Verteilung geprüft, um die Gültigkeit der Nullhypothese zu ermitteln (330) (331). Der Log-Rank-Test kann ferner für den Vergleich von drei oder mehr Gruppen erweitert werden (329). Entscheidende Voraussetzung für eine große Testpower ist die Proportionalität der Ereignisraten in den Therapiegruppen („Proportional-Hazards-Annahme“), welche sich anhand nicht überkreuzender Kaplan-Meier-Kurven überprüfen lässt (329,330). Selbes gilt für die Regressionsmethode des Cox-Modells („Proportional hazards regression“) (332). Im Rahmen eines Zwei-Gruppen-Vergleiches lässt sich der Einfluss weiterer Prädiktoren untersuchen, um den Therapieeffekt auf die Überlebenszeit unter Betrachtung mehrerer Einflussgrößen zu schätzen (333) (332). Im Gegensatz zur logistischen Regression gibt das

Cox-Modell keinen festen Beobachtungszeitraum vor (332). Das ermittelte Hazard-Ratio bildet den Quotient zweier Hazard-Funktionen und gibt die Stärke des untersuchten Einflussfaktors unter gleichzeitiger Adjustierung anderer Kovariablen an (332). Der Referenzwert „1“ lässt sich als gleich großes Ereignisrisiko zwischen beiden Gruppen auffassen, während ein Hazard-Ratios über bzw. unter „1“ ein erhöhtes bzw. verringertes Ereignisrisiko anzeigt (329). Im Rahmen der Interpretation gilt es zwischen kategorialen und stetigen Variablen zu unterscheiden sowie die Einheit der betrachteten Größe zu berücksichtigen (332). Ferner sollten pro untersuchtem Prädiktor mindestens zehn Ereignisse vorliegen (334).

Bei der Durchführung von Überlebenszeitanalysen ist die Erfassung der zensierten Fälle entscheidend. Eine Zensierung liegt vor, wenn der Patient nicht mehr nachbeobachtet wurde („lost to follow-up“), ein konkurrierendes Ereignis eintrat („competing risk“) oder kein untersuchtes Ereignis vorliegt (328). In letzterem Fall werden die Patienten zum Zeitpunkt der zuletzt zurückliegenden Datenerhebung zensiert.

Aufgrund der starken Abhängigkeit der mittleren Überlebenszeit vom Zensierungsmuster (329) empfiehlt es sich, die mediane Überlebenszeit zu bestimmen, welche den Zeitpunkt beschreibt, an dem bei 50% der Patienten ein Ereignis aufgetreten ist (329). Sie ist jedoch nicht ermittelbar, wenn am Ende der Datenerhebung bei weniger als 50% der Patienten das untersuchte Ereignis vorliegt (329), weshalb in dieser Studie auf die mittlere Überlebenszeit unter kritischer Betrachtung ihrer eingeschränkten Aussagekraft zurückgegriffen wurde (siehe 4.4 Überlebenszeitanalyse).

4.2 Patientenkollektiv

Das rekrutierte Patientenkollektiv wird in Tabelle 4.2 dargestellt. Es werden beide Studienarme verglichen und auf ihre Deckungsgleichheit geprüft (siehe Spalte Signifikanz). Kategoriale Variablen (Bspw. T-Stadium) sind in absoluten (links) und relativen Häufigkeiten (rechts, bezogen auf das Gesamtkollektiv oder auf den Studienarm) zusammengefasst, während metrische Variablen in Form von Durchschnittswerten (links) und den zugehörigen Standardabweichung (rechts) aufgeführt sind.

	Gesamtkollektiv	Studienarm 2 GBq	Studienarm 3,7 GBq	Signifikanz
Allgemein				
Patientenanzahl	150 (100%)	100 (100%)	50 (100%)	
Alter bei Radioiodablation	47,35 $\pm 14,04$	46,44 $\pm 13,88$	49,16 $\pm 14,32$	0,245 ($p > \alpha$)
Weiblich	117 (78%)	78 (78%)	39 (78%)	($p > \alpha$)
Männlich	33 (22%)	22 (22%)	11 (22%)	
Chirurgische Therapie				
Einzeitiges Vorgehen	69 (46%)	40 (40%)	29 (58%)	0,037 ($p \leq \alpha$)

	Gesamtkollektiv	Studienarm 2 GBq	Studienarm 3,7 GBq	Signifikanz
Zweizeitiges Vorgehen	81 (54%)	60 (60%)	21 (42%)	
Lymphknotendissektion	95 (63%)	59 (59%)	36 (72%)	0,119 (p > α)
TNM-Klassifikation				
T1	64 (43%)	43 (43%)	21 (42%)	0,568 (p > α)
T2	45 (30%)	27 (27%)	18 (36%)	
T3	40 (27%)	29 (29%)	11 (22%)	
T4	1 (<1%)	1 (1%)	0 (0%)	
N0	122 (81%)	87 (87%)	35 (70%)	0,012 (p \leq α)
N1	28 (19%)	13 (13%)	15 (30%)	
N1a	15 (10%)	7 (7%)	8 (16%)	
N1b	6 (4%)	1 (1%)	5 (10%)	
M0	150 (100%)	100 (100%)	50 (100%)	(p > α)
M1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vx	61 (41%)	54 (54%)	7 (14%)	0,232 (p > α)
V0	72 (48%)	35 (35%)	37 (74%)	
V1	17 (11%)	11 (11%)	6 (12%)	
Lx	64 (43%)	56 (56%)	8 (16%)	0,924 (p > α)
L0	72 (48%)	37 (37%)	35 (70%)	
L1	14 (9%)	7 (7%)	7 (14%)	
Rx	58 (39%)	49 (49%)	9 (18%)	0,16 (p > α)
RO	83 (55%)	48 (48%)	35 (70%)	
R1	9 (6%)	3 (3%)	6 (12%)	
Gx	147 (98%)	99 (99%)	48 (96%)	0,386 (p > α)
G1	1 (<1%)	0 (0%)	1 (2%)	
G2	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	
Pnx	128 (85%)	94 (94%)	34 (68%)	0,095 (p > α)
Pn0	21 (14%)	5 (5%)	16 (32%)	
Pn1	1 (<1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Risikoklassifikation				
DGN Low-Risk	93 (62%)	64 (64%)	29 (58%)	0,475 (p > α)
DGN High-Risk	57 (38%)	36 (36%)	21 (42%)	
ATA Low-Risk	80 (53%)	57 (57%)	23 (46%)	0,181 (p > α)
ATA Intermediate-Risk	69 (46%)	42 (42%)	27 (54%)	
ATA High-Risk	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
ETA Very-Low-Risk	10 (7%)	5 (5%)	5 (10%)	0,462 (p > α)
ETA Low-Risk	86 (57%)	60 (60%)	26 (52%)	
ETA High-Risk	54 (36%)	35 (35%)	19 (38%)	
MACIS Score	4,75 \pm 1,10	4,66 \pm 1,02	4,92 \pm 1,22	0,259 (p > α)
UICC Stadium				
I	98 (65%)	69 (69%)	29 (58%)	0,143 (p > α)
II	24 (16%)	12 (12%)	12 (24%)	
III	28 (19%)	19 (19%)	9 (18%)	
IVA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IVB	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IVC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Histopathologie				
Tumogröße (cm)	2,11 \pm 1,45	2,20 \pm 1,48	1,94 \pm 1,41	0,24 (p > α)
Papilläres Karzinom	126 (84%)	85 (85%)	41 (82%)	0,637 (p > α)
Follikuläres Karzinom	24 (16%)	15 (15%)	9 (18%)	
Multifokalität	39 (26%)	24 (24%)	15 (30%)	0,43 (p > α)
Gekapselt	18 (12%)	14 (14%)	4 (8%)	0,112 (p > α)

	Gesamtkollektiv	Studienarm 2 GBq	Studienarm 3,7 GBq	Signifikanz
Histologische Varianten				
Lindsay-Tumor (FVPTC)	28 (19%)	23 (23%)	5 (10%)	0,071 ($p > \alpha$)
Hürthel-Zell-Ca (OVFTC)	5 (3%)	4 (4%)	1 (2%)	0,569 ($p > \alpha$)
MI-FTC	5 (3%)	3 (3%)	2 (4%)	
nEFVPTC	7 (5%)	5 (5%)	2 (4%)	0,0003 ($p \leq \alpha$)
PTMC	14 (9%)	3 (3%)	11 (22%)	
<i>unifokales PTMC</i>	7	2	5	
<i>multifokales PTMC</i>	7	1	6	

Tabelle 4.2: Tabellarische Zusammenfassung des Patientenkollektivs und Vergleich der Studienarme

Die eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 20 und 80 Jahre alt und befanden sich im Tumorstadium T1 bis T4 und N0 bis N1. Das Patientengut weist eine hohe Repräsentanz in verschiedenen epidemiologischen, histopathologischen und klinischen Faktoren des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms auf. Mit 47 Jahren bildet das durchschnittliche Manifestationsalter das junge Patientenkollektiv ab. Ferner gibt der 3,5-fach höhere Anteil weiblicher Patienten die zwei- bis dreifach erhöhte Prävalenz des DTC bei Frauen wieder (vgl. Abschnitt 1.1). 126 Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinom sowie 24 Patienten mit follikulärer Differenzierung entsprechen der charakteristischen histologischen Verteilung des DTC zugunsten des vierfach häufigeren PTC. Ferner sind die follikuläre Variante des PTC (Lindsay-Tumor) (19% d.F.), das Hürthle-Zell-Karzinom (3% d.F.), das minimal-invasive FTC (3% d.F.), die sklerosierende Variante (ein Patient, nicht aufgeführt) und die großzellige Variante (ein Patient, nicht aufgeführt) des histologisch heterogenen DTC vertreten (vgl. Abschnitt 1.3.1). Fast jeder zehnte Patient zeigt ein papilläres Mikrokarzinom, welches sich zur Hälfte uni- oder multifokal präsentiert. Aufgrund weit zurückliegender Therapiezeitpunkte sind die in Bedeutung zunehmenden Niedrigrisikoformen und Borderline-Tumoren (vgl. Abschnitt 1.3.3) nicht umfassend identifiziert als auch keine Unterscheidung zwischen dem PDTC und WDTC vorgenommen. Jedoch beinhaltet das untersuchte Patientengut 7 Fälle (5%) mit nEFVPTC, sodass sich die epidemiologische Relevanz der NIFTP andeutet. 26% aller Tumoren sind durch multifokales Auftreten gekennzeichnet. In 12% der mikroskopischen Präparate stellt sich eine Kapselung dar.

Die Einteilung in die Tumorstadien nach TNM bezieht sich auf den Zeitpunkt nach abgeschlossener chirurgischer Therapie unter Verwendung der damals aktuellen TNM-Klassifikation (6. Auflage gültig ab 2003 bzw. 7. Auflage gültig ab 2010) (siehe Abschnitt 1.3.4) (97,98). Entsprechend der Charakteristik des DTC befinden sich über zwei Drittel der untersuchten Patienten bei Diagnosestellung in einem lokal begrenzten Tumorstadium (vgl. Abschnitt 1.1). Der Durchschnitt des

Patientenkollektivs weist eine Tumogröße von 2,11 cm auf und lässt sich dem Low-Risk-Stadium der DGN im TNM-Stadium T1N0M0 einordnen. Der Patientenanteil nimmt mit zunehmender Tumorausbreitung ab, sodass sich 43% der Patienten im T-Stadium T1, 30% in T2, 27% in T3 und 1% in T4 befinden. Knapp ein Fünftel der Patienten weisen lokale Lymphknotenmetastasen auf, unter anderem begründbar anhand des hohen Anteils der bevorzugt lymphogen metastasierenden papilläreren Karzinome. Dies liegt jedoch unter der Literatur-Rate von bis zu 40% an Patienten mit initialen Lymphknotenmetastasen (siehe Abschnitt 1.3.1). Entsprechend der vorgegebenen Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.2) liegen keine Fälle mit initialen Fernmetastasen vor. Ferner wurden unter Berücksichtigung der Angioinvasion (48% V0, 11% V1), Lymphgefäßinvasion (48% L0, 9% L1), Perineuralscheideninvasion (14% Pn0, 0,6% Pn1) und des Gradings (G1 0,6%, G2 1%) weitere Deskriptoren der TNM-Klassifikation erfasst.

Die Patienten wurden anhand der TNM-Stadien den Klassifikationssystemen der ATA, ETA und DGN zugeordnet sowie der MACIS Score (durchschnittlicher Wert von 4,75) und das UICC-Stadium ermittelt. Die ATA-Klassifikation beinhaltet gesonderte klinische Faktoren (siehe 7. Anhang), sodass die Zuteilung nur mit Hilfe der vorliegenden Daten erfolgte und somit eingeschränkte Aussagekraft besitzt. Insgesamt befinden sich die meisten Patienten in Niedrigrisiko-Stadien (62% DGN-Low-Risk, 53% ATA-Low-Risk, 57% ETA-Low-Risk, 65% UICC-Stadium I), während Hochrisiko-Stadien den geringsten Anteil einnehmen (38% DGN-High-Risk, 1% ATA-High-Risk, 36% ETA-High-Risk). Entsprechend der hohen Prävalenz diagnostischer Operationen und Strumaresektionen in Deutschland wurde bei 54% der Patienten ein Komplettierungseingriff vorgenommen (vgl. Abschnitt 1.5.1). Über zwei Drittel der Patienten erhielten eine Lymphknotenexstirpation. In 10% der Operationsresekte ließ sich auf mikroskopische Tumorresiduen schließen.

4.2.1 Studienarme

Eine möglichst hohe Übereinstimmung der grundlegenden Charakteristika des 2- und 3,7-GBq-Studienarms bildet die Basis aussagekräftiger Ergebnisse, weshalb diese anhand der tabellarischen Gegenübertragung und verschiedener Signifikanztests überprüft wurde (siehe Tabelle 4.2). Entsprechend des 2: 1 Matching findet sich eine hohe Übereinstimmung beider Therapiegruppen in den ausgewählten Faktoren des Matching (siehe Abschnitt 3.2). Insgesamt weisen die Variablen Alter bei Therapie ($p = 0,245$), Geschlecht ($p > \alpha$), chirurgische Lymphknotendissektion ($p = 0,119$), T-Stadium ($p = 0,56$), V-Stadium ($p = 0,232$), L-Stadium ($p = 0,924$), R-Stadium ($p = 0,16$), Pn-Stadium ($p = 0,095$) und Grading ($p = 0,386$) eine hohe Deckungsgleichheit auf. Beide Kollektive besitzen keinen signifikanten Unterschied in ihrem Verteilungsprofil der Risikoklassifikation (DGN-

Klassifikation $p = 0,475$, ATA-Klassifikation $p = 0,181$, ETA-Klassifikation $p = 0,462$, MACIS-Score $p = 0,143$) und der Histopathologie (Tumogröße $p = 0,24$, Histologie $p = 0,637$, Fokalität $p = 0,43$, Kapsel $p = 0,112$, FVPTC $p = 0,071$, sonstige histologische Varianten $p = 0,569$).

Trotz hoher statistischer Übereinstimmung lassen sich nicht-signifikante Tendenzen erkennen, welche ein unterschiedliches Risikoprofil beider Therapiegruppen andeuten. So fällt unter Betrachtung der Risikoklassifikation auf, dass das 3,7-GBq-Patientenkollektiv in jeder High-Risk-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten aufweist (DGN 42% zu 36%, ATA 54% zu 43%, ETA 38% zu 35%). Dies begründet sich durch die Lymphknotenmetastasen, welche signifikant häufiger in der 3,7 GBq-Therapiegruppe vorkommen ($p = 0,012$). Die TNM-Stadien fließen ebenfalls in die UICC-Klassifikation ein, sodass größere Anteile des 2-GBq-Studienarms in Stadium I (69% vs. 58%) und des 3,7-GBq-Studienarms in Stadium II (69% vs. 58%) vertreten sind. Ferner deutet die Verteilung weiterer deskriptiver TNM-Faktoren wie das L-Stadium (14% vs. 7%), V-Stadium (12% vs. 11%) und R1-Stadium (12% vs. 3%) ein erhöhtes Risikoprofil der 3,7-GBq-Therapiegruppe an.

Signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen finden sich in den Variablen PTMC ($p = 0,0003$), N-Stadium ($p = 0,012$) und Chirurgische Therapie ($p = 0,037$). Neben der niedrigen Fallzahl (14 Patienten) lässt sich die unerwartete Verteilung des papillären Mikrokarzinoms zugunsten der 3,7-GBq-Gruppe (22% vs. 3%) anhand patientenindividueller Risikofaktoren (6 von 11 multifokale Karzinome) erklären, denn eine multifokale Tumorausbreitung gilt als prognostischer Risikofaktor (siehe Abschnitt 1.7). Aus der hohen Anzahl papillärer Mikrokarzinome ergibt sich der doppelt so hohe Anteil an Patienten mit 3,7 GBq Therapieaktivität in der ETA-Very-Low-Risk-Gruppe. Ferner ist die geringere durchschnittliche Tumogröße des 3,7-GBq-Studienarms als weitere unerwartete Auffälligkeit zu nennen (1,94 cm vs. 2,20 cm). Als zentralen Unterschied ist der signifikant höhere Anteil an Patienten mit initialen Lymphknotenmetastasen in der 3,7-GBq-Therapiegruppe hervorzuheben ($p = 0,012$) (28% vs. 13%) und wird im Rahmen der Ergebnisdiskussion weitergehend beleuchtet.

4.3 Allgemeine Ergebnisse im Rahmen der Nachsorge

Im Zuge der Nachsorge konnten mittels langfristiger Nachbeobachtung verschiedene Parameter der Überlebenszeitanalyse erhoben werden. In Tabelle 4.3 sind im analogen Aufbau zu Tabelle 4.2 die untersuchten Ereignisse zusammengefasst, indem das Gesamtkollektiv sowie beide Studienarme gegenübergestellt und mittels Chi-Quadrat-Signifikanztest verglichen wurden.

	Gesamtkollektiv	Studienarm 2 GBq	Studienarm 3,7 GBq	<i>Signifikanz</i>
Allgemeinzustand				
Gut	51 (89%)	36 (95%)	15 (79%)	0,096 (p > α)
Leicht vermindert	3 (5%)	2 (5%)	1 (5%)	
Reduziert	2 (4%)	0 (0%)	2 (11%)	
Stark eingeschränkt	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	
Hypothyreose	10 (18%)	7 (18%)	3 (16%)	
Sialadenitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	(p > α)
Rezidivereignis				
Rezidive gesamt	18 (12%)	10 (10%)	8 (16%)	0,14 (p > α)
Lokalrezidiv	6 (4%)	5 (5%)	1 (2%)	0,377 (p > α)
Lymphogenes Rezidiv	8 (5%)	3 (3%)	5 (10%)	0,72 (p > α)
Hämatogenes Rezidiv	4 (3%)	2 (2%)	2 (4%)	0,474 (p > α)
Metastasierungsart	3 Pul, 1 Oss	1 Pul, 1 Oss	2 Pul	
Biochemisches Rezidiv	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	(p > α)
Zweittherapie				
Fälle	20 (13%)	12 (12%)	8 (16%)	0,497 (p > α)
Kumulative Aktivität (GBq)	3,96 $\pm 5,17$	3,11 $\pm 3,49$	5,66 $\pm 7,23$	0,013 (p $\leq \alpha$)
Zweittumor				
Fälle	7 (5%)	4 (4%)	3 (6%)	0,584 (p > α)
Tumorentität	2 NSCLC, Mamma-Ca, Meningeom, Cervix-Ca, MDS, BCC	2 NSCLC, Mamma- Ca, Meningeom	Cervix-Ca, MDS, BCC	
Todesfälle				
Fälle	5 (3%)	5 (5%)	0 (0%)	0,108 (p > α)
Follow-Up				
Mittlerer Zeitraum (Jahre)	8,03 $\pm 2,65$	8,75 $\pm 2,67$	6,58 $\pm 1,94$	0,011 (p $\leq \alpha$)

Tabelle 4.3: Tabellarische Darstellung allgemeiner Ergebnisse im Zuge der Nachsorge

Es konnte für 51 Patienten der Allgemeinzustand bei letztmaliger Wiedervorstellung ermittelt werden, während sich die Überlebenszeitdaten auf das Gesamtkollektiv von 150 Patienten beziehen. Ferner ist die Häufigkeit einer therapiebedingten Hypothyreose oder einer Sialadenitis aufgeführt. Der Follow-Up-Zeitraum („Nachverfolgung“) gibt die durchschnittliche Zeitspanne zwischen erstmaliger Radioiodablation und letztem Zeitpunkt der Datenerhebung an. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Nachbeobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten variieren, sodass zwar die mittlere Nachbeobachtungszeit bei $8,03 \pm 2,65$ Jahren liegt, die Spannweite jedoch von 13 Jahren bis zu einem Jahr reicht. Somit ist ersichtlich, dass auch Patienten mit sehr kurzen Nachbeobachtungszeiten unter Berücksichtigung einer korrekten Zensierung in die Auswertung eingeschlossen wurden.

Hervorzuheben ist das häufige Vorliegen eines guten Allgemeinzustandes (89% im Gesamtkollektiv) mit geringer Tendenz zugunsten der 2-GBq-Therapiegruppe (95% vs. 79% der Patienten in gutem

Allgemeinzustand). Die hohe Anzahl an Patienten in gutem Allgemeinzustand spricht für eine erhaltene gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) des Patientenkollektivs. Als weitere therapieassoziierte Nebenwirkung gilt die Hypothyreose, wobei die zehn betroffenen Patienten (18% d.F.) jedoch medikamentös behandelt werden und sich über beide Studiengruppen gleich verteilen. Keiner der untersuchten Patienten klagte über eine Sialadenitis.

Im Verlauf der Nachbeobachtung wurden 18 Rezidive diagnostiziert (12% d.F.). Diese verteilen sich mit 16% zu 10% zugunsten der 3,7-GBq-Studiengruppe. Den zweitgrößten Anteil nehmen Lokalrezidive ein (6 Patienten), welche im 2-GBq-Kollektiv häufiger vertreten sind (5 Patienten vs. ein Patient). Insgesamt treten die meisten Rezidive in Form eines Nodalrezidives auf (8 Patienten), welche insbesondere bei Patienten mit 3,7 GBq Therapieaktivität vorlagen. So erlitten 5 Patienten (10%) der 3,7-GBq-Therapiegruppe ein Nodalrezidiv, während 3 Patienten (3%) des 2-GBq-Kollektivs betroffen waren. Ein hämatogenes Rezidiv wurde bei vier Patienten diagnostiziert, welche sich zu gleichen Anteilen auf beide Studienarme gruppieren. Insgesamt handelt es sich um drei pulmonale (pul) und eine ossäre (oss) Fernmetastase. Das hämatogene Rezidiv macht den kleinsten Anteil solider Rezidivarten aus. Ein biochemisches Rezidiv trat trotz eindeutiger Diagnosekriterien (siehe Abschnitt 1.6) bei keinem der Patienten auf bzw. wurde im Verlauf als Lokal-, Nodal- oder hämatogenes Rezidiv identifiziert. Grundlegend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse die gute Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wiedergeben (siehe Abschnitt 1.7), da die untersuchten Ereignisse selten auftraten und somit hohe 5- sowie 10-Jahres-Überlebenszeitraten vorlagen. Auch wenn der Vergleich zur Literatur aufgrund individueller Patientenkollektive nur eingeschränkt möglich ist, zeichnet sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung ab.

Zwanzig Patienten erhielten eine zweite Radioiodtherapie, sodass die durchschnittliche kumulative Therapieaktivität des Gesamtkollektivs 3,96 GBq beträgt. Den größeren Anteil nehmen Patienten mit einer initialen Aktivität von 3,7 GBq ein (16% vs. 12%), welche in der Differenz eine signifikant höhere Therapieaktivität erhalten haben (Kumulativ 5,66 GBq, Differenz 1,96 GBq, $p = 0,013$). Zweitkarzinome traten bei 5% der Patienten auf, jedoch konnte weder ein Zusammenhang noch die Unabhängigkeit zur Radioiodablation nachgewiesen werden. Die Fälle verteilen sich ohne bedeutende Abweichung auf beide Patientengruppen (4% vs. 6%). Das myelodysplastische Syndrom (MDS) ist als einziger hämatologischer Tumor vertreten, daneben wurden zwei nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), ein Mammakarzinom, ein Meningeom, ein Cervix-Karzinom sowie ein Basalzellkarzinom der Haut (BCC) diagnostiziert. Ausschließlich Patienten der 2-GBq-Studiengruppe

verstarben im Verlauf der Nachbeobachtungszeit (5 Todesfälle), davon wurden alle Todesfälle als nicht-tumorbedingt beschrieben, sodass nur vom Gesamtüberleben gesprochen werden kann. Zu erwähnen ist der signifikant unterschiedliche Nachbeobachtungszeitraum zwischen beiden Kollektiven (durchschnittlich 8,75 Jahre in der 2-GBq-Gruppe vs. 6,58 Jahre in der 3,7-GBq-Gruppe, $p = 0,011$), welcher sich graphisch in den Kaplan-Meier-Kurven wiederfindet und ursächlich dafür ist, dass ausschließlich im 2-GBq-Kollektiv 10-Jahres-Ereignisraten angegeben werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist hervorzuheben, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der Häufigkeit untersuchter Ereignisse vorliegt. Die Untersuchung von Überlebenszeitdaten mittels Chi-Quadrat-Signifikanztest besitzt nur eingeschränkte Testpower, während das Kaplan-Meier-Verfahren eine aussagekräftigste Analyse ermöglicht.

4.4 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte neben der Berechnung der begrenzt aussagekräftigen mittleren Überlebenszeit (siehe Tabelle 4.3) mittels Kaplan-Meier-Verfahren (siehe Abbildung 4.1 bis Abbildung 4.6), aus welchem sich die die Ergebnisse des Log-Rank-Tests (siehe Tabelle 4.4) und die entsprechenden 5- und 10-Jahres-Ereignisraten (siehe Tabelle 4.5) ergeben.

Ereignis	Gesamtkollektiv		Studienarm 2 GBq		Studienarm 3,7 GBq	
	ME	SD	ME	SD	ME	SD
Rezidiv	3,74	±3,14	4,19	±1,8	1,95	±0,59
Lokalrezidiv	6,33	±3,67	6,6	±4,04	5,0	±0,0
Nodalrezidiv	2,5	±2,33	3,67	±2,52	1,8	±2,17
Hämatogene Metastase	2,75	±2,06	4,5	±0,64	1,0	±0,2
Zweittherapie	3,09	±2,64	4,08	±2,91	1,6	±1,2
Zweittumor	6,43	±3,15	7,25	±1,59	5,33	±1,32
Todesfall	7,6	±2,07	7,6	±1,72	0	±0,0

Tabelle 4.3: Tabellarische Übersicht der mittleren Überlebenszeiten in Jahren (ME) und der dazugehörigen Standardabweichung (SD)

Ereignis	Proportionalitätsannahme	Chi-Quadrat	FG	Signifikanz
Rezidiv	Gegeben	0,282	1	0,595 $p > 0,05$
Lokalrezidiv	Gegeben	0,088	1	0,766 $p > 0,05$
Nodalrezidiv	Gegeben	3,48	1	0,062 $p > 0,05$
Hämatogene Metastase	Gegeben	0,594	1	0,441 $p > 0,05$
Zweittherapie	Gegeben	1,167	1	0,280 $p > 0,05$
Zweittumor	Nicht gegeben	1,738	1	0,187 $p > 0,05$
Todesfall	Gegeben	1,24	1	0,265 $p > 0,05$

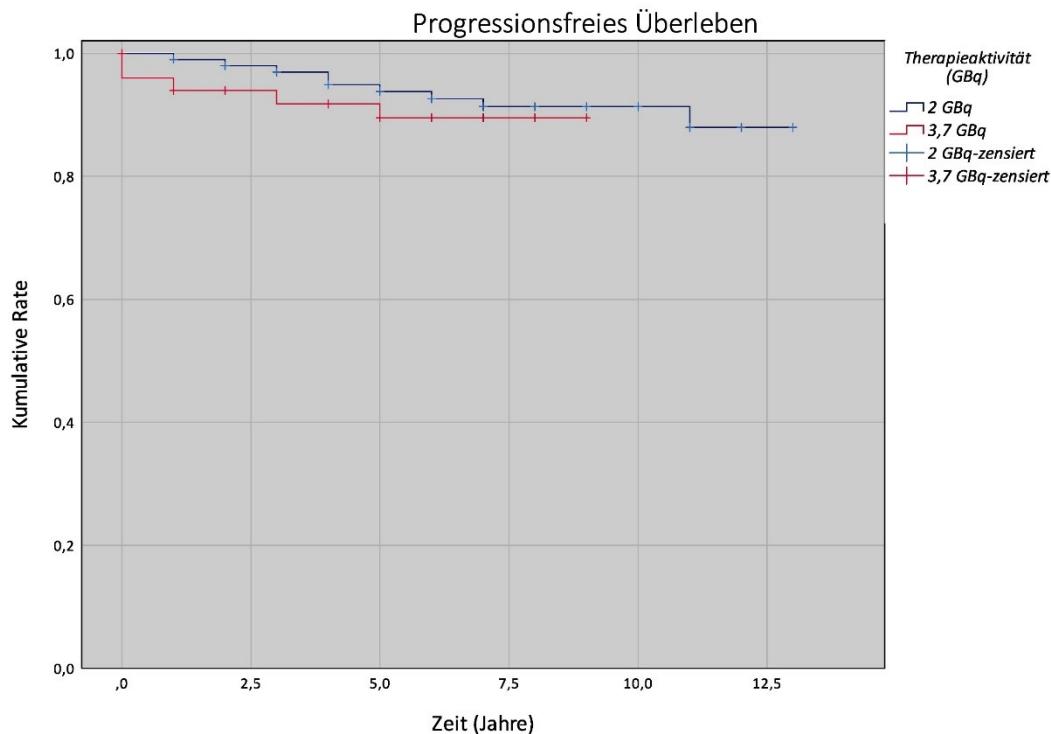
Tabelle 4.4: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Ereignis	Studienarm 2 GBq		Studienarm 3,7 GBq
	5-Jahres-Rate	10-Jahres-Rate	5-Jahres-Rate
Rezidiv	93,8%	91,3%	89,5%
Lokalrezidiv	97,9%	94,4%	97,8%
Nodalrezidiv	98,0%	96,8%	89,5%
Hämatogene Metastase	97,9%	97,9%	95,8%
Zweittumor	97,9%	96,4%	95,6%
Todesfall	98,9%	92,8%	100%

Tabelle 4.5: Tabellarische Übersicht der Raten ereignisfreier Patienten

Progressionsfreies Überleben

Die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens der Therapiegruppen (siehe Abbildung 4.1) verlaufen annähernd proportional, wobei sich die Kurve der 3,7-GBq-Gruppe stets unter der Kurve der 2-GBq-Gruppe befindet. So liegt im 2-GBq-Kollektiv laut errechnetem Kaplan-Meier-Schätzer die 5-Jahres-Ereignisrate bei 93,0% und die 10-Jahres-Ereignisrate bei 91,3%, während die 5-Jahres-Ereignisrate des 3,7-GBq-Kollektivs 89,5% beträgt. Beide Gruppen unterschreiten über den gesamten Beobachtungszeitraum die 85%-Grenze nicht. Ferner zeichnen sich beide Behandlungsgruppen durch ein konstantes Auftreten von Ereignissen im zeitlichen Verlauf aus, dabei treten 5 Jahre nach Beobachtungsbeginn im 3,7-GBq-Kollektiv bzw. 11 Jahre im 2-GBq-Kollektiv keine Rezidive mehr auf. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 3,74 Jahre und fällt im 2-GBq-Kollektiv mit 4,19 Jahren deutlich länger aus als im 3,7-GBq-Kollektiv mit 1,95 Jahren. Mittels Log-Rank-Test lässt sich bei gegebener Proportionalitätsannahme ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Auftretens von Rezidiven verneinen ($p = 0,595$, damit $p > 0,05$).



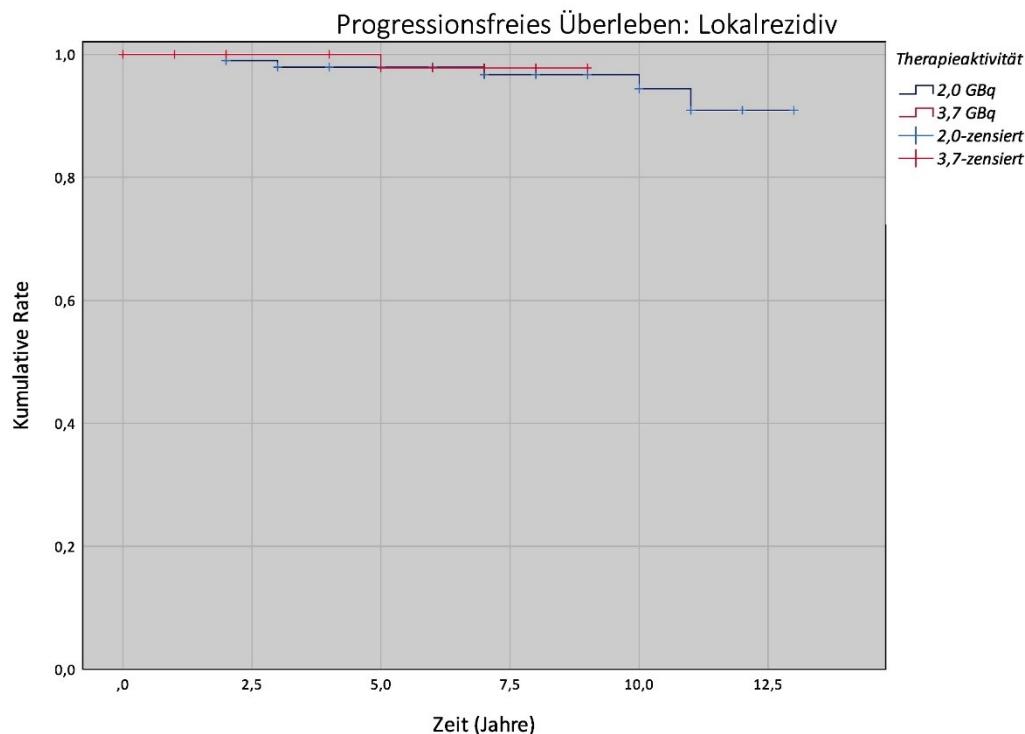
Log-Rank-Test		$p = 0,595 (p > 0,05)$				
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	100	95	79	71	27	9
3,7-GBq-Gruppe	50	43	37	18		

Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens der 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe

Progressionsfreies Überleben: Lokalrezidiv

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4.2 spezifizieren das progressionsfreie Überleben auf das Eintreten von Lokalrezidiven. Die Kurve des 3,7-GBq-Studienarms verläuft im Großteil der Beobachtungszeit oberhalb der Kurve der 2-GBq-Gruppe. In den ersten zwei sowie fünften bis siebten Jahr nach Therapie decken sich beide Kurven, sodass die 5-Jahres-Ereignisraten beider Gruppen annährend 98% betragen. Im 3,7-GBq-Kollektiv wurde nur ein Lokalrezidiv nach 5 Jahren diagnostiziert, weshalb die Kaplan-Meier-Kurve im restlichen Zeitraum horizontal verläuft und sich ab dem siebten Beobachtungsjahr oberhalb der 2-GBq-Kurve befindet. Die 10-Jahres-Ereignisrate des 2-GBq-Kollektivs beträgt 94% und sinkt mit einem Lokalrezidiv nach 11 Jahren auf 91% ab. Somit fällt in der 2-GBq-Studiengruppe das späte Auftreten von Lokalrezidiven auf. Im Mittel wurde nach 6,3 Jahren ein Lokalrezidiv diagnostiziert, was die längste durchschnittliche Überlebenszeit aller Rezidive ist. Insgesamt konnte im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen

beiden Studienarmen bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven nachgewiesen werden ($p = 0,766$, damit $p > 0,05$).



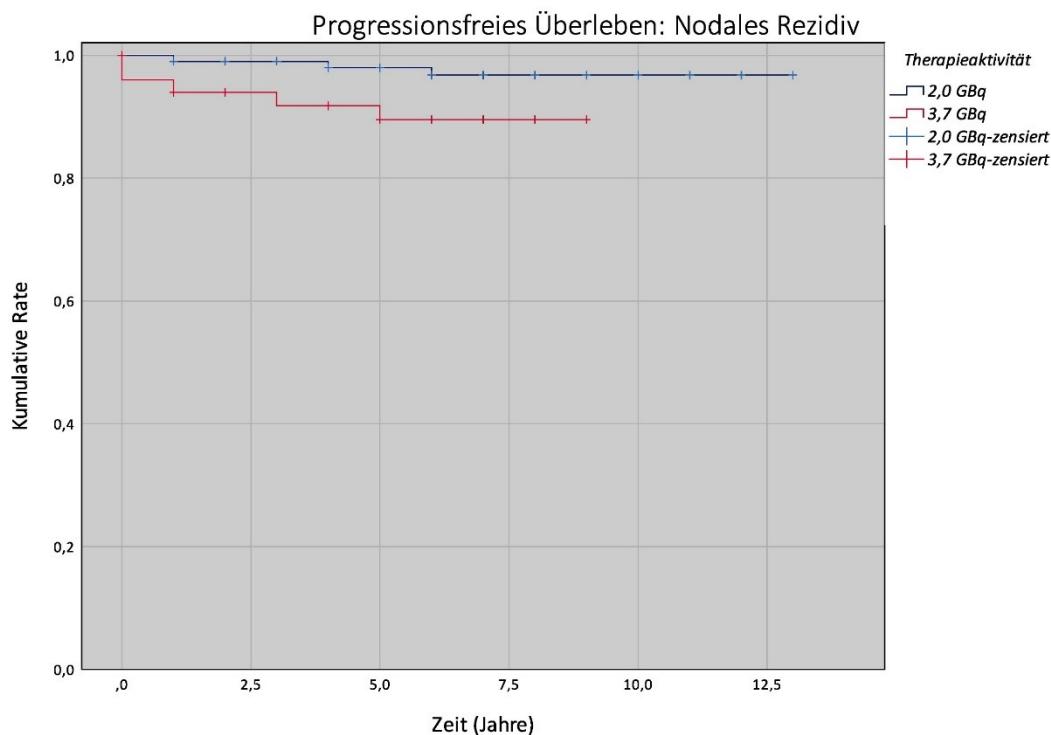
Log-Rank-Test		$p = 0,766$ ($p > 0,05$)					
Patienten unter Risiko							
		Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe		100	96	83	76	27	3
3,7-GBq-Gruppe		50	46	40	18		

Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Progressionsfreies Überleben: Nodalrezidiv

In Abbildung 4.3 sind die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens bezüglich des Auftretens von lymphogenen Rezidiven dargestellt. Patienten der 3,7-GBq-Gruppe erlitten innerhalb der ersten zwei Jahre häufiger lymphogene Metastasen, sodass sich die Kurve der 2-GBq-Gruppe in sichtbarem Abstand oberhalb der 3,7-GBq-Kurve befindet. Im weiteren Verlauf zeichnen sich beide Gruppen durch das konstante Auftreten von Ereignissen aus, während nach 5 Jahren im 3,7-GBq-Kollektiv bzw. 6 Jahren im 2-GBq-Kollektiv keine Nodalrezidive mehr diagnostiziert wurden. Die 5-Jahres-Ereignisrate von 98% und die 10-Jahres-Ereignisrate von 96,8% der 2-GBq-Gruppe steht im Gegensatz zur niedrigeren 5-Jahres-Ereignisrate von 89,5% des 3,7-GBq-Kollektivs, welches ferner eine kürzere, mittlere Überlebenszeit aufweist (1,8 Jahre vs. 3,67 Jahre).

Jedoch ergibt sich trotz erkennbarer Tendenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich des zeitlichen Auftretens nodaler Rezidive ($p = 0,062$, damit $p > 0,05$). Im Vergleich aller Überlebensraten weist das 3,7-GBq-Patientenkollektivs bezüglich des Auftretens nodaler Rezidive die niedrigste 5-Jahres-Überlebenszeitrate mit 89,5% auf.



Log-Rank-Test		$p = 0,062$ ($p > 0,05$)					
Patienten unter Risiko							
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre	
2-GBq-Gruppe	100	96	82	74	28	3	
3,7-GBq-Gruppe	50	43	37	18			

Abbildung 4.3: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Progressionsfreies Überleben: Hämatogenes Rezidiv

Abbildung 4.4 stellt den Anteil an Patienten der Therapiegruppen ohne hämatogenes Rezidiv in Abhängigkeit zum Zeitpunkt nach Radioiodablation dar. Die Kaplan-Meier-Kurven visualisieren das seltener sowie spätere Auftreten von hämatogenen Metastasen bei Patienten mit einer Therapieaktivität von 2 GBq, während Patienten der 3,7-GBq-Gruppe früher und häufiger ein hämatogenes Rezidiv erlitten. Dies unterstützt die errechnete mittlere Überlebenszeit des 2-GBq-Kollektivs von 4,5 Jahren, welche deutlich über der Überlebenszeit des 3,7-GBq-Kollektivs von einem Jahr sowie der Überlebenszeit des Gesamtkollektivs von 2,75 Jahren liegt. Die um 2,1

Prozentpunkte höhere 5- sowie 10-Jahres-Ereignisraten (97,9% vs. 95,8%) des 2-GBq-Kollektivs untermauert diese Tendenz. Trotz früherem Auftreten hämatogener Metastasen bei Patienten mit 3,7 GBq Therapieaktivität verlaufen beide Kaplan-Meier-Kurven fünf Jahre nach Therapie parallel zueinander. In beiden Studienarmen liegt die gleiche absolute Anzahl an hämatogenen Rezidiven vor. Es ergibt sich dem entsprechend kein statistisch signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test ($p = 0,44$, damit $p > 0,05$).

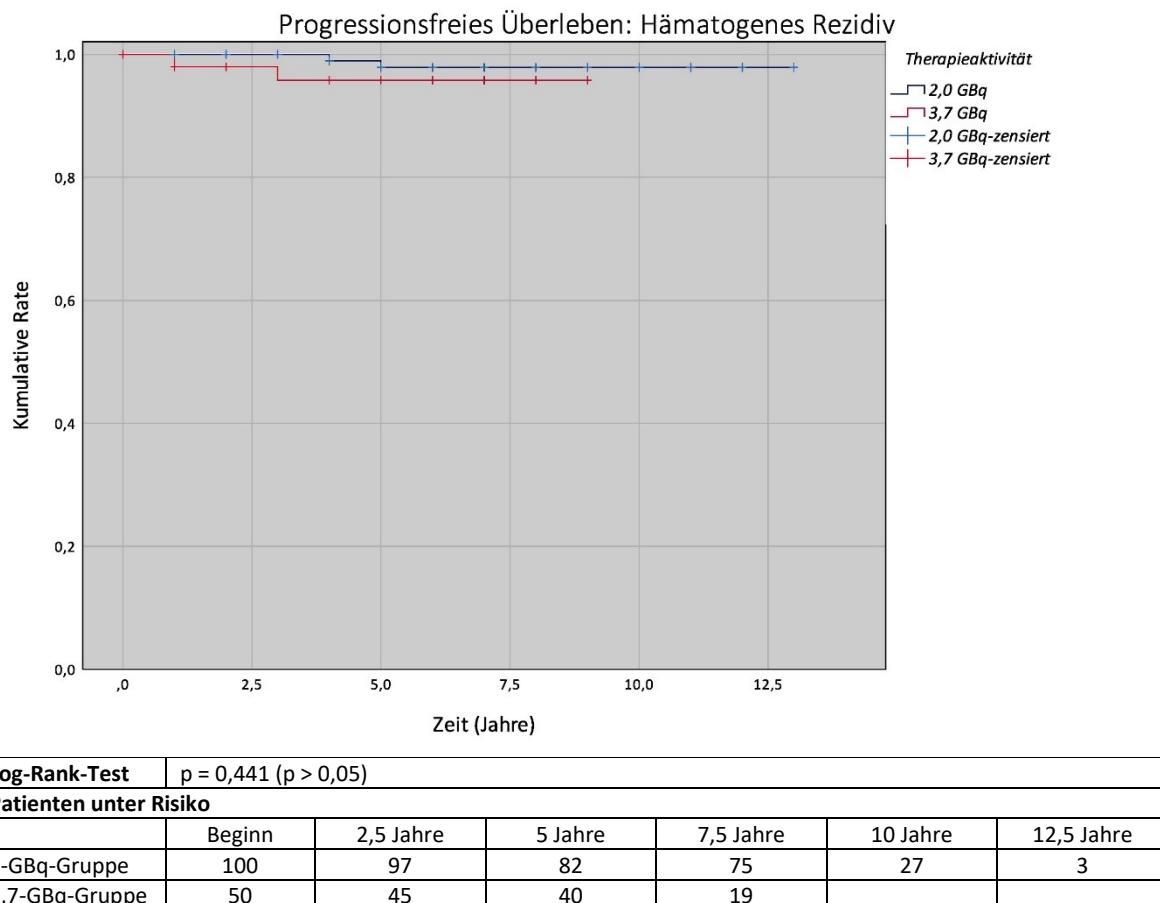
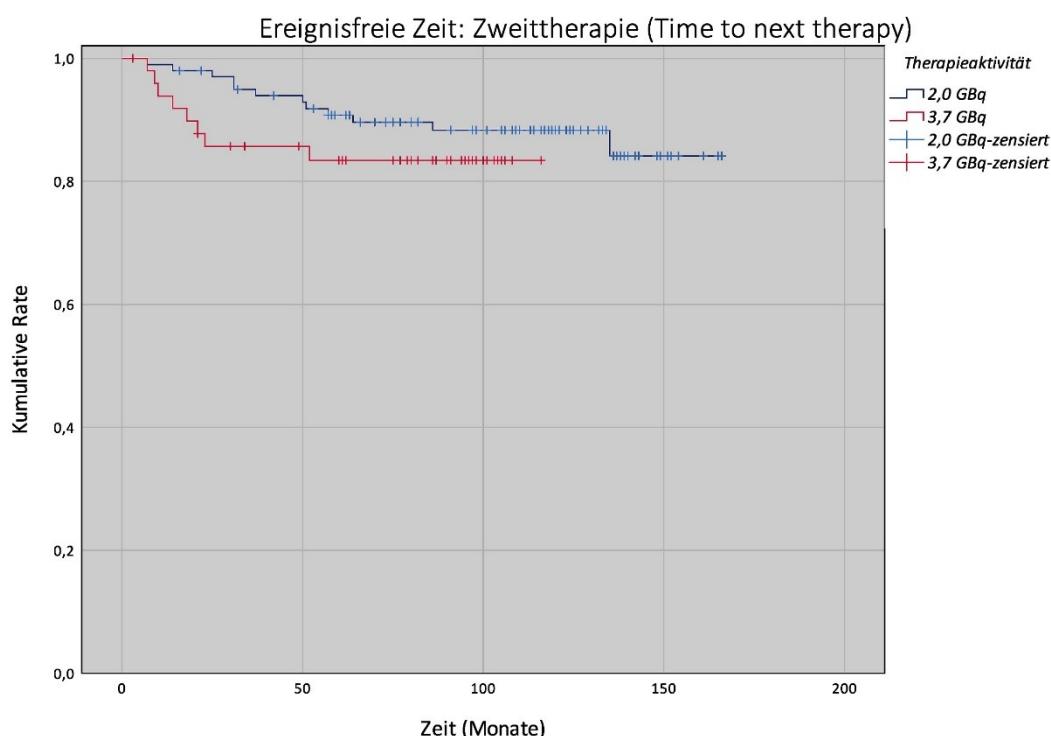


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Rezidive) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Ereignisfreie Zeit: Zweittherapie

Die Zeit zwischen Abschluss der initialen Therapie und Beginn einer Zweittherapie (Time to next therapy, TTNT) beträgt im untersuchten Patientenkollektiv durchschnittlich 3,09 Jahre. Hervorzuheben ist die deutlich kürzere TTNT der 3,7-GBq-Gruppe (1,6 Jahre vs. 4,08 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 4.5) des 2-GBq-Kollektivs verläuft oberhalb der Kurve des 3,7-GBq-Kollektivs, sodass sich eine höhere Rate und eine frühere Initiierung von Zweittherapien bei

Patienten der 3,7-GBq-Gruppe ableiten lässt. Da ein bedeutender Anteil der Ereignisse bereits im ersten Jahr nach Primärtherapie auftrat, wurde die Zeit in Monaten angegeben. Dem entsprechend liegt innerhalb der ersten zwei Jahre der steilste Abfall der Kaplan-Meier-Kurven vor. Zwar ist eine Zweittherapie das am häufigsten beobachtete Ereignis, jedoch blieben über 80% des Gesamtkollektivs am Ende des Follow-Up-Zeitraums ereignisfrei. Insgesamt konnte im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich des zeitlichen Auftretens einer Zweittherapie festgestellt werden ($p = 0,28$, damit $p > 0,05$).



Log-Rank-Test		$p = 0,280 (p > 0,05)$				
Patienten unter Risiko						
	Beginn	30 Monate	60 Monate	90 Monate	120 Monate	140 Monate
2-GBq-Gruppe	100	95	83	69	37	11
3,7-GBq-Gruppe	50	40	36	21		

Abbildung 4.5: Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens (bezogen auf Zweittherapien) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

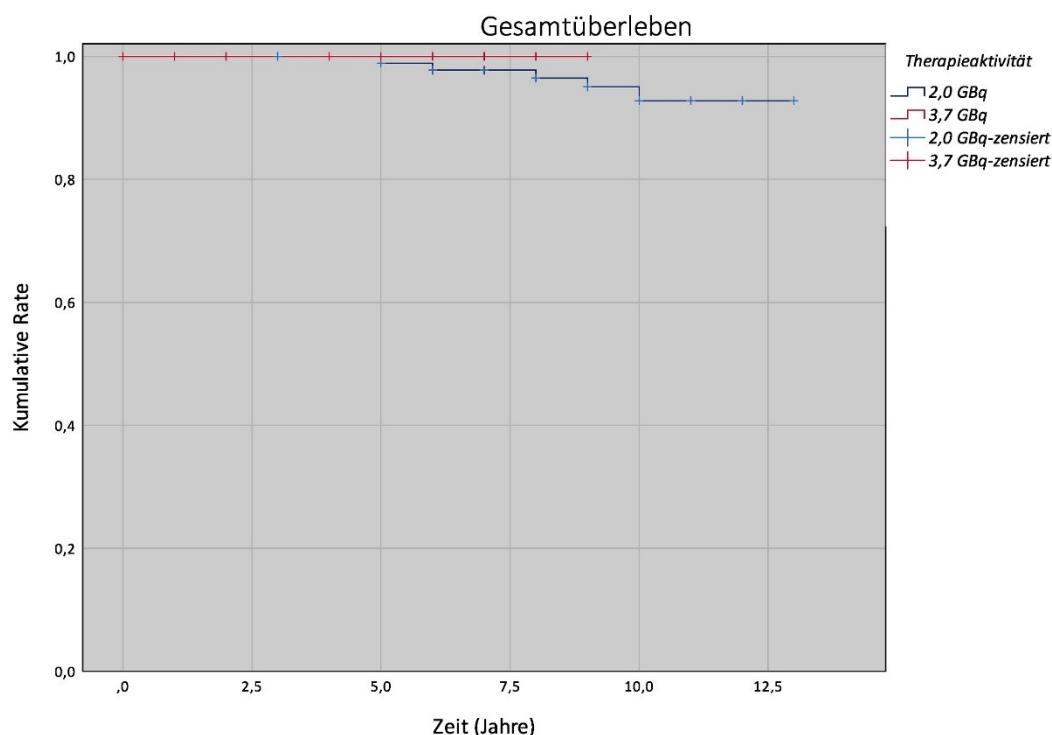
Zweittumor

Bezüglich des Auftretens von Zweitkarzinomen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nachgewiesen. Zudem erhielten alle betroffenen Patienten ausschließlich eine einmalige Gabe von Radioiod, sodass eine erhöhte kumulative Therapieaktivität als Ursache unwahrscheinlich ist. Da die potentiell karzinogene Wirkung ionisierender Strahlung hauptsächlich

das Knochenmark in Form einer hämatologischen Neoplasie betrifft (siehe 1.5.2.7 Nebenwirkungen), lässt sich das einmalig aufgetretene myelodysplastische Syndrom als einziger Zweittumor mit möglicher Therapieassoziation nennen.

Gesamtüberleben

Abbildung 4.7 stellt die Kaplan-Meier-Kurven beider Therapiegruppen bezüglich des Gesamtüberlebens dar. Es fällt insbesondere auf, dass kein Todesereignis im 3,7-GBq-Studienarm während der gesamten achtjährigen Nachbeobachtung aufgetreten ist. Der erste Todesfall des 2-GBq-Kollektivs tritt fünf Jahre nach Radioiodablation auf, sodass die 5-Jahres-Überlebensrate 98,9% beträgt. Im Verlauf der anschließenden Jahre fällt diese auf eine 10-Jahres-Überlebensrate von 92,8% ab. Insgesamt beträgt die mittlere Überlebenszeit 7,6 Jahre. Im Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Gesamtüberlebens erwiesen werden ($p = 0,265$, damit $p > 0,05$).



Log-Rank-Test		$p = 0,265$ ($p > 0,05$)					
Patienten unter Risiko							
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre	
2-GBq-Gruppe	100	97	84	77	28	3	
3,7-GBq-Gruppe	50	46	41	19			

Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Zusammenfassend konnte im Zuge der Überlebenszeitanalyse für keinen der untersuchten Überlebenszeitparameter (Rezidiv, Lokalrezidiv, Nodalrezidiv, hämatogenes Rezidiv, Zweittherapie, Zweitkarzinom, Todesfall) ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der Therapiegruppen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4.4).

4.4.1 Einflussfaktoren

Um den prognostischen Einfluss verschiedener Faktoren auf die untersuchten Überlebenszeiten zu ermitteln, wurde das Kaplan-Meier-Verfahren inklusive Log-Rank-Test (siehe Tabelle 4.7 und Tabelle 4.9) und das Cox-Regressions-Modell angewendet (siehe Tabelle 4.6 und Tabelle 4.8). Zur Erzielung aussagekräftiger statistischer Ergebnisse wird eine Mindestanzahl an Ereignissen pro untersuchtem Faktor der Cox-Regressions-Analyse vorausgesetzt (329). Unter Betrachtung der allgemeinen Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3) wurde das Lymphknoten-Stadium als zu untersuchender Einflussfaktor ausgewählt (siehe Abschnitt 4.4.1.1). Ferner wurde der prognostische Einfluss der DGN-Risikoklassifikation untersucht (siehe Abschnitt 4.4.1.2). Im Folgenden sollen insbesondere die Ergebnisse dargestellt werden, welche eine Aussage über die untersuchten Einflussfaktoren ermöglichen. Die restlichen Ergebnisse finden sich in Form der Kaplan-Meier-Kurven im Anhang wieder (siehe 7.2 Kaplan-Meier-Kurven).

Sowohl im Log-Rank-Test als auch bei der Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurden zwei verschiedene Einteilungen vorgenommen. Einerseits wurde das Patientenkollektiv bezüglich des N-Stadiums bzw. des DGN-Stadiums unterteilt und die Überlebenszeitanalyse zwischen der 2-GBq-Patientengruppe und der 3,7-GBq-Patientengruppe durchgeführt¹. Dabei fällt der unterschiedlich lange Follow-Up-Zeitraum zwischen den Studienarmen auf (bereits in Abschnitt 4.4 sichtbar), sodass die Frage offenbleibt, wie sich der weitere Verlauf der 3,7-GBq-Kurve darstellen würde. Eine alternative Einteilung soll es ermöglichen, diese Einschränkung zu umgehen und signifikante Unterschied im Log-Rank-Test zu erkennen. Hierfür wurde das Patientenkollektiv bezüglich der Therapieaktivität unterteilt und die Überlebenszeitanalyse zwischen der N0- und N1-Gruppe bzw. der DGN-Low-Risk-Gruppe und der DGN-High-Risk-Gruppe angewandt².

Im Folgenden soll eine einheitliche und übersichtliche Bezeichnung der Subgruppen gewählt werden. So sind Patienten, die sich bspw. im N0-Stadium befinden und mit einer Therapieaktivität von 3,7 GBq behandelt wurden, als „3,7-GBq-N0-Patientengruppe“ zusammengefasst.

¹ Siehe „Einteilung A“ in Tabelle 4.7 und Tabelle 4.9

² Siehe „Einteilung B“ in Tabelle 4.7 und Tabelle 4.9

4.4.1.1 Lymphknotenmetastasen

Ereignis	Hazard-Ratio	95%-KI	Signifikanz	
Rezidiv	7,208	2,49 - 20,83	0,001	p ≤ 0,05
Lokalrezidiv	2,526	0,46 - 13,92	0,287	p > 0,05
Nodalrezidiv	8,21	1,96 - 34,39	0,004	p ≤ 0,05
Hämatogenes Rezidiv	0,001	0,0005 – 2x10 ³	0,543	p > 0,05
Todesfall	0,038	0,001 - 1149,93	0,534	p > 0,05

Tabelle 4.6: Tabellarische Übersicht des Cox-Modells für den Einfluss der Variable N-Stadium hinsichtlich des Auftretens untersuchter Überlebenszeitgrößen

Ereignis	Proportionalitätsannahme	Chi-Quadrat	FG	Signifikanz
N0-Stadium: 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe (Einteilung A)				
Rezidiv	Nicht gegeben	0,162	1	0,687
Lokalrezidiv	Nicht gegeben	0,052	1	0,82
Nodalrezidiv	Nicht gegeben	0,033	1	0,856
Todesfall	Gegeben	1,013	1	0,314
N1-Stadium: 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe (Einteilung A)				
Rezidiv	Nicht gegeben	0,10	1	0,922
Lokalrezidiv	Gegeben	1,0	1	0,317
Nodalrezidiv	Gegeben	1,902	1	0,168
Hämatogene Metastase	Nicht gegeben	0,004	1	0,948
2-GBq-Therapieaktivität: N0- und N1-Gruppe (Einteilung B)				
Lokalrezidiv	Nicht gegeben	3,111	1	0,078
Nodalrezidiv	Gegeben	1,094	1	0,296
Hämatogene Metastase	Gegeben	12,996	1	0,0003
3,7-GBq-Therapieaktivität: N0- und N1-Gruppe (Einteilung B)				
Lokalrezidiv	Gegeben	0,406	1	0,524
Nodalrezidiv	Gegeben	7,621	1	0,006
Hämatogene Metastase	Gegeben	5,244	1	0,220

Tabelle 4.7: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen den nach N-Stadium unterteilten 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppen sowie den nach Therapieaktivität unterteilten N0- und N1-Gruppen

Das Cox-Regressions-Modell (siehe Tabelle 4.6) weist den signifikanten Einfluss ($p = 0,001$) des Lymphknotenstadiums für das Auftreten eines Rezidivs nach, insofern dass nach dem errechneten Hazard-Ratio N1-Patienten ein 7,2-fach gesteigertes Rezidivrisiko besitzen. Ferner zeigt sich der signifikante Einfluss des initialen Lymphknotenbefundes auf das Auftreten von Nodalrezidiven. Das Risiko, ein lymphogenes Rezidiv zu erleiden, steigt um den Faktor 8,2, sobald bei Therapiebeginn ein N1-Stadium vorliegt.

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8 visualisieren den Anteil Nodalrezidiv-freier-Patienten beider Therapiegruppen und sind nach N0- und N1-Stadium unterteilt. Für die N0-Subgruppe stellen sich annähernd gleich verlaufende Kurven dar, während mit 3,7 GBq

behandelte N1-Patienten im zeitlichen Verlauf häufiger ein nodales Rezidiv erleiden, sodass die 3,7-GBq-Kurve bereits ein Jahr nach Therapie unterhalb der 80%-Grenze verläuft. Jedoch wird deutlich, dass ausschließlich innerhalb der ersten drei Jahre ein Nodalrezidiv bei N1-Patienten diagnostiziert wurde. Dem entgegen tritt das letzte Ereignis in der N0-Subgruppe noch sechs Jahre nach Radioiodablation auf. Trotz des unterschiedlichen Kurvenverlaufs in Abbildung 4.8 konnte im Log-Rank-Test der N0- als auch N1-Subgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den angewandten Therapieaktivitäten nachgewiesen werden.

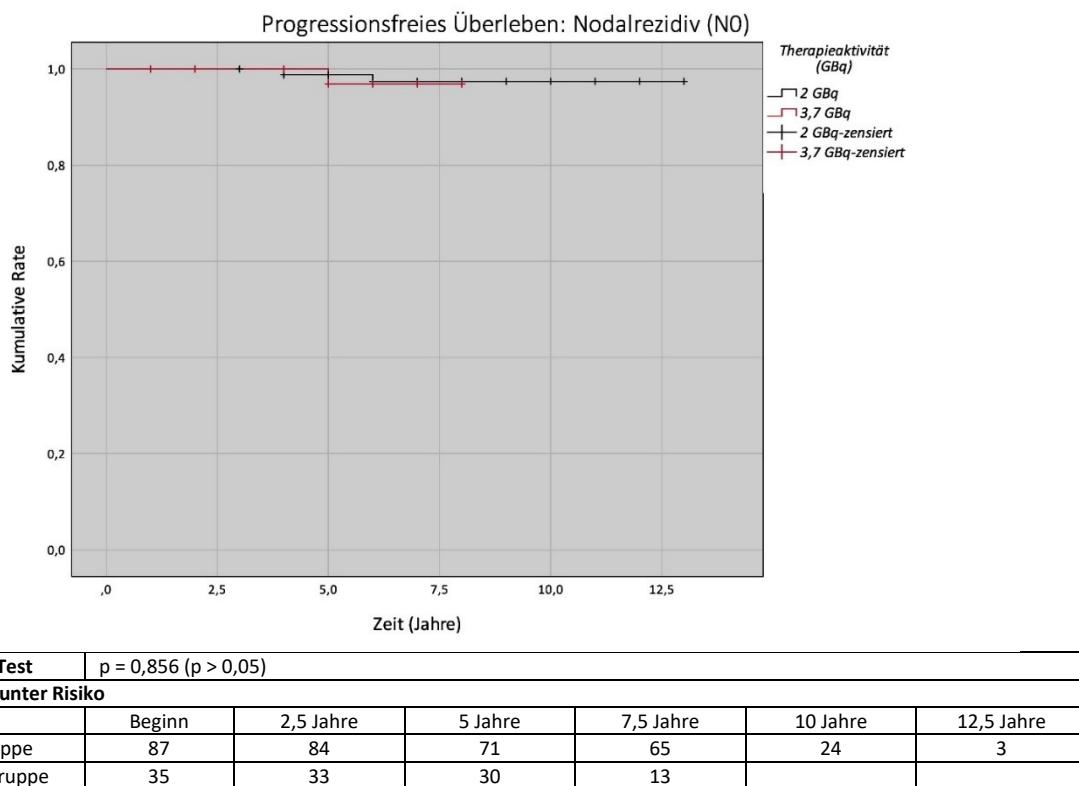
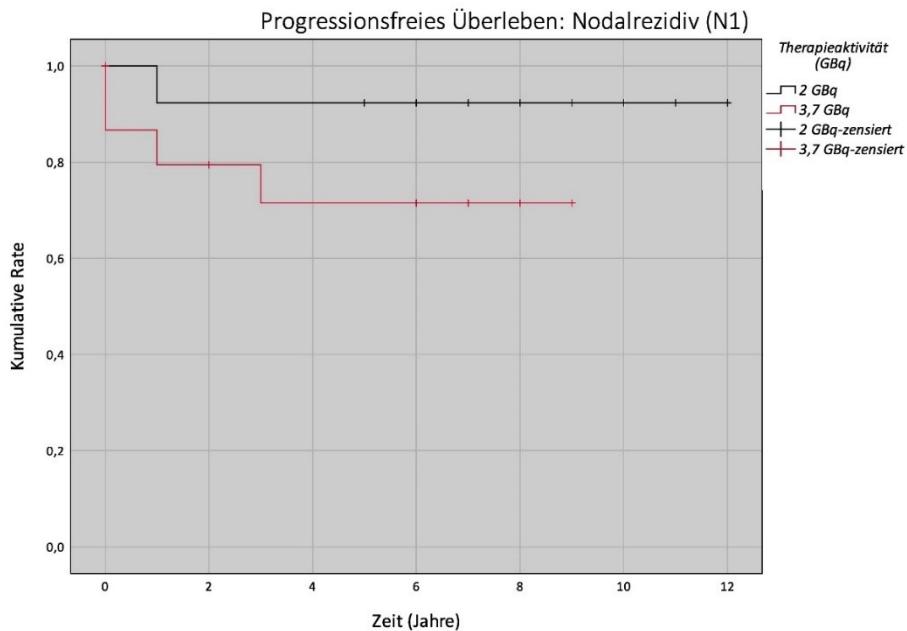


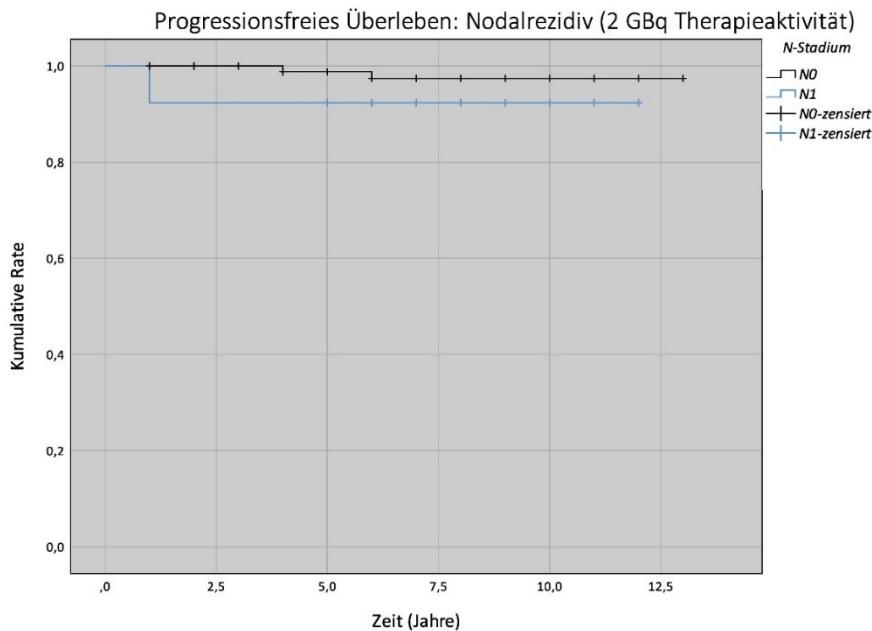
Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe



Log-Rank-Test	p = 0,168 (p > 0,05)
Patienten unter Risiko	
	Beginn 2,5 Jahre 5 Jahre 7,5 Jahre 10 Jahre 12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	13 12 11 9 4 0
3,7-GBq-Gruppe	15 10 9 5

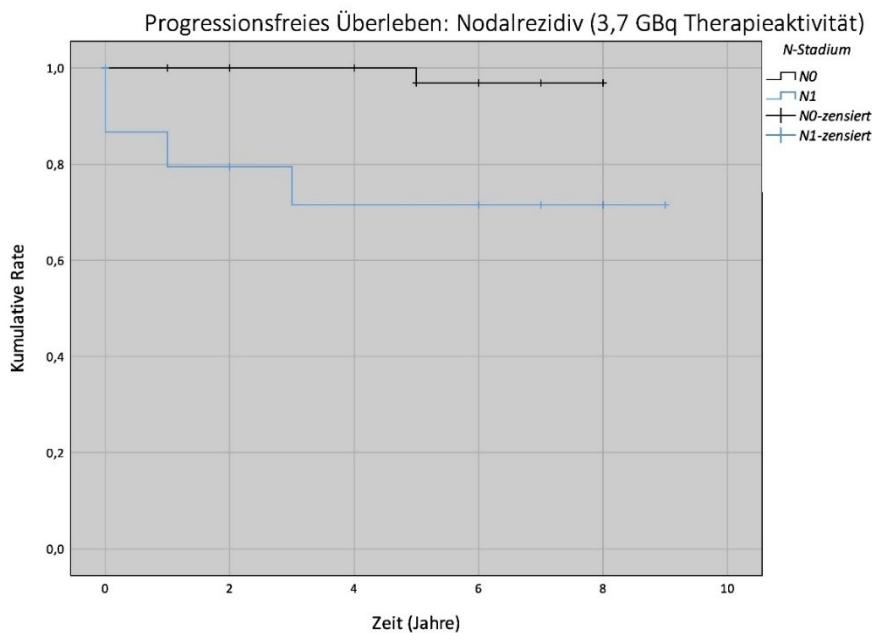
Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Abbildung 4.9 und Abbildung 4.10 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für N0- und N1-Patienten dar und unterteilen die Abbildungen in Subgruppen entsprechend der angewandten Therapieaktivität („Einteilung B“). Während die N0- und N1-Kurve der 2-GBq-Subgruppe annähernd parallel und im geringem Abstand zueinander verlaufen, erleiden 3,7-GBq-Patienten im N1-Stadium häufiger und früher lymphogene Metastasen. Dieser Unterschied lässt sich mittels Log-Rank-Test reproduzieren, sodass im Gegensatz zur 2-GBq-Subgruppe in der 3,7-GBq-Subgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen N0- und N1-Patienten besteht ($p = 0,006$, damit $p \leq 0,05$). Somit lässt sich der positive Lymphknotenstatus bei Patienten, die mit einer Aktivität von 3,7 GBq therapiert wurden, in Verbindung zum signifikant häufigeren Auftreten nodaler Rezidive setzen.



Log-Rank-Test	p = 0,296 (p > 0,05)					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
N0-Gruppe	87	84	71	65	24	3
N1-Gruppe	13	12	11	9	4	

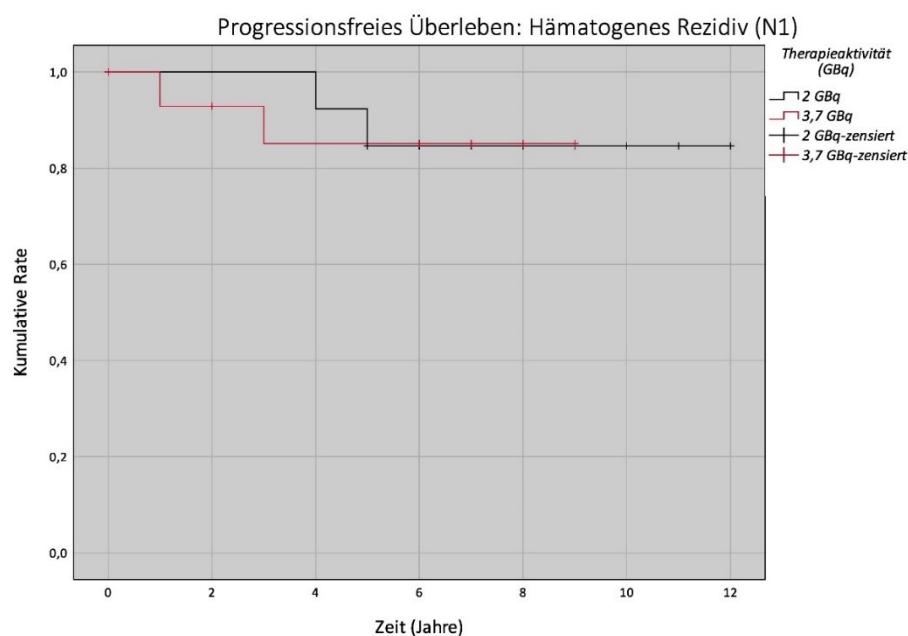
Abbildung 4.9: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe



Log-Rank-Test	p = 0,006 (p < 0,05)			
Patienten unter Risiko				
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre
N0-Gruppe	35	33	28	13
N1-Gruppe	15	10	9	5

Abbildung 4.10: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe

Abbildung 4.11 stellt beide Therapiegruppen gegenüber, indem das Fernmetastasen-freie Überleben für N1-Patienten abgebildet wurde („Einteilung A“). Da keine Patienten im N0-Stadium hämatogene Metastasen erlitten haben, entspricht dies den Kurven der Abbildung 4.4, jedoch mit reduzierter Gesamtzahl an Patienten. Insgesamt zeigt sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Auftretens hämatogener Rezidive.

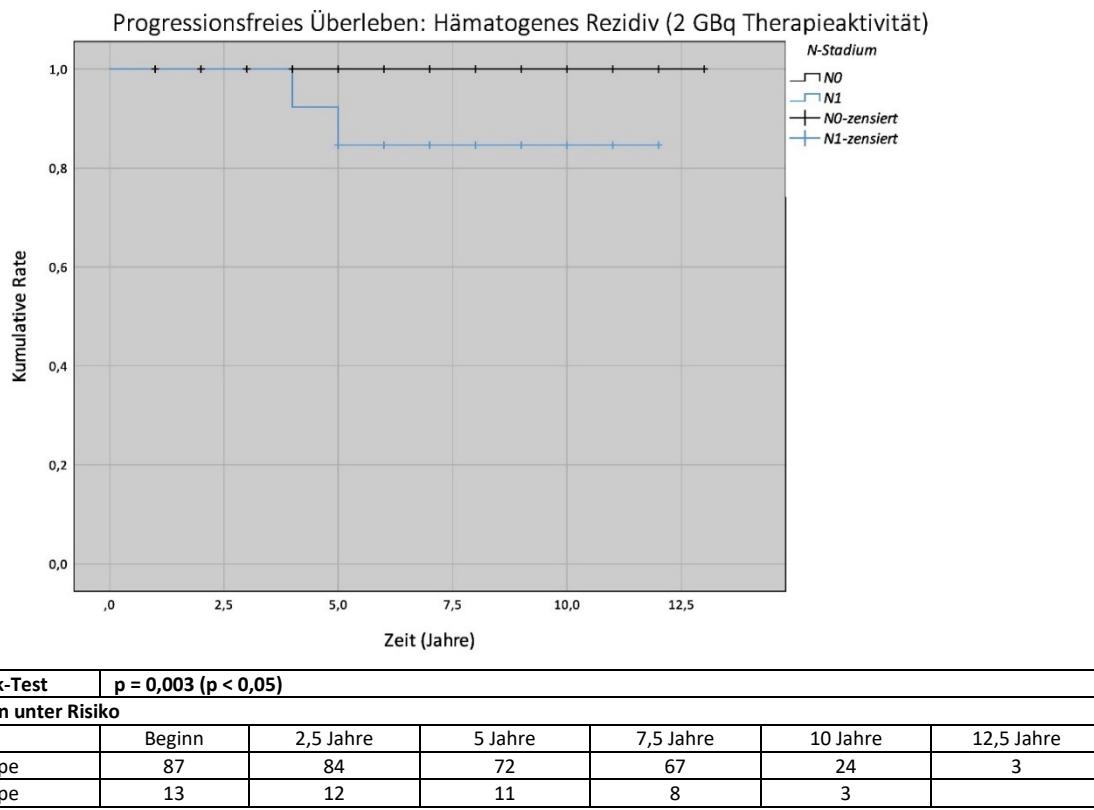


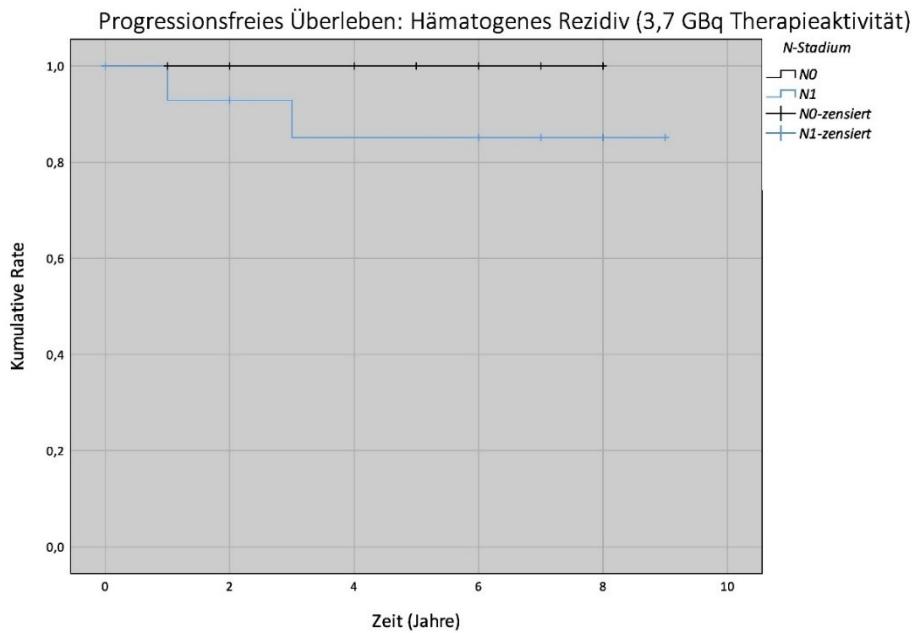
Log-Rank-Test	$p = 0,948$ ($p > 0,05$)					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12 Jahre
2-GBq-Gruppe	13	13	10	8	3	0
3,7-GBq-Gruppe	15	12	11	5		

Abbildung 4.11: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Unterteilt man jedoch die Subgruppen nach der Therapieaktivität und stellt das N-Stadium mittels Kaplan-Meier-Kurven dar („Einteilung B“), ergeben sich Abbildung 4.12 und Abbildung 4.13, welche den Vergleich beider Therapieaktivitäten unter gleichzeitiger Betrachtung des N-Stadiums ermöglichen. Erwartungsgemäß stellt sich sowohl innerhalb der 2-GBq-Subgruppe als auch innerhalb der 3,7-GBq-Subgruppe die N1-Kurve in erkennbarem Abstand unterhalb der N0-Kurve dar. Im Verlauf der letzten Nachbeobachtungsjahre treten keine hämatogenen Rezidive mehr auf (5 Jahre nach Therapiebeginn in der 2-GBq-Subgruppe und 3 Jahre nach Therapiebeginn in der

3,7-GBq-Gruppe), sodass beide Kurven zum Großteil parallel verlaufen. Während im Log-Rank-Test der 3,7-GBq-Subgruppe kein Unterschied zwischen den Kurvenverläufen der N0- und N1-Gruppe besteht, ergibt sich für die 2-GBq-Subgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten im N0- und N1-Stadium im Fernmetastasen-freien-Überleben ($p = 0,0003$, damit $p \leq 0,05$). Zwar sind prozentual weniger Patienten des 2-GBq-Kollektivs betroffen, jedoch wird der Unterschied unter anderem aufgrund des längeren Follow-Up-Zeitraum der Behandlungsgruppe sichtbar.





Log-Rank-Test		$p = 0,220 (p > 0,05)$			
Patienten unter Risiko					
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	
N0-Gruppe	35	33	30	14	
N1-Gruppe	15	13	11	5	

Abbildung 4.13: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe

4.4.1.2 DGN-Risikostadium

Ereignis	Hazard-Ratio	95%-KI	Signifikanz	
Rezidiv	4,31	1,35 - 13,71	0,01	$p \leq 0,05$
Lokalrezidiv	3,19	0,58 - 17,43	0,18	$p > 0,05$
Nodalrezidiv	2,81	0,67 - 11,75	0,16	$p > 0,05$
Hämatogenes Rezidiv	0,21	0,003 - 6×10^3	0,23	$p > 0,05$
Todesfall	1,08	0,18 - 6,49	0,93	$p > 0,05$

Tabelle 4.8: Tabellarische Übersicht des Cox-Modells für den Einfluss der Variable DGN-Stadium hinsichtlich des Auftretens untersuchter Überlebenszeitgrößen

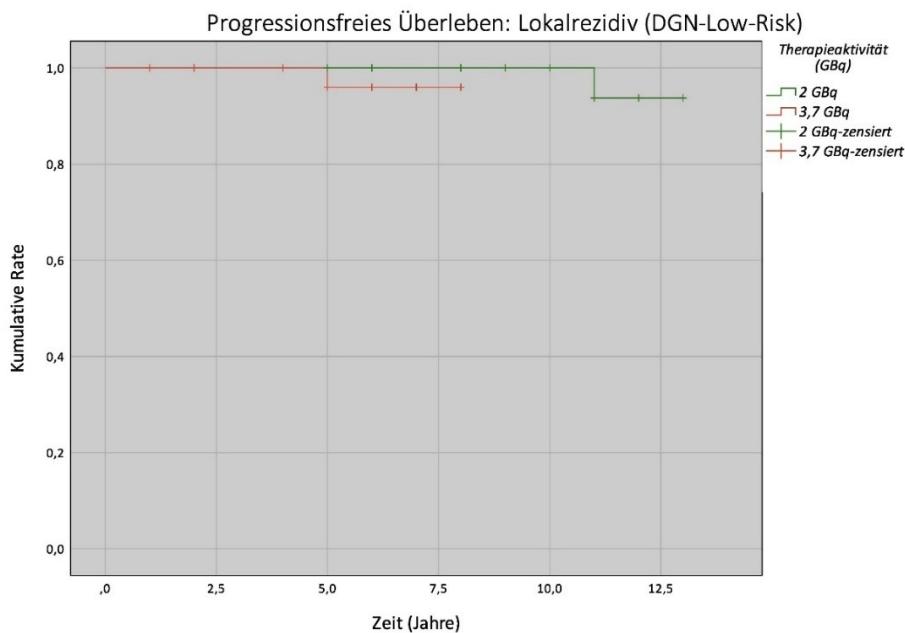
Ereignis	Proportionalitätsannahme	Chi-Quadrat	FG	Signifikanz	
DGN-Low-Risk: 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe (Einteilung A)					
Rezidiv	Nicht gegeben	0,015	1	0,901	$p > 0,05$
Lokalrezidiv	Gegeben	2,320	1	0,128	$p > 0,05$
Nodalrezidiv	Nicht gegeben	0,015	1	0,901	$p > 0,05$
Todesfall	Gegeben	0,873	1	0,35	$p > 0,05$
DGN-High-Risk: 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe (Einteilung A)					
Rezidiv	Gegeben	0,154	1	0,694	$p > 0,05$
Lokalrezidiv	Gegeben	1,660	1	0,198	$p > 0,05$
Nodalrezidiv	Gegeben	4,592	1	0,032	$p \leq 0,05$
Hämatogene Metastase	Gegeben	0,384	1	0,535	$p > 0,05$
Todesfall	Gegeben	0,409	1	0,522	$p > 0,05$

Ereignis	Proportionalitätsannahme	Chi-Quadrat	FG	Signifikanz
2-GBq-Therapieaktivität: DGN-Low- und High-Risk (Einteilung B)				
Lokalrezidiv	Gegeben	3,936	1	0,047 $p \leq 0,05$
Nodalrezidiv	Nicht gegeben	0,011	1	0,918 $p > 0,05$
Hämatogene Metastase	Gegeben	3,581	1	0,058 $p > 0,05$
3,7-GBq-Therapieaktivität: DGN-Low- und High-Risk (Einteilung B)				
Lokalrezidiv	Gegeben	0,800	1	0,371 $p > 0,05$
Nodalrezidiv	Gegeben	3,331	1	0,68 $p > 0,05$
Hämatogene Metastase	Gegeben	2,818	1	0,093 $p > 0,05$

Tabelle 4.9: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen den nach DGN-Stadium unterteilten 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppen sowie den nach Therapieaktivität unterteilten DGN-High- und Low-Risk-Gruppen

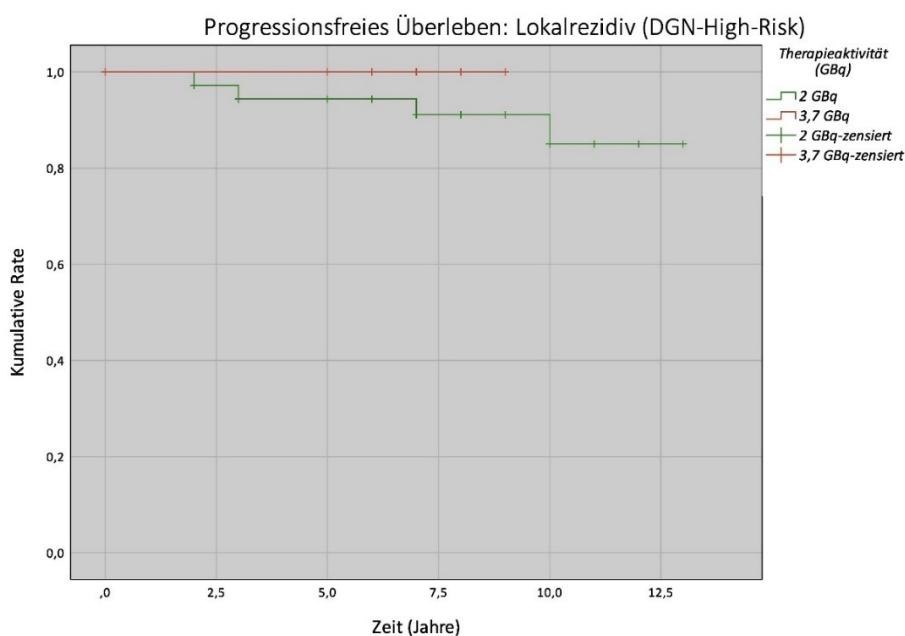
Im Cox-Modell konnte der signifikante Einfluss des DGN-Stadiums für das Auftreten eines Rezidives nachgewiesen werden, insofern dass Patienten im DNG-High-Risk-Stadium ein 4,3-fach erhöhtes Rezidivrisiko besitzen (siehe Tabelle 4.8).

Abbildung 4.14 und 4.15 unterteilen das Patientenkollektiv nach DGN-Low- und High-Risk-Stadium und beinhalten des Lokalrezidiv-freie-Überleben der 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe („Einteilung A“). Low-Risk-Patienten erleiden die ersten 5-Jahre nach Therapie kein Lokalrezidiv. Im 2-GBq-Kollektiv tritt erst sechs Jahre nach dem 3,7-GBq-Kollektiv ein Ereignis auf, dabei unterschreiten beide Kurven die 90%-Rate nicht. Dem entgegen erleiden ausschließlich mit 2 GBq therapierten DGN-High-Risk-Patienten ein Lokalrezidiv, welche sich über den gesamten Beobachtungszeitraum verteilen. Allerdings lassen sich die genannten Unterschiede mittels Log-Rank-Test als nicht signifikant einordnen.



Log-Rank-Test	$p = 0,128 (p > 0,05)$					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	64	62	52	49	16	2
3,7-GBq-Gruppe	29	26	22	9		

Abbildung 4.14: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe



Log-Rank-Test	$p = 0,198 (p > 0,05)$					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	36	34	31	27	11	1
3,7-GBq-Gruppe	21	20	18	9		

Abbildung 4.15: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Unterteilt man das Gesamtkollektiv jedoch nach der Therapieaktivität und vergleicht mittels Kaplan-Meier-Verfahren das DGN-Low- und High-Risk-Stadium („Einteilung B“), lässt sich der in Abbildung 4.16 ersichtliche Verlauf der High-Risk-Kurve unterhalb der Low-Risk-Kurve mittels Log-Rank-Test als signifikant beschreiben ($p = 0,047$, damit $p \leq 0,05$), sodass mit 2 GBq therapierte High-Risk-Patienten signifikant häufiger ein Lokalrezidiv erleiden. In Abbildung 4.17 verlaufen die Kurven der mit 3,7 GBq behandelten Patienten in Niedrig- und Hochrisikostadien innerhalb der ersten fünf Jahre überlappend und verzeichnen außer einem Lokalrezidiv der Low-Risk-Gruppe keine weiteren Ereignisse. Dem entsprechend ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Risikogruppen im Log-Rank-Test.

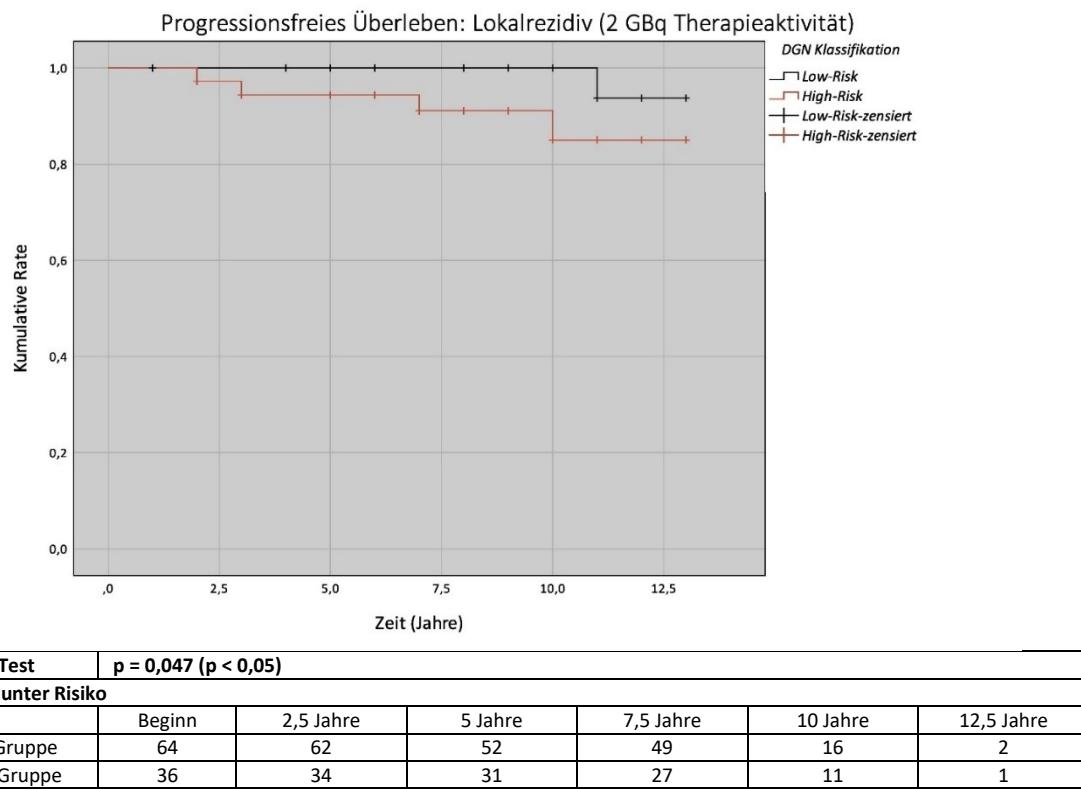
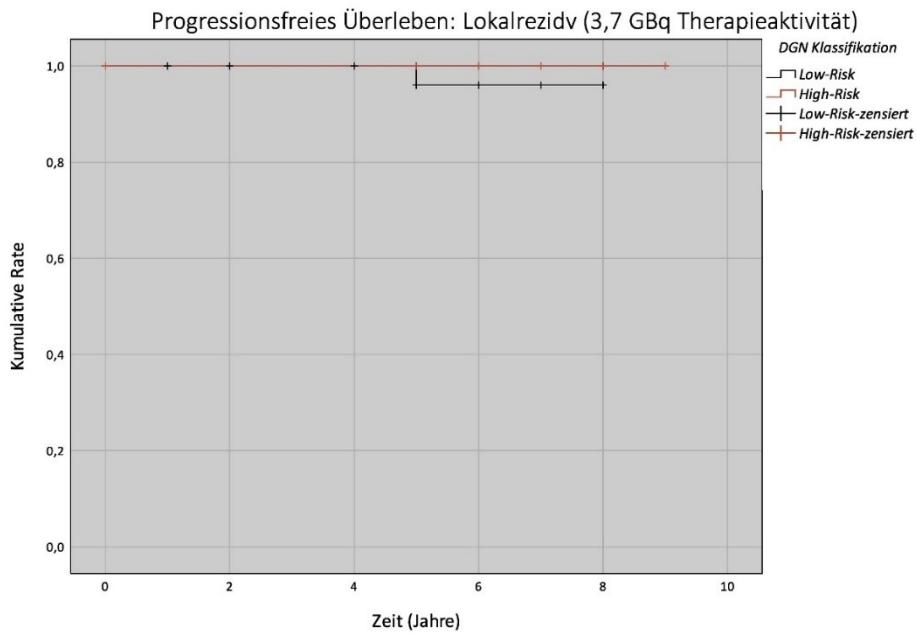


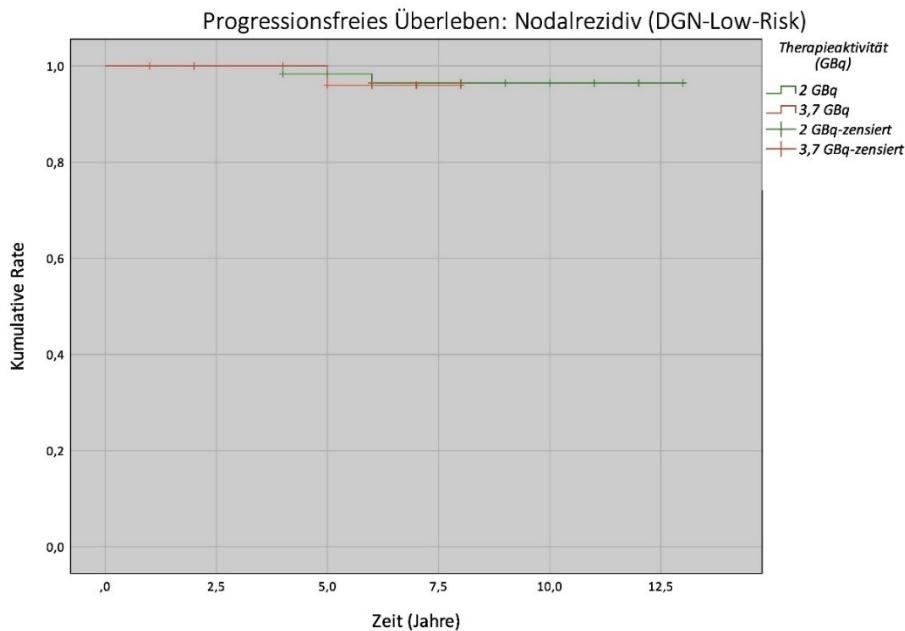
Abbildung 4.16: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe



Log-Rank-Test		p = 0,371 (p > 0,05)				
Patienten unter Risiko						
		Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	9 Jahre
Low-Risk-Gruppe		29	26	22	9	
High-Risk-Gruppe		21	20	18	9	1

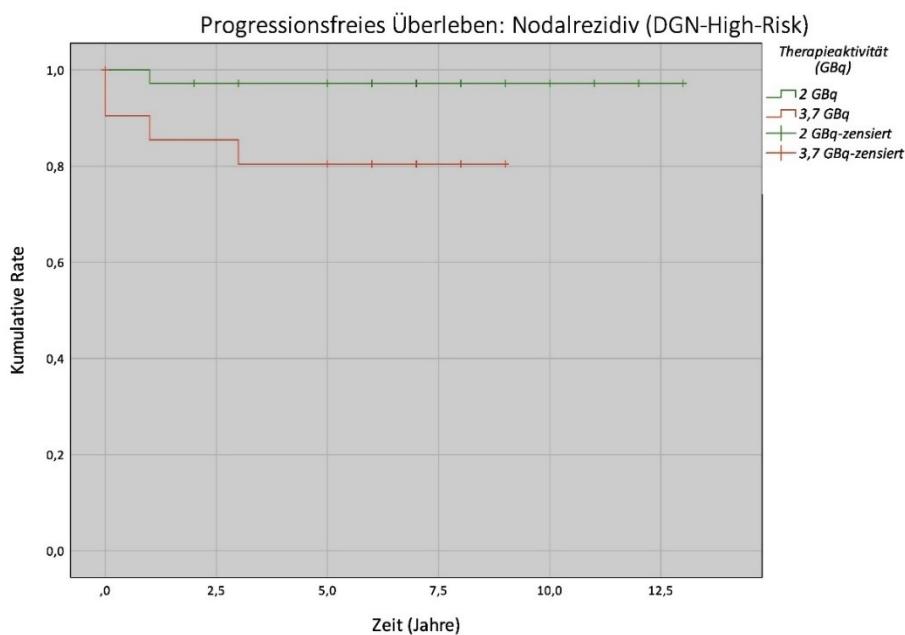
Abbildung 4.17: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe

Das Nodalrezidiv-freie Überleben der 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe wird getrennt nach DGN-Low- und High-Risk-Stadium in Abbildung 4.18 und Abbildung 4.19 dargestellt („Einteilung A“). Innerhalb der Low-Risk-Gruppen verlaufen die Kurven der 2-GBq- und 3,7-GBq-Gruppe annähernd identisch und verzeichnen nur wenige Rezidivereignisse. Dem entgegen treten bei High-Risk-Patienten des 3,7-GBq-Studienarms insbesondere innerhalb der ersten drei Jahre häufiger Nodalrezidive auf, sodass die Ereignisrate dieser Patientengruppe knapp 80% beträgt. Unter Anwendung des Log-Rank-Tests kann dieser Unterschied zwischen mit 2 GBq und 3,7 GBq therapierten DGN-High-Risk-Patienten als signifikant eingeschätzt werden ($p = 0,032$, damit $p \leq 0,05$).



Log-Rank-Test	p = 0,901 (p > 0,05)					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	64	62	51	47	15	2
3,7-GBq-Gruppe	29	26	22	9		

Abbildung 4.18: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe



Log-Rank-Test	p = 0,032 (p < 0,05)					
Patienten unter Risiko						
	Beginn	2,5 Jahre	5 Jahre	7,5 Jahre	10 Jahre	12,5 Jahre
2-GBq-Gruppe	36	34	31	27	13	1
3,7-GBq-Gruppe	21	17	15	9		

Abbildung 4.19: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

Die restlichen Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse ergaben keine signifikanten Unterschiede oder zielführenden Erkenntnisse. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven befinden sich im Anhang (siehe 7.2 Kaplan-Meier-Kurven).

5. Diskussion

5.1 Studienlage und Rationale

Die Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nahm innerhalb der letzten Jahre zu (6) (7). Dafür verantwortlich sind hauptsächlich Karzinome niedrigen Risikoprofils (8) (9). Bisher beruht die Radioiodablation auf einer retrospektiv gestützten Datenlage (178) (60) (38), sodass die Wahl der geeignete Therapieaktivität Gegenstand einer intensiven Diskussion ist. Es herrscht ein Paradigmenwechsel in Richtung einer patientenbezogenen und risikoadaptierten Therapie (93). Diesbezüglich stellt sich die Frage, welche Aktivität im Zuge der Radioiodablation zu wählen ist. Zudem gilt es, individuelle Risikofaktoren zu identifizieren, welche die Wahl der Therapieaktivität beeinflussen können.

In den aktuellen Leitlinien herrscht ein Diskurs darüber, welche Aktivität an Iod-131 eingesetzt werden sollte (200). Die DGN empfiehlt bisher den Einsatz von Aktivitäten zwischen 1 GBq und 3,7 GBq (201). Diesbezüglich wird auf die angemeldete S3-Leitlinie des Schilddrüsenkarzinoms hingewiesen, welche unter der Federführung der DGN, DGE und DGAV entsteht³. Die ATA (30) und BTA (60) befürworten die Verwendung niedriger Therapieaktivitäten, dabei sollte primär der Einsatz von 1,1 GBq (30 mCi) favorisiert werden (200).

Einerseits gilt es entsprechend des ALARA-Prinzips („As low as reasonably achievable“) (200) (194), eine Übertherapie zu vermeiden (94). Dies begründet sich erstens auf der guten Prognose des Schilddrüsenkarzinoms (288). Die Mehrzahl der Fälle machen die Low-Risk-Karzinome aus, bei welchen der generelle Benefit einer Radioiodtherapie umstritten ist (181) (182). Zweitens ist das Risiko aktivitätsabhängiger akuter und chronischer Nebenwirkungen zu nennen (bspw. Xerostomie, Sialadenitis, Sicca-Syndrom) (213) (214) (52) (215) (216). Oft zitiert wird zudem der Zusammenhang zu strahleninduzierten Sekundärkarzinomen (225) (60), insbesondere zu solchen des hämatologischen Systems (227), welche jedoch erst unter der Verwendung hoher Aktivitäten

³ Das angemeldetes Leitlinienvorhaben ist auf der Homepage AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) einsehbar www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/031-056OL.html (Aufrufdatum 28.02.2021)

auftraten (225) (226), sodass eine gängige Obergrenze von 3,7 GBq im Zuge der Ersttherapie häufig Anwendung findet.

Andererseits stellt sich die Frage, ab welcher Aktivität ein sicherer Therapieerfolg erzielt werden kann. Zwei umfassende Studien (HiLo- und ESTIMABL-Studie), welche durch ihren multizentrischen und randomisierten Studiencharakter herausstechen, verglichen den initialen Ablationserfolg von Low-Dose- (1,1 GBq) und High-Dose-Therapieschemata (3,7 GBq) (17) (194). Die Ergebnisse postulieren die Äquivalenz beider Therapiekonzepte im initialen Ablationserfolg für Low- und Intermediate-Risk-Patienten und unterstützen ferner die These des aktivitätsabhängigen Auftretens von „Adverse Effects“.

Jedoch bleibt die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag aufgrund folgender methodischer Einschränkungen offen (200). Es stellt sich erstens die Frage, wie der Ablationserfolg zu definieren ist. In der ESTIMABL-Studie wurde der Ablationserfolg als unauffälliger Ultraschallbefund und negative stimulierte Tg-Spiegel < 1 ng/ml festgelegt (194). Dies entspricht zum Großteil der ATA-Definition des „exzellenten Therapieansprechens“ (107). Die HiLo-Studie wertet eine negative GKS sowie stimulierte Thyreoglobulin-Titer unter 2 ng/ml als Ablationserfolg (17).

Diese Grenzen sind problematisch, da Metastasen selbst bei Tg-Spiegeln unter 1 ng/ml vorhanden seien können (206). Moderne Therapiekonzepte bewerten erst nicht nachweisbare Tg-Spiegel als Ablationserfolg (200). Zu einer umfassenden Bewertung des Therapieerfolges gehört zudem die Durchführung einer Iod-131-GKS (52), auf welche in der ESTIMABL-Studie verzichtet wurde. Darüber hinaus stellt sich die Frage der Übertragbarkeit auf ein deutsches Patientenkollektiv, welches eine hohe Rate nicht-onkologischer Thyreoidektomien aufweist (52). Ferner wurde die erhöhte Zweittherapie-Rate der 1-GBq-HiLo-Studiengruppe nicht in die Bewertung des Ablationserfolges einbezogen (200). Diese zeichnete sich bereits in zahlreichen Studien ab und birgt die Gefahr einer höheren kumulierten Gesamtaktivität, sodass zunehmend eine Mindestaktivität von 2 GBq empfohlen wird (200) (205) (186) (17) (171) (202) (203).

Unter strenger Kriterien (Stimulierte Tg-Spiegel < 0,5 ng/ml, unauffälliger Ultraschallbefund und negative GKS) konnte retrospektiv ein äquivalenter Ablationserfolg zwischen einem 3,7-GBq- und 2-GBq-Therapiekonzept bei einem deutschen Patientenkollektiv gezeigt werden (200). Allerdings wurden keine Patienten der Tumorstadien T4, N1 und M1 eingeschlossen. Auch die ESTMABL- und die HiLo-Studie schlossen keine Patienten mit den Tumorstadien T4 und M1 ein (17) (194). Die Studie von Todica et al. deutet die Übertragbarkeit der Ergebnisse der HiLo- und ESTIMABL-Studie

im Sinne einer Verwendung niedriger Therapieaktivität bei deutschen Low- und Intermediate-Risk-Patienten an (200).

Jedoch werden zur umfassenden Einschätzung des Therapieerfolges Langzeit-Studien benötigt. Zwar erlaubt das initiale Therapieansprechen eine Aussage über den ablativen Behandlungserfolg, allerdings offenbart sich der adjuvante Effekt durch die Elimination von Mikrofoci erst im langfristigen Verlauf. Insbesondere niedrige Therapieaktivitäten sollten bezüglich ihres langfristigen Ablationserfolges untersucht werden, um sicher zu stellen, dass eine zuverlässige Elimination sämtlicher Tumorresiduen erfolgt. Diesbezüglich bietet sich ein Vergleich des Gesamtüberlebens an. Um aussagekräftige Ergebnisse mit einer ausreichend großen Ereigniszahl zu erzielen, benötigt es lange Nachbeobachtungszeiten, insbesondere bei Karzinomen mit guter Prognose wie das differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Somit gilt bei kürzeren Zeiträumen das progressionsfreie Überleben oftmals als Surrogatparameter des Gesamtüberlebens, beide Größen besitzen eine äußerst hohe Patientenrelevanz. Auch die Nachbeobachtungsstudien der HiLo- und ESTMABL-Studie weisen bei einer mittleren Follow-Up-Zeit von 6,5 Jahren bzw. 5,4 Jahren nur niedrige Ereignisraten auf und stellen äquivalente Rezidivraten bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil dar (339) (340).

Im Vergleich zur dargelegten Studienlage hebt sich die Untersuchung in dieser Dissertationsschrift einerseits durch einen längeren mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 8,03 Jahren hervor (siehe Tabelle 4.3) und umfasst ferner Hochrisiko-Patienten der Tumorstadien T3, T4 und N1.

5.2 Therapiekonzept

Die Ergebnisse der allgemeinen Überlebenszeitanalyse sprechen zunächst für die Verwendung niedriger Therapieaktivitäten, da im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für keines der untersuchten Ereignisse ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 4.4). Jedoch gilt es, individuelle Risikofaktoren zu identifizieren und diese in eine patientenbezogene Behandlung einzubeziehen. Im Zuge der Überlebenszeitanalyse wurden das N-Stadium sowie die DGN-Risikoklassifikation bezüglich Ihres Einflusses auf den Ablationserfolg beider Therapieschemata untersucht.

Abbildung 5.1 fasst die identifizierten signifikanten Einflüsse dieser Risikofaktoren wie folgt zusammen. Befindet sich ein Patient im N1-Stadium und wird eine Therapieaktivität von 2 GBq anstelle von 3,7 GBq verwendet, besaßen diese Patienten einen Nachteil im

Fernmetastasen-freien Überleben. DGN-High-Risk-Patienten, die eine Therapieaktivität von 2 GBq im Gegensatz zu 3,7 GBq erhielten, wiesen eine Unterlegenheit im Lokalrezidiv-freien Überleben auf.

Diesbezüglich lassen sich zwei Tatsachen diskutieren. Erstens zeigen sich sowohl das N1-Stadium als auch das DGN-High-Risk-Stadium als signifikante Einflussparameter, welche somit in die Auswahl einer patientenindividuellen Therapieaktivität einfließen sollten.

Zweitens sollte sich jedoch bewusst gemacht werden, dass das N-Stadium ein Parameter der DGN-Risikoklassifikation darstellt, sodass sich die Frage ergibt, wieso kein gleichwertiger Einfluss auf die untersuchten Parameter vorliegt. Die Radioiodablation gilt primär als lokalablatives Konzept (174). Dies deutet sich bereits durch Abbildung 4.2 an, welche zeigt, dass im 2-GBq-Kollektiv fünf Lokalrezidive auftreten, während nur ein Patient im 3,7-GBq-Studienarm ein Lokalrezidiv erleidet. Das T-Stadium fließt ebenfalls in das DGN-Risikostadium ein (52), weshalb der Großteil der High-Risk-Patienten eine ausgedehnte lokale Tumorausbreitung aufweist, welche als prognostischer Faktor gilt (94). Somit entspricht dieses statistische Ergebnis der Hypothese, dass höhere Therapieaktivitäten in der Behandlung extensiver Lokalbefunde überlegen sind.

Dem gegenüber ist ein positiver Lymphknotenstatus im Rahmen einer extensiven Tumorausbreitung zu deuten, sodass ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen naheliegt. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass ausschließlich bei N1-Patienten hämatogene Fernmetastasen auftraten. Erhält ein Patient mit bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen eine niedrigere Therapieaktivität, scheint das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen zu steigen. Diese Annahme kann jedoch durch einen Confounding-Effekt limitiert sein, sodass unbekannte Störgrößen existieren, welche ein erhöhtes Risikoprofil der betroffenen Patienten bewirken.

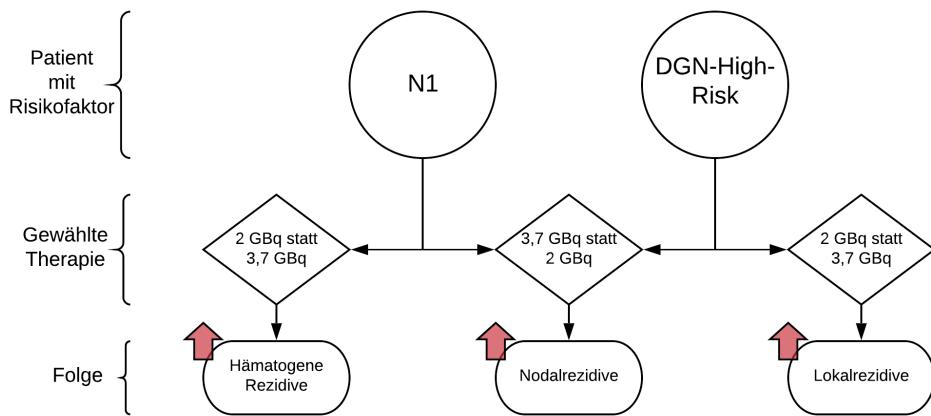


Abbildung 5.1: Graphische Darstellung der Einflussfaktoren des langfristigen Outcomes beider Therapieregime

Unter Betrachtung der gesamten Ergebnisse lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Patienten ohne Risikofaktoren keinen Unterschied im langfristigen Outcome abhängig von der verwendeten Therapieaktivität aufweisen. Vor dem studienbasierten Hintergrund zweitrangiger Therapievorteile (213) (214) (52) (215) (216) (225) (60) spricht dies für die Verwendung niedriger Therapieaktivitäten im Niedrigrisiko-Patientenkollektiv. Es konnten das N1-Stadium sowie das DGN-High-Risk-Stadium als potenzielle Risikofaktoren identifiziert werden, sodass beim Vorliegen dieser Stadien die Verwendung höherer Therapieaktivitäten gerechtfertigt scheint. Insgesamt knüpfen die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse somit direkt an die bisherigen Studienlage an und entsprechen dem Trend zur patientenindividuellen Anpassung der Therapieaktivität. Dabei sollte zwischen Patienten mit einem lokal begrenzten Schilddrüsenkarzinom und Fällen mit einer fortgeschrittenen Tumorausbreitung differenziert werden.

Ebenfalls erwähnenswert und klinisch relevant ist das Auftreten von Rezidiven im Zeitraum von über 5 Jahren, sodass dies die Notwendigkeit zur langfristigen Nachsorge unterstreicht.

5.3 Limitationen der Studiengruppen

Abbildung 5.1 zeigt einen dritten, nicht erwarteten Punkt: N1-Patienten als auch DGN-High-Risk-Patienten, welche mit einer Therapieaktivität von 3,7 GBq statt 2 GBq behandelt wurden, wiesen eine Unterlegenheit im Nodalrezidiv-freien Überleben auf.

Diese Tatsache lässt sich in die generelle Tendenz einiger Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung einreihen, dass die 2-GBq-Studiengruppe einen – wenn auch meist nicht

signifikanten – Vorteil gegenüber der 3,7-GBq-Studiengruppe besitzt. So ergab auch die Kaplan-Meier-Analyse der meisten Ereignisse (Rezidiv, Nodalrezidiv, hämatogenes Rezidiv, Zweittherapie, Zweitkarzinom) eine geringe Tendenz zugunsten der 2-GBq-Therapiegruppe.

Dieser paradoxe Unterschied beruht vornehmlich auf dem erhöhten Risikoprofil der retrospektiv erstellten 3,7-GBq-Studiengruppe (siehe 4.2.1 Studienarme). Hervorzuheben ist der hohe Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem Lymphknotenbefunden, sodass ein relevanter Risikofaktor für spätere Nodalrezidive vorliegt, welcher sowohl in der Literatur (95) als auch in dieser Studie (siehe Tabelle 4.6) bestätigt wurde. Ferner profitieren Patienten mit fortgeschrittenem Lymphknotenstatus weniger als solche mit extensivem Lokalbefund von der Radioiodablation.

Darüber hinaus zeigen sich durchweg kürzere mittleren Überlebenszeiten des 3,7-GBq-Kollektivs (siehe Tabelle 4.3). Aufgrund des dargelegten Risikoprofils dieser retrospektiven Patientengruppe erfolgte im klinischen Alltag der Einschluss in eine engmaschigere Nachbeobachtung. In nächster Konsequenz konnten Rezidive früher erkannt werden. Die kürzere Time to next therapy des 3,7-GBq-Kollektivs unterstützt diese Annahme.

Zur Durchführung eines nachträglichen Matching der Studienarme und um weitere Risikofaktoren der 3,7-GBq-Therapiegruppe zu identifizieren, lassen sich Subgruppen der Studienarme unter ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit initialen Lymphknotenmetastasen bilden. Diese sind in Tabelle 5.2 dargestellt. Insgesamt traten 62% aller Nodalrezidive bei N1-Patienten auf, dabei sind insbesondere Patienten der 3,7-GBq-Therapiegruppe betroffen. Die Subgruppe 2 zeigt eine Mehrzahl an evidenzbasierten Einflussvariablen für Nodalrezidive (siehe 1.7 Prognose): Ein geringerer Patientenanteil erhielt eine chirurgische Lymphknotendissektion und die Lymphknotenratio ist im rechnerischen Durchschnitt höher. Ferner ist das Verhältnis zwischen N1a- und N1b-Stadien zugunsten eines extensiveren Lymphknotenbefalls verschoben. Die Relevanz der Unterscheidung zwischen N1a und N1b wird anhand der aktuellen UICC-Stadienklassifikation zwischen Stadium III und IVa deutlich (92). Als weitere Faktoren wurden ein hohes Patientenalter (im Durchschnitt um 7,35 Jahre erhöht) sowie die multifokale Tumorausbreitung identifiziert. Zwar fehlt bei geringer Fallzahl der Nachweis einer Signifikanz, jedoch deutet sich in Zusammenschau ein erhöhtes Risikoprofil der Subgruppe 2 an, welches somit die paradoxe Unterlegenheit höherer Therapieaktivitäten bezüglich des Nodalrezidiv-freien Überlebens ebenfalls erklären kann.

	Subgruppe 1: 2 GBq Aktivität + N1-Stadium	Subgruppe 2: 3,7 GBq Aktivität + N1-Stadium	Signifikanz
Patientenanzahl	13	14	p > 0,05
Patientenalter	36,15 Jahre	43,50 Jahre	
Lymphknotendissektion	13 100%	13 93%	
Lymphknotenratio	5,25	6,14	
N1a-Stadium	7 87,5%	8 61,5%	
N1b-Stadium	1 12,5%	5 38,5%	
Multifokaler Primarius	1 7%	4 28,5%	
Nodalrezidive	1 (8%)	4 (29%)	

Tabelle 5.2: Tabellarischer Vergleich zwischen N1-Patienten mit 2 und 3,7 GBq Therapieaktivität⁴

5.4 Limitationen des Studiendesigns

Trotz sorgfältigem Matching-Prozess zeigt sich ein erhöhtes Risikoprofil der 3,7-GBq-Gruppe. Dieser Aspekt wurde bereits diskutiert und begründet sich anhand des retrospektiven Studiendesigns. Die Patientengruppen sind im klinischen Alltag entstanden, in welchem zahlreiche Parameter in die Wahl der Therapieaktivität einfließen. Um solche Störgrößen weiter zu reduzieren, bedarf es entweder einer größeren Patientenzahl oder eines prospektiven Studiendesigns.

Die begrenzte Gesamtanzahl der Patienten stellt eine weitere Limitation dar, welche sich auf die statistische Aussagekraft der Studie auswirkt. Dies begründet die Tatsache, weshalb bei der vorliegenden Untersuchung nicht von einer Äquivalenzstudie gesprochen werden kann, sodass die Studie vielmehr dem Konzept einer Nicht-Unterlegenheitsstudie (engl. Noninferiority-trial) ähnelt. Beide Studientypen argumentieren an Hand der sekundären Vorteile, die ein Therapiekonzept neben dem Primärziel des Therapieerfolges besitzt (335). Die Nicht-Unterlegenheitsstudie ist der Äquivalenzstudie aufgrund des geringeren Patientenkollektivs hinsichtlich der statischen Power unterlegen und in ihrer Aussage weniger präzise (335). Ferner darf generell eine nicht signifikante Unterschiedlichkeit nicht mit einer signifikanten Übereinstimmung der Therapieeffekte gleichgesetzt werden (335) („Absence of evidence is not evidence of absence“ (336)). Statistische Mindestanforderungen einer Äquivalenz- oder Nicht-Unterlegenheitsstudie finden sich im CONSORT-Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) (337). Die Bildung verschiedener Subgruppen, welche aus jeweils weniger Patienten bestehen, hat eine weitere Einschränkung der statistischen Power zur Folge. Die betrifft bereits die Unterteilung in beide Therapiegruppen sowie die Bildung weiterer Subgruppen im Zuge der Überlebenszeitanalyse.

⁴ Die Unterteilung zwischen pN1 und cN1 sowie N1a und N1b wurden nicht in allen Befunden angegeben, sodass sich die relative Häufigkeit in diesen Fällen nicht auf die Gesamtanzahl der Subgruppe bezieht.

Eine geringe Ereignisanzahl verringert zudem die Aussagekraft der Cox-Regressions-Analyse, allgemein sollten pro Variable mindestens zehn Ereignisse auftreten (329). Diese Mindestanzahl wurde im Zuge der Cox-Regressions-Analyse bezüglich aller Ereignisgrößen außer der Zweittherapie unterschritten.

Die Einteilung in TNM-Stadien erfolgte nach der damals gültigen Klassifikation (97,98), sodass der klinisch relevante Einfluss der überarbeiteten Stadien nicht untersucht werden konnte. Die histopathologische Unterteilung des Schilddrüsenkarzinoms wurde im Verlauf der letzten Jahre zunehmend differenzierter (53). Die retrospektiv erhobenen Daten beruhen somit auf einer ungenauerer histologischen Begutachtung und schließen Fälle ein, welche heutzutage als Thyreoidale Borderline-Tumoren bezeichnet werden (91). Deren äußerst günstige Prognose (70) (76) (77) (74) kann zu falsch niedrigen Ereignisraten der ehemaligen Niedrigrisiko-Karzinome führen.

Bereits bei visueller Betrachtung der erstellten Kaplan-Meier-Kurven fällt der unterschiedlich lange Follow-Up-Zeitraum zwischen den Therapiegruppen auf. Daraus ergibt sich die Frage, welche Ergebnisse eine längere Nachbeobachtung der 3,7-GBq-Gruppe erbracht hätte. Bereits diskutierte nicht signifikante Tendenzen könnten sich über einen längeren Zeitraum als signifikante Unterschiede herausstellen. Diesbezüglich sind beispielhaft Abbildung 5.2 sowie Abbildung 5.3 zu nennen, welche einen Vorteil höherer Therapieaktivitäten im Lokalrezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben andeuten, jedoch nicht nachweisen können.

6. Zusammenfassung

In der interdisziplinären Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinom nimmt die Radioiodablation eine zentrale Rolle ein. Diese retrospektive Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage nach einer patientenindividuellen und risikoadaptierten Therapiekonzeptes der Radioiodablation.

Das rekrutierte Gesamtkollektiv besteht aus 150 Patienten, welche bezüglich der Therapieaktivität von 2 GBq oder 3,7 GBq 2:1 gematcht wurden und einen repräsentativen Schnitt des allgemeinen Patientenkollektivs darstellen. Um Störgrößen zu reduzieren, wurde auf eine hohe Übereinstimmung der Therapiegruppen bezüglich grundlegender Prognosefaktoren geachtet. Mittels Kaplan-Meier-Verfahren konnten die 5- und 10-Jahres-Überlebenszeitraten der erhobenen Ereignisse Rezidiv, Lokalrezidiv, Nodalrezidiv, hämatogenes Rezidiv, Zweittherapie, Zweitkarzinom

und Todesfall visualisiert und bestimmt werden. Die statistischen Untersuchung der Daten erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests sowie dem Cox-Regressions-Modell.

Im Vergleich der Therapiegruppen lagen die Überlebenszeitraten beider Therapiegruppen zum Großteil über 90%, sodass sich grundsätzlich die gute Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms darstellt. Ferner zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der ermittelten Überlebenszeiten. Jedoch erlitten Patienten, welche sich im Tumorstadium N1 oder im DGN-High-Risk-Stadium befanden, bei Verwendung niedriger anstatt hoher Therapieaktivitäten signifikant häufiger ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Daraus lassen sich initiale Lymphknotenmetastasen sowie das DGN-Hochrisiko-Stadium als relevante Risikofaktoren ableiten.

Insgesamt ergeben sich aus den gewonnenen Ergebnissen folgende Hypothesen, welche erste therapeutische Hinweise liefern:

- (1) Bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, welche sich in einem lokal begrenzten Tumorstadium befinden und ein niedriges Risikoprofil aufweisen, sollte die Verwendung niedriger Therapieaktivitäten (2 GBq) favorisiert werden.
- (2) Der Einsatz höherer Therapieaktivitäten (3,7 GBq) empfiehlt sich bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und besitzt insbesondere in der Ablation eines ausgeprägten Lokalbefundes einen Vorteil im Vergleich zu niedrigen Therapieaktivitäten.
- (3) Das DGN-High-Risk-Stadium und initiale Lymphknotenmetastasen erhöhen das Rezidivrisiko, weshalb das Vorliegen dieser Risikofaktoren für die Verwendung hoher Therapieaktivitäten (3,7 GBq) spricht.

Zur Validierung der erhobenen Ergebnisse und getroffenen Schlussfolgerungen sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Diese sollten anhand eines größeren und umfassend gematchten Patientenkollektivs unter langen Nachbeobachtungszeiträumen erfolgen. Die meisten Schilddrüsenkarzinome wachsen langsam und viele Patienten zeigen ein niedriges Risikoprofil, weshalb aufwendigen Studien mit hohen Fallzahlen und langen Follow-Up-Zeiträumen erforderlich sind (182) (338).

Insgesamt konnten folgende Fragen nicht abschließend geklärt werden:

1. Erzielen niedrige Therapieaktivitäten der Radioiodablation im Vergleich zu höheren Therapieaktivitäten gleiche Ergebnisse im langfristigen Outcome im Sinne einer Äquivalenz?
2. Ergeben sich in einer Nachbeobachtungszeit über 15 Jahre unterschiedliche Ergebnisse im langfristigen Outcome bei der Verwendung einer Therapieaktivität von 2 GBq und 3,7 GBq?

- a. Tritt unter der Verwendung einer höheren Therapieaktivität ein signifikanter Überlebensvorteil auf?
- b. Steigert die Verwendung hoher Therapieaktivitäten im langfristigen Verlauf das Risiko für therapiebedingte Zweitkarzinome?
- c. Existieren weitere Prognosefaktoren, die im Zuge der Therapieplanung für die Verwendung hoher oder niedriger Therapieaktivitäten sprechen?
 - Mögliche Prognosefaktoren: Tumorphistologie, histologische Variante, UICC-Stadium, ATA-Risikostadium
- d. Existiert ein Einfluss auf die Rate biochemischer Rezidive abhängig von der angewendeten Therapieaktivität und welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich daraus?
- e. Besteht ein Unterschied zwischen hohen und niedrigen Therapieaktivitäten bezüglich des tumorspezifischen Überlebens?

7. Anhang

7.1 Klassifikationen und Risikogruppen

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	Tumor mehr als 1, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3a	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3b	Tumor jeglicher Größe mit makroskopischer extrathyreoidaler Ausbreitung (Ausbreitung in den M. sternohyoideus, M. sternothyreoideus oder M. omohyoideus)
T4a	Tumor jeder Größe, mit extrathyreoidaler Ausbreitung in das subkutane Weichtalgewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus oder N. laryngeus recurrens
T4b	Tumor jeder Größe, mit extrathyreoidaler Ausbreitung und Durchbruch der Fascia praevertebralis oder Tumor umschließt die Arteria carotis oder mediastinale Gefäße
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
NO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI oder VII (prätracheal, paratracheal, prälaryngeal/Delphi-Lymphknoten oder im oberen Mediastinum)
N1b	Metastasen in Lymphknoten der Level I, II, III, IV oder V (Unilaterale, bilaterale oder kontralaterale laterale Hals-Lymphknoten oder retropharyngeale Lymphknoten)
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 7.1: TNM-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (8. Auflage der UICC/TNM-Klassifikation 2017) (92)

Gruppe	TNM	Charakteristika
Low-Risk	M0 R0, R1 bis T3a V0 cN0	<p><u>1) Papilläres Schilddrüsenkarzinom</u></p> <p>Keine Metastasen</p> <p>Resektion des gesamten (makroskopischen) Tumorgewebes</p> <p>Tumorausbreitung begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p>Keine Angioinvasion</p> <p>Keine aggressiven histologischen Varianten (TCV, CCV-PTC, HVPTC)</p> <p>Keine jodaviden Fernmetastasen außerhalb des Schilddrüsenbettes in der initialen GKS</p> <p>Kein klinischer Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen</p> <p><i>pN1 mit ≤ 5 Mikrometastasen ($< 0,2$ cm Ausdehnung)</i></p> <p><i>Intrathyreoidales PTMC, unifokal und multifokal, BRAF-positiv</i></p> <p><u>2) Follikuläres Schilddrüsenkarzinom</u></p> <p><i>Intrathyreoidales NIFTP</i></p> <p><i>Intrathyreoidales WDFTC mit Kapseldurchbruch und keiner oder minimaler Angioinvasion (< 4 Foki)</i></p>
Intermediate-Risk	T3b cN1 V1	<p>Mikroskopische extrathyreoidale Ausbreitung des Tumors</p> <p>PTC mit Angioinvasion</p> <p>Aggressive histologische Varianten (TCV, CCV-PTC, HVPTC)</p> <p>Jodavide Metastasen im Schilddrüsenbett in der initialen GKS</p> <p>Zervikale Lymphknotenmetastasen (cN1 oder pN1 mit > 5 Metastasen < 3 cm Ausdehnung)</p> <p><i>Extrathyreoidales multifokales PTMC, BRAF-positiv</i></p>
High-Risk	T4 M1 R2	<p>Makroskopische extrathyreoidale Ausbreitung</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Inkomplette makroskopische Tumorresektion</p> <p>Postoperative Tg-Spiegel deutet auf Fernmetastasen hin</p> <p><i>pN1 (Metastasen jeder Zahl > 3 cm Ausdehnung)</i></p> <p><i>FTC mit extensiver Angioinvasion (> 4 Foki)</i></p>
<p><i>Vorgeschlagene Änderungen der Therapieempfehlung von 2015 (kursiv und grau)</i></p>		

Tabelle 7.2: Dreistufige ATA Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (30) (108), modifiziert nach Paschke et al. 2015 (178)

7.2 Kaplan-Meier-Kurven aus dem Abschnitt „4.4.1 Einflussfaktoren“

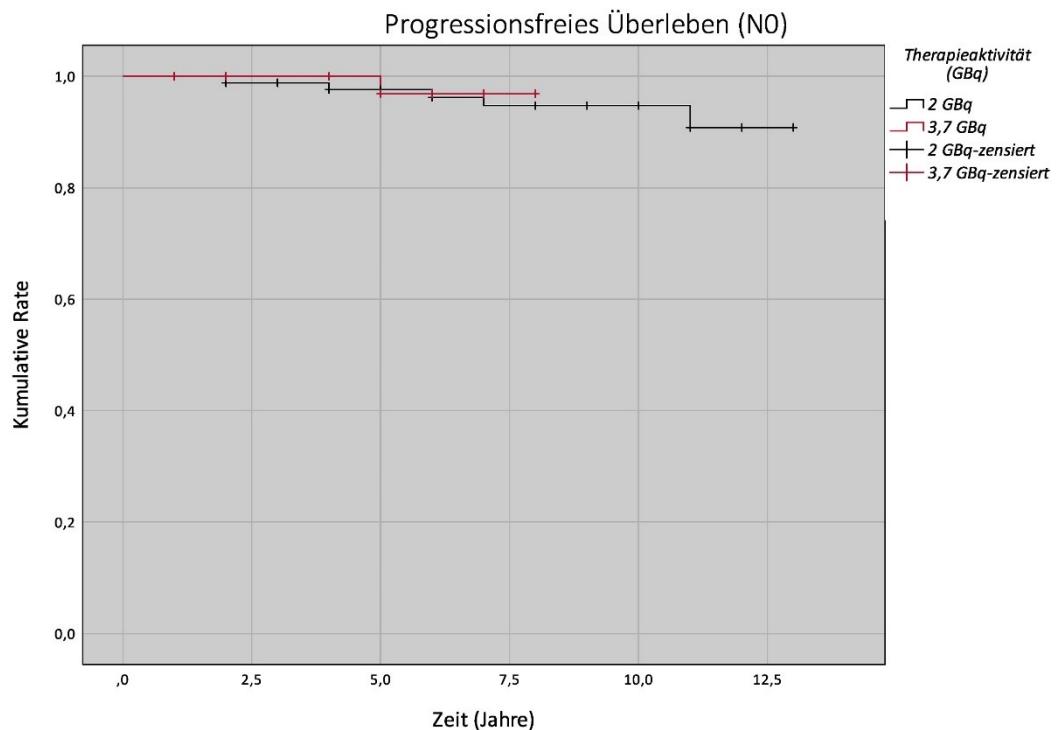


Abbildung 7.1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

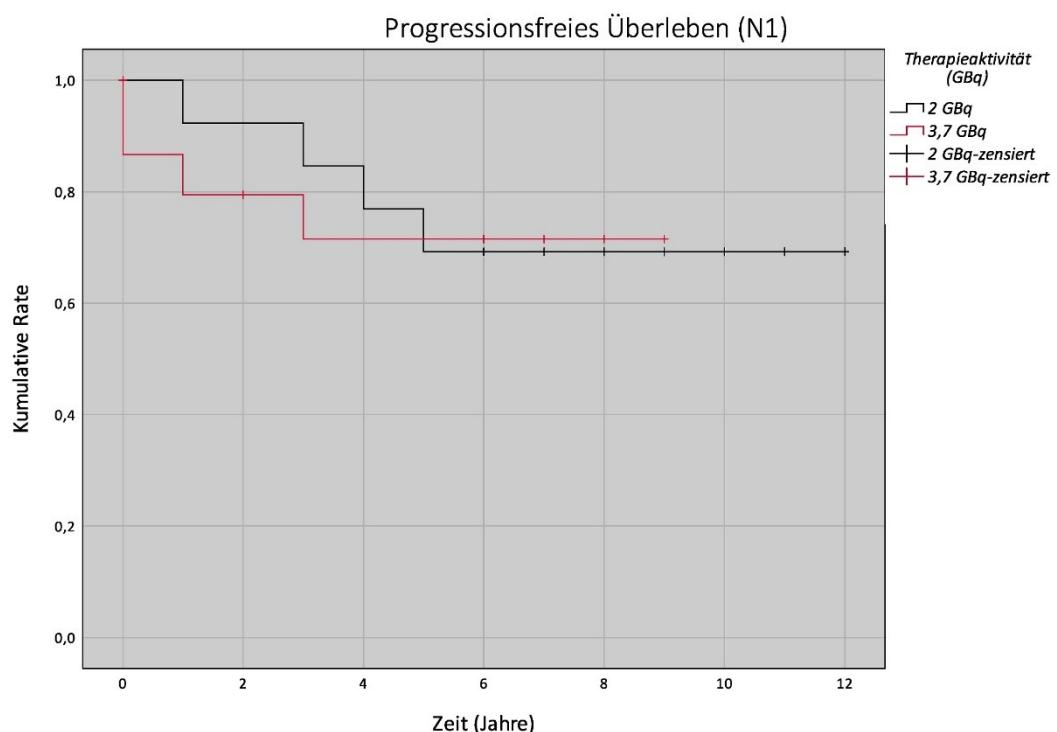


Abbildung 7.2: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

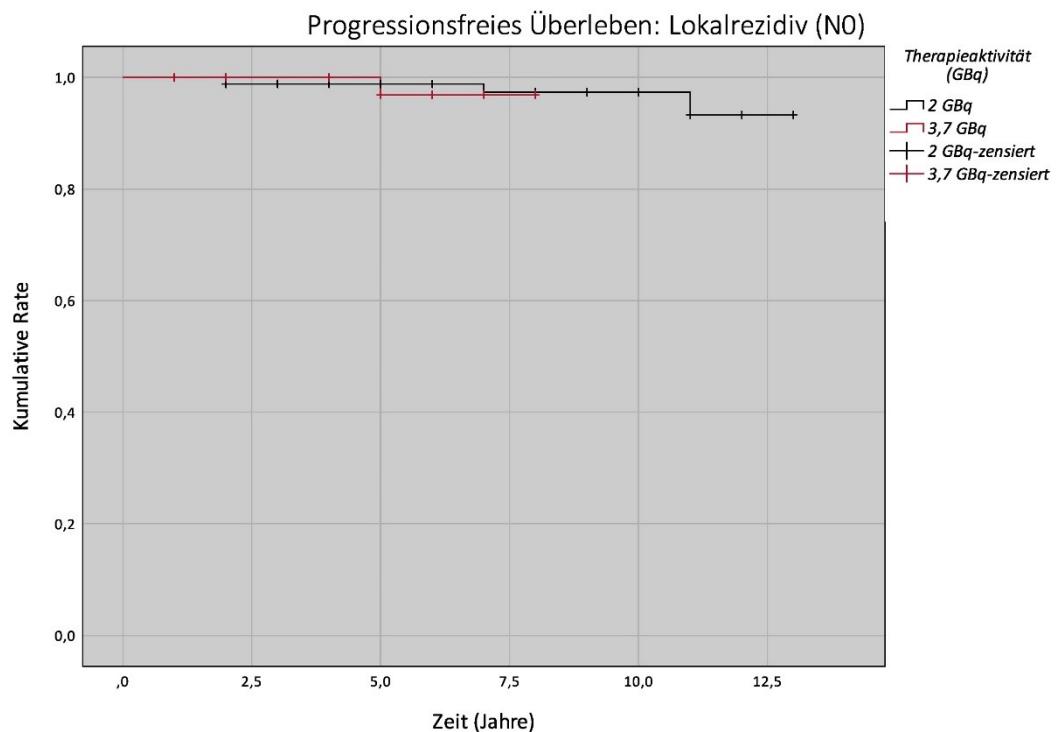


Abbildung 7.3: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

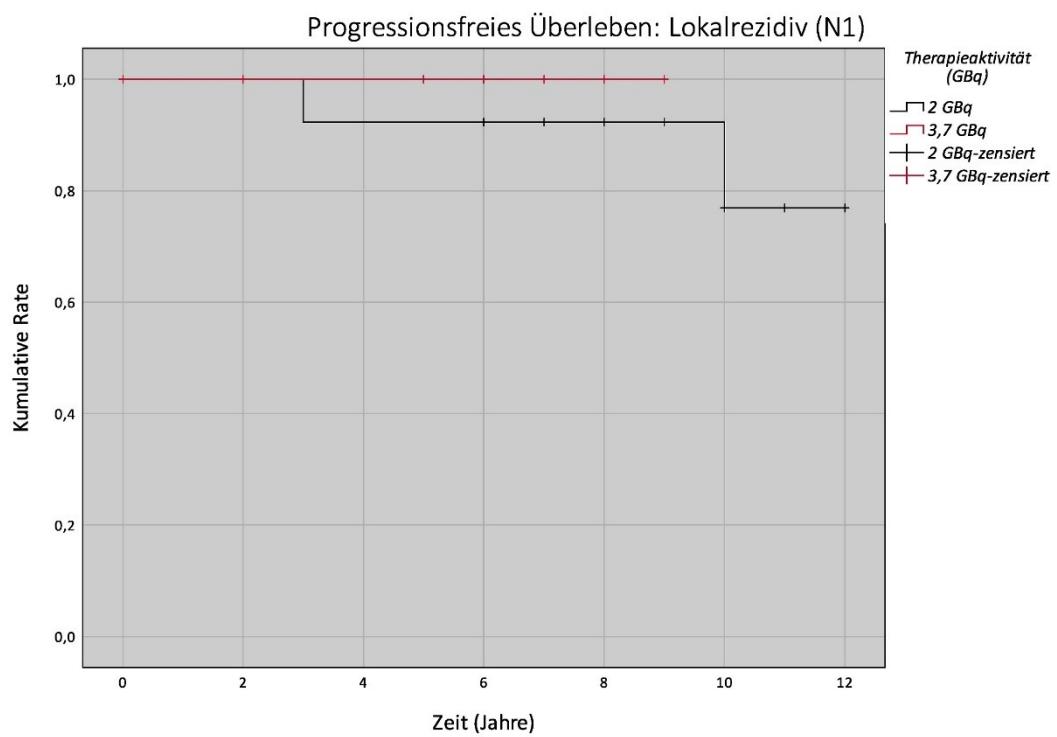


Abbildung 7.4: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

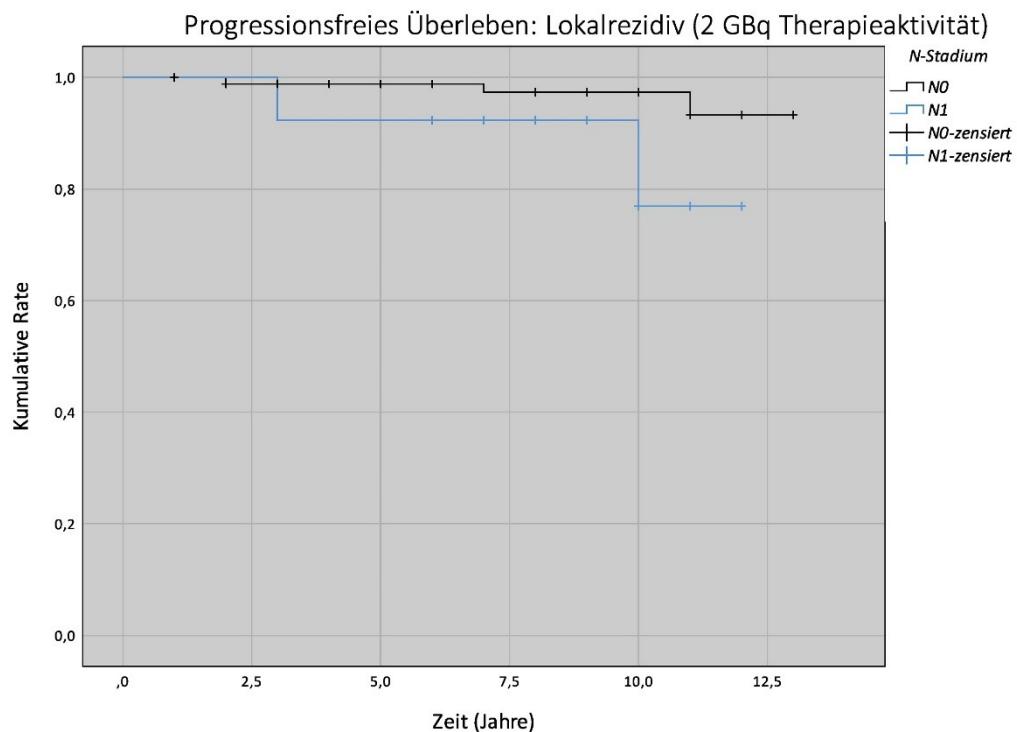


Abbildung 7.5: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der NO- und N1-Gruppe

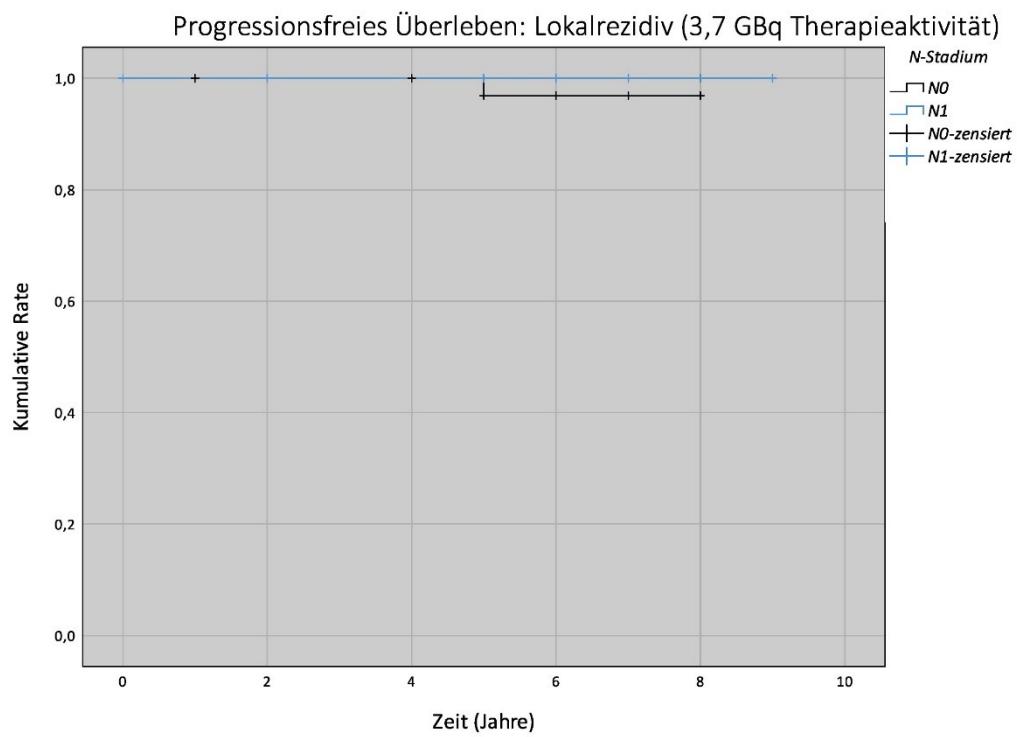


Abbildung 7.6: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der NO- und N1-Gruppe

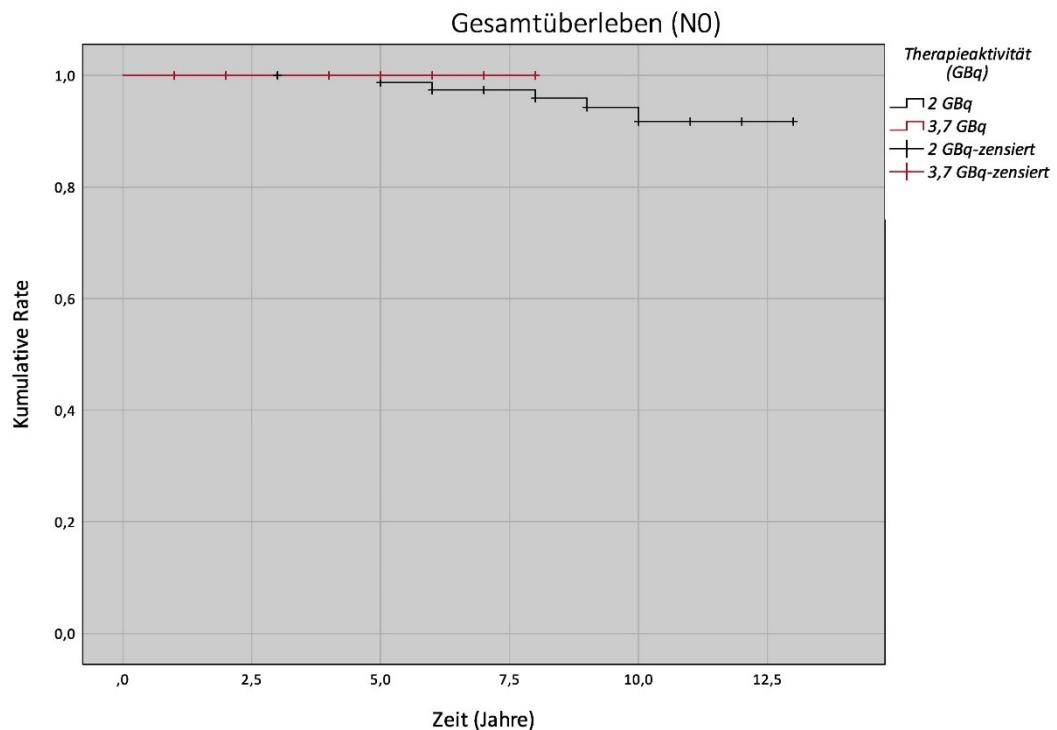


Abbildung 7.7: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

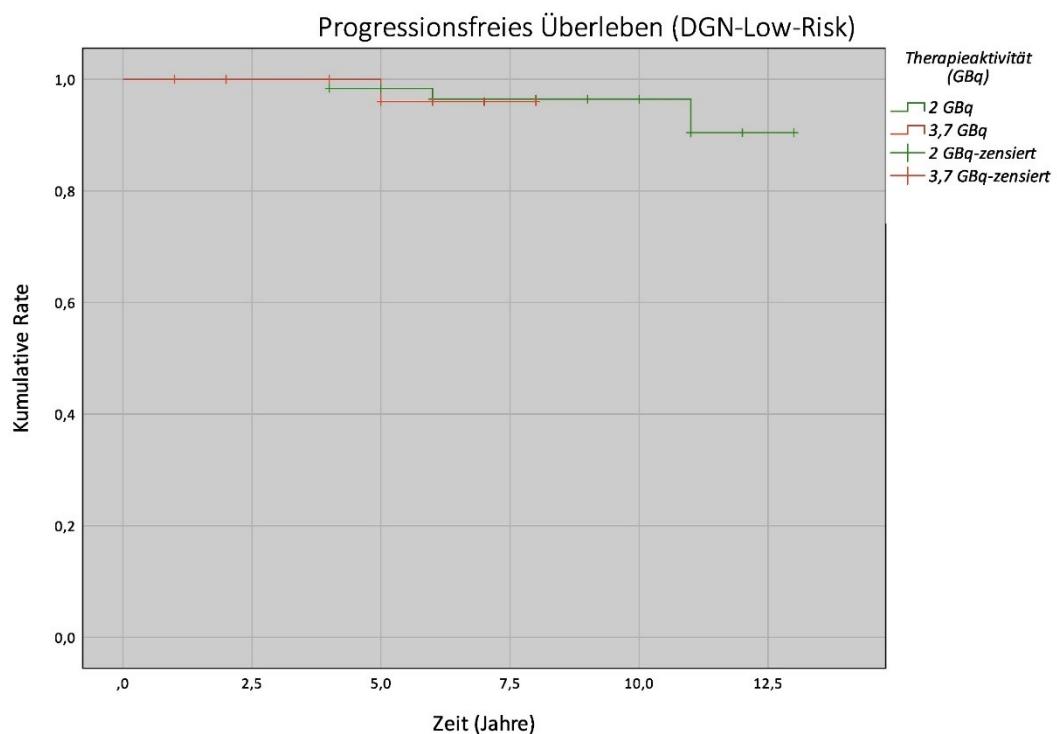


Abbildung 7.8: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

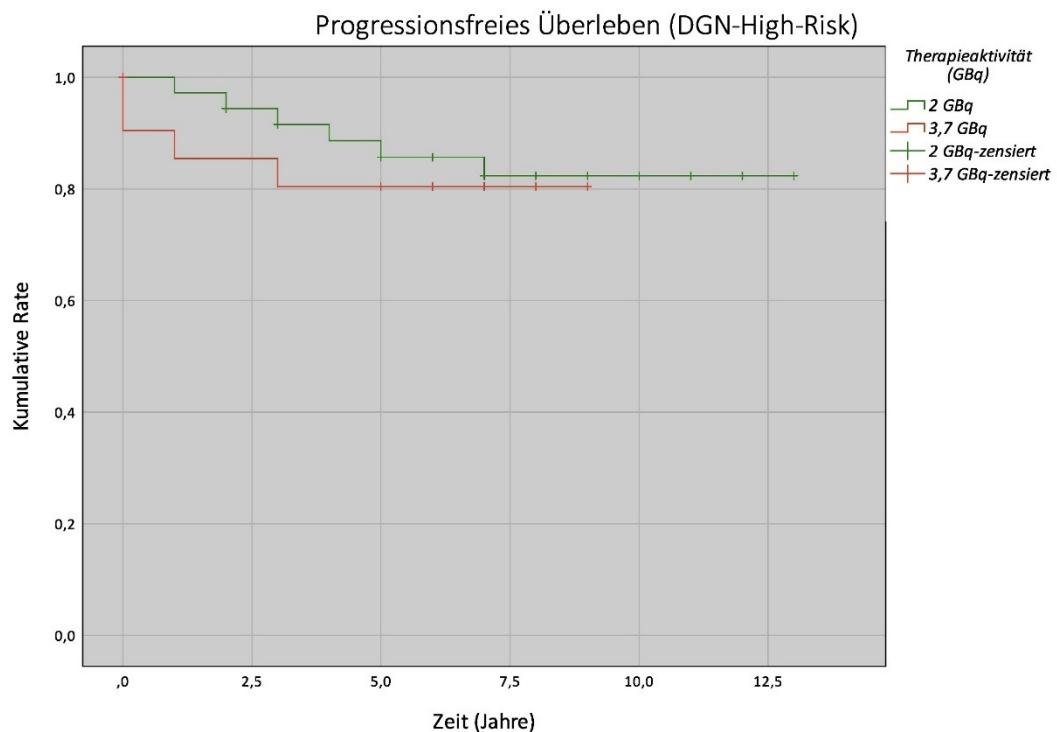


Abbildung 7.9: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

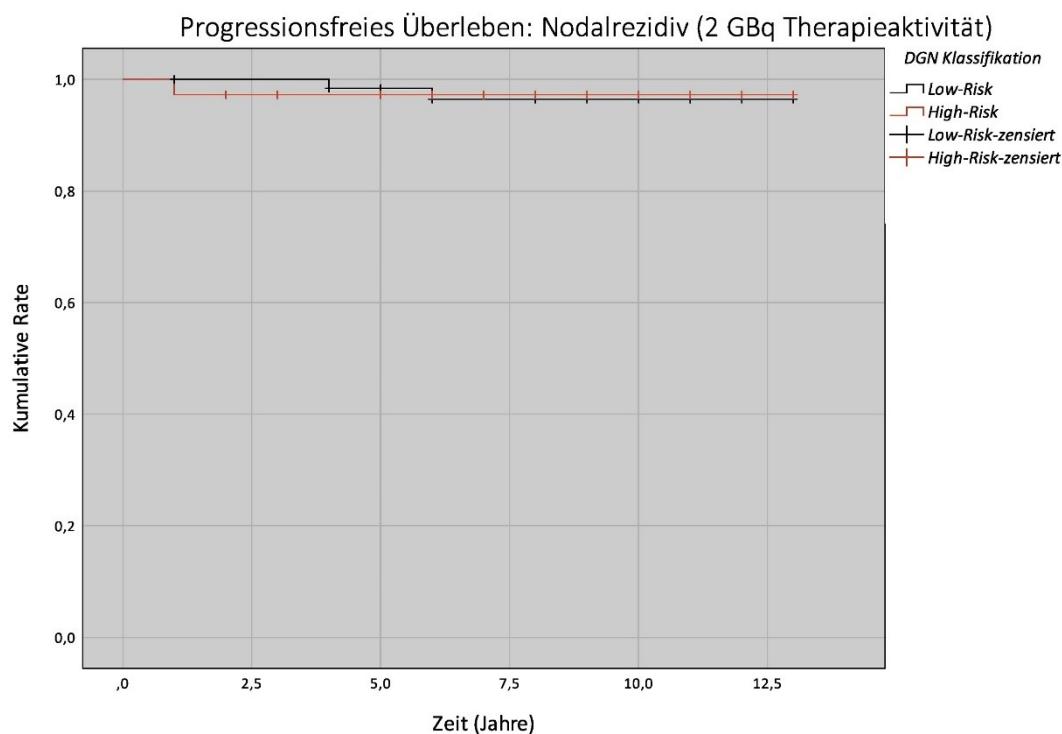


Abbildung 7.10: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe

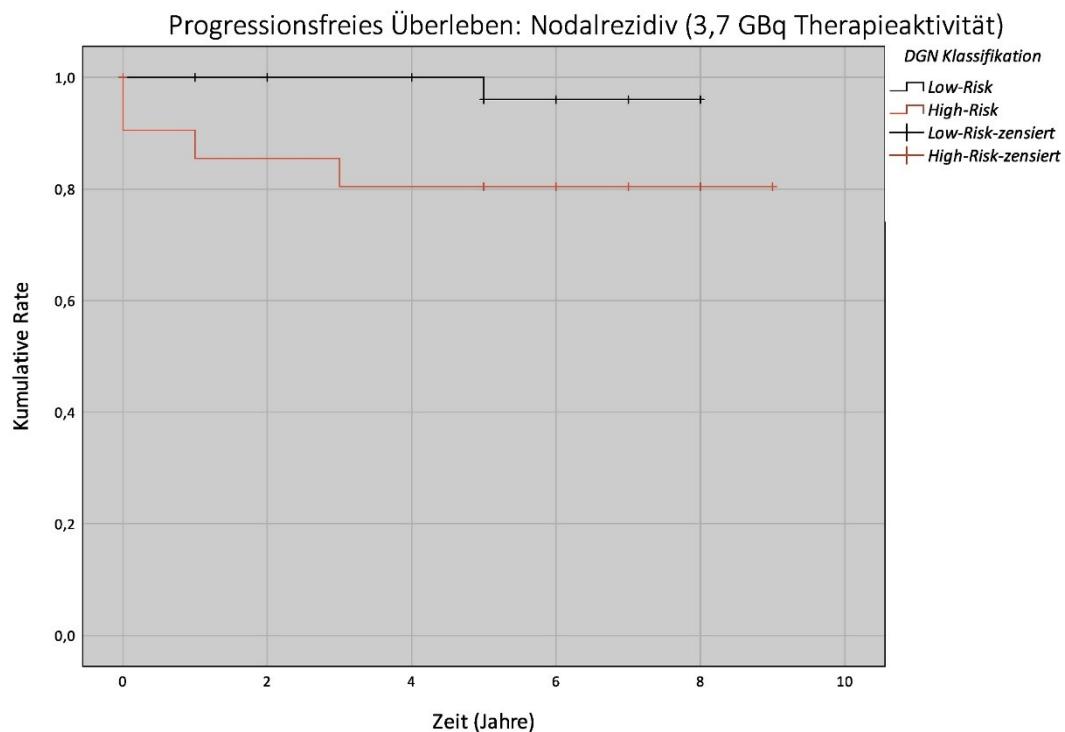


Abbildung 7.11: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe

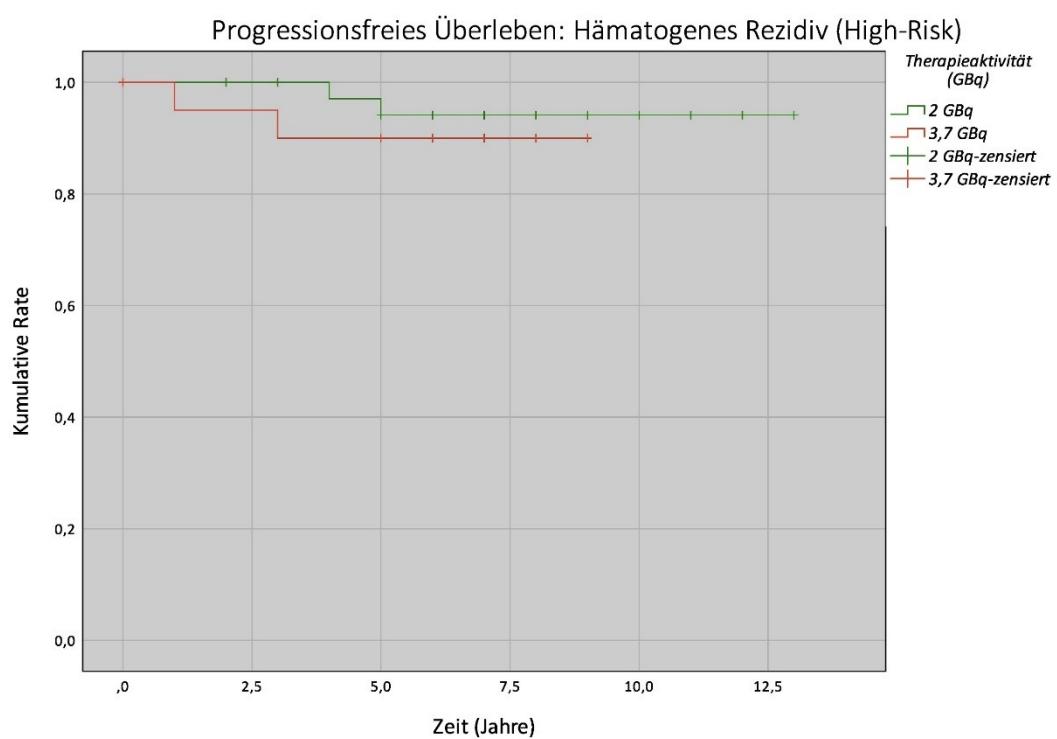


Abbildung 7.12: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

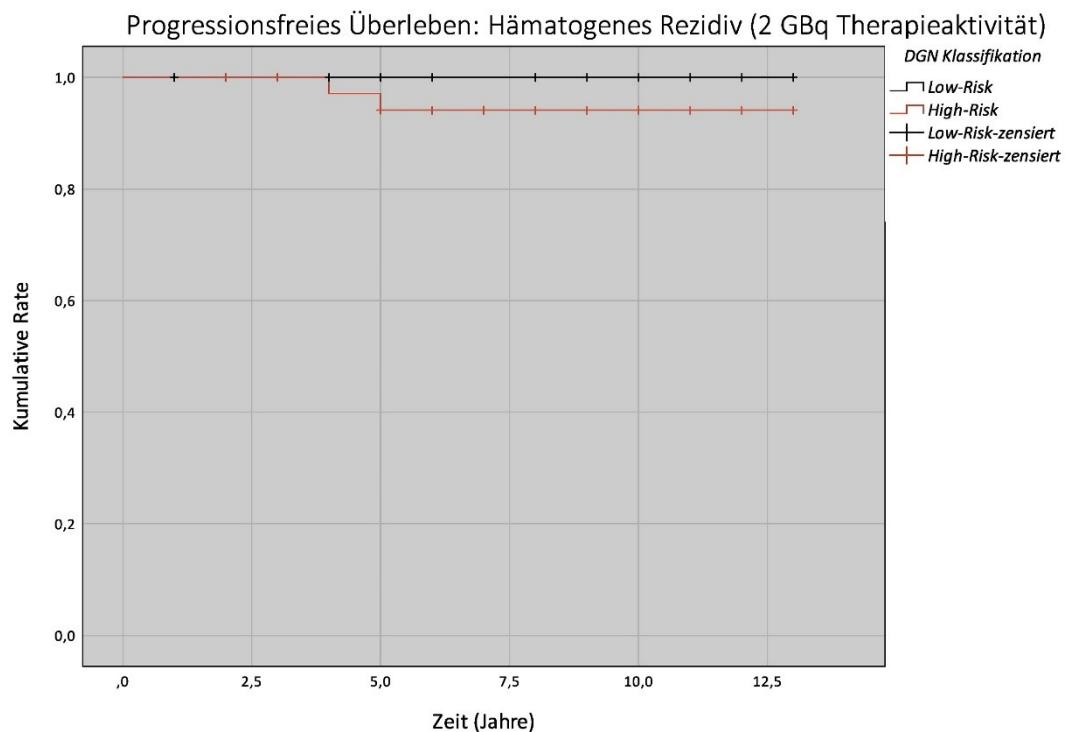


Abbildung 7.13: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe

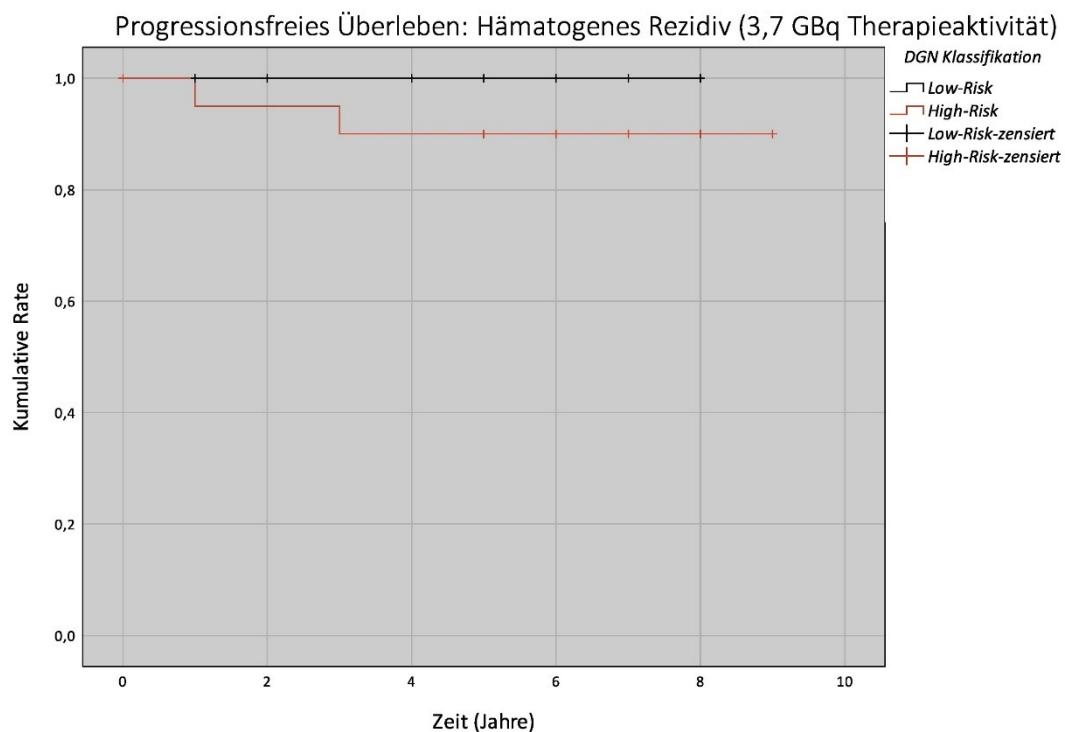


Abbildung 7.14: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe

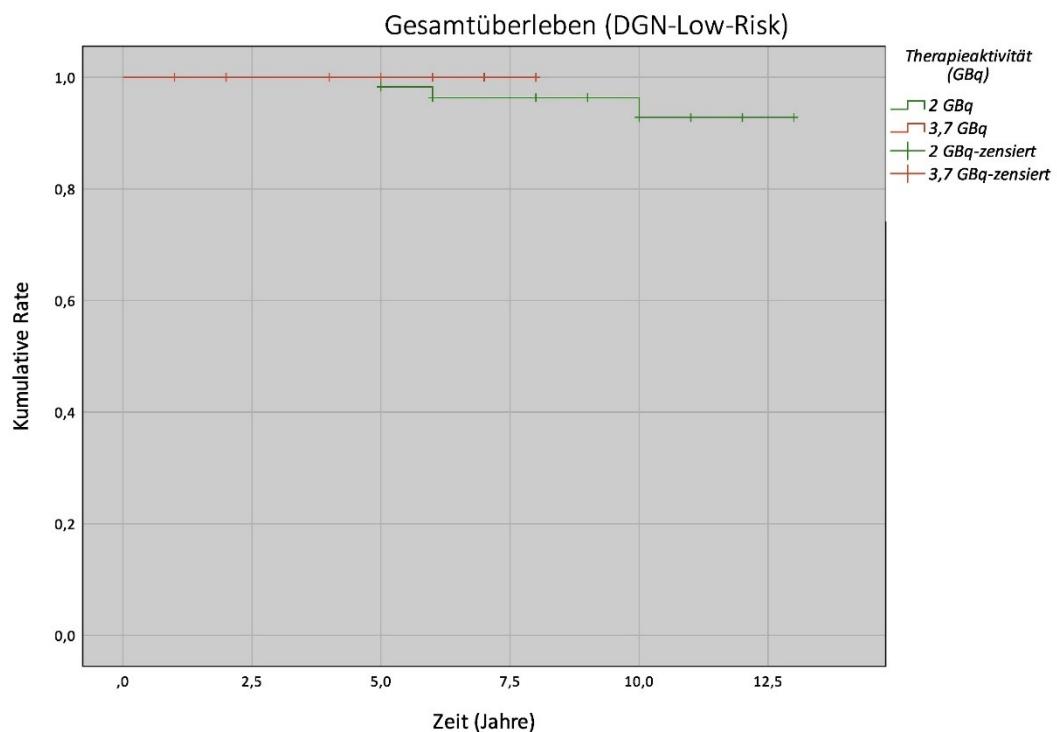


Abbildung 7.15: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

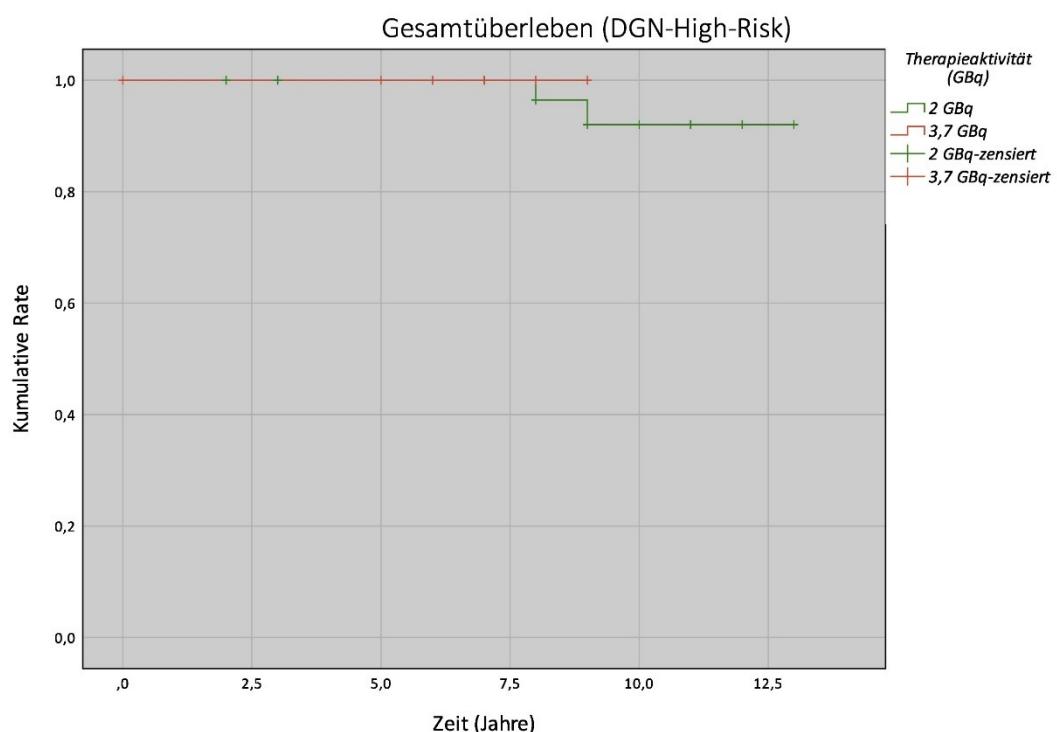


Abbildung 7.16: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe

7.3 Ethikvotum



Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause
Gertrudenplatz 1
18057 Rostock



Universitätsmedizin
Rostock

Ethikkommission an der
Universitätsmedizin Rostock

Vorsitzender:
Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:
Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:
ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939
Fax: +49 381 494-9902
Homepage:
www.ethik.med.uni-rostock.de

20.07.2022

Stellungnahme der Ethikkommission

Titel der Studie: „Radioiodablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms:
Überlebenszeitanalyse zweier Therapieaktivitäten – eine
Retrospektive Untersuchung“

Studienleiter vor Ort: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause
Dr. med. Martin Heuschkel

Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Gertrudenplatz 1
18057 Rostock

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) A 2022-0118
Eingang Ethikkommission: 07.07.2022

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Universitätsmedizin Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojekts.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Universitätsmedizin Rostock – rechtsfähige Teilkörperschaft der Universität Rostock · www.med.uni-rostock.de
Vorstand: Prof. Dr. Christian Junghans (V.), Annett Laban, Christian Petersen, Prof. Dr. Emil C. Reisinger (stv. Vorsitzender)
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Tilmann Schweisfurth
USt-IdNr: DE 246 101 670 · Deutsche Bundesbank Filiale Rostock · IBAN: DE1613000000013001531 · BIC: MARKDEF1130

Ethikkommission an der Universitätsmedizin Rostock

Folgende Dokumente lagen uns zur Bewertung vor:

1. Anschreiben vom 04.07.2022
2. Synopsis

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.
3. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kurзорisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission



Thomas Penno
Geschäftsstelle

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen Deckblatt

Die Abbildungen des Deckblattes sind Vorlagen des Corporate Designs der Universität Rostock.

Abbildungen Dissertation

Abbildung 1.1: Diagnostischer Algorithmus der NIFTP, modifiziert nach Seethala et al. 2018 (90)	8
Abbildung 1.2: Diagnostischer Algorithmus der Evaluation von Schilddrüsenknoten, modifiziert nach Pacini et al. 2006 (93) und Feldkamp et al. 2016 (109).....	14
Abbildung 1.3: Absolute (links) und relative (rechts) 10-Jahres-Überlebensrate nach Geschlecht sortiert (8)	37
Abbildung 3.1: Zeitliche Übersicht der Therapie, Nachsorge und Datenerhebung.....	42
Abbildung 3.2: Rekrutierung und Matching des Patientenkollektives	43
Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens der 2-GBq- und 3,7-GBq-Therapiegruppe.....	56
Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) der 2 GBq-und 3,7 GBq-Therapiegruppe.....	57
Abbildung 4.3: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	58
Abbildung 4.4: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Rezidive) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	59
Abbildung 4.5: Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens (bezogen auf Zweittherapien) der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe.....	60
Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	61
Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	64
Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	65
Abbildung 4.9: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	66
Abbildung 4.10: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	66

Abbildung 4.11: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	67
Abbildung 4.12: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 2-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	68
Abbildung 4.13: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	69
Abbildung 4.14: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe.....	71
Abbildung 4.15: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	71
Abbildung 4.16: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	72
Abbildung 4.17: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	73
Abbildung 4.18: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe.....	74
Abbildung 4.19: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe.....	74
Abbildung 5.1: Graphische Darstellung der Einflussfaktoren des langfristigen Outcomes beider Therapieregime	79
Abbildung 7.1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	87
Abbildung 7.2: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	87
Abbildung 7.3: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	88
Abbildung 7.4: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von N1-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	88
Abbildung 7.5: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	89
Abbildung 7.6: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Lokalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der N0- und N1-Gruppe	89

Abbildung 7.7: Kaplan-Meier-Kurven Gesamtüberlebens von N0-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	90
Abbildung 7.8: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	90
Abbildung 7.9: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	91
Abbildung 7.10: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	91
Abbildung 7.11: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf Nodalrezidive) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	92
Abbildung 7.12: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	92
Abbildung 7.13: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 2-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	93
Abbildung 7.14: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (bezogen auf hämatogene Metastasen) von 3,7-GBq-Therapiepatienten der DGN-Low- und High-Risk-Gruppe	93
Abbildung 7.15: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von DGN-Low-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	94
Abbildung 7.16: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von DGN-High-Risk-Patienten der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	94

Abbildung 1.1, Abbildung 1.2, Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2 wurden mit Hilfe der Online-Software “Lucidchart” erstellt (www.lucidchart.com, 07.04.2019, 15:34)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien der NIFTP, modifiziert nach Nikiforov et al. 2016.....	7
Tabelle 1.2: Neue Definition der follikulären Variante des PTC	7
Tabelle 1.3: TNM-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	10
Tabelle 1.4: UICC Stadiengruppierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	11
Tabelle 1.5: MACIS Score des Mayo-Klinikverbundsystems	12
Tabelle 1.6: DGN Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	13
Tabelle 1.7: ETA Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	13
Tabelle 1.8: Sensitivität und Spezifität sonographischer Malignitätsmerkmale	15
Tabelle 1.9: TI-RADS Klassifikation zur sonographischen Bestimmung des Malignitätsrisikos von Schilddrüsenknoten.....	16
Tabelle 1.10: Bethesda-System der Schilddrüsenzytologie: Diagnosekriterien, Malignitätsrisiko und empfohlenes klinisches Vorgehen	18
Tabelle 1.11: Zytologische Klassifikation der ETA für die Auswertung der FNP der Schilddrüse	18
Tabelle 1.12: Definition des Therapieansprechens.....	32
Tabelle 1.13: Zielbereiche der medikamentösen TSH-Suppressionstherapie	35
Tabelle 1.14: Studienbasierte Deskriptoren des nodalen Rezidivrisikos	39
Tabelle 4.1: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der metrischen Variablen.....	45
Tabelle 4.2: Tabellarische Zusammenfassung des Patientenkollektivs	49
Tabelle 4.3: Tabellarische Darstellung allgemeiner Ergebnisse im Zuge der Nachsorge.....	52
Tabelle 4.3: Tabellarische Übersicht der mittleren Überlebenszeiten in Jahren (ME) und der dazugehörigen Standardabweichung (SD)	54
Tabelle 4.4: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen der 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppe	55
Tabelle 4.5: Tabellarische Übersicht der Raten ereignisfreier Patienten	55
Tabelle 4.6: Tabellarische Übersicht des Cox-Modells für den Einfluss der Variable N-Stadium hinsichtlich des Auftretens untersuchter Überlebenszeitgrößen	63
Tabelle 4.7: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen den nach N-Stadium unterteilten 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppen sowie den nach Therapieaktivität unterteilten N0- und N1-Gruppen.....	63
Tabelle 4.8: Tabellarische Übersicht des Cox-Modells für den Einfluss der Variable DGN-Stadium hinsichtlich des Auftretens untersuchter Überlebenszeitgrößen	69

Tabelle 4.9: Tabellarische Übersicht der Log-rank-Tests zwischen den nach DGN-Stadium unterteilten 2 GBq- und 3,7 GBq-Therapiegruppen sowie den nach Therapieaktivität unterteilten DGN-High- und Low-Risk-Gruppen.....	70
Tabelle 5.2: Tabellarischer Vergleich zwischen N1-Patienten mit 2 und 3,7 GBq Therapieaktivität .	81
Tabelle 7.1: TNM-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	85
Tabelle 7.2: Dreistufige ATA Risikostratifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	86

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Leon Kokesz, für die Dissertation mit dem Titel „**Radioiodablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Überlebenszeitanalyse zweier Therapieaktivitäten**“,

- dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe;
- dass die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht sind;
- dass ich die vorliegende Arbeit (oder Teile der Arbeit) nicht käuflich erworben habe;
- dass die Arbeit bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

Stand Mai 2022

Leon Kokesz	
Geburtsdatum	25.12.1995
Geburtsort	Frankfurt am Main

Ausbildungsweg

2014	Allgemeine Hochschulreife	<i>Wilhelmsgymnasium Kassel</i>
2014 bis 2020	Studium der Humanmedizin	<i>Universität Rostock</i>
2016	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	<i>Universität Rostock</i>
2019	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	<i>Universität Rostock</i>
2020	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	<i>Universität Rostock</i>
2020	Approbation	<i>Universität Rostock</i>

Akademische Tätigkeiten

2017 bis 2022	Doktorand an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin	<i>Universität Rostock</i>
---------------	---	----------------------------

Ärztliche Tätigkeiten

seit 2021	Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde	<i>Augenklinik St. Joseph Stift Bremen</i>
-----------	---	--

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei Herr Prof. Dr. med. Joachim Krause, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Universitätsmedizin Rostock, für die einmalige Möglichkeit bedanken, unter erfahrener Leitung diese Promotion abzulegen.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herr Dr. med. Martin Heuschkel für die ausdauernde Beratung und wertvolle Hilfestellung im gesamten Entstehungsprozess, welche einen wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

Ferner danke ich den weiteren ärztlichen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes und des Sekretariats für die tatkräftige Mithilfe im Zuge der Datenerhebung.

Bei meiner Familie, meinen Freunden und besonders meiner Lebensgefährtin möchte ich mich für die wundervolle Unterstützung auf meinem bisherigen Weg bedanken. Ich widme Ihnen diese Arbeit.

Dissertation: Radioiodablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Überlebenszeitanalyse zweier Therapieaktivitäten

Literaturverzeichnis

1. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003;13(8):803–10. doi: 10.1089/105072503768499680. PubMed PMID: 14558922.
2. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14(11):926–32. doi: 10.1089/thy.2004.14.926. PubMed PMID: 15671771.
3. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102–32. doi: 10.1210/er.2002-0016. PubMed PMID: 12588812.
4. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: Finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992;93(4):359–62. PubMed PMID: 1415298.
5. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna--Schilddrüsenkarzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;113(43):2215–28; quiz 2229–30. doi: 10.1055/s-0028-1091265. PubMed PMID: 18924056.
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squarrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. PubMed PMID: 23737785.
7. Morris LGT, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: A population-based analysis. *Am J Surg* 2010;200(4):454–61. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.11.008. PubMed PMID: 20561605.
8. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editor. *Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe*. Berlin; 2017. 154 p.
9. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E276–85. doi: 10.1210/jc.2013-2503. PubMed PMID: 24248188; PubMed Central PMCID: PMC3913801.
10. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605–13. doi: 10.1093/jnci/djq099. PubMed PMID: 20413742.
11. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1765–7. doi: 10.1056/NEJMmp1409841. PubMed PMID: 25372084.

12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7. doi: 10.1001/jama.295.18.2164. PubMed PMID: 16684987.
13. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM, Gordis L, Gøtzsche PC, Harris R, et al. Overstating the evidence for lung cancer screening: the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) study. *Arch Intern Med* 2007;167(21):2289–95. doi: 10.1001/archinte.167.21.2289. PubMed PMID: 18039986.
14. Farahati J, Mäder U, Gilman E, Görges R, Maric I, Binse I, et al. Veränderung der Inzidenz und Prognose des Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 2019;58(2):86–92. doi: 10.1055/a-0859-7454. PubMed PMID: 30917397.
15. Herold G, editor. Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 p.
16. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(11):1228–74. PubMed PMID: 21081783.
17. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1674–85. doi: 10.1056/NEJMoa1109589. PubMed PMID: 22551128.
18. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011;21(2):125–34. doi: 10.1089/thy.2010.0021. PubMed PMID: 21186939.
19. Völzke H. Abschlussbericht: Monitoring der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Erwachsenenbevölkerung: SHIP-Trend 2012.
20. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–71. doi: 10.1056/NEJMcp031436.
21. Völzke H, Thamm M. Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007;2(3):149–52. doi: 10.1007/s11553-007-0073-1.
22. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007;2(3):153–8. doi: 10.1007/s11553-007-0077-x.
23. Reiners C. Clinical Experiences with Radiation Induced Thyroid Cancer after Chernobyl. *Genes* 2011;2(2):374–83. doi: 10.3390/genes2020374.
24. Yamashita S, Suzuki S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V. Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid* 2018;28(1):11–22. doi: 10.1089/thy.2017.0283.

25. Bundesminesterium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Einnahme von Iodtabletten: Informationsbroschüre. Schutzmaßnahme bei einem schweren Unfall in einem Kernkraftwerk Dec. 2010.
26. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res* 2016;185(5):473–84. doi: 10.1667/RR14213.1. PubMed PMID: 27128740.
27. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat Res* 2012;178(2):AV43-60. PubMed PMID: 22870979.
28. Saad AG, Kumar S, Ron E, Lubin JH, Stanek J, Bove KE, et al. Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2672–7. doi: 10.1210/jc.2006-0417. PubMed PMID: 16670159.
29. Nosé V. Familial thyroid cancer: A review. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S19-33. doi: 10.1038/modpathol.2010.147. PubMed PMID: 21455198.
30. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PubMed PMID: 26462967.
31. DeLellis RA, editor. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: World Health Organization Classification of Tumors. World Health Organization classification of tumours, Vol 8. Lyon: IARC Press; 2008. 320 p.
32. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(1):21–5. doi: 10.1097/CCO.0000000000000150. PubMed PMID: 25390557.
33. Cao L-Z, Peng X-D, Xie J-P, Yang F-H, Wen H-L, Li S. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer. *Medicine* 2017;96(20):e6734. doi: 10.1097/MD.0000000000006734.
34. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* 2015;8(1):2187. doi: 10.1186/s13044-015-0020-8.
35. Katoh, Yamashita, Enomoto, Watanabe. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer: Review Article. *Annals of Clinical Pathology* 2015.
36. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states

during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89(1):202–17. PubMed PMID: 10897019.

37. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1941–59. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1. PubMed PMID: 18670773.
38. Schmidt M, Görges R, Drzezga A, Dietlein M. A Matter of Controversy: Is Radioiodine Therapy Favorable in Differentiated Thyroid Carcinoma? *J Nucl Med* 2018;59(8):1195–201. doi: 10.2967/jnumed.117.191338. PubMed PMID: 29748234.
39. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology* 2018;85(1-2):117–29. doi: 10.1159/000486422. PubMed PMID: 29408820.
40. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1256–64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180309e6a. PubMed PMID: 17667551.
41. Sadow PM, Faquin WC. Poorly differentiated thyroid carcinoma: an incubating entity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:77. doi: 10.3389/fendo.2012.00077. PubMed PMID: 22737144; PubMed Central PMCID: PMC3380407.
42. Ascoli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Modern Pathology* 2010;23:1269 EP -. doi: 10.1038/modpathol.2010.117.
43. Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;396(1):19–39. PubMed PMID: 7123844.
44. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985;20 Pt 1:1–44. PubMed PMID: 3887295.
45. Bai Y, Kakudo K, Li Y, Liu Z, Ozaki T, Ito Y, et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type. *Cancer Sci* 2008;99(10):1908–15. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00908.x. PubMed PMID: 19016749.
46. Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2269–73. doi: 10.1002/cncr.21055. PubMed PMID: 15856429.

47. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001;11(5):483–6. doi: 10.1089/105072501300176435. PubMed PMID: 11396706.

48. Sherman S. Thyroid carcinoma. *The Lancet* 2003;361(9356):501–11. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12488-9.

49. Hoda SA. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology. *Am J Clin Pathol* 2019. doi: 10.1093/ajcp/aqz019.

50. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(3):347–75. doi: 10.1007/s00423-013-1057-6. PubMed PMID: 23456424.

51. Schmid KW, Sheu S-Y, Grges R, Ensinger C, Ttsch M. Tumoren der Schilddrüse. *Der Pathologe* 2003;24(5):357–72. doi: 10.1007/s00292-003-0630-0.

52. M. Dietlein, W. Eschner, F. Grünwald, M. Lassmann, F.A. Verbung, M. Luster. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4) Oct. 2015.

53. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(7):1057–62. doi: 10.1043/1543-2165(2006)130[1057:PTCAO]2.0.CO;2. PubMed PMID: 16831036.

54. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appeteccchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(6):305–11. PubMed PMID: 20463834.

55. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid* 2014;24(6):958–65. doi: 10.1089/thy.2013.0573. PubMed PMID: 24417340; PubMed Central PMCID: PMC4046200.

56. Teng L, Deng W, Lu J, Zhang J, Ren X, Duan H, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(13):22023–33. doi: 10.18632/oncotarget.15786. PubMed PMID: 28423545; PubMed Central PMCID: PMC5400643.

57. Salih AM, Kakamad FH, Aube H. Hyperfunctioning insular thyroid carcinoma: A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;28:142–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.052. PubMed PMID: 27710874; PubMed Central PMCID: PMC5053110.

58. Rosaí J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 1983;7(8):809–17. PubMed PMID: 6660353.
59. Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: A descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):659–73. doi: 10.1530/EJE-07-0896. PubMed PMID: 18713843.
60. Perros P., Colley S., Boelaert K., Evans C., Evans RM., Gerrard GE. Guidelines for the management of thyroid cancer: British Thyroid Association July 2014.
61. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: Prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30(9):742–8. doi: 10.1097/MNM.0b013e32832ee09d. PubMed PMID: 19561553.
62. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17(11):1085–92. doi: 10.1089/thy.2007.0005. PubMed PMID: 18047430.
63. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81 Suppl 1:1–122. doi: 10.1111/cen.12515. PubMed PMID: 24989897.
64. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2834–43. doi: 10.1210/jc.2013-2118. PubMed PMID: 24828487.
65. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology* 2011;58(6):919–24. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x. PubMed PMID: 21477259.
66. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, et al. Papillary thyroid microcarcinomas: A comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1427–34. doi: 10.1210/jc.2012-3728. PubMed PMID: 23482606.
67. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977;1(2):123–30. PubMed PMID: 602974.

68. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(11):4085–90. doi: 10.1210/jc.2007-1179. PubMed PMID: 17785355.
69. Widder S, Guggisberg K, Khalil M, Pasieka JL. A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144(1):80–5. doi: 10.1016/j.surg.2007.11.014. PubMed PMID: 18571588.
70. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34(6):868–72. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181dbee07. PubMed PMID: 20463572.
71. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(3):273–9. doi: 10.1089/thy.2012.0369. PubMed PMID: 23025507.
72. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shah A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010;23(9):1191–200. doi: 10.1038/modpathol.2010.112. PubMed PMID: 20526288; PubMed Central PMCID: PMC4573468.
73. Kakudo K, Bai Y, Liu Z, Ozaki T. Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: a misnomer. *Pathol Int* 2012;62(3):155–60. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02773.x. PubMed PMID: 22360502.
74. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386. PubMed PMID: 27078145; PubMed Central PMCID: PMC5539411.
75. Thompson L. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol* 2016;29(7):698–707. doi: 10.1038/modpathol.2016.65. PubMed PMID: 27102347.
76. Ganly I, Wang L, Tuttle RM, Katai N, Ceballos GA, Harach HR, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence

for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Hum Pathol* 2015;46(5):657–64. doi: 10.1016/j.humpath.2015.01.010. PubMed PMID: 25721865; PubMed Central PMCID: PMC4981329.

- 77. Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. *Cancer Sci* 2011;102(1):288–94. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01769.x. PubMed PMID: 21070478.
- 78. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM, Ghossein RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid* 2017;27(4):512–7. doi: 10.1089/thy.2016.0649. PubMed PMID: 28136139; PubMed Central PMCID: PMC5385447.
- 79. Goffredo P, Thomas SM, Dinan MA, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Patterns of use and cost for inappropriate radioactive iodine treatment for thyroid cancer in the United States: use and misuse. *JAMA Intern Med* 2015;175(4):638–40. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8020. PubMed PMID: 25686394.
- 80. Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, Daniels GH, Chen Y, Economopoulos KP, et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer* 2014;120(9):1345–52. doi: 10.1002/cncr.28562. PubMed PMID: 24481684; PubMed Central PMCID: PMC3999178.
- 81. Schultz PN, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles and quality of life of 518 survivors of thyroid cancer. *Head Neck* 2003;25(5):349–56. doi: 10.1002/hed.10217. PubMed PMID: 12692870.
- 82. Hahn SY, Shin JH, Lim HK, Jung SL, Oh YL, Choi IH, et al. Preoperative differentiation between noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and non-NIFTP. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3):444–50. doi: 10.1111/cen.13263. PubMed PMID: 27761926.
- 83. Valderrabano P., Khazai L., Leon M. E., et al. 86(th) Annual Meeting of the American Thyroid Association: Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP) have very low but real malignant potential. *Thyroid* 2016;26 Suppl 1:P1-A129. doi: 10.1089/thy.2016.29022.abstracts. PubMed PMID: 27628677.
- 84. Rosario PW, Mourão GF, Nunes MB, Nunes MS, Calsolari MR. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(12):893–7. doi: 10.1530/ERC-16-0379. PubMed PMID: 27660403.

85. Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, Verzijl R, Devon KM, Rotstein LE, et al. Clinical Safety of Renaming Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Is NIFTP Truly Benign? *World J Surg* 2018;42(2):321–6. doi: 10.1007/s00268-017-4182-5. PubMed PMID: 28828746.
86. Aburjania Z, Jang S, Montemayor-Garcia C, Lloyd RV, Schneider DF, Sippel RS, et al. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer: are these tumors really benign? *J Surg Res* 2017;216:138–42. doi: 10.1016/j.jss.2017.04.020. PubMed PMID: 28807198; PubMed Central PMCID: PMC5608032.
87. Kakudo K, El-Naggar AK, Hodak SP, Khanafshar E, Nikiforov YE, Nosé V, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in thyroid tumor classification. *Pathol Int* 2018;68(6):327–33. doi: 10.1111/pin.12673. PubMed PMID: 29675873.
88. M. Kossaï, M. Kordahi, A. Berdelou et al. Histological analysis of 183 cases of thyroid cancer with distant metastasis looking for NIFTP: 86th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Denver. *Thyroid* 2016.
89. Vanzati A, Mercalli F, Rosai J. The "sprinkling" sign in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clue to the recognition of this entity. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(12):1707–9. doi: 10.5858/arpa.2013-0255-LE. PubMed PMID: 24283853.
90. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, Sadow PM, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol* 2018;31(1):39–55. doi: 10.1038/modpathol.2017.130. PubMed PMID: 29052599.
91. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. World Health Organization classification of tumours, 8 (in the 4th edition). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 355 p.
92. Wittekind C, editor. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*: 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. 313 p.
93. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787–803. doi: 10.1530/eje.1.02158. PubMed PMID: 16728537.
94. Kruijff S, Aniss AM, Chen P, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson B, et al. Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;154(6):1337–44; discussion 1344–5. PubMed PMID: 24383104.

95. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012;22(11):1144–52. doi: 10.1089/thy.2012.0043. PubMed PMID: 23083442.
96. Mankarios D, Baade P, Youl P, Mortimer RH, Onitilo AA, Russell A, et al. Validation of the TNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2014;46(2):300–8. doi: 10.1007/s12020-013-0078-9. PubMed PMID: 24174176.
97. Wittekind C. MH-J. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*: 6. Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2004. 1 online resource.
98. Wittekind C. MH-J, editor. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*: 7. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.; 2010. 362 p.
99. Amin MB, Greene FL, Edge SB, editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Schweiz, Chicago, IL: Springer; AJCC American Joint Committee on Cancer; 2017. 1024 p.
100. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27(6):751–6. doi: 10.1089/thy.2017.0102.
101. Jeon HM, Lim BJ, Chang H-S, Hong S. The definition of minimal extrathyroid extension in thyroid pathology by analyzing sizable intra- and extrathyroid blood vessels. *Korean J Pathol* 2012;46(6):548–53. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.6.548. PubMed PMID: 23323105; PubMed Central PMCID: PMC3540332.
102. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114(6):1050–7; discussion 1057–8. PubMed PMID: 8256208.
103. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23(5b):4283–8. PubMed PMID: 14666639.
104. Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Follicular thyroid carcinoma: The role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg* 2005;242(5):708–15. PubMed PMID: 16244545.
105. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: A comparison of different staging systems in

predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004;14(6):453–8. doi: 10.1089/105072504323150778. PubMed PMID: 15242573.

106. Verburg FA, Mäder U, Kruitwagen CLJJ, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(6):830–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03734.x. PubMed PMID: 19863574.

107. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341–9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. PubMed PMID: 21034228.

108. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. PubMed PMID: 19860577.

109. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(20):353–9. doi: 10.3238/ärztebl.2016.0353. PubMed PMID: 27294815; PubMed Central PMCID: PMC4906830.

110. Walsh RM, Watkinson JC, Franklyn J. The management of the solitary thyroid nodule: A review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24(5):388–97. PubMed PMID: 10542917.

111. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67(3):559–66. PubMed PMID: 12588078.

112. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh Q-Y, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010;200(1):41–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.030. PubMed PMID: 20637335.

113. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuoli C, et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2005;15(9):1041–5. doi: 10.1089/thy.2005.15.1041. PubMed PMID: 16187912.

114. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411–7. doi: 10.1210/jc.2006-0690. PubMed PMID: 16835280.

115. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A al, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1253–63. doi: 10.1210/jc.2013-2928. PubMed PMID: 24276450; PubMed Central PMCID: PMC3973781.

116. Vorländer C. Schilddrüsenchirurgie Aktueller Stand und Entwicklungen. *Hessisches Ärzteblatt* 2019.

117. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1748–51. doi: 10.1210/jc.2008-1724. PubMed PMID: 19276237.

118. Schenke S, Seifert P, Zimny M, Kreissl MC, Görges R. Vergleich der diagnostischen Performance dreier Varianten des Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS) bei Schilddrüsenknoten bis 1 cm. In: Nuklearmedizin. NuklearMedizin 2019. Vol 58: Georg Thieme Verlag KG; 2019. V85 de.

119. Yoon JH, Lee HS, Kim E-K, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology* 2016;278(3):917–24. doi: 10.1148/radiol.2015150056. PubMed PMID: 26348102.

120. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260(3):892–9. doi: 10.1148/radiol.11110206. PubMed PMID: 21771959.

121. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer C-T, Goretzki PE. Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(1-02):1–7. doi: 10.3238/ärztebl.2018.0001. PubMed PMID: 29345225; PubMed Central PMCID: PMC5778395.

122. Yoo YH, Kim J-A, Son EJ, Youk JH, Kwak JY, Kim E-K, et al. Sonographic findings predictive of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: influence of associated chronic lymphocytic thyroiditis on the diagnostic performance of sonography. *J Ultrasound Med* 2013;32(12):2145–51. doi: 10.7863/ultra.32.12.2145. PubMed PMID: 24277897.

123. Li Q-s, Chen S-h, Xiong H-h, Xu X-h, Li Z-z, Guo G-q. Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clin Imaging* 2010;34(2):121–6. doi: 10.1016/j.clinimag.2009.03.003. PubMed PMID: 20189076.

124. Happel C, Truong PN, Bockisch B, Zaplatnikov K, Kranert WT, Korkusuz H, et al. ^{99m}Tc -Szintigraphie versus Farbduplex-Sonographie. Kann zur Diagnose der funktionellen Schilddrüsenautonomie auf die Szintigraphie verzichtet werden? *Nuklearmedizin* 2013;52(5):186–91. doi: 10.3413/Nukmed-0557-13-01. PubMed PMID: 23872641.

125. Sohn Y-M, Kwak JY, Kim E-K, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):38–43. doi: 10.2214/AJR.09.3128. PubMed PMID: 20028903.

126. Kuwert T, Bockisch A, Ell PJ, editors. *Nuklearmedizin: 143 Tabellen*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2008. 482 p.

127. Emrich D, Erlenmaier U, Pohl M, Luig H. Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 1993;20(5):410–4. doi: 10.1007/bf00208999. PubMed PMID: 8390935.

128. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):707-35, vi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.009. PubMed PMID: 17673125.

129. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295–301. doi: 10.1210/jc.2006-0527. PubMed PMID: 16868053.

130. Paschke R, Neumann S. Sodium/iodide symporter mRNA expression in cold thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(1):45–6. doi: 10.1055/s-2001-11013. PubMed PMID: 11573139.

131. Pacini F, Burroni L, Cioli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1443–9. doi: 10.1007/s00259-004-1680-0. PubMed PMID: 15365778.

132. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 1987;60(12):3096–102. PubMed PMID: 3677033.

133. Noto B, Gonzalez Carvalho JM, Pixberg M, Riemann B. Frequency of autonomous function in thyroid nodules in need of FNA according to ATA, EU- and ACR-TIRADS in patients with normal TSH values. *Nuklearmedizin* 2019(58):141.

134. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33(5):287–91. doi: 10.1007/BF03346587. PubMed PMID: 20479572.

135. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15–21. doi: 10.1089/thy.1998.8.15. PubMed PMID: 9492148.

136. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract* 2006;12(6):609–14. doi: 10.4158/EP.12.6.609. PubMed PMID: 17229656.

137. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, Yilmaz AE, Erdogan N, et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16(6):555–61. doi: 10.1089/thy.2006.16.555. PubMed PMID: 16839257.

138. Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid* 2015;25(4):373–6. doi: 10.1089/thy.2014.0307. PubMed PMID: 25584817.

139. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 2005;29(12):1544–9. doi: 10.1007/s00268-005-0086-x. PubMed PMID: 16311845.

140. Polyzos SA, Anastasilakis AD. A systematic review of cases reporting needle tract seeding following thyroid fine needle biopsy. *World J Surg* 2010;34(4):844–51. doi: 10.1007/s00268-009-0362-2. PubMed PMID: 20049437.

141. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;134(2):343–4; author reply 345. doi: 10.1309/AJCPXM9WIRQ8JZBJ. PubMed PMID: 20660341.

142. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159–65. doi: 10.1089/thy.2009.0274. PubMed PMID: 19888858.

143. O. Koperek et al. Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 2015.

144. Rosai J. Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol* 2005;16(4):279–83. PubMed PMID: 16627915.

145. Aron M, Mallik A, Verma K. Fine needle aspiration cytology of follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Morphologic pointers to its diagnosis. *Acta Cytol* 2006;50(6):663–8. doi: 10.1159/000326037. PubMed PMID: 17152279.

146. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg* 2020;271(3):e21–e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580. PubMed PMID: 32079830.

147. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9(5):421–7. doi: 10.1089/thy.1999.9.421. PubMed PMID: 10365671.

148. Wienhold R, Scholz M, Adler JR-B, G Nster C, Paschke R. The management of thyroid nodules: A retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(49):827–34. doi: 10.3238/ärztebl.2013.0827. PubMed PMID: 24355935.

149. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994;53–9. PubMed PMID: 7584009.

150. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994;24(2):112–21. PubMed PMID: 8054788.

151. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh Q-Y, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1153–8. doi: 10.1089/thy.2009.0159. PubMed PMID: 19860578.

152. Bilemoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375–81; discussion 381–4. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9. PubMed PMID: 17717441.

153. Theodor Kocher. Chirurgische Operationslehre. 1st ed. Jena; 1907.

154. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18(4):559–67; discussion 567–8. PubMed PMID: 7725745.

155. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3477–83. doi: 10.1245/s10434-013-3125-0. PubMed PMID: 23846784.

156. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003;13(10):949–58. doi: 10.1089/10507250322511355. PubMed PMID: 14611704.

157. Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations--principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 1994;115(2):139–44. PubMed PMID: 8310401.

158. Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11):849–51. doi: 10.1007/BF03343657. PubMed PMID: 10710272.

159. Scharder HM, Barone M, Pörtl S, Ahnen M von, Ahnen T von, Schopf S. Invisible scar endoscopic dorsal approach thyroidectomy: a clinical feasibility study. *World J Surg* 2010;34(12):2997–3006. doi: 10.1007/s00268-010-0769-9. PubMed PMID: 20835708.

160. Rosenthal LHS, Benninger MS, Deeb RH. Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years. *Laryngoscope* 2007;117(10):1864–70. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180de4d49. PubMed PMID: 17713451.

161. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: Results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 2012;22(9):911–7. doi: 10.1089/thy.2012.0011. PubMed PMID: 22827494.

162. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136(6):1310–22. doi: 10.1016/j.surg.2004.07.018. PubMed PMID: 15657592.

163. Enewold L, Harlan LC, Stevens JL, Sharon E. Thyroid cancer presentation and treatment in the United States. *Ann Surg Oncol* 2015;22(6):1789–97. doi: 10.1245/s10434-014-4209-1. PubMed PMID: 25361888; PubMed Central PMCID: PMC4417105.

164. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):667–73. doi: 10.1007/s00423-008-0366-7. PubMed PMID: 18633639.

165. Reinisch A, Malkomes P, Habbe N, Bojunga J, Grünwald F, Badenhoop K, et al. Guideline Compliance in Surgery for Thyroid Nodules - A Retrospective Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125(5):327–34. doi: 10.1055/s-0042-113871. PubMed PMID: 28255971.

166. Goretzki P, Schwarz K, Ozolins A, Luyven E, Lammers B. Chirurgische Therapie des verdächtigen Schilddrüsenknotens. *Nuklearmediziner* 2016;39(03):218–26. doi: 10.1055/s-0042-102530.
167. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE, et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie : Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Chirurg* 2018;89(9):699–709. doi: 10.1007/s00104-018-0653-y. PubMed PMID: 29876616.
168. Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(5):440–4. doi: 10.1001/archoto.2010.55. PubMed PMID: 20479371.
169. Glockzin G, Hornung M, Kienle K, Thelen K, Boin M, Schreyer AG, et al. Completion thyroidectomy: Effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2012;36(5):1168–73. doi: 10.1007/s00268-012-1484-5. PubMed PMID: 22366982.
170. Hertz BE, Schuller KE. Saul Hertz, MD (1905-1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. *Endocr Pract* 2010;16(4):713–5. doi: 10.4158/EP10065.CO. PubMed PMID: 20350908.
171. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwińska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): Prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res* 2010;3(1):9. doi: 10.1186/1756-6614-3-9. PubMed PMID: 21040579.
172. Bell E, Grünwald F. Radiojodtherapie: Bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer; 2000. 1 online resource.
173. Spitzweg C. Der Natrium-Iodid-Symporter (NIS): Bedeutung für die Bildgebung und therapeutische Optionen. *Nuklearmediziner* 2007;30(1):19–30. doi: 10.1055/s-2006-955219.
174. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4487–96. doi: 10.1210/jc.2014-1631. PubMed PMID: 25259907.
175. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):714–20. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517360. PubMed PMID: 1517360.
176. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits

and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. doi: 10.1210/jc.2005-2838. PubMed PMID: 16684830.

177. Song H-J, Qiu Z-L, Shen C-T, Wei W-J, Luo Q-Y. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):399–408. doi: 10.1530/EJE-15-0296. PubMed PMID: 26104753.

178. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(26):452–8. doi: 10.3238/ärztebl.2015.0452. PubMed PMID: 26205749.

179. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. doi: 10.1159/000354537. PubMed PMID: 24847448.

180. Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, Koenig RJ, Birkmeyer JD, Griggs JJ. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA* 2011;306(7):721–8. doi: 10.1001/jama.2011.1139. PubMed PMID: 21846853.

181. Schwart C, Bonnetaud F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1526–35. doi: 10.1210/jc.2011-2512. PubMed PMID: 22344193.

182. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3668–76. doi: 10.1210/jc.2003-031167. PubMed PMID: 15292285.

183. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014;260(4):601–5; discussion 605–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000925. PubMed PMID: 25203876; PubMed Central PMCID: PMC4532384.

184. Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang DC, Bouvet M. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Thyroid* 2015;25(1):125–32. doi: 10.1089/thy.2014.0116. PubMed PMID: 25369076.

185. Chow S-M, Yau S, Kwan C-K, Poon PCM, Law SCK. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive

iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(4):1159–72. doi: 10.1677/erc.1.01320. PubMed PMID: 17158761.

186. Dietlein M, Drzezga A. Ablative Radioiodotherapy bei niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko. Höhere Überlebensrate beim Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 2016;55(3):71–6. doi: 10.3413/Nukmed-0792-16-01. PubMed PMID: 27350003.

187. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1529–36. doi: 10.1210/jc.2014-4332. PubMed PMID: 25642591.

188. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011;117(19):4439–46. doi: 10.1002/cncr.26070. PubMed PMID: 21432843.

189. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977;50(599):799–807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799. PubMed PMID: 588901.

190. European Medicines Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Thyrogen 2013.

191. Pitoia F, Ilera V, Zanchetta MB, Foffano A, Niepomniscze H. Optimum recombinant human thyrotropin dose in patients with differentiated thyroid carcinoma and end-stage renal disease. *Endocr Pract* 2008;14(8):961–6. doi: 10.4158/EP.14.8.961. PubMed PMID: 19095593.

192. Robbins RJ, Driedger A, Magner J. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006;16(11):1121–30. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121. PubMed PMID: 17123339.

193. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110(1):25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018. PubMed PMID: 24485353.

194. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1663–73. doi: 10.1056/NEJMoa1108586. PubMed PMID: 22551127.

195. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma

patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):878–84. doi: 10.1210/jc.2005-2064. PubMed PMID: 16394083.

196. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value Health* 2010;13(2):180–7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x. PubMed PMID: 19818064.

197. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 2010;20(10):1129–38. doi: 10.1089/thy.2010.0055. PubMed PMID: 20860420.

198. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(9):1546–50. PubMed PMID: 9744340.

199. Schlumberger M, Vathaire F de, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37(4):606–12. PubMed PMID: 8691249.

200. Todica A, Haidvogl S, Fendler WP, Ilhan H, Rominger A, Haug AR, et al. Effektivität einer reduzierten Radiojodtherapie zur Tyreodektomie bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko für ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 2017;56(6):211–8. doi: 10.3413/Nukmed-0922-17-08. PubMed PMID: 29533416.

201. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):28–38. doi: 10.1210/jc.2006-1345. PubMed PMID: 17032718.

202. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: A large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun* 2012;33(3):275–82. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834e306a. PubMed PMID: 22124360.

203. Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK, Vargol SE, Bayraktar M, Ugur O, et al. Comparison of 800 and 3700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012;33(3):268–74. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834ec5d6. PubMed PMID: 22205241.

204. Lim D-J, O JH, Kim M-H, Kim J-H, Kwon H-S, Kim S-H, et al. Clinical significance of observation without repeated radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients with positive surveillance whole-body scans and negative thyroglobulin. *Korean J Intern Med* 2010;25(4):408–14. doi: 10.3904/kjim.2010.25.4.408. PubMed PMID: 21179279.

205. Gawkowska-Suwińska M, Turska M, Roskosz J, Puch Z, Jurecka-Tuleja B, Handkiewicz-Junak D, et al. Early evaluation of treatment effectiveness using ^{131}I iodine radiotherapy in patients with differentiated thyroid cancer 2001;278–88. PubMed PMID: 12182036 pol.

206. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3242–7. doi: 10.1210/jcem.87.7.8702. PubMed PMID: 12107232.

207. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1353–60. doi: 10.1210/jc.2012-3682. PubMed PMID: 23436920.

208. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2013;169(1):23–9. doi: 10.1530/EJE-12-0954. PubMed PMID: 23594687.

209. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung: (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV); 2011. 82 p.

210. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261–6. PubMed PMID: 15695785.

211. CAVALIERI RR. Iodine Metabolism and Thyroid Physiology: Current Concepts. *Thyroid* 1997;7(2):177–81. doi: 10.1089/thy.1997.7.177.

212. Bruno R, Giannasio P, Ronga G, Baudin E, Travagli JP, Russo D, et al. Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. *J Endocrinol Invest* 2004;27(11):1010–4. doi: 10.1007/BF03345302. PubMed PMID: 15754731.

213. Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, Zakariaee SS, Mahmoudi M, Paydar R, et al. Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World J Nucl Med* 2016;15(3):173–8. doi: 10.4103/1450-1147.174703. PubMed PMID: 27651737; PubMed Central PMCID: PMC5020790.

214. Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: A randomized study. *PLoS ONE* 2008;3(4):e1885. doi: 10.1371/journal.pone.0001885. PubMed PMID: 18382668.

215. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2004;18(4):345–9. PubMed PMID: 15359929.

216. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(9):1551–4. PubMed PMID: 9744341.

217. Jeong SY, Kim HW, Lee S-W, Ahn B-C, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: Direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid* 2013;23(5):609–16. doi: 10.1089/thy.2012.0106. PubMed PMID: 23153322.

218. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(1):83–6. PubMed PMID: 17305259.

219. Kloos RT, Duvuuri V, Jhjiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5817–20. doi: 10.1210/jc.2002-020210. PubMed PMID: 12466391.

220. Solans R, Bosch JA, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callaghan A, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001;42(5):738–43. PubMed PMID: 11337569.

221. Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 2004;23(38):6404–28. doi: 10.1038/sj.onc.1207896. PubMed PMID: 15322514.

222. Warren S GO. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. 16: 1358–1414. *Am J Cancer* 1932.

223. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: The next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(3):159–61. doi: 10.1016/j.clon.2012.01.001. PubMed PMID: 22316618.

224. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kröger N, Bräulke F, Platzbecker U, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica* 2012;97(2):206–12. doi: 10.3324/haematol.2011.049114. PubMed PMID: 21993688.

225. Rubino C, Vathaire F de, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638–44. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319. PubMed PMID: 14583762.

226. Seo GH, Cho YY, Chung JH, Kim SW. Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: A Nationwide, Population-Based Study in Korea. *Thyroid* 2015;25(8):927–34. doi: 10.1089/thy.2014.0557. PubMed PMID: 26133388.

227. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):504–15. doi: 10.1210/jc.2007-1154. PubMed PMID: 18029468.

228. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19(5):451–7. doi: 10.1089/thy.2008.0392. PubMed PMID: 19281429.

229. Lang BH-H, Wong IOL, Wong KP, Cowling BJ, Wan K-Y. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery* 2012;151(6):844–50. doi: 10.1016/j.surg.2011.12.019. PubMed PMID: 22341041.

230. Canchola AJ, Horn-Ross PL, Purdie DM. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. *Am J Epidemiol* 2006;163(6):521–7. doi: 10.1093/aje/kwj072. PubMed PMID: 16421240.

231. Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, Brewster DH, Scélo G, Pukkala E, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: A multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1819–25. doi: 10.1210/jc.2005-2009. PubMed PMID: 16478820.

232. Berthe E, Henry-Amar M, Michels J-J, Rame J-P, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(5):685–91. doi: 10.1007/s00259-003-1448-y. PubMed PMID: 14747959.

233. Oluwasanjo A, Pathak R, Ukaigwe A, Alese O. Therapy-related acute myeloid leukemia following radioactive iodine treatment for thyroid cancer. *Cancer Causes Control* 2016;27(1):143–6. doi: 10.1007/s10552-015-0682-5. PubMed PMID: 26453198.

234. Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EPM, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JWA. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(1):200–3. doi: 10.1210/jc.2007-1203. PubMed PMID: 17956954.

235. Lee J in, Kim SH, Tan AH, Kim HK, Jang HW, Hur KY, et al. Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:101. doi: 10.1186/1477-7525-8-101. PubMed PMID: 20840792; PubMed Central PMCID: PMC2949818.

236. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PHM, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):544–54. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04114.x. PubMed PMID: 21615448.

237. Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS ONE* 2009;4(1):e4191. doi: 10.1371/journal.pone.0004191. PubMed PMID: 19142227; PubMed Central PMCID: PMC2615133.

238. Goswami S, Mongelli M, Peipert BJ, Helenowski I, Yount SE, Sturgeon C. Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data. *Surgery* 2018;164(5):986–92. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.042. PubMed PMID: 30149935.

239. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):13–9. doi: 10.1530/eje.1.02310. PubMed PMID: 17218721.

240. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh E-Y, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(2):173–9. doi: 10.1089/thy.2009.0187. PubMed PMID: 20151824.

241. Goldfarb M, Casillas J. Thyroid Cancer-Specific Quality of Life and Health-Related Quality of Life in Young Adult Thyroid Cancer Survivors. *Thyroid* 2016;26(7):923–32. doi: 10.1089/thy.2015.0589. PubMed PMID: 27161396.

242. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(1):115–23. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03424.x. PubMed PMID: 18803678.

243. Pak K, Kim SJ, Shin S, Kim K, Kim BS, Kim SJ, et al. Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Lebensqualität nach ablativer Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs.

Nuklearmedizin 2017;56(5):177–83. doi: 10.3413/Nukmed-0898-17-05. PubMed PMID: 29533424.

244. Schootman M, Aft R, Jeffe DB. An evaluation of lower-body functional limitations among long-term survivors of 11 different types of cancers. *Cancer* 2009;115(22):5329–38. doi: 10.1002/cncr.24606. PubMed PMID: 19676109; PubMed Central PMCID: PMC2791371.

245. Sweeney C, Schmitz KH, Lazovich D, Virnig BA, Wallace RB, Folsom AR. Functional limitations in elderly female cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):521–9. doi: 10.1093/jnci/djj130. PubMed PMID: 16622121.

246. Hirsch D, Ginat M, Levy S, Benbassat C, Weinstein R, Tsvetov G, et al. Illness perception in patients with differentiated epithelial cell thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(5):459–65. doi: 10.1089/thy.2008.0360. PubMed PMID: 19415995.

247. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;78(1):188–96. doi: 10.1210/jcem.78.1.8288703. PubMed PMID: 8288703.

248. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame J-P, Vaur D, Aide N, et al. Postablation (131)I scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2011;164(6):961–9. doi: 10.1530/EJE-11-0156. PubMed PMID: 21471170.

249. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5047–57. doi: 10.1210/jc.2005-0492. PubMed PMID: 15972576.

250. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: An unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29(12):795–8. PubMed PMID: 15545881.

251. Ilhan H, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study. *Nuklearmedizin* 2016;55(6):221–7. doi: 10.3413/Nukmed-0794-16-01. PubMed PMID: 27588323.

252. Frederi A. Verbug, F. Grünwald, M. Lassmann, H. Hänscheid, M. Luster, M. Dietlein. Iod-131-Ganzkörperzintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). AWMF-Registriernummer: 031-013 July 2017.

253. Hänscheid H, Lassmann M, Buck AK, Reiners C, Verburg FA. The limit of detection in scintigraphic imaging with I-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Phys Med Biol* 2014;59(10):2353–68. doi: 10.1088/0031-9155/59/10/2353. PubMed PMID: 24743333.

254. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(4):699–705. doi: 10.1007/s00259-009-1299-2. PubMed PMID: 19936746.

255. Kozak OV, Muzichenko LV, Trembach AM, Voit NU, Turicina VV. First treatment activity and outcome of radioiodine therapy in thyroid cancer patients with metastases in lymph nodes: mathematical correlation and clinical implications. *Exp Oncol* 2006;28(1):75–9. PubMed PMID: 16614713.

256. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005;153(5):651–9. doi: 10.1530/eje.1.02014. PubMed PMID: 16260423.

257. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):619–25. doi: 10.1210/jcem.86.2.7189. PubMed PMID: 11158019.

258. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(1):112–9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04002.x. PubMed PMID: 21521273.

259. Verburg FA, Keizer B de, Lips CJM, Zelissen PMJ, Klerk JMH de. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):33–7. PubMed PMID: 15762184.

260. Welsh L, Powell C, Pratt B, Harrington K, Nutting C, Harmer C, et al. Long-term outcomes following low-dose radioiodide ablation for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):1819–25. doi: 10.1210/jc.2013-1197. PubMed PMID: 23493434.

261. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the

highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3668–73. doi: 10.1210/jc.2002-021925. PubMed PMID: 12915653.

262. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: A European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105–12. PubMed PMID: 14763906.

263. Torres MRDS, Nóbrega Neto SH, Rosas RJ, Martins ALB, Ramos ALC, da Cruz TRP. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: What is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7–18. doi: 10.1089/thy.2013.0244. PubMed PMID: 24044517.

264. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998;29(1):4–10. PubMed PMID: 9934552.

265. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1107–11. doi: 10.1210/jc.2002-021365. PubMed PMID: 12629092.

266. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9(5):435–41. doi: 10.1089/thy.1999.9.435. PubMed PMID: 10365673.

267. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. PubMed PMID: 11836274.

268. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3702–4. doi: 10.1210/jc.2004-0986. PubMed PMID: 15292292.

269. Bourrel F, Hoff M, Regis H, Courrière P, Caron P. Immunoradiometric assay of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinomas: Need for thyroglobulin recovery tests. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(9):725–30. doi: 10.1515/CCLM.1998.128. PubMed PMID: 9804398.

270. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):175–8. doi: 10.1210/jcem.85.1.6310. PubMed PMID: 10634383.

271. Verburg FA, Stokkel MPM, Düren C, Verkooijen RBT, Mäder U, van Isselt JW, et al. No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):276–83. doi: 10.1007/s00259-009-1315-6. PubMed PMID: 20091165.

272. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: What are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1167–9. doi: 10.1210/jc.2007-2228. PubMed PMID: 18390811.

273. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34(7-8):554–64. PubMed PMID: 12553495.

274. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331(19):1249–52. doi: 10.1056/NEJM199411103311901. PubMed PMID: 7935681.

275. Chen C-H, Chen J-F, Yang B-Y, Liu R-T, Tung S-C, Chien W-Y, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2004;103(6):442–7. PubMed PMID: 15278189.

276. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonan M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-18Ffluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498–505. doi: 10.1210/jc.2005-1534. PubMed PMID: 16303836.

277. Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on (18)Ffluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(5):641–7. doi: 10.1007/s00259-001-0745-6. PubMed PMID: 11976802.

278. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468–72. PubMed PMID: 8790195.

279. Ahlman H, Tisell LE, Wängberg B, Fjälling M, Forssell-Aronsson E, Kölby L, et al. The relevance of somatostatin receptors in thyroid neoplasia. *Yale J Biol Med* 1997;70(5-6):523–33. PubMed PMID: 9825479; PubMed Central PMCID: PMC2589271.

280. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Görges R, Sabet A, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Iodine- and 18F-FDG-Negative Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Serum Thyroglobulin. *J Nucl Med* 2016;57(10):1512–7. doi: 10.2967/jnumed.115.171942. PubMed PMID: 27033897.

281. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):37–49. doi: 10.1677/ERC-07-0229. PubMed PMID: 18310274.

282. S Ito, K Kato, M Ikeda, S Iwano, N Makino, M Tadokoro, et al. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48.

283. Spitzweg C, Heinemann V, Bartenstein P. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Radioiod-refraktäre Tumoren mit neuen Optionen. *Dtsch Arztbl International* 2015;112(39):[18]. doi: 10.3238/PersOnko.2015.09.25.05.

284. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1568–73. doi: 10.1210/jcem.86.4.7390. PubMed PMID: 11297585.

285. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(3):377–82. PubMed PMID: 11940050.

286. Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131(6):636–43. doi: 10.1067/msy.2002.124732.

287. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3637–42. doi: 10.1210/jcem.82.11.4386. PubMed PMID: 9360519.

288. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol* 2009;160(4):619–24. doi: 10.1530/EJE-08-0805. PubMed PMID: 19158232.

289. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9. doi: 10.1210/jc.2005-1322. PubMed PMID: 16263822.

290. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies E-D, Diessl S, Buck AK, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients \geq 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J*

Clin Endocrinol (Rome) 2013;98(1):172–80. doi: 10.1210/jc.2012-2458. PubMed PMID: 23150687.

291. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):395–404. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.004. PubMed PMID: 20627675.

292. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2067–75. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2067. PubMed PMID: 9164219.

293. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, Antoni E de. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005;241(4):640–6. PubMed PMID: 15798466.

294. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418–28. PubMed PMID: 7977430.

295. Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: Does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 2007;31(5):916–23. doi: 10.1007/s00268-006-0837-3. PubMed PMID: 17345120.

296. LiVolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review. *Endocr Pathol* 2010;21(1):12–5. doi: 10.1007/s12022-010-9106-y. PubMed PMID: 20174895.

297. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: Incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1874–80. doi: 10.1245/s10434-011-2129-x. PubMed PMID: 22065195.

298. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Insular thyroid cancer: a population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival. *Cancer* 2012;118(13):3260–7. doi: 10.1002/cncr.26638. PubMed PMID: 22252610.

299. Chung YJ, Lee JS, Park SY, Park HJ, Cho BY, Park SJ, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2013;62(4):578–88. doi: 10.1111/his.12025. PubMed PMID: 23379688.

300. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Hurthle cell carcinoma: An update on survival over the last 35 years. *Surgery* 2013;154(6):1263–71; discussion 1271. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.029. PubMed PMID: 23973114.

301. Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 2008;195(4):457–62. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.06.001. PubMed PMID: 18070728.

302. Chen J-H, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(5):739–49. doi: 10.1038/modpathol.2011.2. PubMed PMID: 21358618.

303. Machens A, Holzhausen H-J, Lautenschläger C, Thanh PN, Dralle H. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;98(4):712–9. doi: 10.1002/cncr.11581. PubMed PMID: 12910514.

304. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JTM, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: A novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):273–80. doi: 10.1677/erc.1.00892. PubMed PMID: 15947102.

305. Shaha AR. Recurrent differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2012;18(4):600–3. doi: 10.4158/EP12047.CO. PubMed PMID: 22849875.

306. Nwatsock JF, Taïeb D, Zok FDÀ, Mundler O. Late Recurrences of Thyroid Carcinoma 24 Years after a Complete Remission: When Monitoring Should be Stopped? *World J Nucl Med* 2012;11(1):42–3. doi: 10.4103/1450-1147.98749. PubMed PMID: 22942786; PubMed Central PMCID: PMC3425233.

307. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J-M, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5723–9. doi: 10.1210/jc.2005-0285. PubMed PMID: 16030160.

308. Lee SG, Ho J, Choi JB, Kim TH, Kim MJ, Ban EJ, et al. Optimal Cut-Off Values of Lymph Node Ratio Predicting Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine* 2016;95(5):e2692. doi: 10.1097/MD.0000000000002692. PubMed PMID: 26844509; PubMed Central PMCID: PMC4748926.

309. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 2018;132(1):8–13. doi: 10.1017/S0022215117002250. PubMed PMID: 29122022.

310. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol* 2008;17(3):253–8. doi: 10.1016/j.suronc.2008.04.005. PubMed PMID: 18504121.

311. Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J* 2009;56(6):759–66. PubMed PMID: 19506324.

312. Gemenjäger E, Perren A, Seifert B, Schüler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):182–90. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00421-6. PubMed PMID: 12892795.

313. Bardet S, Malville E, Rame J-P, Babin E, Samama G, Raucourt D de, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158(4):551–60. doi: 10.1530/EJE-07-0603. PubMed PMID: 18362303.

314. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004;135(2):139–48. doi: 10.1016/S0039. PubMed PMID: 14739848.

315. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80(12):2268–72. PubMed PMID: 9404704.

316. Nixon IJ, Whitcher MM, Palmer FL, Tuttle RM, Shah AR, Shah JP, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012;22(9):884–9. doi: 10.1089/thy.2011.0535. PubMed PMID: 22827579; PubMed Central PMCID: PMC3714454.

317. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(4):529–37. doi: 10.1111/cen.13508.

318. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med* 1987;83(3):479–88. PubMed PMID: 3661584.

319. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson BG, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010;148(6):1139–45; discussion 1145–6. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.005. PubMed PMID: 21134544.

320. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050. PubMed PMID: 25417114; PubMed Central PMCID: PMC4243044.

321. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuz K, Hirakawa S, et al. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):202–7. doi: 10.1016/j.ejso.2007.10.001. PubMed PMID: 18023321.

322. Beal SH, Chen SL, Schneider PD, Martinez SR. An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well-differentiated thyroid carcinoma. *Am Surg* 2010;76(1):28–32. PubMed PMID: 20135936.

323. Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges. Bonn: Strahlenschutzkommission c/o Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommission; 2011. Online-Ressource ger.

324. Röhrig B, Du Prel J-B, Blettner M. Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(11):184–9. doi: 10.3238/ärztebl.2009.0184. PubMed PMID: 19568374; PubMed Central PMCID: PMC2695375.

325. Buchwald H, editor. Arzneimittelgesetz: Arzneimittelgesetz (AMG), Heilmittelwerbegesetz (HWG), Apothekengesetz (ApoG), Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO), Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV), Arzneimittel- und Wirkstoffherstellerverordnung (AMW HV). 9th ed. Pharma und Gesundheit. Köln: Bundesanzeiger Verlag; 2018. 446 p.

326. E. L. Kaplan, Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*;Juni 1958(282).

327. Kundt G, Krentz H, Glass Ä. Epidemiologie und Medizinische Biometrie: Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. 10th ed. Berichte aus der Statistik. Herzogenrath: Shaker; 2015. 250 Seiten.

328. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e36-8. doi: 10.1055/s-2007-959038. PubMed PMID: 17530594.

329. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*;2011. doi: 10.3238/ärztebl.2011.0163.

330. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e39-41. doi: 10.1055/s-2007-959040. PubMed PMID: 17530595.

331. Ashby D. Practical statistics for medical research. Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00. *Statist. Med.* 1991;10(10):1635–6. doi: 10.1002/sim.4780101015.

332. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e42-4. doi: 10.1055/s-2007-959039. PubMed PMID: 17530596.

333. Dr. R. Cox. Regression Models an Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* 1972(34):187–220.

334. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(12):1503–10. doi: 10.1016/0895-4356(95)00048-8.

335. Wellek S, Blettner M. Establishing equivalence or non-inferiority in clinical trials: part 20 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztbl Int* 2012;109(41):674–9. doi: 10.3238/atztbl.2012.0674. PubMed PMID: 23264808; PubMed Central PMCID: PMC3487152.

336. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311(7003):485. doi: 10.1136/bmj.311.7003.485. PubMed PMID: 7647644; PubMed Central PMCID: PMC2550545.

337. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295(10):1152–60. doi: 10.1001/jama.295.10.1152. PubMed PMID: 16522836.

338. Dietlein M, Verburg FA, Luster M, Reiners C, Pitoia F, Schicha H. One should not just read what one believes: the nearly irresolvable issue of producing truly objective, evidence-based guidelines for the management of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(5):793–8. doi: 10.1007/s00259-011-1728-x. PubMed PMID: 21243355.

339. Schlumberger M et al.: Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):618-626. doi: 10.1016/S2213-

340. Dehbi HM, Mallick U et al.: A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jan;7(1):44-51. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1