

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause)

**Diagnostischer Zugewinn durch die Iod-131-Eliminations-  
therapie nach totaler Thyreoidektomie differenzierter  
Schilddrüsenkarzinome (in Bezug auf die aktuellen ETA-  
und ATA-Leitlinien)**

---

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Nasser Al-Khadri  
geb. am 12.12.1987 in Amran/Jemen

Rostock, November 2023

**Dekan:** Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger

**1. Gutachter:** Prof. Dr. med. Bernd-Joachim Krause, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

**2. Gutachter:** Prof. Dr. med. Michael Kreißl, Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

**3. Gutachter:** Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

**Jahr der Einreichung:** 2023

**Jahr der Verteidigung:** 2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Epidemiologie und Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms .....	1
1.1.1. Überblick.....	1
1.1.2. Pathologie und Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms .....	2
1.1.3. Pathologie und Subtypen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ....	6
1.1.4. Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC).....	7
1.1.5. Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (OTC) .....	8
1.2. Zusammenhang zwischen mangelnder Jodversorgung und Entstehung von Schilddrüsenknoten.....	8
1.3. Management von Schilddrüsenknoten nach Empfehlungen der DGN/ETA und ATA .....	11
1.3.1. Sonographie und Indikation zur FNP (DGN/ETA vs. ATA).....	13
1.3.1.1. TI-RADS-Systeme.....	13
1.3.1.2. Feinnadelpunktion und Klassifikation von Aspirationsproben ....	15
1.3.2. Technetium-99m-Per technetat-Szintigraphie .....	17
1.3.3. Technetium-99m-MIBI-Szintigraphie .....	17
1.3.4. Thyreoid-stimulierendes-Hormon (TSH).....	18
1.3.5. Thyreoglobulin (Tg).....	18
1.4. Risikoeinteilung .....	19
1.4.1. TNM-Klassifikation .....	19
1.4.2. Risikostratifikation Deutschland und Europa .....	21
1.4.3. Risikostratifikation USA .....	21
1.5. Präoperatives diagnostisches Management des differenzierten Schilddrü- senkarzinoms .....	23
1.5.1. DGN & ETA .....	23
1.5.2. ATA.....	23
1.6. Operatives Vorgehen .....	24

1.7. Lymphknotenchirurgie und Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom .....	27
1.8. Postoperatives Management .....	29
1.9. Radioiodtherapie (RIT).....	31
1.9.1. Definition.....	31
1.9.2. Patientenvorbereitung und Indikationsprüfung .....	32
1.9.3. Aktivität .....	33
1.9.4. Konzepte der RIT.....	35
1.9.5. Nebenwirkungen der RIT.....	37
1.9.6. Ablationserfolg .....	38
1.10. Iod-131-Ganzkörperszintigraphie bei differenzierten Schilddrüsenkarzino- men .....	39
1.11. Laborchemisches Rezidivscreening mittels Thyreoglobulin .....	39
1.12. Therapeutisches Management des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms .....	40
1.12.1. Deutschland und Europa .....	40
1.12.2. USA .....	41
1.13. Therapeutisches Management des metastasierten differenzierten Schild- drüsenkarzinoms.....	42
1.13.1. Deutschland und Europa .....	42
1.13.2. USA .....	45
1.14. Zielstellung der wissenschaftlichen Arbeit .....	48
<b>2. Material und Methodik.....</b>	<b>49</b>
2.1. Patientenkollektiv und erhobene Parameter .....	49
2.2. Operative Erstversorgung .....	49
2.3. Radioiodtherapie .....	50
2.4. Weitere Diagnostik und Nachsorge.....	51
2.5. Zusatzbefunde .....	51
2.6. Statistische Auswertung.....	51

<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
3.1. Auswertung der demographischen Daten.....	53
3.2. Auswertung der tumorspezifischen Parameter .....	54
3.3. Auswertung des operativen Vorgehens .....	57
3.4. Auswertung der applizierten Iod-131-Aktivität im Rahmen der RIT .....	60
3.5. Auswertung der TNM-Stadien.....	60
3.6. Auswertung erhobener Zusatzbefunde im Rahmen der RIT .....	63
3.6.1. Krankheitsspezifische diagnostische Zusatzbefunde .....	63
3.6.2. Krankheitsunspezifische diagnostische Zusatzbefunde .....	65
3.7. Auswertung der leitlinienorientierten Risikostratifizierung .....	65
3.8. Auswertung der leitlinienorientierten Indikationsstellung zur RIT .....	66
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>72</b>
4.1. Beurteilung der Ergebnisse.....	72
4.2. Limitationen und Fehlerquellen .....	76
4.3. Schlussfolgerung.....	77
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>79</b>
<b>6. Thesen</b> .....	<b>81</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>83</b>
<b>8. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>97</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>98</b>
<b>10. Lebenslauf</b> .....	<b>99</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Schema zur molekularen Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms. Diese beinhaltet eine Dysregulation der mitogen-aktivierten Proteinkinase- (MAPK) und Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/AKT-Signalwege. Zu den häufigsten aktivierenden Mutationen im MAPK-Signalweg gehören RET-PTC- und NTRK-Rearrangements sowie RAS- und BRAF-Mutationen. Häufige genetische Veränderungen im PI3K-Signalweg sind RAS-Mutationen, PTEN-Mutationen oder -Deletionen, PIK3K-Mutationen oder -Amplifikationen und AKT1-Mutationen. PAX8-PPARG-Fusionen sind bei follikulären Karzinomen häufig. Aktivierung des Wnt/b-Catenin-Wegs, inaktivierende Mutationen in TP53 und aktivierende Mutationen im TERT-Promotor sind häufig bei undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom (aus *Prete, 2020*). ..... 5
- Abbildung 2:** Weltkarte zur länderspezifischen Jodversorgung 2020 (aus *The Iodine Global Network, 2020*). ..... 9
- Abbildung 3:** Handlungsschema zum weiteren Vorgehen bei sonographischem Nachweis eines Schilddrüsenknotens (aus *Feldkamp, 2016*). ..... 12
- Abbildung 4:** International gebräuchliche Klassifikationssysteme zur Einteilung zervikaler Lymphknoten (aus *DGAV, 2012*) ..... 28
- Abbildung 5:** Einteilung zervikaler Lymphknoten nach Dralle. a) Zentrales Kompartiment (K1a rechts, K1b links), b) rechts zervikolaterales Kompartiment (K2), c) links zervikolaterales Kompartiment (K3), d) infrabrachiocephales Kompartiment des oberen Mediastinums (K4a rechts, K4b links) (aus *DGAV, 2012*). ..... 28
- Abbildung 6:** Einteilung zervikaler Lymphknoten nach Robbins. I: submental/submandibulär, II: kraniojugulär, III: mediojugulär, IV: kaudojugulär, V: Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks, VI: vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe (aus *Schünke, 2009*). ..... 29
- Abbildung 7:** Geschlechtsspezifische Verteilung des Patientenalters bei Erstdiagnose ..... 53
- Abbildung 8:** Patientenanzahl in Bezug auf den diagnostizierten Typ des Schilddrüsenkarzinoms. .... 54
- Abbildung 9:** Patientenanzahl in Bezug auf die histologische Subklassifikation der diagnostizierten Haupttumorformen. .... 55

<b>Abbildung 10:</b> Verteilung der Lokalisation des Primärtumors in den Schilddrüsenlappen. ....	55
<b>Abbildung 11:</b> Geschlechtsspezifische Verteilung der Primärtumorgröße in mm. ..	56
<b>Abbildung 12:</b> Häufigkeit der Tumorerfiltration in Nachbargewebe. Fehlende Werte zu n=276 sind Fälle ohne nachweisbare Infiltration. ....	57
<b>Abbildung 13:</b> Anzahl durchgeführter Schilddrüsenoperationen unter Berücksichtigung des operativen Vorgehens. ....	57
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl der pro Krankenhaus durchgeführten primären Operationen bei Schilddrüsenkarzinom. ....	58
<b>Abbildung 15:</b> Anzahl der durchgeführten Sekundäroperationen zur Nachresektion und gegebenenfalls ergänzende Lymphknotenresektion. ....	58
<b>Abbildung 16:</b> Anzahl der durchgeführten Lymphknotendissektionen aufgeschlüsselt nach den einzelnen zervikalen Lymphknoten-Leveln (nach Dralle). Bei Lymphknotenresektion in mehreren Leveln während einer OP sind diese entsprechend mehrfach berücksichtigt. ....	59
<b>Abbildung 17:</b> Longitudinale Entwicklung der Patientenzahl in den einzelnen TNM-Stadien im zeitlichen Verlauf. ....	62
<b>Abbildung 18:</b> Patientin zur Iod-131-Eliminationstherapie, papilläres Schilddrüsenkarzinom, pT1bN0(0/1)V0L0Pn0R0, Thyreoglobulin stimuliert 3,5 ng/ml. (A) Posttherapeutische Ganzkörperaufnahme ap/pa 2 Tage nach Therapie. (B, C) SPECT Thorax sagittal und transversal. (D, E) Low-dose CT Thorax sagittal und transversal. (F, G) Bildfusion Thorax SPECT/CT. Der Scan zeigt Schilddrüsenrestgewebe im Schilddrüsenlager beidseits (gelber Pfeil) und ossäre Metastasen einer Rippe und im Becken (rote Pfeile), in der CT nicht abgrenzbar. Im Nachgang ossäre Metastase der Rippe mittels MRT bestätigt. (Einverständniserklärung der Patientin zur anonymisierten Veröffentlichung der angefertigten Bildgebung (z. B. Szintigraphie, Ultraschall, CT, MRT) in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf wissenschaftlichen Kongressen und Symposien vom 18.04.2019 vorliegend). ....	64
<b>Abbildung 19:</b> Longitudinale Entwicklung der Patientenzahl in den einzelnen Risikokategorien der Leitlinien von DGN/ETA und ATA im zeitlichen Verlauf. ....	66

- Abbildung 20:** Longitudinale Entwicklung der Patientenanzahl mit Indikation zur Radioiodtherapie nach den jeweiligen Leitlinien von DGN, ETA und ATA im zeitlichen Verlauf. ....67
- Abbildung 21:** Detaillierte Auswertung der Umkategorisierung von Patienten bezüglich der RIT-Indikation zwischen dem Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) und Zeitpunkt 3 (Post-RIT). ....68

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Sonographische Kriterien zur Indikationsstellung einer Feinnadelpunktion nach Schilddrüsenknotenklassifikation mittels TI-RADS (aus <i>Derwahl, 2020</i> ).....	14
<b>Tabelle 2:</b>	Sonographische Kriterien zur Indikationsstellung der Feinnadelpunktion eines Schilddrüsenknotens nach ATA-Leitlinie. ....	15
<b>Tabelle 3:</b>	Bethesda-Kategorisierungen für Schilddrüsen-Feinnadelaspirationsproben. ....	16
<b>Tabelle 4:</b>	Zytologische Klassifikation nach ETA-Leitlinie. ....	16
<b>Tabelle 5:</b>	TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms 2010, 7. Auflage (aus Wittekind, 2010).....	20
<b>Tabelle 6:</b>	Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median, Interquartilabstand und Range. ....	53
<b>Tabelle 7:</b>	Geschlechtsspezifische Auswertung der Primärtumorgröße. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median, Interquartilabstand und Range. ....	56
<b>Tabelle 8:</b>	Häufigkeit applizierter Kapselaktivitäten in Megabequerel (MBq). ....	60
<b>Tabelle 9:</b>	TNM-Tumorformel zum ersten Erhebungszeitpunkt unmittelbar postoperativ.....	61
<b>Tabelle 10:</b>	Änderungen der TNM-Formel aufgrund in der RIT erhobener relevanter diagnostischer Zusatzbefunde.....	63
<b>Tabelle 11:</b>	Im Rahmen der RIT erhobene krankheitsunspezifische diagnostisch relevante Zusatzbefunde. ....	65
<b>Tabelle 12:</b>	Aufteilung richtig und falsch negativ klassifizierter Patienten in Bezug auf die RIT-Indikation zum Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) in Abhängigkeit von der jeweiligen Leitlinie (DGN bzw. ATA).....	70
<b>Tabelle 13:</b>	Chi-Quadrat-Test der Kategorisierungen der ATA und DGN zum Zeitpunkt 2 (Prä-RIT).....	71

**Tabelle 14:** Chi-Quadrat-Test der Kategorisierungen der ATA und DGN zum Zeitpunkt 3 (Post-RIT). .....71

## Abkürzungsverzeichnis

I-131 WBS	I-131 Whole Body Scan (dt.: Ganzkörperszintigraphie)
<sup>99m</sup> Tc	Technetium-99m
ATA	American Thyroid Association (dt.: Amerikanische Schilddrüsengesellschaft)
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
bTSH	basales schilddrüsenstimulierenden Hormons
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
dxWBS	diagnostic Whole Body Scan (dt.: diagnostische Ganzkörperszintigraphie)
EBRT	external beam radiation therapy (dt.: externe Strahlentherapie)
ETA	European Thyroid Association (dt.: Europäische Schilddrüsengesellschaft)
FDG	<sup>18</sup> F-2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
GBq	Gigabecquerel
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
HAT	Hemithyreoidektomie
hTG	humanes Thyreoglobulin
IgG	Antikörper vom Typ Immunglobulin-G
k. A.	keine Angabe
M.	Musculus (dt.: Muskel)
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
MIB 1	Molekulare Immunologie Borstel; Färberindex
mm	Millimeter
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
mU/l	Milli-Unit/Liter
NET	Neuroendokriner Tumor
o. g.	oben genannt
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PMC	Papilläres Mikrokarzinom
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAI	radioactive iodine (dt.: radioaktives Iod)
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RAS	rat sarcoma
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
rhTSH	rekombinantes humanes Thyreotropin
RID	Radioioddiagnostik
RIT	Radioiodtherapie
RLN	Nervus laryngeus recurrens
rxWBS	posttherapeutischer I-131-Whole Body Scan (dt.: Ganzkörperscan)
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (dt.: stereotaktische Strahlentherapie)
SRE	skeletal-related-events (dt.: skelettbezogene Ereignisse)
Tg	Thyreoglobulin
TNM	Akronym aus <b>T</b> umor, <b>N</b> odus, <b>M</b> etastasen
TSH	schilddrüsenstimulierendes Hormons Thyreotropin
TT	Totale Thyreoidektomie
u. a.	unter anderem
UIC	Jodkonzentration im Urin
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US FDA	US Food and Drug Administration
USA	United States of America
z. B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms

### 1.1.1 Überblick

Als Schilddrüsenkarzinome (Struma maligna) werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet, die abhängig von ihrem Ausgangsgewebe in die differenzierten Subtypen (papillär und follikulär) sowie als medulläres oder undifferenzierte anaplastisches Schilddrüsenkarzinom klassifiziert werden können. Ferner können auch Mischformen bestehen. Die papillären und follikulären Formen entwickeln sich aus den Follikelepithelzellen (Thyreozyten), medulläre Karzinome hingegen haben ihren Ursprung in den parafollikulären C-Zellen (Hubold & Lehnert 2012).

Während differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit einer sehr guten Prognose assoziiert sind, so ist die Prognose der undifferenzierten anaplastischen Karzinome ungleich schlechter; sie gelten als eine der aggressivsten menschlichen Malignomformen. Laut Robert-Koch-Instituts erkrankten 2017 in Deutschland etwa 5040 Frauen und 2192 Männer an einem Schilddrüsenkarzinom. Die klinische relevanten Schilddrüsenkarzinome machen insgesamt ca. 1% aller menschlichen Karzinome aus, wohingegen sich überwiegend klinisch unauffällige (nicht entdeckte) Mikrokarzinome bei bis zu 35% aller Schilddrüsengesunden finden lassen (K.W. Schmid, 2010).

Seit 1999 kommt es zu einer diametralen Entwicklung von Mortalität und Inzidenz bei beiden Geschlechtern; trotz stetiger Zunahme der Inzidenz nimmt die Mortalität kontinuierlich ab. Dies ist in erster Linie auf das zunehmende Auftreten des häufigen, prognostisch sehr günstigen papillären Schilddrüsenkarzinoms zurückzuführen (RKI, 2017; K.W. Schmid, 2010). So nahm beispielsweise die Inzidenz in den USA von 1974 bis 2010 um jährlich 3% zu, was insbesondere auf die wachsende Bedeutung des PTC zurückgeführt werden konnte (Lim et al., 2017). Dabei müssen jedoch auch verbesserte Diagnoseverfahren als mögliche Ursache des Inzidenzanstiegs berücksichtigt werden (Pellegriti et al., 2013).

Bei der Betrachtung der Inzidenz zeigt sich eine geschlechtsasymmetrische Verteilung zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts. Während in den Vereinigten Staaten in den 80er Jahren Schilddrüsenkarzinome nur 0,92% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern ausmachten, lag der Anteil bei Frauen mit 2,9% signifikant höher (Goodman et al., 1988). 20 Jahre später lag der Anteil bei Männern bei 2% und bei Frauen bei 4% (Jemal A et al. 2007).

In Deutschland hat die altersstandardisierte Inzidenzrate zwischen 2003 und 2008 bei Männern von 2,7 auf 3,4 pro 100.000 Einwohner und bei Frauen von 6,5 auf 8,9 pro 100.000 Einwohner zugenommen (Radespiel-Tröger et al., 2014).

Weltweit entfallen ca. 80% aller Schilddrüsenkarzinome auf das PTC, dessen Zunahmen auch in Deutschland die Erhöhung der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen erklärt (Fagin & Mitsiades, 2008; Radespiel-Tröger et al., 2014).

In der vorliegenden Dissertation wird der Fokus auf die differenzierten Schilddrüsenkarzinome vom papillären und follikulären Typ gelegt.

### **1.1.2 Pathologie und Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms**

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland mit circa 78 % bei Frauen und 68 % bei Männern die am häufigsten auftretende Form des Schilddrüsenkarzinoms (Robert-Koch-Institut, 2021). In den USA hat das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) einen Anteil von 85 % (ATA, 2015).

In der Regel handelt es sich hierbei um langsam wachsende Tumore, die relativ selten zu einer rasch fortschreitenden Erkrankung führen. Die pathologische Diagnose des PTC stützt sich in erster Linie auf die Kernmorphologie der Zellen. Je nach bestimmten Kombinationen von Wachstumsmustern, Zelltypen und stromalen Reaktionen werden verschiedene Varianten beschrieben.

Obwohl der größte Teil der PTC-Varianten eine günstige bis sehr günstige Prognose zeigt, so gibt es einzelne Varianten, welche einen aggressiven Verlauf nehmen können. Solche Varianten mit ungünstiger Prognose sind z. B. die Tall-Cell-, die Kolumnarzell- und die Hobnail-Variante.

Die Tall-Cell-Variante stellt etwa 10 % der papillären Karzinome, ist infiltrativ wachsend und zeigt eine häufigere extrathyreoidale Ausbreitung. Zudem finden sich hier häufiger Rezidive und Fernmetastasen im Vergleich zu Patientengruppen mit der klassischen Variante (ATA, 2015; Al-Brahim, 2006).

Die Kolumnarzell-Variante des PTC ist ebenfalls mit einem höheren Risiko für Fernmetastasen und tumorbedingte Mortalität assoziiert. Bei bis zu einem Drittel dieser Tumore findet sich eine BRAF-V600E-Mutation (ATA, 2015).

Neu in der vierten Auflage der WHO-Klassifikation von Tumoren der endokrinen Organe ist die Hobnail-Variante. Hierbei handelt es sich um eine mäßig differenzierte

Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit aggressivem klinischem Verhalten und erheblicher Mortalität. Auch diese Varianten ist histologisch einzigartig und aufgrund ihres aggressiven Verhaltens vom Pathologen wichtig zu erkennen (Nath MC, Erickson LA., 2018; Coca-Pelaz et al., 2020).

Die solide Variante macht circa 3% der PTC aus und ist durch unverkapselte, invasive Ränder gekennzeichnet. Auch sie wird mit einem aggressiven Wachstumsverhalten und einer hohen Fernmetastasierungsrate assoziiert. Die cribriform-morulare Variante wurde erstmals 1994 beschrieben und wird mit dem familiären adenomatösen Polyposis-Syndrom in Verbindung gebracht. Obwohl diese selten ist, sollte der Pathologe diese Variante kennen und die Möglichkeit einer zugrunde liegenden APC-Keimbahnmutation in Betracht ziehen (Al-Brahim, 2006).

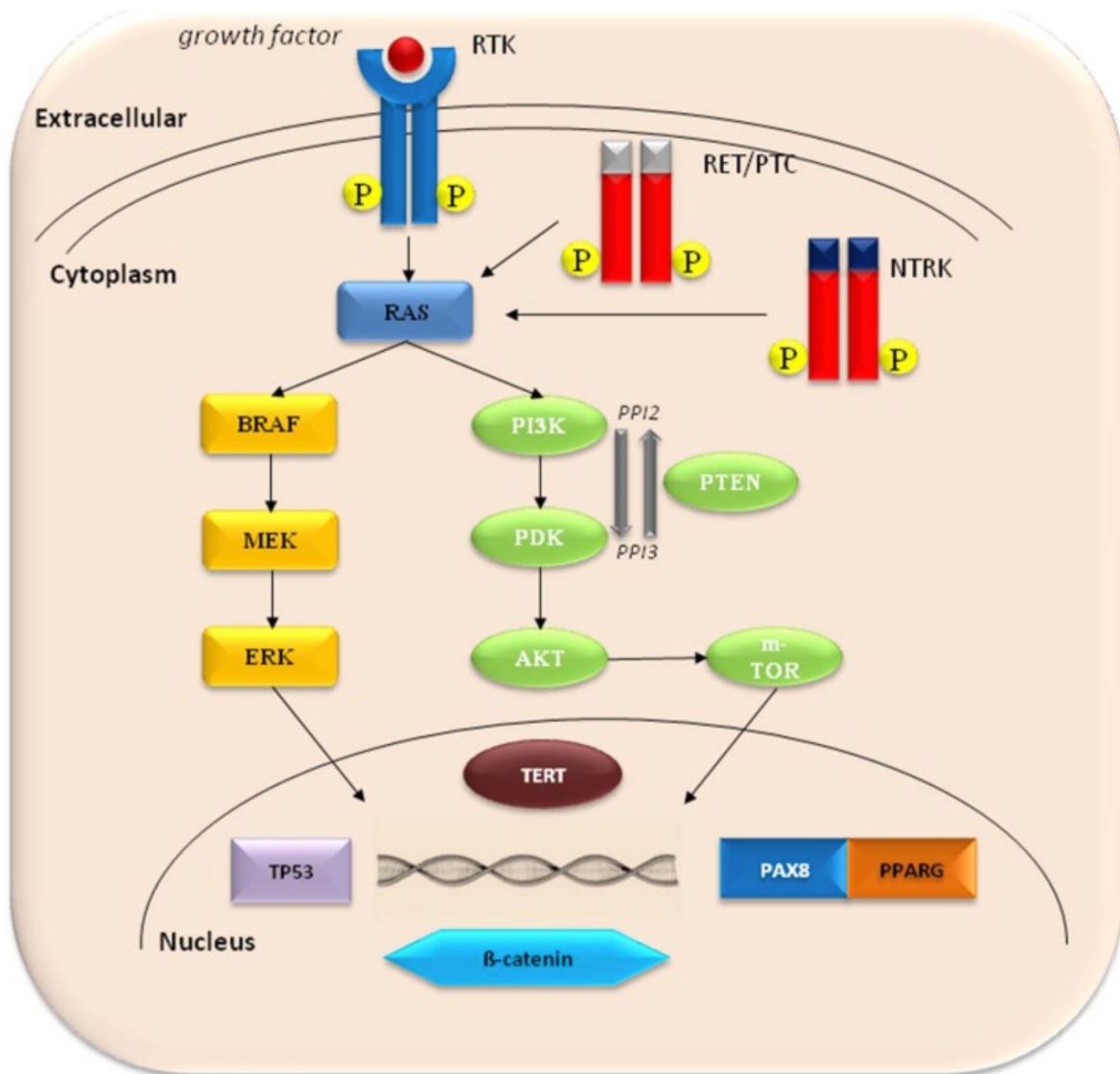
Zu den weiteren, seltenen Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit schlechterer Prognose zählen unter anderem die klarzellige, onkozytäre und die diffus sklerosierende Variante sowie jene mit fasziitisähnlichem Stroma (Schmid K, 2010).

Eine Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, welche mittels sonographischen Screenings immer häufiger entdeckt wird, wird nicht mehr als maligne eingestuft (Nikiforov, 2016). Speziell handelt es sich hierbei um die gekapselte follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (EFVPTC). Die Inzidenz dieser Untergruppe hat sich in den letzten Jahren verdoppelt bis verdreifacht (Feldkamp, 2016). Obwohl diese Variante schon länger als harmlos gilt, wurde sie bis zur Umklassifizierung als Karzinom eingestuft und führte in den meisten Fällen zu einer unnötig radikalen Therapie mit Thyreoidektomie und engmaschiger Tumornachsorge. Hierbei spielt auch (insbesondere in den USA) der finanzielle Faktor eine große Rolle. Da die Behandlung mit einhergehenden engmaschigen Karzinomnachsorgen sehr teuer ist, sind Schilddrüsenkarzinome in den Vereinigten Staaten unter allen Krebserkrankungen der häufigste Auslöser einer Privatinsolvenz (Feldkamp, 2016). Ein Team bestehend aus 24 Mitgliedern aus 7 Ländern (ohne deutsche Beteiligung) tagte daher im März 2015, um neue Kriterien zur Vermeidung einer radikalen Therapie im Falle eines EFVPTC zu entwickeln. Dies ist nach Ansicht eines Teams an der Universität Pittsburgh möglich, wenn die Kapsel intakt und keine Gefäßinvasion zu beobachten ist. Das Forscherteam bezeichnet diese Untergruppe der EFVPTC als NIFTP (non invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features). Hierbei wurde bewusst auf die Bezeich-

nung Karzinom oder Carcinoma in situ verzichtet (Nikiforov YE et. al., 2016). Ungeachtet dessen lässt sich in dieser Untergruppe dennoch eine geringe Metastasierungsrate feststellen. In einer Untersuchung von *Cho* mit Einschluss von insgesamt 6.269 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom erfüllten 175 Patienten die Kriterien für NIFTP. Es konnte gezeigt werden, dass rund 3% der NIFTP mit Mikrometastasen in den zentralen Halslymphknoten einhergehen können. Zudem war bei einem Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine ossäre Metastasierung nachweisbar (Cho et. al., 2017).

Molekulargenetisch spielen bei der Entstehung des papillären Schilddrüsenkarzinoms die RET-, RAS- und BRAF-Onkogene eine ursächliche Rolle in der Pathogenese (Prete A et al. 2020, M. I. Abdullah et al. 2019, R. Ciampi et al. 2017, Fagin & Mitsiades, 2008). Einen Überblick über die häufigsten pathologischen Veränderungen auf molekularer Ebene zeigt Abbildung 1.

Von größter Bedeutung bei der PTC-Pathogenese ist das BRAF-Onkogen, das in drei Isoformen der Serin-Threonin-Kinase Raf in Säugetierzellen vorkommt (ARaf, BRaf und CRaf oder Raf1) (Peyssonnaud & Eychene, 2001). Grundsätzlich stellt die BRAFT1-799A-Mutation die häufigste genetische Veränderung bei PTCs dar (Fagin & Mitsiades, 2008; Dhillon & Kolch, 2004; Xing, 2005). Die Gesamtprävalenz von BRAF-Mutationen bei PTC beträgt ca. 45% (Fagin & Mitsiades, 2008; Cohen et al., 2003). BRAF-Mutationen können früh in der Tumorentwicklung auftreten, da sie bereits in mikroskopischen PTCs vorkommen. Obwohl die Mehrzahl der PTCs mit BRAF-Mutationen ein klassisches histologisches Erscheinungsbild aufweisen, zeichnen sich die als aggressiver geltenden Tall-Cell-Varianten des PTCs durch eine besonders hohe Prävalenz von BRAF-Mutationen aus (Fagin & Mitsiades, 2008; Nikiforova et al., 2003a). Eine Meta-Analyse von Daten aus zahlreichen Studien unterstützt die negativen prognostischen Auswirkungen von BRAF bei Schilddrüsenkarzinomen, einschließlich einer größeren Häufigkeit von zervikalen Lymphknoten- und Fernmetastasen (Xing, 2007).



**Abb. 1.** Schema zur molekularen Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms. Diese beinhaltet eine Dysregulation der mitogen-aktivierten Proteinkinase- (MAPK) und Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/AKT-Signalwege. Zu den häufigsten aktivierenden Mutationen im MAPK-Signalweg gehören RET-PTC- und NTRK-Rearrangements sowie RAS- und BRAF-Mutationen. Häufige genetische Veränderungen im PI3K-Signalweg sind RAS-Mutationen, PTEN-Mutationen oder -Deletionen, PIK3K-Mutationen oder -Amplifikationen und AKT1-Mutationen. PAX8-PPARG-Fusionen sind bei follikulären Karzinomen häufig. Aktivierung des Wnt/b-Catenin-Wegs, inaktivierende Mutationen in TP53 und aktivierende Mutationen im TERT-Promotor sind häufig bei undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom (aus *Prete, 2020*).

### 1.1.3 Pathologie und Subtypen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC) machen in Deutschland ca. 10 bis 15% (RKI, 2017) und in den USA etwa 12% aller Schilddrüsenkarzinome aus (ATA, 2015). Im Vergleich zu den PTC sind sie viel seltener durch eine Lymphknotenbeteiligung (< 5%) gekennzeichnet, zeigen jedoch deutlich häufiger eine bevorzugt pulmonale und ossäre hämatogene Fernmetastasierung (ca. 20%) (Fagin & Mitsiades, 2008). Die WHO klassifiziert das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in minimal invasives (MIFTC) und breit invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (WIFTC). Neuere Ansätze teilen minimal invasive Tumore weiter in minimal-invasiv mit und ohne Angioinvasion ein (UICC, Auflage 2017). MIFTC machen ca. 2/3 aller follikulären Karzinome aus (Asari R, Koperek O, Scheuba C et al. 2009).

Das FTC muss zwingend von follikulären Adenomen oder der follikulären Variante eines PTC unterschieden werden. Diese Abgrenzung erfolgt ausschließlich histopathologisch am Paraffinschnitt anhand der Zellkernmorphologie und kann weder zytologisch noch schnellschnitthistologisch erfolgen (LiVolsi, 2009; Dralle, 2006).

Bezüglich der Abgrenzung eines MIFTC von einem WIFTC ist die Studienlage unklar. *Rosai* definiert das MIFTC mit 1-3 Angioinvasionen, gegenüber 4 oder mehr bei WIFTC (Rosai, 2005).

Eine besonders günstige Prognose zeigt das minimal-invasive follikuläre Karzinom ohne Angioinvasion. In diesem Fall wird aus onkologischer Sicht eine totale Thyreoidektomie als nicht obligat erachtet (AWMF-Leitlinie, Register-Nr. 088-002). Bei Verzicht auf eine totale Thyreoidektomie ist auch die ablativ Radioiodtherapie (RIT) nicht indiziert (DGN, 2015). Von *O'Neill et al.* [2011] wurde trotzdem beobachtet, dass bei Patienten mit einem minimal invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen und zum überwiegenden Teil auch eine ablativ RIT erhielten, mit einer niedrigeren Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie tumorassozierten Todesfällen zu rechnen war. Laut DGN-Leitlinie in der aktuellen Fassung von 2015 kann bei dieser Subgruppe nach totaler Thyreoidektomie fakultativ eine ablativ Radioiodtherapie durchgeführt werden (DGN, 2015).

#### **1.1.4 Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)**

Ein spezieller bösartiger epithelialer Tumor der Schilddrüse mit auffällig verschachteltem Muster wurde erstmals 1907 von Langhans beschrieben und als „wuchernde Struma“ bezeichnet. In den folgenden Jahrzehnten wurden viele PDTCs aufgrund ihrer Fähigkeit, Follikel zu bilden, als konventionelle follikuläre Karzinome kategorisiert. Doch erst 2004 wurde das PDTC als eigenständige diagnostische Entität in die Klassifikation der endokrinen Tumoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgenommen (Ibrahimpasic T et al. 2018, Delellis RA et al. 2004).

Lange waren sich Pathologen hinsichtlich der histologischen Definition uneinig. Einige stützten sich allein auf ein solides/trabekuläres Wachstumsmuster, während die Kopf-Hals-Pathologen am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) eine hohe Mitoserate und/oder Tumornekrosen zur Diagnose dieses Tumors heranzogen. Erst im Jahr 2006 hat eine internationale Gruppe von Pathologen in Turin, Italien folgende PDTC-Diagnosekriterien festgelegt (Turin-PDTC), welche auch von der WHO bei der Definition von PDTC übernommen worden sind: (I) solides/trabekuläres/insuläres Wachstumsmuster, (II) Fehlen konventioneller nukleärer Merkmale des Papillarkarzinoms und (III) mindestens eines der folgenden Merkmale: konvolutierte Kerne, mitotische Aktivität  $\geq 3/10$  hochleistungsmikroskopische Felder (HPF) und Tumornekrose (Ibrahimpasic T et al. 2018).

Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTCs) sind ein seltener Subtyp von Schilddrüsenkarzinomen, die biologisch zwischen gut differenzierten papillären/follikulären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen liegen und durch ein lokal invasives Wachstumsmuster sowie durch eine eingeschränkte Radioiod-Aufnahme gekennzeichnet sind (DGAC 2012).

Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben beträgt weniger als ein Jahr und etwa 50% der Patienten versterben an der Erkrankung (Dettmer MS et al 2020).

Das PDTC zeigt in 64% der Fälle eine lymphogene Metastasierung und in 50% der Fälle distante Metastasen (häufig Leber, Lunge, Knochen). Laut einer Studie aus dem Jahr 2008 waren PDTC die häufigste Ursache für RIT-refraktäre, (FDG-)PET-positive Schilddrüsenkarzinome (Rivera M. et al. 2008).

### **1.1.5 Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (OTC)**

Das OTC (Synonyme: Hürtelzell- oder oxophiles Karzinom) ist mit < 5% ein seltenes differenziertes (häufig follikulär, seltener papillär) Schilddrüsenkarzinom, welches durch eine aggressive Tumorbilogie mit hohen Raten lymphogener und hämatogener Metastasierung gekennzeichnet ist. Zudem zeigt das OTC eine eingeschränkte Radioiodaufnahme (Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L., 2019, Guerrero MA, Suh I, Vriens MR et al. 2010, Montone KT et al 2008, Besic N, Hocevar M, Zgajnar J et al. 2006, Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO et al. 2003).

Zytologisch handelt sich um große, polygonale Zellen mit reichlich eosinophilem, granulärem Zytoplasma, das auf übermäßig viele Mitochondrien hinweist. Diese Zellen treten häufig in knotigen Strumen und adenomatösen oder hyperplastischen Knoten auf (Straccia P. et al. 2019).

## **1.2 Zusammenhang zwischen mangelnder Jodversorgung und Entstehung von Schilddrüsenknoten**

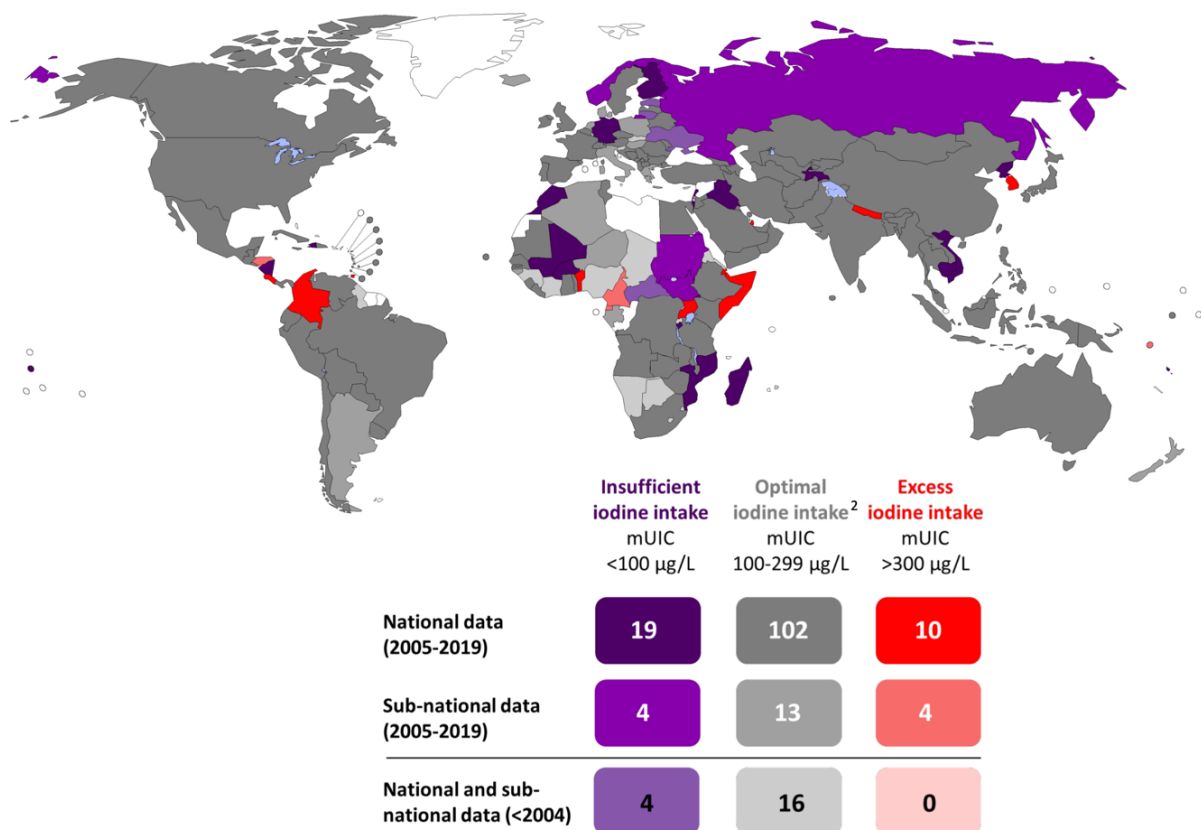
Schilddrüsenkarzinome stellen die häufigste maligne Tumorerkrankung des endokrinen Systems dar, die 1,9% aller jährlich in den Vereinigten Staaten neu diagnostizierten bösartigen Tumore (ohne Hautkrebs und In-situ-Karzinome) ausmachen (Jemal et al., 2005). In Deutschland machen Schilddrüsenkarzinome circa 2,3% aller neu diagnostizierten Karzinome bei Frauen und 1% bei Männern aus (RKI, 2016).

Die jährliche Inzidenzrate variiert je nach geografischem Gebiet, Alter und Geschlecht. In zahlreichen Studien konnte in Jodmangelgebieten ein hohes bis sehr hohes Vorkommen von Schilddrüsenknoten beobachtet werden.

Iod ist ein Spurenelement, was im deutschen Boden selten vorkommt (Wieland M, Peter C, 2002) und mit der Nahrung aufgenommen werden muss (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2020). Im Juni 2020 hat das „Iodine Global Network“ eine Weltkarte zur globalen Jodversorgung, basierend auf den aktuell verfügbaren Daten zur medianen Jodkonzentration im Urin (UIC) aus 194 WHO-Mitgliedstaaten veröffentlicht (siehe Abbildung 2). Dabei gilt eine Jodkonzentration von 100-299 µg/l im Urin (UIC) als angemessen. (Iodine Global Network, 2020).

### Global scorecard of iodine nutrition in 2020

in the general population based on median urinary iodine concentration (mUIC) in school-age children (SAC)<sup>1</sup>



**Abb. 2.** Weltkarte zur länderspezifischen Jodversorgung 2020 (aus *The Iodine Global Network*, 2020).

Mit einer UIC von 88,8 µg/l liegt Deutschland bezüglich der Jodversorgung gemäß den Kriterien der WHO unterhalb des optimalen Bereichs und damit als insuffizient jodversorgt. Zum Vergleich ist die Jodversorgung in den USA mit einem UIC von 190 µg/l optimal (ign, 2020).

Erst seit den 80er Jahren wurden Maßnahmen ergriffen, um dem Jodmangel in Deutschland entgegenzuwirken (Wieland M, Peter C, 2002).

Jodsatz war in Deutschland bereits seit den 50er Jahren verfügbar. Zunächst wurde es jedoch ausschließlich als diätische Maßnahme bei vorliegenden Schilddrüsenerkrankungen aufgrund von Jodmangel eingesetzt. Nachdem Deutschland von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Jodmangelgebiet eingestuft worden ist, begann 1981 eine breit angelegte Jodmangelprophylaxe. Dabei sollte die Bevölkerung zur Vermeidung von Schilddrüsenerkrankungen flächendeckend zusätzlich mit Jod versorgt werden.

Um die gesellschaftliche Akzeptanz für die Jodprophylaxe zu erhöhen, wurde 1984 durch Präsidiumsmitglieder der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) der „Arbeitskreis Jodmangel“ gegründet (J. Feldkamp, R. Gärtner, 2015). Mit der sogenannten 2. Verordnung 12/1993 und der damit verbundenen Deklarationspflicht konnte die Verwendung von Jodsalz, insbesondere in der Lebensmittelindustrie, gesteigert werden (Wieland M, Peter C, 2002).

Jodsalz enthält 32 mg Kaliumiodat (20 mg Iod) pro Kilogramm Salz. Mit 5 Gramm Salz können somit 100 µg Iod zugeführt werden (Wieland M, Peter C, 2002).

Zur Beurteilung, wie effektiv die Jodsalzprophylaxe in ihrer derzeitigen Form ist, findet das sogenannte Jodmonitoring statt (regelmäßige Untersuchungen zur Ermittlung der Jodversorgung der Bevölkerung in Deutschland). Hierfür wird anhand der Ausscheidung von Iod im Urin die Jodaufnahme geschätzt. Repräsentative Daten wurden im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) vom Robert Koch-Institut (RKI) erhoben, und zwar in der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS-Studie, Erhebungszeitraum 2003-2006 sowie 2014-2017) und in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS, Erhebungszeitraum 2008-2011), (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2020).

Die Ergebnisse zeigten, dass sich während der KiGGS-Welle 1 (2003-2006) mit einer medianen Jodausscheidung von 116,2 µg/l die Jodversorgung im ausreichenden Bereich befand, in der Folgerhebung KiGGS-Welle 2 (2014-2017) mit einer medianen Jodausscheidung von 88,8 µg/l dagegen deutlich niedriger lag. Somit ist die Jodzufuhr in Deutschland im kurzfristigen Verlauf nicht nur gesunken, sondern nach der WHO-Definition nunmehr unzureichend, da jetzt in Summe auf Bevölkerungsebene ein milder Iodmangel herrscht (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2020).

In der DEGS1 Studie (2008-2011) wurden Urinproben von ca. 7000 Probanden untersucht. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die geschätzte Jodzufuhr im Median bei Frauen bei 125,3 µg/Tag und bei Männern bei 125,9 µg/ Tag lag (J. Feldkamp, R. Gärtner, 2015). 30 Prozent der DEGS1-Probanden weisen eine Jodzufuhr unterhalb des geschätzten mittleren Bedarfs auf. Zudem geht aus der KiGGS-Welle 2 hervor, dass bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland auf Bevölkerungsebene ebenfalls bereits ein milder Jodmangel herrscht: Knapp 44 Prozent von ihnen erreichen ihren

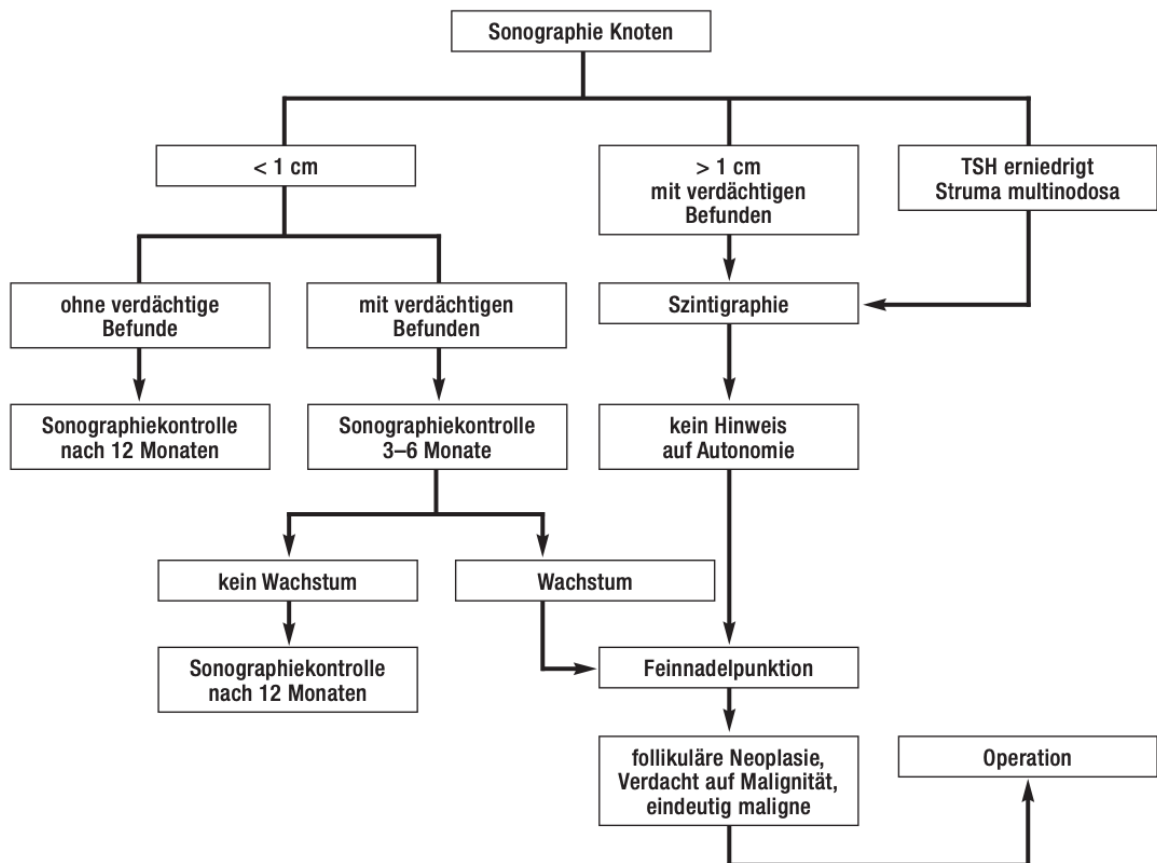
mittleren geschätzten Jodbedarf nicht (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2020).

### **1.3 Management von Schilddrüsenknoten nach Empfehlungen der DGN/ETA und ATA**

Trotz der eingeführten Maßnahmen, mit denen Deutschland seit den 80er Jahren versucht dem Jodmangel entgegen zu wirken, gilt die Bundesrepublik laut der WHO aktuell wieder als Gebiet mit unzureichender Jodversorgung (UIC 89 µg/l), obwohl diese ein Jahrzehnt zuvor noch ausreichend war (Thamm et al. 2007). Das hat zur Folge, dass derzeit ca. 25 % der deutschen Bevölkerung an Schilddrüsenknoten oder Knotenstruma erkrankt sind (Derwahl KM et al. 2020). In den USA als Gebiet mit ausreichender Jodversorgung (UIC > 190 µg/l) (25) treten Schilddrüsenknoten eher als kleinere solitäre Knoten und seltener als Knotenstruma auf (Derwahl KM et al. 2020).

Die American Thyroid Association (ATA) reflektierte in ihrer letzten Fassung die Verhältnisse in den USA als ein Land mit normaler Jodversorgung. Bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten und später bei der Stellung der Therapieindikation können daher nicht uneingeschränkt die ATA-Empfehlungen auf andere Regionen mit differenter Jodversorgung übernommen werden; stattdessen sollten die regionsspezifischen Verhältnisse der Jodversorgung berücksichtigt werden (Derwahl KM et al. 2020).

In Deutschland soll nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) unabhängig vom TSH-Wert jeder neu entdeckte Knoten  $\geq 10$  mm weiter evaluiert werden. Neben der Sonographie und laborchemischer Bestimmung des TSH-Spiegels wird üblicherweise eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Für die Szintigraphie wird in der Regel Technetium-99m verwendet. Dies hat gegenüber der Iod-123-Szintigraphie, welche in den USA bei erniedrigtem TSH-Wert durchgeführt wird, eine geringere Strahlenbelastung und eine kürzere Halbwertszeit (Derwahl KM et al. 2020). Einen Überblick über das weitere diagnostische Vorgehen in Deutschland bei Nachweis eines Schilddrüsenknotens bietet Abbildung 3.



**Abb. 3.** Handlungsschema in Deutschland zum weiteren Vorgehen bei sonographischem Nachweis eines Schilddrüsenknotens (aus *Feldkamp, 2016*).

Neben der Sonographie, Tc-99m-Perchnetat-Szintigraphie und Feinnadelpunktion existieren weitere Methoden, welche in Abhängigkeit von den Empfehlungen der Fachgesellschaften in unterschiedlichem Maße zum Einsatz kommen. So kann die Elastographie zur Quantifizierung der Gewebesteifheit für die Dignitätsbeurteilung von Knoten hilfreich sein, wird jedoch in der aktuellen Fassung der ATA von 2015 (unter anderem aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Sonographiegeräten mit Elastographiefunktion) nicht empfohlen (Haugen et al. 2016, ATA 2015). Die European Thyroid Association (ETA) stimmt in diesem Punkt mit der ATA überein und ergänzt, dass die Elastographie die klassische Sonographie nicht ersetzt (Derwahl KM et al. 2020).

Bei der farbkodierten Duplexsonographie handelt es sich um eine Methode, welche zur Untersuchung der Knotenvaskularisation durchgeführt wird. Diese wird von der ATA und ETA aufgrund multipler Faktoren nicht direkt zur Evaluation von Schilddrüsenknoten empfohlen (Derwahl KM et al. 2020). Eine weitere Methode mit hohem

negativem prädiktivem Wert, jedoch geringer Spezifität ist die Tc-99m-MIBI-Szinigraphie (s. u.) (Grünwald F, Derwahl KM 2019). Diese Methode gewinnt zunehmend in Deutschland an Bedeutung und wird gelegentlich zur Evaluierung von Schilddrüsenknoten angewandt, wird in der aktuellen ATA-Leitlinie jedoch nicht empfohlen.

### **1.3.1 Sonographie und Indikation zur FNP (DGN/ETA vs. ATA)**

In Deutschland wird die Indikation zur Schilddrüsenultraschalluntersuchung sehr breit gestellt. Hingegen wird nach Empfehlungen der ATA eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung nur bei Vorliegen eines suspekten Schilddrüsenknotens, einer Knotenstruma oder bei abnormen Knoten, welche z. B. nebenbefundlich als Zufallsbefund im Rahmen einer CT- oder MRT-Untersuchung entdeckt worden sind, empfohlen (Derwahl KM et al. 2020).

#### **1.3.1.1 TI-RADS-Systeme**

Um eine einheitliche, strukturierte und umfassende evidenzbasierte Dignitätsbeurteilung eines Schilddrüsenknotens standardisieren zu können, haben mehrere europäische Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften in den letzten Jahren Klassifikationssysteme vorgeschlagen, welche häufig unter dem Überbegriff „TI-RADS“ (Thyroid Imaging Reporting and Data System) zusammengefasst werden (siehe Tabelle 1). So wird für jeden Knoten anhand verschiedener Befundkonstellationen eine Malignomwahrscheinlichkeit abgeleitet. Dadurch kann die Rate an nicht notwendigen Feinnadelpunktionen reduziert werden (Rogasch J. MM et al. 2019).

**Tab. 1.** Sonographische Kriterien zur Indikationsstellung einer Feinnadelpunktion nach Schilddrüsenknotenklassifikation mittels TI-RADS (aus *Derwahl, 2020*).

<b>EU-TIRADS</b>	<b>Sonographisches Bild</b>	<b>Malignitätsrisiko</b>	<b>FNP-Indikation</b>
<b>1: normal</b>	kein pathologischer Befund	0 %	Nein
<b>2: benigne</b>	zystisch, spongiform	ca. 0%	Nein
<b>3: niedriges Risiko</b>	glatt, echogleich, echoreich, oval	2-4 %	nur Knoten > 2 cm
<b>4: moderates Risiko</b>	glatt, echogleich, gering echoarm, oval	6-17%	nur Knoten > 1,5 cm
<b>5: hohes Risiko</b>	mindestens eines der Hochrisiko-Zeichen:	26-87%	Knoten ab 1 cm, ggf. < 1 cm
	irreguläre Begrenzung		
	unscharfe Begrenzung		
	Mikrokalk		
	ausgeprägte Echoarmut		

Die ATA hat analog hierzu in ihrer aktuellen Leitlinie fünf Klassen definiert, anhand derer die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Knotens mittels sonographischer Befunde eingeschätzt wird (siehe Tabelle 2). Dabei werden zur Risikobewertung mehrere Malignitätskriterien wie Solidität des Knotens, ausgeprägte Echoarmut, irreguläre Begrenzung, Mikrokalk und Tiefenbeurteilung herangezogen (Derwahl KM et al. 2020).

**Tab. 2.** Sonographische Kriterien zur Indikationsstellung der Feinnadelpunktion eines Schilddrüsenknotens nach ATA-Leitlinie (aus *Derwahl, 2020*).

Bewertung	Sonographisches Bild	Malignitätsrisiko	FNP-Indikation
<b>benigne</b>	zystischer Knoten	< 1 %	Nein
<b>sehr wenig verdächtig</b>	teil-zystisch, spongiform, keine Merkmale der u. g. Kategorien	< 3%	ggf. bei Knoten $\geq 2$ cm
<b>wenig verdächtig</b>	echogleich, echoreich, zystisch mit solidem Rand, keine weiteren Malignitäts-eigenschaften	5-10%	nur bei Knoten $\geq 1,5$ cm
<b>moderat verdächtig</b>	echogleich, echoreich, echoarm mit glattem Rand, keine weiteren Malignitäts-eigenschaften	10-20%	FNP bei Knoten $\geq 1$ cm
<b>hochgradig verdächtig</b>	mindestens eines der Hochrisiko-Zeichen:	>70-90%	FNP bei Knoten $\geq 1$ cm
	irregulärer Rand		
	Mikrokalk		
	Randkalzifikation mit verdrängendem Gewebsstrang		
	extrathyreoidale Ausbreitung		

### 1.3.1.2 Feinnadelpunktion und Klassifikation von Aspirationsproben

Bei der Feinnadelpunktion handelt es sich um eine Methode, mittels derer zytologisch auswertbares Material aus einer verdächtigen Zielregion gewonnen werden kann. Die Punktion erfolgt in Rückenlage, der Kopf wird leicht nach hinten geneigt.

Der Zielknoten bzw. die Schilddrüsenzielregion wird zunächst mittels Sonographie dargestellt, die Führung der Punktionsnadel im Anschluss erfolgt ebenfalls unter sonographischer Kontrolle. Man unterscheidet bei der Punktion die Aspirations- und Nichtaspirationstechnik. In beiden Fällen sollte ausreichend Material gewonnen werden.

Das entnommene Material wird auf einem Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und im Anschluss der Pathologie zur weiteren Aufarbeitung übersandt.

Das Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) etablierte ein standardisiertes, kategoriebasiertes System für Schilddrüsen-Feinnadelaspirationsproben, bestehend aus 6 diagnostische Kategorien, deren Namen seit ihrer ersten Einführung unverändert geblieben sind (siehe Tabelle 3).

**Tab. 3.** Bethesda-Kategorisierungen für Schilddrüsen-Feinnadelaspirationsproben (aus *Feldkamp, 2016*).

Kategorie	Beurteilung
I	nicht beurteilbar/ unzureichend
II	gutartig
III	follikuläre Läsion von unbestimmter Signifikanz
IV	follikuläre Neoplasie bzw. verdächtig für eine folliculäre Neoplasie
V	malignitätsverdächtig
IV	maligne

Neben den bekannten Bethesda-Kriterien existieren für die zytologische Auswertung der Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten weitere Klassifikationen, welche weniger verbreitet sind. Die ETA empfiehlt z. B. eine Einteilung in fünf Kategorien (siehe Tabelle 4).

**Tab. 4.** Zytologische Klassifikation nach ETA-Leitlinie (aus *Feldkamp, 2016*).

Kategorie	Beurteilung
I	nicht beurteilbar
II	gutartig
III	follikuläre Neoplasie unklarer Dignität
IV	verdächtig auf Malignität
V	maligne

### **1.3.2 Technetium-99m-Per technetat-Szintigraphie**

Die Tc-99m-Per technetat-Schilddrüsenszintigraphie ist ein bildgebendes Verfahren, welches der Darstellung von Größe, Anatomie und Funktion der Schilddrüse dient. Nach der intravenösen Gabe von Tc-99m-Per technetat wird bestimmt, welche Schilddrüsenregionen dieses Radionuklid inwieweit anreichern. Da die Tc-99m-Per technetat-Aufnahme in die Schilddrüsenzelle analog zu Jod über den Natrium-Jodid-Symporter erfolgt, ist sie somit ein Äquivalent zur Jodidclearance der Schilddrüse, sodass bildgebend die Funktionstopographie der Schilddrüse dargestellt werden kann. Eine Sonderform der Schilddrüsenszintigraphie stellt die Suppressionsszintigraphie dar. Hierbei wird das gesunde Schilddrüsengewebe unterdrückt, sodass nur autonome Areale zur Darstellung kommen. Die Suppression wird hierbei durch einen Schilddrüsen-Hormonüberschuss erreicht, indem vor der Durchführung eines Suppressionsszintigramms Levothyroxin eingenommen wird, wobei Dosierung und Dauer der Einnahme patientenindividuell variieren.

Der Nachweis, dass es sich bei zu evaluierenden Knoten um autonom funktionierende Schilddrüsenadenome handelt, verringert die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um bösartige Schilddrüsentumore handelt, erheblich (R. Hurley, V. Becker, 1981).

### **1.3.3 Technetium-99m-MIBI-Szintigraphie**

Bei dieser Form der Szintigraphie nutzt man die Eigenschaft des Tc-99m-Methoxyisobutylisonitril (MIBI) zur Akkumulation in den Zellmitochondrien durch passiven Influx über die Mitochondrienmembran, wodurch mitochondrienreiches Gewebe dargestellt werden kann - physiologisch z. B. der Herzmuskel (Myokardszintigraphie), pathologisch z. B. Adenome (Nebenschilddrüsenszintigraphie) oder Karzinome. Hierbei werden je nach Institut verschiedene Protokolle angewandt. Die Auswertung erfolgt in der Regel visuell unter Einbezug der Sonographie und der Tc-99m-Per technetat-Szintigraphie. Bei der visuellen Methode wird die vermehrte Akkumulation des Tracers im abzuklärenden Knoten mit paranodulärem Schilddrüsengewebe verglichen bzw. in Kombination mit der Tc-99m-Per technetat-Szintigraphie ausgewertet (Tomczyk, Hamburg 2020).

Obwohl die Spezifität (max. 62 %) in Jodmangelgebieten gering ist, wird diese Methode aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes (NPN bis zu 97,5 %) in

Deutschland zunehmend zur Evaluation von hypofunktionellen oder indifferenten Schilddrüsenknoten genutzt (58. DGN-Jahrestagung 2020).

Die Tc-99m-MIBI-Szintigraphie hat bisher weder Eingang in die Leitlinie gefunden, noch gibt es eine offizielle Empfehlung im Zusammenhang mit der Arzneimittelzulassung, sodass es sich bei dieser Indikation um einen Off-Label-Use handelt. Ein möglicher Grund ist, dass bisherige Studien und Metaanalysen aufgrund der nicht einheitlichen Methodik teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen (Tomczyk, Hamburg 2020).

#### **1.3.4 Thyreoid-stimulierendes-Hormon (TSH)**

Das TSH ist ein Hormon, welches in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert und abgesondert wird und stimulierend auf das Wachstum, die Jodaufnahme und Hormonbildung der Schilddrüse wirkt. Wenn die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel niedrig sind, steigt das TSH als Reaktion darauf an und umgekehrt; die Messung eines TSH-Spiegels erlaubt daher die Unterscheidung zwischen funktionellen (hormonproduzierenden) und nicht-funktionellen Knoten. Dies ist ein wichtiges Merkmal, denn hyperfunktionelle Knoten, die zu einer Erniedrigung des TSH-Spiegels führen können, sind selten maligne. Eine kleine Gruppe der hyperfunktionellen Knoten führt jedoch nicht direkt zu einer TSH-Erniedrigung. In Europa/Deutschland unterscheidet zwischen diesen Knoten daher ausschließlich die Suppressionsszintigraphie (siehe 1.3.2).

#### **1.3.5 Thyreoglobulin (Tg)**

Thyreoglobulin ist der Proteinpräkursor von Schilddrüsenhormonen, die für Wachstum, Entwicklung und die Steuerung des Stoffwechsels bei Wirbeltieren unerlässlich sind. Die Hormonsynthese aus Tg erfolgt in der Schilddrüse über die Jodierung und Kopplung von Tyrosinpaaren und wird durch Tg-Proteolyse vervollständigt (Coscia et al., 2020). Da Thyreoglobulin ausschließlich durch die Thyreozyten synthetisiert wird, gilt in der klinischen Nachsorge - nach einer totalen Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie (s. unten) - bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom die Bestimmung des Serum-Tg als der zuverlässigste Verlaufsparemeter und eignet sich hervorragend zur Identifizierung von Gewebe schilddrüseneigenen Ursprungs (Sahlmann, 2004).

Die Tg-Werte nach einer Thyreoidektomie sind mit der Prognose von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen verbunden und können ein Tumorrezidiv und die Möglichkeit einer Metastasierung vorhersagen (LIN JD, 2007).

Die Bestimmung des Serum-Tg erfolgt mittels Verwendung hochsensitiver immunoradiometrischer Assays (IRMAs) mit Nachweisgrenzen von <0,5, 1 oder 2 ng/ml (siehe Kapitel 1.9.6). Diese Assays verwenden hochaffine monoklonale Tg-Antikörper mit einer hohen Bindungskonstante. Zur Vermeidung falsch-negativer Ergebnisse wird als Suchtest auf unspezifische Interferenzen die Bestimmung der Wiederfindung (Recovery) empfohlen (Sahlmann, 2004).

Thyreoglobulin-Autoantikörper (Tg-Ak) werden bei der Diagnose oder während der Behandlung bei etwa 25 % der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen. Wenn Tg-Ak vorhanden sind, interferieren diese mit der Messung des Thyreoglobulins, was zu falsch niedrig gemessenem oder gar nicht nachweisbarem Tg führen kann und eine Erkrankung bzw. Progress unter Umständen verschleiert. Die Richtlinien empfehlen, dass bei jedem Tg-Test Tg-Ak gleichzeitig und quantitativ durch einen Immunoassay gemessen werden. Da Dynamiken in der Tg-Ak-Messung Veränderungen in der Schilddrüsenngewebemasse widerspiegeln, kann ein Anstieg auf ein Wiederauftreten der Grunderkrankung hinweisen, wohingegen ein fortschreitender Abfall auf eine erfolgreiche Behandlung hindeutet (Spencer C, Fatemi S, 2013).

## **1.4 Risikoeinteilung**

### **1.4.1 TNM-Klassifikation**

Zur Risikostratifizierung und Therapieplanung bei Schilddrüsenkarzinomen wurden in den letzten Jahren mehrere prognostische Scoring-Systeme eingeführt und weiterentwickelt. Das bekannteste stellt das allgemeine TNM-Staging-System dar, mittels dessen sämtliche Tumorentitäten klassifiziert werden können (Wittekind et al., 2002). Da die vorliegende Arbeit auf Patientendaten aus dem Zeitraum 2011-2017 zurückgreift, sind die entsprechenden Tumorformeln nach der TNM-Klassifikation aus dem Jahre 2010 codiert (7. Auflage) wie in Tabelle 5 dargestellt. 2017 erfolgte eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation, unter anderem mit neuer Unterteilung des Stadiums T3 in T3a und T3b und Wegfall der minimal-extrathyreoidealen Invasion als Definition eines T3-Stadiums.

**Tab. 5.** TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms 2010, 7. Auflage (aus *Wittekind, 2010*).

TNM		Ausdehnung	
<b>T</b>	<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
	<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	
	<b>T1</b>	<b>a</b>	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
		<b>b</b>	Tumor mehr als 1, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
	<b>T2</b>	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse	
	<b>T3</b>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse, oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)	
	<b>T4</b>	<b>a</b>	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens
<b>b</b>		Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Aorta carotis	
<b>N</b>	<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	
	<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen	
	<b>N1</b>	<b>a</b>	Metastasen in Lymphknoten des Level VI: prätracheal und paratracheal, inkl. prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten
		<b>b</b>	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Mx</b>	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar	
	<b>M0</b>	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
	<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden	

Um die Krankheitsprognose besser abschätzen zu können, wird in der klinischen Praxis zusätzlich eine Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien vorgenommen. Diese beruht auf der TNM-Klassifikation, dem histologischen Typ und dem Patientenalter. Das Stadium spielt für die Entscheidung bezüglich einer Radioiodtherapie eine untergeordnete Rolle, sodass bei dieser Arbeit auf eine detaillierte Ausführung verzichtet wurde.

### **1.4.2 Risikostratifikation Deutschland und Europa**

Die DGN und ETA teilen die Patienten abhängig von der TNM-Klassifikation in drei Gruppen ein. Die Very-Low-Risk-Gruppe umfasst Patienten mit papillären Mikrokarzinomen (PMC) mit einem Durchmesser  $\leq 10$  mm ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (pT1a, N0, M0); die Low-Risk-Gruppe enthält Patienten mit der TNM-Formel pT1b/pT2, N0, M0. Patienten ab dem lokalen Tumorstadium pT3 und/oder positivem Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus (N1, M1) werden der High-Risk-Gruppe zugeordnet. Die ETA-Klassifizierung versteht sich damit als Spezifizierung des TNM-Systems, wodurch sie eine genaue Einordnung sämtlicher Schilddrüsenkarzinome erlaubt. Die L-, V-, Pn- und R-Klassifikation werden hierbei nicht weiter spezifiziert (Pacini et al., 2006).

### **1.4.3 Risikostratifikation USA**

Nach der derzeit gültigen und 2015 aktualisierten Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) erfolgt die Stratifikation auf der Basis des Risikos eines strukturellen Krankheitsrückfalls. Dabei berücksichtigt die ATA bei der Risikoeinteilung weitere Parameter wie zum Beispiel Anzahl und Größe der befallenen Lymphknoten, die perithyreoidale Tumorausbreitung und die Gefäßinvasion. Voneinander unterschieden werden Patienten mit einer Low-Risk-Konstellation (definiert als differenziertes Schilddrüsenkarzinom im intrathyreoidalen Stadium mit  $\leq 5$  Lymphknoten-Mikrometastasen ( $<0,2$  cm)), mit einem intermediären Risiko (definiert als Tumor mit aggressiver Histologie, geringer extrathyreoidaler Ausdehnung, vaskulärer Invasion oder  $>5$  Lymphknotenmetastasen (0,2 - 3 cm)) sowie die Hochrisikogruppe (definiert als Tumor mit grober extrathyreoidaler Ausdehnung, unvollständiger Tumorsektion, sowie Fern- oder Lymphknotenmetastasen  $>3$  cm) (Schmidbauer et al., 2017).

Zur Low-Risk-Gruppe gehören Patienten mit lokal begrenztem Tumorgeschehen ohne Invasion in benachbartes Gewebe oder lokoregionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Postoperativ sollte kein makroskopischer Tumorrest vorhanden bzw. im postoperativen Scan keine Iod-131-Speicherung außerhalb der Schilddrüsenloge nachweisbar sein. Zudem sollte pathohistologisch keine aggressiven Tumorvarianten wie z. B. die Tall-Cell-Variante vorliegen. Falls Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, dürfen diese die Anzahl von fünf nicht überschreiten und müssen kleiner als 2 mm in größter Ausdehnung sein. Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen darf keine Gefäßinvasion nachgewiesen sein, bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen sollten weniger als

vier Gefäßeinbrüche vorliegen. Intrathyreoidal gekapselte Schilddrüsenkarzinome vom follikulären Typ gehören, unabhängig von der Tumorgroße, zur Low-Risk-Gruppe. Handelt es sich um eine V600E BRAF-Mutation, dann gehören nur intrathyreoidal begrenzte papilläre Mikrokarzinome, unabhängig davon, ob diese multi- oder unifokal sind, zur Low-Risk-Gruppe.

Die Intermediate-Risk-Gruppe schließt Patienten mit folgenden Kriterien ein: mikroskopische Einbrüche in die perithyreoidalen Weichteile; metastatische I-131-Speicherungen außerhalb der Schilddrüsenloge im postoperativen Scan; pathohistologisch aggressive Varianten (z. B. Tall-Cell-Variante); Gefäßinvasion (V1) bei papillärem Schilddrüsenkarzinom; mehr als fünf Lymphknotenmetastasen mit einer Größe zwischen 2-30 mm; intrathyreoidales papilläres Schilddrüsenkarzinom mit V600E BRAF-Mutation von einer Größe zwischen 10-40 mm bzw. bei extrathyreoidaler Ausbreitung mit der TNM-Formel pT1m.

Die High-Risk-Gruppe setzt sich schließlich aus Patienten mit diesen Kriterien zusammen, vor allem: makroskopische Einbrüche in die perithyreoidalen Weichteile; unvollständige Resektion des Tumors (R1); Fernmetastasen; Lymphknotenmetastasen größer als 30 mm; follikuläres Schilddrüsenkarzinom mit über vier Gefäßeinbrüchen (Schmidbauer et al., 2017, ATA, 2015).

Insbesondere bezüglich der genannten Kriterien zur postoperativen Jod-131-Speicherung ist zu bedenken, dass die ATA die regelhafte postoperative Jod-131-Therapie bzw. -Diagnostik nicht mehr bei allen Tumorstadien empfiehlt und somit dieses Kriterium bei einem relevanten Anteil der Patienten nicht mehr beurteilt werden kann.

## **1.5 Präoperatives diagnostisches Management des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

### **1.5.1 DGN & ETA**

Die erste Untersuchung bei jedem neu entdeckten Schilddrüsenknoten sollte eine laborchemische Messung des Serumspiegels des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) umfassen. In jedem Fall sollte bei Knoten > 1 cm eine nuklearmedizinische Bildgebung mittels Szintigraphie durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob diese im Vergleich zum umgebenden Schilddrüsengewebe hyperfunktionell (warm), isofunktionell oder hypofunktionell (kalt) sind (Nguyen et al., 2015). Bei bestätigtem Karzinomverdacht und erfolgter Thyreoidektomie und Radioiodtherapie (s. Kapitel operatives Vorgehen und Kapitel RIT) empfehlen ETA und DGN grundsätzlich ähnliche Muster zur Nachsorge, sodass diese gemeinsam betrachtet werden.

### **1.5.2 ATA**

Häufig orientieren sich ETA und DGN bei ihren Empfehlungen an den Guidelines der ATA, weswegen zwischen ihnen keine großen Unterschiede bestehen. Allerdings sind die ATA-Richtlinien in Bezug auf Einzelaspekte differenzierter: So wird hier empfohlen, generell nur Knoten >1 cm zu bewerten, da sie ein größeres Potenzial besitzen, sich zu klinisch bedeutsamen Karzinomen zu entwickeln. Gelegentlich kann es Knoten <1 cm geben, die aufgrund klinischer Symptome oder einer assoziierten Lymphadenopathie einer weiteren Bewertung bedürfen. In sehr seltenen Fällen fehlen bei einigen Knoten <1 cm diese sonographischen und klinischen Warnzeichen, obschon diese sich ebenfalls zum manifesten Malignom entwickeln können. Dies gilt aber als höchst unwahrscheinlich, und angesichts der ungünstigen Kosten/Nutzen-Überlegungen in den USA wird davon ausgegangen, dass der Versuch, all diese kleinen Schilddrüsenkarzinome zu diagnostizieren und zu behandeln, um äußerst seltene Ergebnisse zu verhindern, mehr Schaden als Nutzen anrichtet. Zusammenfassend erkennt die Strategie an, dass die meisten Schilddrüsenknoten ein eher geringes Risiko darstellen, ebenso wie viele Schilddrüsenkarzinome nur ein minimales Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen und wirksam behandelt werden können. Der Fokus bei allen diagnostischen Verfahren sollte demnach bei Knoten >1 cm liegen (Haugen et al., 2016). Während in den USA eine reine TSH-Betrachtung stattfindet, wird in Europa

und Deutschland zusätzlich die Schilddrüsenszintigraphie zur genaueren Knotendifferenzierung herangezogen.

Zu den ATA-Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens im Falle eines bestätigten Schilddrüsenkarzinoms siehe Kapitel 1.11.2.

## **1.6 Operatives Vorgehen**

Die primäre Therapie bei differenzierten (papillären und follikulären) Schilddrüsenkarzinomen stellt sämtlichen Leitlinien und Empfehlungen von Fachgesellschaften zufolge die Operation dar (Haugen et al., 2016; Hu et al., 2008).

Bei der Schilddrüsenoperation unterscheidet man die totale, fast totale und subtotale Thyreoidektomie von der Hemithyreoidektomie.

Die totale Thyreoidektomie ist eine Operation, bei der die gesamte Schilddrüse operativ entfernt wird. Die fast totale Thyreoidektomie ist eine Operation, bei der beide Schilddrüsenlappen bis auf eine kleine Menge Restschilddrüsengewebe (auf einer oder beiden Seiten weniger als 1,0 ml) chirurgisch entfernt werden. Bei der subtotalen Thyreoidektomie verbleiben 3-5 g auf der weniger betroffenen Seite der Schilddrüse (Cirocchi R. et al. 2015). Die einseitige Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion wird auch Dunhill-OP genannt (Ärzteblatt, 2014).

Die Hemithyreoidektomie beinhaltet die Entfernung des gesamten ipsilateralen Schilddrüsenlappens und des Isthmus. Sowohl bei den Formen der Thyreoidektomie als auch bei der Hemithyreoidektomie kann die Operation eine Mitentfernung der zentralen Halslymphknoten umfassen. Unabhängig davon, welche Methode gewählt wird, ist eine sorgfältige Dissektion zum Erhalt der Nebenschilddrüsen und zum Schutz des N. laryngeus recurrens unerlässlich (Addasi N. et al. 2020).

Die deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und zahlreiche internationale Gesellschaften sehen im Falle eines papillären, nicht metastasierten Mikrokarzinoms der Schilddrüse  $\leq 10$  mm die totale Thyreoidektomie als nicht erforderlich an, vorausgesetzt es liegen keine weiteren Risikofaktoren wie ungünstige Varianten oder Multifokalität vor. In allen anderen Fällen wird stets eine totale Thyreoidektomie empfohlen (Dralle H., 2008, Cooper DS, Doherty GM, Haugen, BR et al. 2009, British Thyroid Association, 2007, Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. 2006).

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die totale Thyreoidektomie bei PTC > 10 mm mit einer niedrigeren Rezidivrate und einer höheren Überlebenschance verbunden ist, verglichen mit einem Kollektiv, welches sich einer nicht-totalen Thyreoidektomie unterzogen hat (Passler C, Scheuba C, Asari R et al. 2005, Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. 2007).

Bei cN1-Situation wird von vielen Fachgesellschaften im Rahmen der totalen Thyreoidektomie eine Lymphknotenresektion des zentralen zervikalen Kompartiments empfohlen, da dieses Vorgehen das Rezidivrisiko senkt und die Überlebenschancen verbessert (Scheumann GF, Gimm O, Wegener G et al. 1994, Sabet A. et al. 2016).

Die DGAV empfiehlt bei PTC > 10 mm und einem Lymphknotenstatus cN0 eine prophylaktische Resektion des zentralen Kompartiments nur bei entsprechend vorhandener operativer Expertise sowie unter Berücksichtigung des Patientenalters, patientenbezogener operativer Risiken und molekularer Faktoren, wie Tumorvariante oder BRAF-Mutation, da der Nutzen einer prophylaktischen Kompartimentresektion nicht ausreichend belegt ist (Kim SJ, Lee KE, Myong JP et al. 2012, Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M et al. 2012, O'Neill CJ, Bullock M, Chou A et al. 2010).

Bei MIFTC ohne Angioinvasion hält die DGAV die routinemäßige Durchführung einer primären oder sekundären Thyreoidektomie (unabhängig von der Tumorgöße) für nicht erforderlich. Hingegen wird die totale Thyreoidektomie im Falle einer Angioinvasion unabhängig von der Tumorgöße empfohlen, da dies ein potentielles Metastasierungsrisiko birgt (Glockzin G, Hornung M, Kienle K et al. 2012).

Da bei MIFTC, ob mit oder ohne Angioinvasion, kaum lymphogene Metastasierungen beobachtet werden, ist eine prophylaktische Lymphknotendissektion nicht indiziert (Asari R., Koperek O., Schueuba C. et al. 2009).

Das WIFTC weist in ca. 20% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf, welche zumeist in Verbindung mit distanten Metastasen auftreten, deshalb sollte die Resektion des zentralen Lymphknotenkompartiments nicht regelhaft durchgeführt werden, sondern erst bei prä- oder intraoperativem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung. Die Resektion ist dementsprechend je nach Befallsmuster individuell durchzuführen (DGAV, 2012).

Bei Subtypen wie dem onkozytären Karzinom (häufig FTC, seltener PTC) oder bei gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen empfiehlt die DGAV eine totale Thy-

reidektomie mit prophylaktischer Lymphknotendissektion des zentralen Kompartiments, gegebenenfalls kann diese bei gering differenzierten Karzinomen aber auch befallsorientiert erfolgen.

Desweiteren wird eine totale Thyreoidektomie bevorzugt, wenn Anomalien vorliegen, die die sonographische Nachsorge erschweren. Hierzu gehören Knoten und Entzündungen im kontralateralen Schilddrüsenlappen oder eine unspezifische Lymphadenopathie. Ferner fließt zudem die Entscheidung des Behandlungsteams, dass eine Radioiodtherapie entweder als adjuvante Therapie oder zur Erleichterung der Nachsorge vorteilhaft sein kann und die Präferenz des Patienten in die Planung des Therapieprozederes mit ein. *Momesso* und *Fogelfeld* empfehlen bei Primärtumoren mit einem Durchmesser über 4 cm, lokal fortgeschrittenem Wachstum mit extrathyreoidaler Ausdehnung sowie Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen ausschließlich eine totale Thyreoidektomie. Darüber hinaus sollte eine totale Thyreoidektomie auch bei allen Patienten durchgeführt werden, die in der Vorgeschichte ionisierender Strahlung des Kopfes und Halses ausgesetzt waren, da bei diesen Patienten eine hohe Rate an Tumorrezidiven zu verzeichnen ist (Fogelfeld et al., 1989; Momesso et al., 2014).

Entgegen den Empfehlungen der DGAV kamen Studien aus den Jahren 1994 und 2012 zu dem Schluss, dass die ausschließliche Hemithyreoidektomie und Isthmusektomie ein geeignetes Verfahren für Patienten mit multifokalen papillären Mikrokarzinomen mit weniger als fünf Herden darstellt. Wenn im Rahmen der pathologischen Beurteilung jedoch mehr als fünf Foci nachgewiesen werden, sollte bei den Patienten eine vollständige Thyreoidektomie durchgeführt werden. Auch bei Patienten mit einem zytologisch unbestimmten Knoten (Bethesda III oder IV) wird in der Regel eine einseitige Lobektomie samt Isthmusektomie durchgeführt, sofern Mutationstests vermuten lassen, dass der Knoten wahrscheinlich gutartig ist. Da bei bis zu 60 % dieser Patienten eine gutartige Erkrankung nachgewiesen werden kann, ist eine totale Thyreoidektomie in der Regel nicht als erstes Verfahren erforderlich (Nixon et al., 2012; Tyler et al., 1994). Bei Patienten mit einem zytologisch verdächtigen Knoten (Bethesda V) ist die Wahl zwischen einer Lobektomie und einer totalen Thyreoidektomie weniger klar, da das Risiko einer Malignität über 80 % liegen kann, insbesondere wenn die Mutationstests positiv ausfallen. Zusätzliche klinische Merkmale und Patientenpräferenzen sollen helfen, das Ausmaß der Operation zu bestimmen (Nixon et al., 2012; Tyler et al., 1994).

Wann die Notwendigkeit einer totalen Thyreoidektomie im Vergleich zur Schilddrüsenlobektomie gegeben ist, ist nach wie vor umstritten: Die erste Studie, die den internationalen Ansatz zu dieser Frage maßgeblich prägte, wurde 1977 durch Mazzaferri et al. veröffentlicht und analysiert die Therapieergebnisse von 576 Patienten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen und mit radioaktivem Iod behandelt wurden, von einem besseren Outcome profitierten (Mazzaferri et al. 1977). Loh et al. (1997) zeigten in einer Studie an 492 Patienten, dass jene Patienten ohne totale Thyreoidektomie ein 2,5-fach höheres Rezidivrisiko und ein 2,2-fach höheres Sterberisiko aufwiesen. Bilimoria et al. (2007) konnten anhand einer Analyse von 52.173 Patienten aus der Nationalen Krebsdatenbank der USA darlegen, dass die 10-Jahres-Rezidivrate nach totaler Thyreoidektomie 7,7 % im Vergleich zu 9,8 % bei der Lobektomie betrug.

Im Idealfall sollten alle Patienten mit einer malignen Schilddrüsenerkrankung vor der Operation in einer multidisziplinären Sitzung besprochen werden. Das primäre Ziel der Operation ist es, den Tumor vollständig zu resezieren, die Rezidivwahrscheinlichkeit zu minimieren und dies mit minimaler Morbidität zu erreichen. Die Wahl des geeigneten Verfahrens ist von entscheidender Bedeutung, da die Operation nicht nur eine Initialtherapie bietet, sondern den Patienten bei Bedarf auch für eine adjuvante Therapie mit radioaktivem Iod optimiert (To & Nixon, 2016).

## **1.7 Lymphknotenchirurgie und Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom**

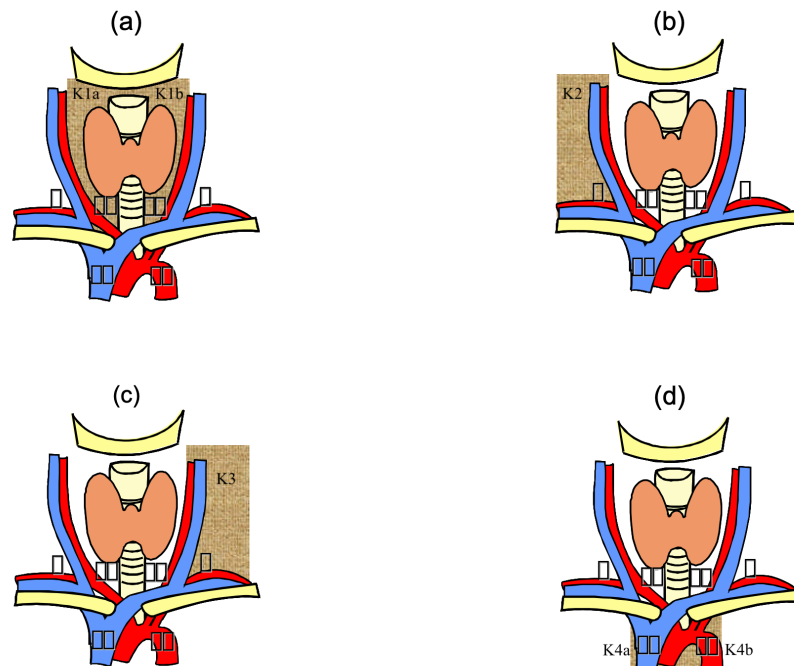
Anatomisch können lokoregionäre Lymphknotenmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms separaten Kompartimenten zugeordnet werden: zentral, ipsi-, oder kontralateral zervikolateral und infrabrachiocephal mediastinal (Dralle, 1994; Dralle, 2008; Dralle, 2009).

Insgesamt sind international vier Klassifikationen zur Einteilung der lokoregionären zervikalen Lymphknoten gebräuchlich (siehe Abbildung 4). Die erste Einteilung erfolgte 1994 durch Dralle et al., gefolgt 2002 von Qubain et al. Die UICC-Klassifikation erfolgte ein Jahr später durch Wittekind et al. 2008 erschien die Einteilung nach Robbins et al. (Dralle 1994, Robbins KT, Shaha Ar, Medina JE et al. 2008, Carty SE, Cooper DS, Doherty GM et al. 2009, Wittekind C, Greene FL, Henson DE et al. 2003, Qubain SW, Nakano S, Baba M et al. 2002).

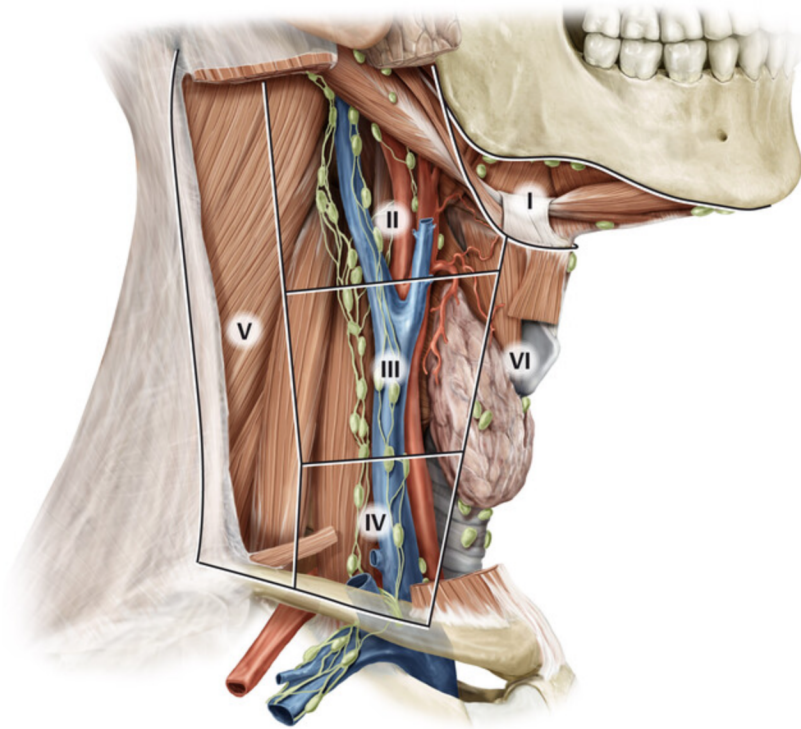
In Deutschland wird zumeist die Klassifikation nach Dralle (Abbildung 5) genutzt, während in den USA die Einteilung nach Robbins (Abbildung 6) regelhaft Anwendung findet.

Kompartiment-Klassifikation (Dralle et al 1994 [59])	US-amerikanische Klassifikation (Robbins et al 2008 [60])	UICC-Klassifikation (Wittekind et al 2003 [62])	Japanische Klassifikation (Qubain et al 2002 [63])
Kompartiment 1 (1a zervikozenal rechts, 1b zervikozenal links)	Ohne Seitenzuordnung: Level 1 (submental, submandibulär), Level 6 (zentral), Level 7 (zentral kaudal)	Ohne Seitenzuordnung: LK-Gruppen 1 und 2 (submental, submandibulär, und 8 (zentral))	Ohne Seitenzuordnung: Regionale LK-Gruppen 1 – 4
Kompartiment 2, zervikolateral rechts, Kompartiment 3, zervikolateral links	Ohne Seitenzuordnung: Level 2A, 2B (kranial, jugulär), Level 3 (Mitte jugulär), Level 4 (kaudal jugulär), Level 5A, 5B (lateral jugulär)	Ohne Seitenzuordnung: LK-Gruppen 2, 3 (kranial jugulär), 4 (Mitte jugulär), 5 (kaudal jugulär), 6 (dorsal lateral), und 7 (lateral supraclaviculär)	Ohne Seitenzuordnung: Regionale LK-Gruppen 5 – 7
Kompartiment 4 (4a oberes infrabrachiocephales Mediastinum rechts, 4 b links)	-	-	-

**Abb. 4.** International gebräuchliche Klassifikationssysteme zur Einteilung zervikaler Lymphknoten (aus DGAV, 2012).



**Abb. 5.** Einteilung zervikaler Lymphknoten nach Dralle. a) Zentrales Kompartiment (K1a rechts, K1b links), b) rechts zervikolaterales Kompartiment (K2), c) links zervikolaterales Kompartiment (K3), d) infrabrachiocephales Kompartiment des oberen Mediastinums (K4a rechts, K4b links) (aus DGAV, 2012).



**Abb. 6.** Einteilung zervikaler Lymphknoten nach Robbins. I: submental/submandibular, II: kraniojugulär, III: mediojugulär, IV: kaudojugulär, V: Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks, VI: vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe (aus Schünke, 2009).

## 1.8 Postoperatives Management

Den Empfehlungen von DGN und ETA folgend kann zum Nachweis oder Ausschluss von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe, iod-speichernden Rezidiven und/oder iod-speichernden Metastasen die I-131 (Radioiod)-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt werden (DGN, 2019). Ein (benigner) Schilddrüsenrest oder ein differenziertes, von den Thyreozyten ausgehendes Karzinomgewebe ist dann szintigraphisch nachweisbar, wenn das aufgenommene radioaktive Iod eine erkennbar erhöhte Zählrate über dem lokalen Untergrund bewirkt (Diessl et al., 2013).

Bei der Szintigraphie soll das Isotop Iod-131 genutzt werden, weil selbiges als spezifischstes Radionuklid zur Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom gilt. Es gibt jedoch einige Aspekte, die bei der I-131 Ganzkörperszintigraphie (I-131 WBS) berücksichtigt werden sollten. So müssen mehrere Vorbedingungen, darunter ein bTSH über 30 mU/l und eine Iod-Ausscheidung im Urin unter 100-150 µg/g Kreatinin, erfüllt sein. Ferner ist zu beachten, dass nur etwa zwei Drittel der Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms Iod akkumulieren,

weswegen neben dem I-131 WBS ein Bedarf an anderen unspezifischen Tracern wie Tc-99m-Tetrofosmin WBS, Tc-99m-MIBI oder F18-FDG besteht, um auch jodnegative Rezidive oder Metastasen nachzuweisen. Hier haben Tracer, insbesondere F18-FDG, eine sehr hohe Nachweisrate von jodnegativen Metastasen mit meist geringer Differenzierung gezeigt (Larg MI et al. 2019, Lind, 1999). Bei der F18-FDG werden die metabolischen Informationen des PET mit den morphologischen Informationen der CT kombiniert.

Beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom ist die Diagnostik darauf ausgerichtet, die Tumorbiologie und die Tumorlast zu beurteilen. Die klinische Untersuchung soll klären, inwieweit der Patient von lokalen und entfernten Tumormanifestationen betroffen ist, z. B. Tracheal- und/oder Ösophaguskompression, Metastasen in Knochen, Lunge und Gehirn. Sie sollte auch die Beurteilung allgemeiner Symptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Gewichts- und Appetitveränderungen und vor allem die Auswirkungen der Krankheit auf das tägliche Leben umfassen. Die Tumorbiologie umfasst die histologischen und molekularen Merkmale, ihre funktionellen Eigenschaften - insbesondere die Fähigkeit, Iod in therapeutisch relevanter Weise zu konzentrieren - und die Geschwindigkeit des Tumorwachstums. Das Tumorwachstum wird durch sequenzielles CT-Scanning beurteilt, meist in 6- bis 12-monatigen Abständen und unter Anwendung der RECIST 1.1-Kriterien zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Fugazzola et al., 2019).

Die Tumorlast beschreibt grundsätzlich die gesamte Tumormasse im Körper. Ihre Bewertung sollte insbesondere auch bei fortgeschrittenen Stadien mittels bildgebender Verfahren wie der hochauflösenden Halssonographie oder CT-Untersuchungen von Hals, Thorax, Abdomen und Gehirn erfolgen, die zusätzliche Beurteilung von ossären Metastasen mittels Szintigraphie oder ebenfalls im CT. Darüber hinaus kann eine gezielte Diagnostik, z. B. Bronchoskopie oder Ösophagoduodenoskopie, angezeigt sein, um die lokale Tumorausdehnung mit aktuellen, drohenden oder wahrscheinlichen Komplikationen abzuklären. Die Tumorbelastung kann durch die serologische Tg-Konzentration grob abgeschätzt werden, ebenso wie das rasche Fortschreiten und die schlechte Prognose der Erkrankung durch eine Tg-Verdoppelungszeit <1 Jahr vorhergesagt werden kann (Miyachi et al., 2011). Bei einigen aggressiven Formen mit einer schlechten Tg-Sekretion kann der Tg-Spiegel jedoch die Tumorlast unterschätzen. Außerdem kann Tg in Gegenwart von Tg-Ak nicht als zuverlässiger Tumormarker verwendet werden.

Alle Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom benötigen laborchemische Kontrollen ihrer Schilddrüsenfunktion, um den TSH-Spiegel im risikoadaptierten Zielbereich zu halten. Daher sollten die TSH- und fT4-Serumkonzentrationen in 6- bis 12-Monats-Intervallen und bei Beginn einer radiotherapeutischen Behandlung häufiger gemessen werden. Wichtig ist, dass zwar alle diskutierten diagnostischen Ansätze und ihre Ergebnisse miteinander verknüpft sind, aber keiner von ihnen alleine ein umfassendes Bild liefert, weswegen eine Kombination aus diagnostischen Instrumenten und deren Interpretation durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom erforderlich ist (Fugazzola et al., 2019).

## **1.9 Radioiodtherapie (RIT)**

### **1.9.1 Definition**

Unter der Radioiodtherapie (RIT) versteht man die systemische Verabreichung von I-131 (Radioiod meist als Natriumiodid) zur Bestrahlung von Schilddrüsenresten sowie von nicht resezierbaren oder unvollständig resezierten DTC (Schmidbauer et al. 2017). Die Extraktion des I-131 aus dem Blut erfolgt mittels Natriumiodid-Symporter mit anschließender Akkumulation im Schilddrüsengewebe. Dort erfolgt auf zellulärer Ebene der Einbau und die Fixierung in Tyrosinreste durch die Thyreoperoxidase.

Die radioaktive Wirkung mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8 Tagen beruht zu 90% auf der Emission von Beta-Strahlung, mit der intrathyreoidal im Schilddrüsenrestgewebe „eine Strahlendosis von > 1000 Gy erreicht werden kann unter gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes aufgrund einer mittleren Strahlenreichweite von nur 0,5 mm. Die übrige Strahlenemission in Form von Gammastrahlung wird zur Anfertigung szintigraphischer Aufnahmen im Anschluss an die Radioiodtherapie genutzt (Posttherapieszintigraphie) (Rottenburger et. al., 2020).

Für die Wirksamkeit der RIT im Rahmen der Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms ist ein TSH-Wert von > 30 mU/l notwendig. Dieser kann entweder endogen durch Hormonentzug oder exogen durch rhTSH-Applikation erreicht werden.

### 1.9.2 Patientenvorbereitung und Indikationsprüfung

Aufgrund einer im Vergleich zu gesundem Schilddrüsengewebe geringeren Dichte des für die Aufnahme des Natriumiodid essentiellen Natriumiodid-Symporters auf Karzinomzellen ist ein hoher, stimulierender TSH-Spiegel sowie die Abwesenheit überschüssigen stabilen Iods hochgradig relevant. Daher sollte der Patient bei jeder geplanten Radioiod-Bildgebung und -Behandlung angewiesen werden, alle iodhaltigen Medikamente zu vermeiden und die ernährungsbedingte Aufnahme von Iod für mindestens eine Woche zu begrenzen. Darüber hinaus enthält das Kontrastmittel, das für Computertomographie (CT)-Scans intravenös appliziert wird, große Mengen Iod und kann Radioiodtests und -therapien für mehrere Monate stören (Tuttle et al., 2019).

Zur Steigerung des TSH-Spiegels können zwei Methoden angewandt werden: Zum einen der Entzug von Schilddrüsenhormonen und zum anderen die Verabreichung von rekombinantem humanem TSH (rhTSH = Thyrotropin alpha). Aktuell bestehen kaum randomisierten Langzeitdaten zur Rezidivhäufigkeit und zum krankheitsspezifischen Überleben, die als Anhaltspunkt für die Wahl der Methode dienen könnten. In randomisierten Studien und einer Metaanalyse waren die kurzfristigen Raten der erfolgreichen Restablation nach Entzug des Schilddrüsenhormons oder nach Verabreichung von rhTSH ähnlich (91 bis 100 %) (Tuttle et al., 2019; Pacini et al., 2002; Chianelli et al., 2009; Lee et al., 2010; Pacini et al., 2006b; Tu et al., 2014; Schlumberger et al., 2012; Mallick et al., 2012; Pak et al., 2014; Schlumberger et al., 2018).

Absolut kontraindiziert ist die RIT während einer Schwangerschaft. Darüber hinaus müssen stillende Patientinnen dies zwingend mindestens acht Wochen vor Therapiebeginn beenden, da aufgrund der hohen Expression des Natriumiodid-Symporters in der lactierenden Mamma die gewünschte thyreoidale Strahlendosis nicht erreicht werden kann, während gleichzeitig sensibles Brustdrüsengewebe hohen kanzerogenen Strahlendosen ausgesetzt ist. Relative Kontraindikationen für eine RIT sind Knochenmarkssuppression (insbesondere bei Planung einer Hochdosistherapie), eine bereits prätherapeutisch signifikante Xerostomie sowie bei pulmonal metastasierten Patienten bereits vorbestehende Einschränkungen der Lungenfunktion, da die aufgrund der Metastasen zu erwartend hohe pulmonale Speicherung von Iod-131 kurzfristig zu Pneumonien und langfristig zur Entwicklung einer Lungenfibrose führen kann (DGN, 2015).

### 1.9.3 Aktivität

Die DGN empfiehlt für die RIT eine Therapieaktivität zwischen 1,0 und 3,7 GBq. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie z. B. R1-Situation, T4-Stadium oder histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen können höhere Aktivitäten zwischen 4 und 11 GBq eingesetzt werden. 48 - 72 Stunden nach erfolgter RIT wird eine Iod-131-Ganzkörperszintigraphie mit SPECT-Aufnahmen durchgeführt (DGN, 2015).

In den USA gibt es kein festes Therapieschema. Wenn das primäre Ziel in der Ablation des restlichen normalen Schilddrüsengewebes besteht (Restablation), werden typischerweise Aktivitäten von 1,1 GBq verabreicht, wobei höhere Aktivitäten erforderlich sein können, wenn bei Patienten keine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden konnte (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016). Wird die RIT im Rahmen einer adjuvanten Therapie durchgeführt, werden Dosen von 2,8 bis 5,6 GBq empfohlen - stets unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für das Vorliegen einer klinisch signifikanten mikroskopischen Resterkrankung (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016). Aktivitäten von 3,7 bis 7,4 GBq werden üblicherweise immer dann verabreicht, wenn das primäre Ziel die Behandlung von klinisch offensichtlichen Resterkrankungen oder metastasierten Schilddrüsenkarzinomen ist (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016).

In den USA wird bei Patienten unter 70 Jahren mit normaler Nierenfunktion eine Aktivität von 5,6 GBq I-131 zur Behandlung von zervikalen und mediastinalen Lymphknotenmetastasen empfohlen, während eine Aktivität von 5,6 bis 7,5 GBq bei Patienten mit Lungenmetastasen und eine Aktivität von 7,5 GBq bei Patienten mit Skelett- oder anderen Fernmetastasen zum Einsatz kommen soll (Tuttle et al., 2019).

In vielen Studien wurde versucht, eine optimale Aktivität von Radioiod für die Restablation zu bestimmen (Tuttle et al., 2019). In einer 2013 durchgeführten Metaanalyse von neun randomisierten Studien zeigte sich für eine erfolgreiche Schilddrüsenrestablation kein Unterschied zwischen niedriger (30 mCi mit 1,1 GBq) und hoher Aktivität (100 mCi mit 3,7 GBq) (Cheng et al., 2013).

Zwei weitere prospektive randomisierte Studien beschäftigten sich mit dem Ablationserfolg in Abhängigkeit von der applizierten Dosis. In der ESTIMABL-Studie, die 752 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom einschloss, wurde den Patienten entweder niedrig- oder hochdosiertes Iod-131 verabreicht (1,1 vs. 3,7 GBq), nachdem sie zuvor mit Hormonentzug oder Substitution mit rhTSH vorbereitet wurden. Es zeig-

ten sich keine Unterschiede hinsichtlich des frühen Ablationserfolgs nach 6 bis 10 Monaten (89,1 % bzw. 88,9 %) (Schlumberger et al., 2012). Die HiLo-Studie (438 Patienten) untersuchte sowohl den frühen Ablationserfolg als auch das Langzeitoutcome über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6,5 Jahren (IQR 4,5-7,6). Es wurde bei 21 Patienten ein Krankheitsrezidiv beobachtet; 11 erhielten eine Aktivität von 1,1 GBq, 10 eine Aktivität von 3,7 GBq. Bei vier Patienten davon (zwei in jeder Gruppe) wurde eine persistierende Erkrankung beschrieben. Die kumulativen Rezidivraten waren zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher Aktivität ähnlich (3 Jahre, 1,5 % vs. 2,1 %, 5 Jahre, 2,1 % vs. 2,7 % und 7 Jahre, 5,9 % vs. 7,3 %; HR 1,10 [95 % KI 0,47–2,59];  $p=0,83$ ). Für die T3- oder N1-Stadien wurde kein wesentlicher Risikounterschied festgestellt (Mallick et al., 2012; Dehbi et al., 2019). Es gibt einige Einschränkungen, die in Bezug auf die genannten Studien berücksichtigt werden müssen. In der Auswertung des frühen Ablationserfolgs wurde in der HiLo-Studie für den Tg-Spiegel ein Grenzwert von  $< 2,0$  ng/ml und für den zervikalen Uptake im Radioiodscan von  $< 0,1\%$  festgelegt. 25 % der Patienten hatten jedoch bereits vor der Radioiodtherapie einen Tg-Spiegel von  $< 2,0$  ng/ml. Zudem erhielten 21 Patienten in der 1,1 GBq-Gruppe und 9 Patienten in der 3,7 GBq-Gruppe eine zweite Radiojodtherapie, wurden aber nicht als Misserfolg gewertet (Mallick et al., 2012). In der ESTIMABL-Studie wurde zur Bewertung des Ablationserfolgs die Halssonographie und ein Tg-Cutoff von  $< 1$  ng/ml herangezogen. Eine regelhafte Iod-131-Szintigraphie zum Nachweis von Restgewebe wurde nur durchgeführt, wenn Tg-AK erhöht waren (4 %). Knapp 50 % der Patienten hatten bereits vor Radiojodtherapie einen Tg  $< 1$  ng/ml und somit eins von zwei Kriterien schon vor der Radiojodtherapie erfüllt (Schlumberger et al., 2012). In der Langzeitauswertung der HiLo-Studie erfolgte die Nachsorge nach „nationalen Standards“. Hierbei wurde kein im Studienprotokoll definierter Nachsorgeplan festgelegt. Die Bildgebung (Iod/PET/MRT) wurden nach klinischer Entscheidung im jeweiligen Zentrum durchgeführt. Die Definition eines Krankheitsrezidivs erfolgte nur nach klinischer Einschätzung (Dehbi et al., 2019).

*Verburg* hingegen betont, dass sich Unterschiede zwischen niedriger und hoher Aktivität erst im Langzeit-Follow-Up über mindestens 10-15 Jahre feststellen lassen. Während Patienten mit high risk-Karzinomen bereits im kurzen follow-up signifikante Unterschiede im rezidivfreien bzw. krankheitsspezifischen Überleben zeigten, so finden

sich diese bei Patienten mit low risk-Konstellation erst nach über 10 Jahren Beobachtungszeit, sodass vor einem vorschnellen grundsätzlichen Herabsenken der empfohlenen Aktivität auf  $< 2\text{GBq}$  gewarnt wird (Verburg 2014).

#### **1.9.4 Konzepte der RIT**

In Bezug auf den primären therapeutischen Effekt unterscheidet man grundsätzlich zwei Verfahren. Die *Radioiodablation* - eine postoperative, adjuvante Modalität - zielt darauf ab, Schilddrüsenreste zu eliminieren, um die Sensitivität und Spezifität der Nachuntersuchungen auf DTC-Persistenz oder -Rezidiv zu erhöhen, in dem das Serum-Thyreoglobulin (Tg) als Tumormarker bestimmt und die diagnostische Ganzkörperszintigraphie (dxWBS) durchgeführt wird (Luster et al., 2008). Die Ablation erlaubt eine postoperative Ganzkörperszintigraphie (rxWBS), die zuvor okkulte Metastasen erkennen kann und zur Behandlung mikroskopischer Tumorablagerungen dient (Schlumberger, 1998). Nicht selten werden vorher unbekannte Metastasen erst nach erfolgter Radioiodtherapie nachgewiesen (Sawka et al. 2004, 2008).

Die zweite Form der Radioiodtherapie, die zur Behandlung von nicht oder unvollständig resektablen Läsionen, z. B. mikroskopischen Erkrankungen, makroskopischen lokalen Tumoren oder Metastasen dient, wird als kurative oder palliative therapeutische Behandlung entweder als Bestandteil der Primärbehandlung von DTC oder zur Behandlung von persistierenden oder rezidivierenden Erkrankungen durchgeführt (Luster et al., 2008). In dieser Arbeit wird der Fokus auf die ablativ RIT gelegt.

Es wurde bisher mehrfach belegt, dass die ablativ RIT die langfristige Morbidität und auch die Mortalität reduzieren kann (Sawka et al., 2004; Pacini et al., 2005, Samaan et al. 1992, Mazzaferri und Jhiang 1994). Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 sinkt die Wahrscheinlichkeit einer distanten Metastasierung nach ablativ RIT signifikant um 2%, verglichen mit einem Patientenkollektiv ohne RIT (Sawka et al., 2008). Eine Analyse (85.740 Patienten) der US-amerikanischen Datenbank aus dem Jahr 2014 hat gezeigt, dass der Verzicht auf eine adjuvante RIT eine Risikoerhöhung der Mortalität um den Faktor 1,3 bedeutet (Orosco et al., 2014).

Im Jahr 2013 konnten zwei Studien belegen, dass die Prognose bezüglich der Lebenserwartung bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und bei Anwendung von standardisierten, interdisziplinären Therapieschemata (Thyreoidektomie, ablativ Radioiodtherapie, risikoadaptierte TSH-suppressive Hormontherapie) der statistischen

Lebenserwartung der Bevölkerung entspricht. Dies umfasste die Tumorstadien pT1-3, N0-1a, M0 (Verburg et al. 2013, Vrachimis et al. 2013).

Bei Fernmetastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate < 50 %, wobei im Falle einer ausschließlich mikronodulären Lungenmetastasierung mit Iodspeicherung die Prognose deutlich günstiger ist. Bei Vorliegen von inoperablen oder nicht vollständig operativ entfernbaren Lokalrezidiven, Lymphknoten-, oder Fernmetastasen verbessert eine RIT die Prognose ebenfalls (DGN, 2015).

Relativ klar belegt ist der Nutzen der RIT bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016). Bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und mittlerem Metastasierungsrisiko, die mit Radioiod behandelt werden, um eine adjuvante Therapie der subklinischen mikroskopischen Resterkrankung zu ermöglichen, wird nach ATA-Leitlinie eine Aktivität von 2,8 bis 5,6 GBq empfohlen, wobei die benötigte Aktivitätshöhe wahrscheinlich überschätzt wird (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016).

Kontrovers diskutiert wird die Notwendigkeit der <sup>131</sup>I-Restablation insbesondere bei Patienten mit geringem Metastasierungsrisiko: Übersichtsarbeiten und Metaanalysen haben hier weder hinsichtlich der allgemeinen Rezidivrate noch der krankheitsspezifischen Mortalität einen Nutzen gefunden (Tuttle et al., 2019; Sawka et al., 2008; Sacks et al., 2010; Lamartina et al., 2015). In einer retrospektiven Analyse von 1.129 Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit niedrigem Risiko unterzogen hatten, betrug das rezidivfreie Fünfjahresüberleben bei alldenjenigen, die keine RIT erhielten, >97 % (Nixon et al., 2013), wobei hier wichtig zu erwähnen ist, dass die Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren bei Schilddrüsenkarzinomen unzureichend ist, da diese im Gegensatz zu anderen Karzinomen auch nach mehr als 10 Jahren noch metastasieren können.

Hingegen zeigten zahlreiche Studien, dass der Verzicht auf eine ablative Radioiodtherapie bei kleinen Schilddrüsenkarzinomen eine Risikoerhöhung für Rezidive und Fernmetastasierung bedeutet (DGN, 2015). Eine Beobachtungsstudie aus Texas, welche 407 Patienten einschloss, hat gezeigt, dass deutliche Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens bestehen. Nach 5 Jahren lag das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit ablativer RIT bei 95% und bei Patienten ohne RIT nur bei 78,6 % (Creach et al. 2012). Aus der Metaanalyse der Leitlinie der British Thyroid Association wurde für Patienten ohne ablative RIT eine Prävalenz für distante Metastasen von 0,4 %, eine

Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv von 2,5 % und eine Prävalenz für spätere nodale Mikrometastasierung von 12 – 50 % beschrieben (Perros et al. 2014).

Mit dem Erfolg der Radioiodtherapie hat sich vor Kurzem auch eine Dissertation der Medizinischen Fakultät in Ulm auseinandergesetzt (Kneer, 2016). Hier wurde festgestellt, dass der Therapieerfolg vom Metastasierungsgrad abhängig ist: So zeigten bei fehlender Metastasierung 96 % eine komplette Remission, während es bei lymphogen metastasierten Patienten 83 % waren. Wenn bei Erstdiagnose pulmonale Metastasen nachgewiesen wurden, konnte bei 67 % eine komplette Remission erzielt werden, hingegen wurde bei 33 % ein Progress dokumentiert und nur 20 % der Patienten mit Knochenmetastasen zeigten eine Remission als Folge der Radioiodtherapie (Kneer, 2016).

### **1.9.5 Nebenwirkungen der RIT**

Die Radioiodtherapie ist eine im Allgemeinen gut verträgliche, sehr nebenwirkungsarme Methode. Neben kurzfristigen lokalen Beschwerden im Bereich möglich vorhandenen Restschilddrüsengewebes tritt in etwa 10 % der Fälle eine radiogene Sialadenitis auf, die selten in eine chronische Entzündung mit Xerostomie und Geschmacksveränderungen münden kann. Bei Behandlungen mit sehr hohen Strahlendosen (etwa bei Patienten mit metastasierter Erkrankung) kommt es in Abhängigkeit von der Kumulativdosis in 10-20% der Fälle zu Gastritis mit Übelkeit und Erbrechen (DGN, 2015). Bei einer ablativen RIT mit einer Aktivität (< 3,7 GBq Iod-131) sind keine längerfristigen Nebenwirkungen zu erwarten. Leukämien und Sekundärmalignome mit einer Latenz von fünf und mehr Jahren treten erst bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten von >22 GBq auf, ihre Häufigkeit liegt bei ca. 1 % (DGN, 2015).

Aus einer Analyse von *Rubino* ließ sich ableiten, dass das Risiko für strahleninduzierte Zweitkarzinome – wenn überhaupt – gering erhöht ist (Rubino et al. 2008)]. In einer amerikanischen Kohortenstudie aus dem amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Registry (SEER 2008) zeigte sich beim Vergleich von 8159 RIT-behandelten Patienten mit 9901 Kontrollfällen (Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne RIT) kein erhöhtes Risiko für Zweittumoren nach Radioiodtherapie, sofern alle Zweitmalignome – unabhängig von der Latenzzeit – gezählt wurden [Brown et al. 2008].

Mit den langfristigen Auswirkungen der RIT auf das Blutbild in Abhängigkeit vom zu erwartenden Risikoprofil hat sich eine Dissertation der Universitätsmedizin Ulm ausei-

mandergesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass sich hohe verabreichte kumulative Aktivitäten auf die Leukozyten- und Thrombozytenzahl der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom auswirken, wobei kumulative Aktivitäten von  $\geq 22$  GBq eine hohe Aktivität darstellten. Kneer betonte dennoch, dass die frühen und späten Nebenwirkungen der RIT verhältnismäßig selten sind. Auch die Veränderungen des Blutbildes spielen sich im Referenzbereich ab, so dass diese häufig nicht klinisch relevant werden. Kneer betonte ebenfalls, dass die Vorteile der RIT bei der Therapie von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom überwiegen und die Wahrscheinlichkeit der langen Überlebenszeit dadurch erhöht wird (Kneer, 2016).

#### **1.9.6. Ablationserfolg**

Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt eine Bewertung des Ablationserfolgs 4-12 Monaten nach erfolgter Ablation (Dietlein et al. 2013). Die Leitlinien ATA und BTA empfehlen die Messung des stimulierten Tg-Spiegels erst 9-12 Monate nach ablativer RIT (DGN, 2015).

Zur Beurteilung des Ablationserfolges werden in unterschiedlichen Leitlinien und verschiedenen Studien unterschiedliche Verfahren eingesetzt. Ein wesentliches Kriterium ist die Höhe des stimulierten Tg-Spiegels, wobei als Grenzwerte Tg-Spiegel von 2 ng/ml oder 1 ng/ml oder in Höhe der funktionellen Assay-Sensitivität in Betracht kommen (DGN, 2015). An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Rostock liegt die Nachweisgrenze des Assays bei 0,17 ng/ml und die funktionelle Sensitivität bei 0,5 ng/ml, sodass ein Wert  $< 0,5$  ng/ml als negativ gewertet wird.

Ein weiteres relevantes Verfahren ist die I-131-Ganzkörperszintigraphie. Ein residueller I-131-Uptake im Bereich des Schilddrüsenbetts ohne Korrelat in der stimulierten Tg-Messung bedarf grundsätzlich keiner zweiten Ablation (DGN, 2015).

Die ESTIMABL-Studie wertete die Ablation als erfolgreich, wenn 8 Monate nach erfolgter RIT ein stimulierter Thyreoglobulin-Wert von 1 ng/ml erreicht worden war, wobei die funktionelle Sensitivität des verwendeten Tg-Assays bei 0,11 ng/ml lag. Die HiLo-Studie beschreibt den Ablationserfolg bei einem Tg-Spiegel von 2 ng/ml 6-9 Monate nach der Ablation, wobei die funktionelle Sensitivität des verwendeten Tg-Assays mit 0,2 ng/ml angegeben wurde (DGN, 2015).

Zum Ablationserfolg sollten sich laut Luster, Pacini und Pilli neben einer negativen Schilddrüsenlageraufnahme in der Iod-131 Ganzkörperszintigraphie keine Tg-Antikörper nachweisen lassen und keine verdächtigen Befunde bei der Ultraschalluntersuchung des Halses finden (Luster et al., 2008; Pacini et al., 2006b; Pilli et al., 2007).

### **1.10 Iod-131-Ganzkörperszintigraphie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen**

Neben der postoperativen Versorgung soll der Einsatz von Radioiod auch zu diagnostischen Zwecken Anwendung finden. Nach Empfehlungen der DGN kann zum Re-Staging und zur Erfolgskontrolle der initialen RIT 4 -12 Monate später eine Iod-131-Ganzkörperszintigraphie mit 100 - 370 MBq durchgeführt werden. Hierbei sollte eine Neubewertung des Risikoprofils mit Einbezug der sonographischen, laborchemisch und szintigraphischen Verfahren erfolgen (DGN, 2019).

Weitere Indikationen für die Iod-131 Ganzkörperszintigraphie sind laut DGN-Handlungsempfehlung (Version 5, 2019) die Diagnostik bzw. Dosimetrie vor RIT oder die Anwendung als Diagnostik nach individueller Indikationsstellung bei Patienten ohne Therapieerfolg, bei Patienten mit erhöhten Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern oder bei gestörter Tg-Wiederfindung, bei persistierender Erkrankung oder bei Rezidivverdacht. Eine diagnostische Ganzkörperuntersuchung (Vortherapie-Scan) mit I-131 kann durchgeführt werden, um das Ausmaß der Metastasierung, insbesondere bezogen auf Fernmetastasen, vor der Verabreichung der therapeutischen Aktivität von I-131 beurteilen zu können (Santhanam et al., 2016).

Mittlerweile empfiehlt die ATA die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie nicht mehr, sondern schlägt eine verstärkte Nutzung der Halssonographie und von seriellen Serum-Tg-Messungen vor (Haugen et al., 2016).

### **1.11 Laborchemisches Rezidivscreening mittels Thyreoglobulin**

Da Thyreoglobulin ausschließlich in den Thyreozyten vorkommt, sollte dieses nach vollständiger Elimination aller Thyreozyten nicht mehr nachweisbar sein und eignet sich dadurch hervorragend als Tumormarker. Wenn der Thyreoglobulinspiegel eines Patienten nach totaler Thyreoidektomie ansteigt, kann es sich hierbei um ein Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms handeln (Peiris AN, Medlock D, Gavin M.

2019). Dabei ist zu erwähnen, dass bei noch vorhandenen Schilddrüsenzellen der Thyreoglobulin-Spiegel TSH-abhängig ist, d. h., dass Thyreoglobulin unter TSH-Suppression ( $\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$ ) um ein Vielfaches niedriger ausfallen kann als unter TSH-Stimulation ( $\text{TSH} > 30 \text{ mU/l}$ ). Der sogenannte stimulierte Thyreoglobulin-Titer ist deshalb sensitiver als der unstimulierte Thyreoglobulin-Titer. Im klinischen Alltag ist jedoch eine regelmäßige Bestimmung des stimulierten Thyreoglobulin-Titers kaum umsetzbar, weshalb in der langfristigen Nachsorge überwiegend auf den unstimulierten Thyreoglobulin-Titer zur Verlaufsbeurteilung zurückgegriffen wird.

An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, dass sich die Nachweisgrenzen der Assays (Universität Rostock;  $0,17 \text{ ng/ml}$ ) und die funktionelle Sensitivität der Assays (Universität Rostock;  $0,5 \text{ ng/ml}$ ) unterscheiden, insbesondere im Hinblick auf die oben bereits genannten, in der Regel historisch entstandenen Grenzwerte in den verschiedenen Leitlinien, die die heutige Assay-Sensitivität nicht berücksichtigen (teils  $1 \text{ ng/ml}$ ,  $2 \text{ ng/ml}$ , bis zu  $10 \text{ ng/ml}$  unter TSH-Stimulation). Weitere Details zu Thyreoglobulin siehe auch Kapitel 1.3.5.

## **1.12 Therapeutisches Management des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

### **1.12.1 Deutschland und Europa**

Die totale Thyreoidektomie und gegebenenfalls Dissektion des zentralen Halskompartiments ist in den meisten Fällen der erste Schritt in der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen (DGAV, 2012). Wenn die Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gestellt oder vermutet wird, ist eine Operation angezeigt, während eine „watch and wait“-Strategie in keiner evidenzbasierten Leitlinie empfohlen wird (Cooper et al., 2009). Vorsichtiges Abwarten reduziert die Überdiagnose und Überbehandlung von Schilddrüsenkarzinomen allein bei alten Patienten. Leitliniengerecht wird in Deutschland bei Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom ab der TNM-Stufe pT1b bzw. N1 oder M1 eine adjuvante RIT mit Iod-131 zur Ablation von Schilddrüsenresten nach Thyreoidektomie und zur Behandlung von fortgeschrittenen, inoperablen Karzinomen sowie bei Vorhandensein Iod-speichernder Metastasen eingesetzt (Perros et al., 2014). Bei Patienten mit dem Tumorfrühstadium pT1a, N0, M0, ebenso bei MIFTC ohne Gefäßinvasion, wird eine RIT als fakultativ erachtet. In Deutschland wird nach totaler Thyreoidektomie leitliniengerecht ab der TNM-Stufe pT1b bzw. N1 oder M1 eine RIT mit Iod-131 durchgeführt. Bei Patienten mit dem Tumorstadium pT1a

( $\leq 1$  cm), N0, M0 ist eine RIT fakultativ. Nach Thyreoidektomie kann die Radioiodtherapie bei kleinem papillärem Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren durchgeführt werden (DGN, 2019). Als mögliche Risikofaktoren gelten ein Tumordurchmesser 6–10 mm, Multifokalität, Organkapselinfiltration bzw. infiltratives Tumorwachstum, gering differenzierte Subtypen des papillären Schilddrüsenkarzinoms, umgebende desmoplastische Fibrose, ggf. vorhandene BRAF-V600E-Mutation, ein präoperativer klinischer Karzinomnachweis, eine Familiarität oder eine perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile (DGN 2015, Elisei et al. 2012, Mehanna et al. 2014, Perros et al. 2014, Luster et al., 2008).

Einige Zentren verzichten bei dem papillären Mikrokarzinom (PMC) auf eine Radioiodablation mit der Begründung, dass dieses Verfahren eine bereits ausgezeichnete Prognose nicht wesentlich verbessern würde. Andere Zentren betrachten die Radioiodablation als ein Mittel zur Verbesserung der Nachsorge und zur potentiellen Senkung des Rückfallrisikos (Chow et al., 2003; Pelizzo et al., 2004).

Patienten mit medullärem oder anaplastischem Tumoren profitieren nicht von dieser Therapie (Hu et al., 2008). Externe Bestrahlung kann verwendet werden, wenn der Tumor inoperabel ist bzw. nach einer Resektion wieder auftritt oder palliativ, um Schmerzen durch Knochenmetastasen zu lindern (Hu et al., 2008). Wie bei anderen Krebserkrankungen auch ist die Wahl der Therapie also in hohem Maße vom TNM-Staging abhängig.

### **1.12.2 USA**

Konkret empfiehlt die ATA z. B., Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinbefinden und Erkrankungsstadium mittels Lymphknotendissektion, aktiver Überwachung, Radioiodablationstherapie, externer Strahlentherapie und/oder nichtoperativer, bildgesteuerter, minimal-invasiver Ablation zu behandeln (Haugen et al., 2016).

Hierbei besonders beachtenswert ist die Befürwortung einer „active surveillance“-Strategie als Alternative zur sofortigen Operation für Patienten mit risikoarmen Tumoren (z. B. papilläre Mikrokarzinome ohne lokale Invasion oder klinisch erkennbare Metastasen und ohne überzeugende zytologische Beweise für eine aggressive Erkrankung), hohem chirurgischen Risiko aufgrund von Komorbidität oder relativ kurzer zu

erwartender Restlebensdauer (z. B. aufgrund einer schweren kardiopulmonalen Erkrankung, anderer bösartiger Erkrankungen oder eines sehr hohen Alters) oder bei Patienten mit synchronen medizinischen oder chirurgischen Komorbiditäten, die vor einer Schilddrüsenoperation behandelt werden müssen. (Haugen et al., 2016).

Auch bei den Empfehlungen zur Radioiodtherapie ist die ATA kritischer und empfiehlt selbige erst in einem höheren Stadium im Vergleich zur ETA. Während in Deutschland nach Thyreoidektomie eine RIT bereits im Stadium pT1b durchgeführt wird (DGN, 2019), empfiehlt die ATA eine RIT erst bei Patienten mit „high risk“-Erkrankung. Konkret soll die RIT bei Stadien ab pT4 durchgeführt werden (unabhängig vom Lymphknoten- oder Fernmetastasen-Status) oder bei Patienten mit mindestens M1-Stadium unabhängig von der Tumorgröße (Haugen et al., 2016). Aus Sicht der ATA besteht bei low-risk-Patienten keinerlei Benefit bei Anwendung einer RIT, während bei Patienten mit intermediate risk zwar möglicherweise ein positiver Effekt erwartet werden könne, hier aber die Evidenzlage der Studien zu gering sei (Haugen et al., 2016).

Zusammengefasst empfiehlt die ATA-Leitlinie folgendes Vorgehen: Bei Patienten mit dem TNM-Stadium pT1a ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen empfiehlt die ATA keine Durchführung einer Radioiodtherapie. Ein „eher Nein“ zur RIT gilt bei den Stadien pT1b, pT2, pT3, N0, M0. Eine relative Empfehlung zur Durchführung einer Radioiodtherapie („eher Ja“) gibt es für die Tumorstadien pT1-T3, pN1a-N1b, M0. Ab den Stadien pT4, M1 oder bei R1-Situation gibt die ATA schließlich eine klare Empfehlung für die Durchführung einer RIT.

### **1.13 Therapeutisches Management des metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

Die Prävalenz von Fernmetastasen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom beträgt etwa 10 %. Hierbei liegt häufig eine pulmonale und/oder ossäre Metastasierung vor (Benbassat et al., 2006).

#### **1.13.1 Deutschland und Europa**

Ist die in Metastasen gemessene I-131-Aufnahme ausreichend, sollten verschiedene Therapieansätze hinsichtlich Risikos und Nutzen abgewogen werden. Lokoregionäre zervikale Lymphknotenmetastasen sollten primär operativ entfernt werden. I-131 wird bei jodspeichernden Metastasen zur Behandlungskontrolle nach Operation oder als

alternative Therapie eingesetzt, wenn keine Operation möglich/geplant ist (z. B. Nachweis weiterer Fernmetastasen, die eine RIT erfordern; vorher durchgeführte Strahlentherapie oder vorherige Lymphknotendissektion), (DGAV, 2012).

Bei Vorliegen von mikronodulären Lungenmetastasen wird die RIT als Behandlung mit kurativer Absicht durchgeführt. Makronoduläre Lungenmetastasen sollten ebenfalls mit I-131 in primär kurativer Absicht behandelt werden, allerdings wird bei diesen eine komplette Remission nur selten erzielt (Lassmann et al. 2008).

Alternativ (oder in Kombination) sollte die chirurgische Resektabilität als weitere Option beurteilt werden. Bei isolierten Knochenmetastasen führt die chirurgische Resektion zu einer Verbesserung des Outcomes. Ansonsten kann bei unvollständiger oder Non-Resektabilität auch eine Kombination verschiedener Therapieansätze wie RIT, perkutane Radiatio oder lokale interventionelle Verfahren hilfreich sein. Ein ähnliches multimodales Konzept wird auch bei Hirnmetastasen angewandt. Aufgrund der Kompressionsgefahr wird bei zerebralen oder spinalen Metastasen ebenfalls die ergänzende Gabe von Glukokortikoiden empfohlen (Dietlein et al., 2016; DGN, 2015).

Zur Behandlung von Metastasen mittels RIT werden Standardaktivitäten von 4-11 GBq (ca. 100-300 mCi) I-131 verabreicht, abhängig von individuellen Patientencharakteristika wie Alter, Nierenfunktion, Knochenmarkszustand und Tumorlast (Schmidbauer et al., 2017). Dabei empfiehlt die DGN-Leitlinie, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Schilddrüsenkarzinom und palliativem therapeutischem Konzept die RIT mit I-131 unter vorheriger TSH-Stimulation mit rekombinantem humanem Thyrotropin (rhTSH) als individueller Heilversuch eingesetzt werden sollte. Dieses Vorgehen ist besonders indiziert bei Patienten mit Komorbiditäten, raschem Krankheitsprogress mit der Notwendigkeit eines schnellen Therapieeffekts, ungewöhnlich langsamem Anstieg des TSH-Spiegels (z. B. bei hypophysärer Erkrankung oder hohem Patientenalter) oder bei schwerwiegenden Symptomen unter einer vorangegangenen hypothyreoten Phase (DGN, 2015).

Generell stellt das fortgeschrittene Tumorstadium besondere Anforderungen an das therapeutische Management. Insbesondere, wenn aufgrund von Metastasierung nur noch eine palliative Therapie möglich ist, empfehlen DGN und ETA in erster Linie die Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität als Therapieziel zu fokussieren. Die anatomische Lage der lokal fortgeschrittenen Erkrankung im Hals kann eine

Beeinträchtigung der Atemwege, Dysphagie und Dysphonie verursachen und ist oftmals sichtbar, was den Patienten ständig an seine Erkrankung erinnert. Eine weit fortgeschrittene metastasierte Erkrankung verursacht je nach Lokalisation Symptome wie Schmerzen, pathologische Skelettfrakturen, Atemnot oder Organobstruktion, die ggf. chirurgisch oder konservativ zu behandeln sind. Manche Patienten haben viele Jahre lang mit ihrer Krankheit in einer indolenten Phase gelebt und die psychologischen Auswirkungen hinsichtlich der Akzeptanz der Veränderung der Art ihrer Krankheit hin zu einer aggressiven, symptomatischen Phase können schwer zu bewältigen sein, weswegen neben den primär onkologisch betreuenden Fachärzten auch Palliativmediziner und Psychotherapeuten hinzugezogen werden sollten (Temel et al., 2010; Fugazzola et al., 2019).

Bei der Statuserhebung des Patienten sollte eine vollständige Anamnese der aktuellen Symptome erhoben werden einschließlich deren Auswirkung auf die Lebensqualität sowie alle weiteren Bedenken oder Sorgen, die der Patient möglicherweise hat, berücksichtigt werden. Spezifische Symptome können mit lokal ablativen Therapien behandelt werden, die den gesamten natürlichen Verlauf der Erkrankung nicht verändern, aber eine deutliche Linderung der Symptome bewirken können. Dabei sollten insbesondere Fachrichtungen wie Chirurgie, Strahlentherapie und die interventionelle Radiologie einschließlich Radiofrequenzablation, Vertebroplastie und Embolisation in Betracht gezogen werden, entweder allein oder in Kombination mit systemischen Therapien. (Fugazzola et al., 2019; Hamilton et al., 2017; Dunne et al., 2018; Choy et al. 2002). Eine Intervention bei symptomatischen oder unmittelbar problematischen Metastasen sollte auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien immer in Erwägung gezogen werden, da die Prognose auch hier häufig noch in Jahren gemessen werden kann und daher die Symptomkontrolle entscheidend ist, um eine optimale Lebensqualität zu gewährleisten. Darüber hinaus kann durch die lokale Kontrolle einzelner problematischer Krankheitsherde unter Umständen die Einleitung systemischer Therapien mit dem damit verbundenen Toxizitätsrisiko verzögert werden. Allerdings sollte beispielsweise bei (disseminierten) ossären Metastasen neben zielgerichteten Therapien zur Modulation des Krankheitsprozesses auch ein systemischer Ansatz verfolgt werden. Die medikamentöse Behandlung mit Bisphosphonaten (insbesondere Zoledronat) wird aufgrund von Daten, die aus Erfahrungen mit anderen soliden Tumoren extrapoliert wurden, empfohlen (Hortobayi et al., 2014; Rosen et al., 2004). Der günstige Effekt bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom konnte auch bereits dokumentiert werden (Orita et al.,

2011). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Denosumab, ein humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der an RANKL bindet und Osteoklasten, Knochenzerstörung und Tumorwachstum hemmt, bei der Verhinderung von skelettbezogenen Komplikationen im Rahmen solider Tumore effektiver zu sein scheint als Zoledronat (Fugazzola et al., 2019; Henry et al., 2014; Stopeck et al., 2010).

Für die Therapie des Radioiod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms wurden Studien zur Wirksamkeit unterschiedlicher Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) durchgeführt. Zugelassen wurden bisher Sorafenib und Lenvatinib. Hierbei zeigte sich ein signifikant längeres mittleres progressionsfreies Überleben (Sorafenib 10,8 Monate vs. 5,8 Monate in der Placebogruppe; Lenvatinib 18,3 Monate vs. 3,6 Monate). In beiden Studien konnte ein deutlicher Thyreoglobulin-Abfall verzeichnet werden (Schott, 2015).

Zwar verlängern TKI das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom signifikant (Brose MS, Christopher M Nutting CM, et al, 2014), gehen jedoch mit einer hohen Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen einher (Preiß et al., 2014).

### **1.13.2 USA**

Die ATA folgt bei der Behandlung des metastasiertem Schilddrüsenkarzinoms keinem fixen Therapieschema. Der Gesamtansatz zur Behandlung metastasierter Schilddrüsenkarzinome basiert auf grundsätzlichen Beobachtungen und onkologischen Prinzipien. So sind Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Fernmetastasen erhöht, zudem hängt die individuelle Prognose von Faktoren wie der Histologie des Primärtumors, der Verteilung und Anzahl der Metastasen (z. B. Gehirn, Knochen, Lunge), der Tumorlast und dem Alter bei Diagnose ab. Desweiteren ist die Verbesserung der Überlebensrate abhängig von der Reaktionsfähigkeit auf gezielte Therapien wie Operation, thermische Ablation und/oder RIT. Sofern kein nachgewiesener Überlebensvorteil vorliegt, können bestimmte Interventionen einen Nutzen bringen. Dabei muss bei fokussierter Behandlung eines metastasierten Bereichs die Gesamtsituation des Patienten in Betracht gezogen werden. Zudem muss eine kontinuierliche Neubewertung des potenziellen Nutzens und Risikos einer Intervention erfolgen. Angesichts des insgesamt schlechten zu erwartenden Outcomes von Patienten mit radiologisch erkennbaren oder symptomatischen Metastasen, die nicht auf RIT ansprechen, sollte die Komplexität multidisziplinärer Behandlungsüberlegungen und die Verfügbarkeit prospektiver klinischer Studien den Kliniker dazu ermutigen, solche Patienten an tertiäre Zentren

mit besonderem Fachwissen zu überweisen. Die Mutationsanalyse von metastasierten Tumoren (zur Erkennung von Anomalien in Genen wie BRAF, TERT, RAS oder PAX8/PPAR $\gamma$ ) hat sich noch nicht endgültig als wertvoll für die Einschätzung der Patientenprognose erwiesen, obwohl für einige klinische Studien das Vorhandensein bestimmter Mutationen wie BRAFV600E oder PAX8/PPAR $\gamma$  erforderlich ist. Allerdings reichen die Beweise derzeit nicht aus, um die prognostische Rolle spezifischer Gentests für die Prognose zu belegen, und es fehlen auch die Beweise für die Auswahl einer spezifischen Therapie, die nachweislich die Patientenergebnisse verbessert. Daher wird eine routinemäßige Mutationsanalyse außerhalb von Forschungsumgebungen derzeit nicht empfohlen (ATA, 2019).

Die Behandlung von radiojodrefraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit Radiojod bringt kaum oder gar keinen Nutzen. Obwohl radiojodrefraktäre Tumore häufig BRAF-V600E-Mutationen aufweisen und radiojodaffine Tumore mit RAS-Mutationen überrepräsentiert sind, hat sich die Radiojodtherapie bei Patienten mit RAS-Mutationen nicht als wirksamer erwiesen (954). In einem vorläufigen Versuch steigerte jedoch ein neuer MEK-Inhibitor die Expression des Natriumiodid-Symporters, was zu einer erhöhten Radiojodaufnahme führte und eine Radiojodbehandlung bei einer Untergruppe zuvor refraktärer Patienten ermöglichte. Patienten mit I-131-refraktärem metastasiertem Schilddrüsenkarzinom zeigen oft einen indolenten klinischen Verlauf, über viele Jahre ohne erkennbare Symptome oder Beeinträchtigungen durch ihre Krankheitslast. In Ermangelung verträglicher Therapien mit signifikanter Wahrscheinlichkeit, eine dauerhafte Komplettremission herbeizuführen oder das Gesamtüberleben zu verbessern, sollte die Behandlung auf Maßnahmen beschränkt werden, die eine weitere Morbidität verhindern oder Symptome lindern. Sobald eine I-131-refraktäre metastasierte Erkrankung identifiziert wurde, sollte der Fokus auf die Bestimmung des Ausmaßes der metastasierten Erkrankung durch bildgebende Staging-Untersuchungen wie CT, F18-FDG-PET/CT oder MRT, die Beurteilung des Ausmaßes aktueller oder potenzieller Krankheitssymptome, das Verständnis der Komorbiditäten, die die Wahl der Therapien für die metastasierte Erkrankung beeinflussen könnten, und die Bestimmung der Progressionsrate der radiologisch erkennbaren Läsionen gerichtet werden. Die serielle Beurteilung der Größe und Entwicklung metastatischer Läsionen kann durch die Anwendung von Kriterien ähnlich den RECIST-Kriterien verbessert werden, wie sie üblicherweise zur Beurteilung des Tumoransprechens in klinischen Studien verwendet werden (Haugen et al., 2016; Eisenhauer et al. 2009).

Zur Behandlung von zerebralen, pulmonalen, hepatischen und ossären Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen können verschiedene lokale Behandlungsmodalitäten außer der Operation eingesetzt werden. Diese lokalen Behandlungsmodalitäten sollten vor der Einleitung einer systemischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn die einzelnen Läsionen symptomatisch sind oder ein hohes Risiko für lokale Komplikationen besteht. Sie können auch im Falle einer Progression einer einzelnen Läsion bei Patienten mit ansonsten kontrollierter Erkrankung während der systemischen Behandlung hilfreich sein. Bei diesen Patienten können Vorteile hinsichtlich der Verhinderung lokaler Komplikationen, der Verbesserung von Symptomen wie Schmerzen, der Verzögerung des Beginns systemischer Behandlungen und sogar der Verbesserung des Überlebens erzielt werden. Diese Techniken können eine weniger aggressive Alternative zur Operation darstellen und zum Beispiel in Fällen von pulmonalen Metastasen, bei denen aufgrund einer unzureichenden respiratorischen Reserve, eines schlechten klinischen Status oder eines Lokalrezidivs nach mehrfachen vorherigen Operationen indiziert sein (Haugen et al., 2016).

Die interventionelle Radiologie mit der Möglichkeit der thermischen Ablation und Zementinjektion, die stereotaktische Bestrahlung und die intensitätsmodulierte Radiotherapie stellen die am häufigsten eingesetzten Techniken dar. Das Hauptprinzip dieser Techniken besteht darin, Läsionen selektiv und minimalinvasiv bei guter Verträglichkeit mit relativ wenigen Nebenwirkungen zu behandeln. Die Indikation und die Durchführbarkeit der einzelnen Techniken hängen von der Lage und der Größe der zu behandelnden Läsion ab. Erfahrungen mit Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen sind spärlich, und die meisten verfügbaren Daten wurden bei Patienten mit Metastasen von Nicht-Schilddrüsenkarzinomen gewonnen (Haugen et al., 2016).

Hirnmetastasen treten typischerweise bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung auf und sind mit einer schlechten Prognose verbunden (Chiu et al., 1997). Die chirurgische Resektion und die stereotaktische externe Strahlentherapie sind die Hauptpfeiler der Therapie dieser Läsionen (Chiu et al., 1997, McWilliams et al., 2003; Henriques de Figueiredo et al., 2014). Es gibt nur wenige Daten, die eine Wirksamkeit der RIT in diesem Zusammenhang zeigen. Die stereotaktische Strahlentherapie wird dabei der Ganzhirnbestrahlung vorgezogen, da die Lebenserwartung bei Patienten mit zerebralen Metastasen hierdurch verlängert werden kann und im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung mit weniger Kurz- und Langzeittoxizität (Müdigkeit, Kopfschmerzen,

kognitiver Abbau und Verhaltensänderungen) einhergeht und zudem auch bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen eingesetzt werden kann (Haugen et al., 2016).

#### **1.14 Zielstellung der wissenschaftlichen Arbeit**

Schilddrüsenkarzinome stellen die häufigste maligne Tumorentität des endokrinen Systems dar und gewinnen aufgrund der kontinuierlich steigenden Inzidenz weiter an gesellschaftlicher Relevanz. Insbesondere unter Berücksichtigung des auch häufig betroffenen jungen Patientenkollektivs ist ein individuelles, leitlinienorientiertes Therapie-regime mit dem Ziel eines möglichst langen rezidivfreien Überlebens unerlässlich. Hierfür entwickelten mehrere nationale und internationale Fachgesellschaften eigene Leitlinien bezüglich Risikostratifizierung und konsekutiver Therapieentscheidung, welche sich teils deutlich voneinander unterscheiden. Insbesondere der Stellenwert der Radioiodtherapie ist dabei ein vieldiskutiertes Thema. Während die deutschen bzw. europäischen Leitlinien DGN und ETA eine RIT auch bei eher geringer Risikokonstellation empfehlen, wird die Indikation zur RIT auf Grundlage der amerikanischen Leitlinie erst bei höheren Tumorstadien gestellt.

Neben der detaillierten Herausarbeitung der Unterschiede zwischen den einzelnen Leitlinien soll in dieser Studie untersucht werden, inwiefern sich das therapeutische Vorgehen bei einem nach deutscher Leitlinie therapierten Patientenkollektiv bei Anwenden der amerikanischen Leitlinie geändert hätte. Da die nach DGN-Leitlinie regelmäßig angewandte Radioiodtherapie neben dem therapeutischen Ansatz auch einem diagnostischen Zweck dient, wird untersucht, ob eine primäre Risikoklassifizierung nach ATA-Leitlinie (mit hier seltener indizierter RIT) für das Tumorstadium relevante Befunde übersehen hätte, sodass fälschlicherweise eine zu niedrige Risikoklasse angesetzt und Patienten im Vergleich zur DGN/ETA-Leitlinie signifikant häufiger untertherapiert worden wären.

Ziel ist es, die Bedeutung der RIT in der Diagnostik und Therapie primärer Schilddrüsenmalignome und die Sinnhaftigkeit einer Verankerung dieser in den Leitlinien zu unterstreichen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv und erhobene Parameter**

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Daten von 294 Patienten, die die Erstdiagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zwischen 2011 und 2016 und meistens an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock ihre Karzinomnachsorge erhalten haben. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine totale Thyreoidektomie und eine Radioiodtherapie (RIT) erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bei niedrigem Tumorstadium (pT1a) keine RIT erhielten, was auf insgesamt 15 Patienten zutraf. Ausgeschlossen wurden zudem 3 weitere Patienten, bei denen die durchführende Institution der Karzinomnachsorge unklar war und die RIT-Daten fehlten. Nach Ausschluss beider o. g. Gruppen verblieben 276 Patienten, die leitliniengerecht behandelt und in die Studie eingeschlossen werden konnten. Hervorzuheben ist, dass 45 dieser Patienten mit dem TNM-Stadium pT1a, N0, M0 nach individueller Risikobetrachtung fakultativ eine RIT erhalten haben.

Neben allgemeinen Informationen wie Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose wurden tumorspezifische Parameter wie Tumortyp und -lokalisierung erhoben; des Weiteren Art und Variante der Primär- und ggf. Sekundäroperation einschließlich Anzahl der entfernten und Zahl und Größe der hiervon metastatisch befallenen Lymphknoten, das Ausbreitungsmuster sowie die aktualisierte TNM-Formel. Nach der 1. RIT und der Radioioddiagnostik (RID) wurden, sofern vorhanden, Zusatzbefunde (s. 2.5) wie Tumormarker (hTG), Wiederfindung (recovery), TSH-Wert, TNM-Formel und Therapieaktivität in MBq erfasst und ausgewertet. Insgesamt wurden die Parameter (u.a. Tg, recovery, Tg-Ak und Zusatzbefunde) in vier Zeitpunkten erfasst. Diese sind nach 1. OP, vor RIT, nach 1. RIT und nach RID. Zudem wurde jeder Patient vor RIT, nach RIT und nach RID einer Risikogruppe zugeordnet, da diese von der TNM-Situation abhängt und sich somit nach erfolgter RIT oder RID ändern kann.

### **2.2 Operative Erstversorgung**

Die Primäroperation erfolgte in chirurgischen Abteilungen verschiedener Kliniken. Das Ausmaß der Primäroperation war dabei abhängig vom Anlass der Operation (z. B. Strumaoperation vs. histologische Sicherung eines Knotens vs. konkreter Malignitätsverdacht) sowie von den lokalen klinischen Standards der einzelnen Einrichtungen. So-

fern in den Kliniken verfügbar, wurde ggf. ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt und das operative Verfahren in derselben Sitzung angepasst. Im Rahmen unserer Auswertung wurde als erste operative Maßnahme die erste vollständige Operations-sitzung gewertet, d. h., wenn zunächst eine Hemithyreoidektomie erfolgte, aber aufgrund des intraoperativen Schnellschnitts eine Komplettierung zur vollständigen Thy-reoidektomie in der selben Sitzung durchgeführt wurde, wurde dies als Thyreoidecto-mie gewertet, wohingegen bei einer zeitlich getrennten, mindestens einen Tag später erfolgten Komplettierung eine Hemithyreoidektomie als erste OP-Maßnahme gewertet wurde.

### **2.3 Radioiodtherapie**

An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock wird bei Patien-ten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom routinemäßig ein postoperativer Radio-iodscan mit 37 MBq Iod-131 durchgeführt. Einige Institutionen verzichten auf diesen Schritt. Bei einem zervikalen Uptake von  $> 10\%$  nach 24 Stunden wird eine Re-Ope-ration empfohlen. Sollte der Radioiodscan einen Uptake zwischen 5 und 10 % zeigen, wird eine zweizeitige RIT geplant. Bei Uptake  $< 5\%$  wird unmittelbar eine einmalige RIT mit 3700 MBq Iod-131 durchgeführt. Wichtig ist zu beachten, dass sich die Größe des verbliebenen Schilddrüsenrest umgekehrt proportional zu den Aussichten auf eine erfolgreiche Ablation verhält. Zudem steigt hierdurch auch das Risiko von lokalen Ne-benwirkungen wie Strahlenthyreoiditis, Schmerzen, oder Schwellung.

Nach ca. 48 – 72 Stunden werden an der Universitätsmedizin Rostock Ganzkörperauf-nahmen angefertigt. Standardmäßig wird zudem eine SPECT/CT-Bildgebung der Halsregion und des Thoraxbereichs durchgeführt. Abhängig von Tumorstadium bzw. Metastasierungsgrad oder Resektionsausmaß wird in manchen Fällen neben der Ra-dioiodtherapie zudem eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt.

In den meisten Fällen verbleibt postoperativ wenig residuelles Schilddrüsengewebe, welches in den Ganzkörperaufnahmen als intensiver Iod-131-Uptake in Projektion auf die Schilddrüsenloge erkennbar ist. Ein physiologischer Uptake findet sich im Bereich der Nasennebenhöhlen, der Speicheldrüsen, im Magen-Darm-Trakt, in den Nieren und im Bereich der Harnblase.

## **2.4 Weitere Diagnostik und Nachsorge**

An der Rostocker Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wird ca. 6 Monate nach erfolgter Radioiodtherapie die Radioiod-Diagnostik mit 370 MBq Iod-131 empfohlen.

Einen unauffälligen Verlauf (Tg nicht nachweis-/ stimulierbar, TAK normwertig, unauffällige Bildgebung) vorausgesetzt, empfiehlt die Rostocker Klinik für Nuklearmedizin halbjährliche ambulante Nachsorgeuntersuchungen in den ersten 5 Jahren, danach werden die Nachkontrollen bei unauffälligem Verlauf in jährlichen Abständen durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Empfehlungen der DGN.

Im Rahmen der Nachsorge erfolgt bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Sonographie der ventralen Halsregion. Zudem werden Thyreoglobulin, Thyreoglobulin-Antikörper (TG-AK), Calcium und die Schilddrüsenhormonparameter (TSH, fT3, fT4) bestimmt.

Bei Unregelmäßigkeiten im Rahmen der Nachsorge im Sinne von z. B. Tg-Anstieg, Nachweis von (ggf. neu aufgetretenen) Lymphknotenmetastasen oder bei auffälliger Bildgebung verfolgt die Rostocker Klinik für Nuklearmedizin ein individuelles Therapie-regime, dieses hängt von Art und Ausmaß der Befunde sowie von dem klinischen Befinden des Patienten ab.

## **2.5 Zusatzbefunde**

Um den diagnostischen Zugewinn der RIT zu quantifizieren, wurden im Rahmen dieser Arbeit Iodanreicherungen zervikal, z. B. außerhalb der Schilddrüsenloge, ossär, pulmonal oder jede anderweitige Abweichung vom physiologischen Uptake als Zusatzbefund gewertet. Zu den Zusatzbefunden zählen außerdem im Rahmen der Radioiodtherapie bzw. der Nachsorge festgestellte und klinisch relevante Befunde, welche ohne die Radioiodtherapie nicht entdeckt worden wären. Diese sind beispielsweise Zweitmalignome, Metastasen sowie relevante anatomische Fehl- oder Missbildungen.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels IBM SPSS Statistics (Version 26) durchgeführt. Es erfolgte zunächst die Analyse der demographischen Daten hinsichtlich des Patientengeschlechts sowie des -alters bei Erstdiagnose. Bei intervallskalierten Parametern wie dem Patientenalter erfolgte grundsätzlich eine Berechnung des Mittelwerts  $\pm$  Standardabweichung. Dies setzt voraus, dass zuvor eine

Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov- bzw. Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen wurde, anderenfalls erfolgt die Darstellung in Median und Range mit entsprechenden Minimal- und Maximalwerten.

Die umfangreich erhobenen spezifischen Tumorparameter (Entität, Lokalisation, lokaler Fortschritt und LK-Metastasierung) sowie Art und Ort der durchgeführten OP-Maßnahmen wurden mittels Häufigkeitsmessung auf ihre Verteilung überprüft.

Wie bereits beschrieben wurde zu je vier Zeitpunkten das aktuelle TNM-Stadium eines jeden Patienten codiert. In einer Häufigkeitsanalyse wurde untersucht, inwieweit sich die Patientenzahl in Hinblick auf die jeweiligen Subskalen der einzelnen Parameter (T, N, M) über die Zeit geändert hat. Dabei wurde festgelegt, dass eine pNx/Mx-Situation bei der leitlinienabhängigen Risikoeinteilung zur sinngerechten statistischen Auswertung wie cN0/M0 behandelt wird. Unter Auslassung des ersten Zeitpunktes („postoperativ“ nach 1. OP) wurden im Anschluss in gleicher Weise die Risikoeinteilungen sowie Indikationen zur RIT nach Leitlinien DGN/ETA bzw. ATA auf Änderungen der Patienteneinstufung im Verlauf des Therapieprozesses überprüft.

Die Messung signifikanter Unterschiede in der Klassifikation zur RIT-Indikation zwischen den Leitlinien DGN und ATA wurde mittel Chi-Quadrat-Test vorgenommen.

### 3. Ergebnisse

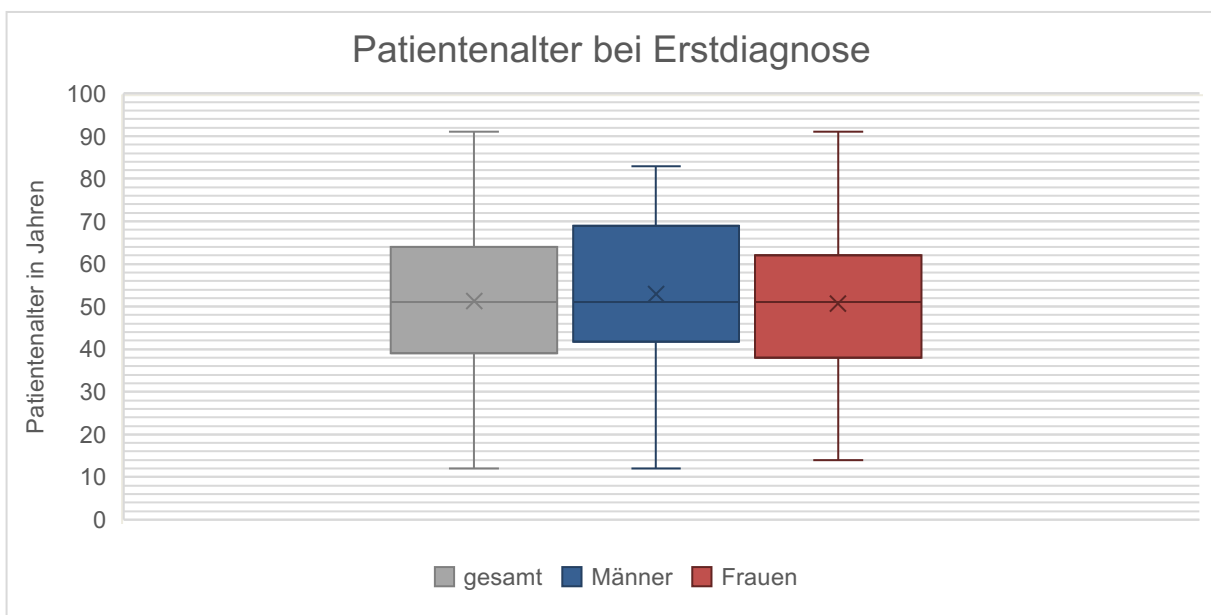
#### 3.1 Auswertung der demographischen Daten

Die demographischen Daten des gesamten Patientenkollektivs sind in Tabelle 6 dargestellt. Im untersuchten Patientenkollektiv beträgt das Erkrankungsverhältnis Frauen zu Männern 2,5:1, dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ). Eine Normalverteilung in Bezug auf das Patientenalter kann nicht angenommen werden (Shapiro-Wilk  $p = 0,021$ ). Es besteht kein signifikanter Geschlechtsunterschied in Bezug auf das Patientenalter bei Erstdiagnose ( $p = 0,307$ ).

**Tab. 6:** Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median, Interquartilabstand und Range.

	n	Alter in Jahren
<b>gesamt</b>	276 (100 %)	51 ± 25 (12 - 91)
<b>Männer</b>	78 (28,3 %)	51 ± 27 (12 - 83)
<b>Frauen</b>	198 (71,7 %)	51 ± 24 (14 - 91)
<b>p</b>	< 0,001	0,307

Die detaillierte, geschlechtsspezifische Auswertung der Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose findet sich in Abbildung 7.

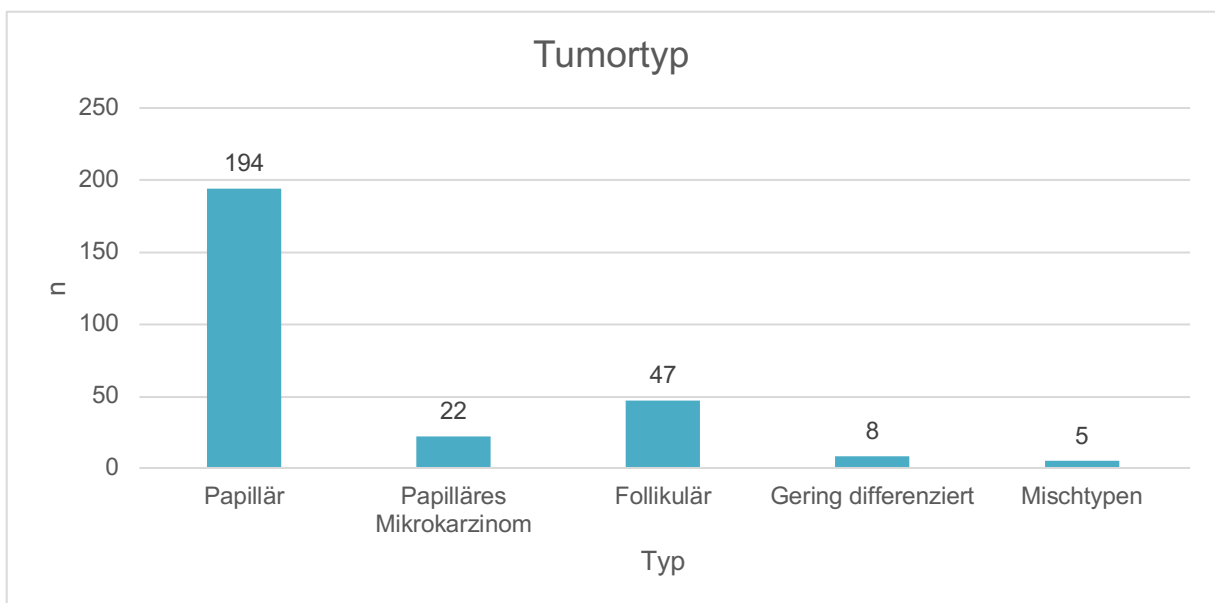


**Abb. 7.** Geschlechtsspezifische Verteilung des Patientenalters bei Erstdiagnose.

## 3.2 Auswertung der tumorspezifischen Parameter

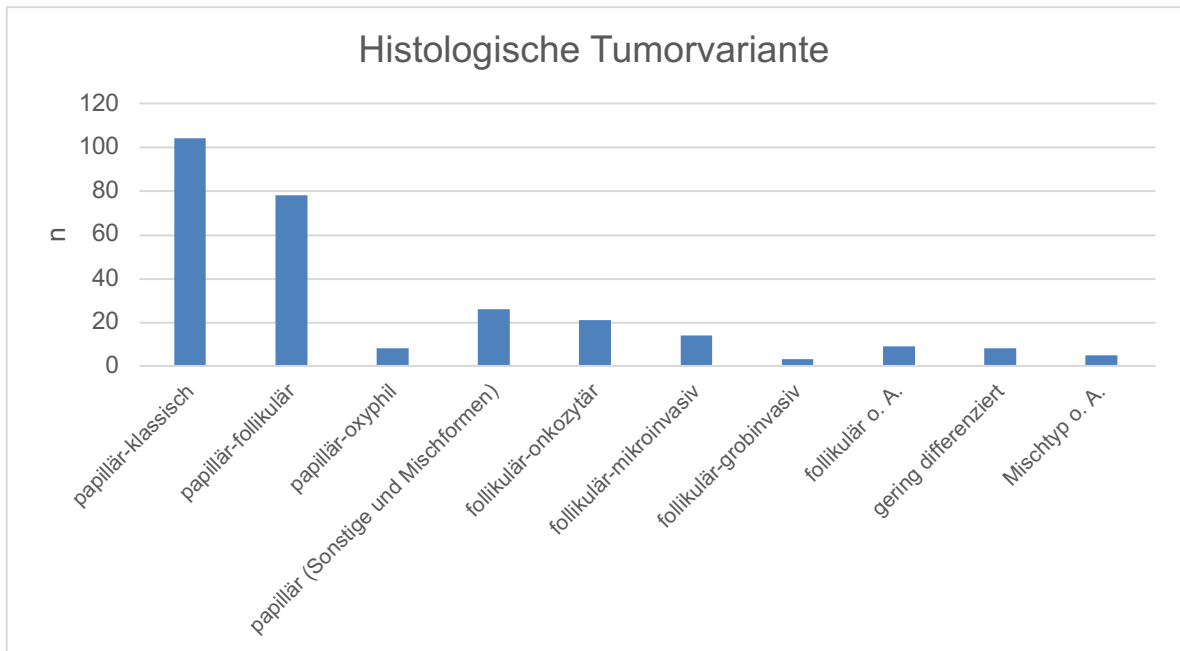
### a) Tumorklassifikation

Die Häufigkeit der Hauptformen des Schilddrüsenkarzinoms im untersuchten Patientenkollektiv ist in Abbildung 8 dargestellt. Hierbei werden die papillären Mikrokarzinome als separate Entität aufgeführt. Bei den fünf Mischtypen handelte es sich in zwei Fällen um den Mischtyp gering differenziert/papilläres Mikrokarzinom sowie in jeweils einem Fall um papillär/follikulär, follikulär/papillär und follikulär-medullär.



**Abb. 8.** Patientenzahl in Bezug auf den diagnostizierten Typ des Schilddrüsenkarzinoms.

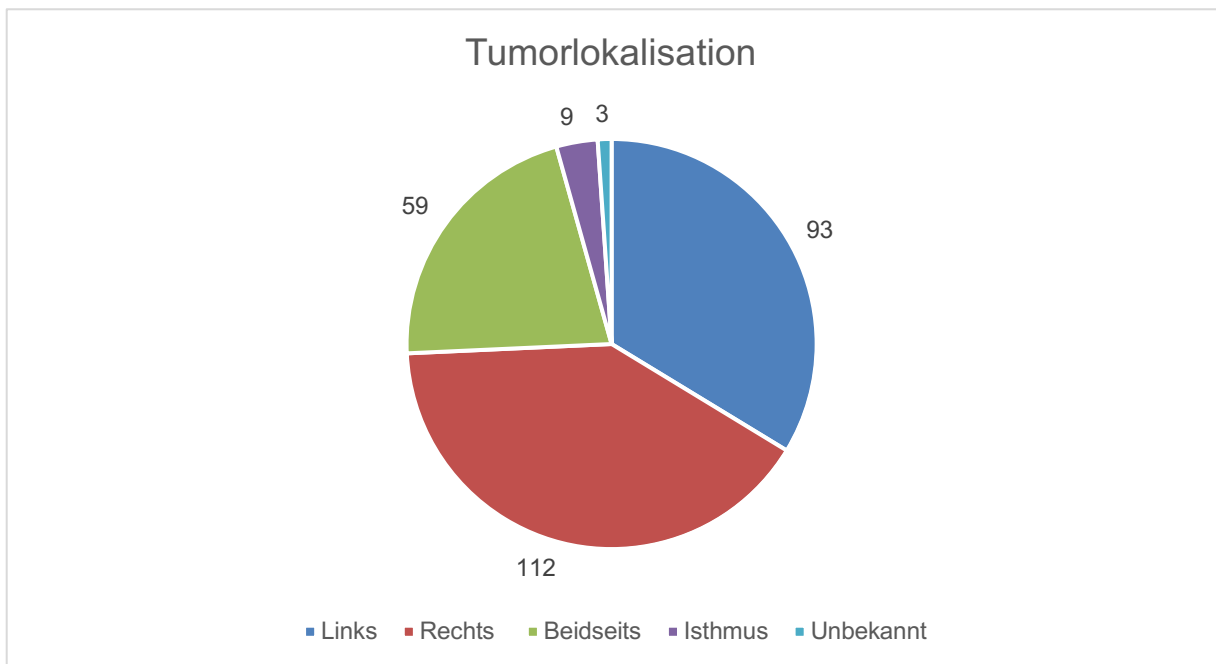
Eine separate Aufschlüsselung in die histologischen Subklassifikationen der Haupttumortypen findet sich in Abbildung 9, wobei jeder Tumor einer spezifischen Säule zugeordnet wurde. Überschneidungen zweier Formen wurden aufgrund der jeweils niedrigen Fallzahlen der Übersicht halber in der Gruppe der Mischformen zusammengefasst.



**Abb. 9.** Patientenanzahl in Bezug auf die histologische Subklassifikation der diagnostizierten Haupttumorformen.

### b) Primärtumorlokalisation

In Abbildung 10 findet sich die Aufschlüsselung der Patientenzahlen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors in den jeweiligen Schilddrüsenlappen. Bei drei Patienten, die in einem anderen Bundesland bzw. einem anderen Land operiert wurden, war die Lage des Primärtumors aus den Vorunterlagen nicht ersichtlich, sodass diese als unbekannt klassifiziert wurde.



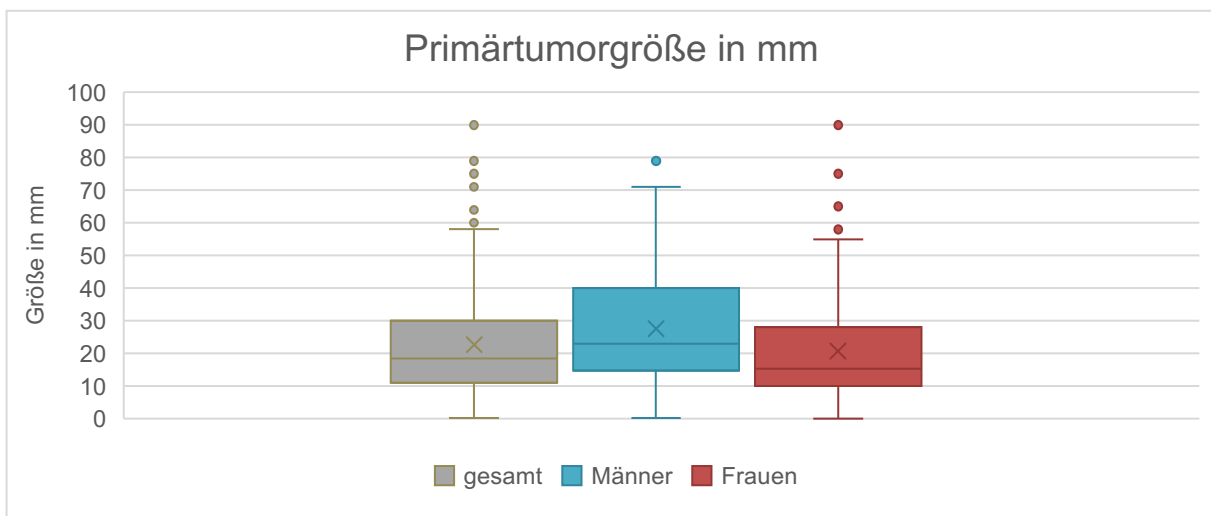
**Abb. 10.** Verteilung der Lokalisation des Primärtumors in den Schilddrüsenlappen.

### c) Tumorgröße

Die geschlechtsspezifische Auswertung der Primärtumorgröße ist in Tabelle 7 bzw. Abbildung 11 dargestellt. Eine Normalverteilung der Werte lag nicht vor (Kolmogorov-Smirnov  $p \leq 0,001$ , Shapiro-Wilk  $p \leq 0,001$ ). Die Größe des größten Tumorherdes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist bei Frauen signifikant kleiner als bei Männern ( $p = 0,002$ ).

**Tab. 7.** Geschlechtsspezifische Auswertung der Primärtumorgröße. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median, Interquartilabstand und Range.

	Tumorgröße in mm	p
<b>gesamt</b>	18 ± 19 (0,1 - 90)	0,002
<b>Männer</b>	23 ± 25 (0,1 - 79)	
<b>Frauen</b>	15,2 ± 18 (1 - 90)	

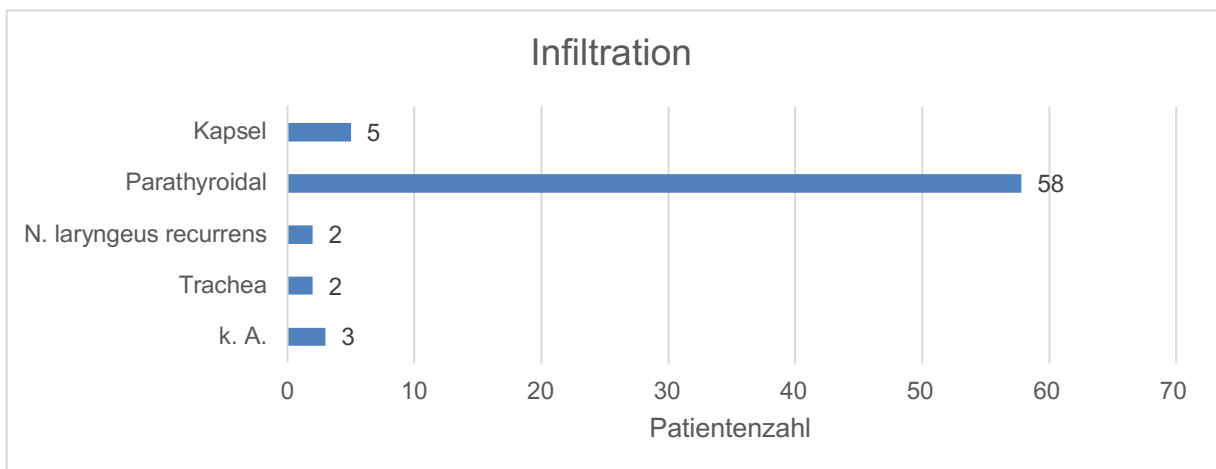


**Abb. 11.** Geschlechtsspezifische Verteilung der Primärtumorgröße (größter Tumorherd) in mm.

### d) Lokaler Tumorfortschritt

In der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorpräparats konnte in 25% der Fälle ein die Schilddrüsenkapsel mikro- und/oder makroskopisch überschreitendes Tumorstadium festgestellt werden. Dieses war unabhängig von der Tumorgröße (Kruskal-Wallis  $p = 0,586$ ).

Eine dedizierte Auswertung bezüglich der Infiltration von Kapsel und Nachbargewebe zeigt Abbildung 12.

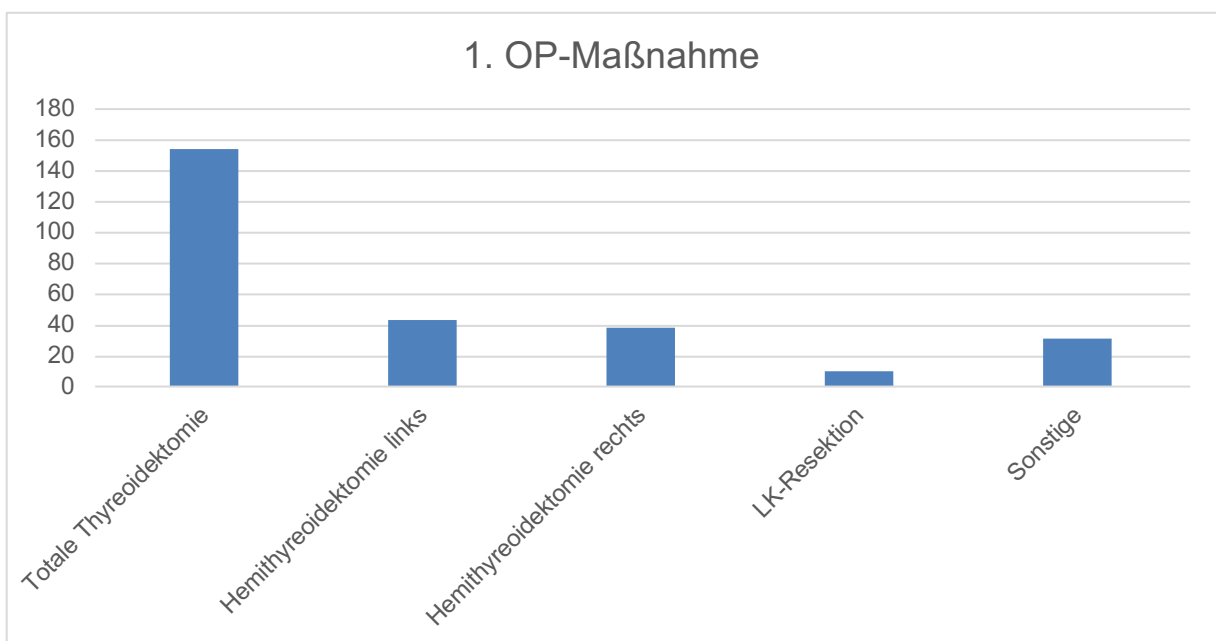


**Abb. 12.** Häufigkeit der Tumordinfiltration in Nachbargewebe. Fehlende Werte zu n=276 sind Fälle ohne nachweisbare Infiltration.

### 3.3. Auswertung des operativen Vorgehens

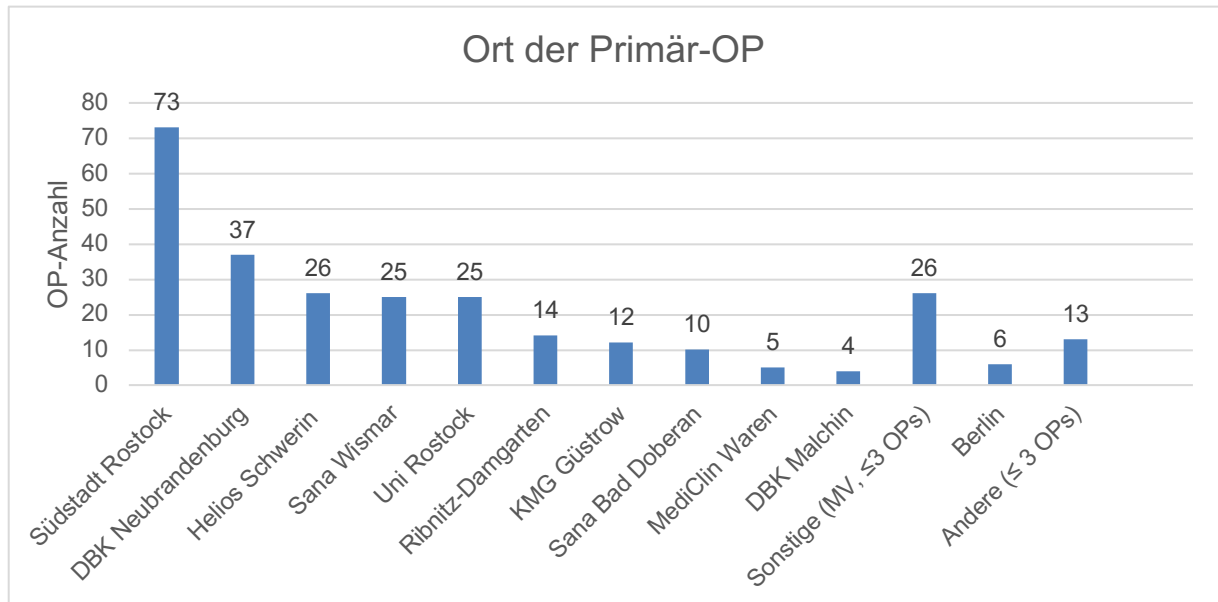
#### a) Primär-OP

Die Verteilung primär durchgeführter operativer Maßnahmen zur Tumorresektion sind in Abbildung 13 veranschaulicht. Die Säule „Sonstige“ subsummiert dabei Kombinationen aus mehreren Operationsmethoden (etwa einseitige Hemithyreoidektomie mit kontralateraler Teilresektion).



**Abb. 13.** Anzahl durchgeführter Schilddrüsenoperationen unter Berücksichtigung des operativen Vorgehens.

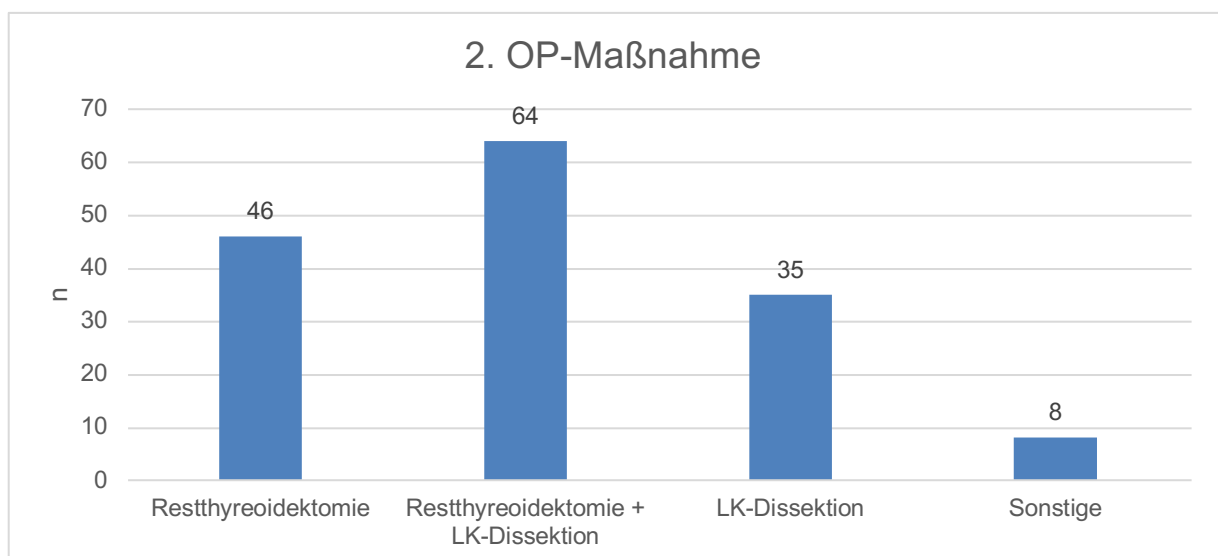
Die Primäroperationen wurden in verschiedenen Krankenhäusern durchgeführt. Eine Aufschlüsselung unter Berücksichtigung der am häufigsten beteiligten Kliniken findet sich in Abbildung 14.



**Abb. 14.** Anzahl der pro Krankenhaus durchgeführten primären Operationen bei Schilddrüsenkarzinom.

## b) Sekundär-OP

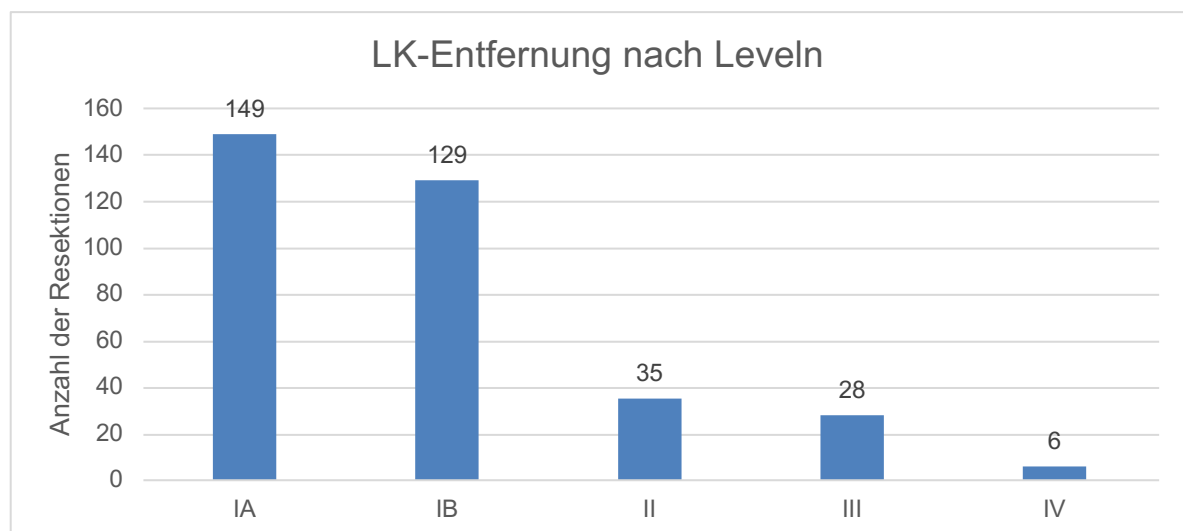
In mehreren Fällen war aufgrund eines unvollständigen Resektionsergebnisses nach Primär-OP eine Nachresektion erforderlich. Die durchgeführten Sekundär-OPs sind in Abbildung 15 verzeichnet.



**Abb. 15.** Anzahl der durchgeführten Sekundäroperationen zur Nachresektion und gegebenenfalls ergänzende Lymphknotenresektion.

### c) Lymphadenektomie

Häufig wurde neben einer Schilddrüsenresektion auch eine zervikale Lymphadenektomie durchgeführt. Dabei wurden unter Berücksichtigung der lokalen Tumorausdehnung und -infiltration gezielt Lymphknoten in den definierten Levels entfernt (als selektive oder systematische zentrale und/oder laterale Lymphknotendisektion) oder gegebenenfalls in zwei Fällen eine radikale Neck Dissection durchgeführt. Eine Übersicht über die Häufigkeit von Lymphknotenresektionen in den einzelnen Levels gibt Abbildung 16.



**Abb. 16.** Anzahl der durchgeführten Lymphknotendisektionen aufgeschlüsselt nach den einzelnen zervikalen Lymphknoten-Levels (nach Dralle). Bei Lymphknotenresektion in mehreren Levels während einer OP sind diese entsprechend mehrfach berücksichtigt.

Der Median in Bezug auf hierbei entfernte einzelne Lymphknoten liegt bei 5 mit einer Range von 1 – 71. Es liegt keine Normalverteilung vor (Kolmogorov-Smirnov  $p \leq 0,001$ , Shapiro-Wilk  $p \leq 0,001$ ). In 92 Fällen erfolgte keine Lymphadenektomie.

### d) Lymphknoten-Metastasen

Eine klinisch bzw. pathologisch evidente Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten war in 70 von 276 Fällen gegeben (25,4 %). Der Median lag bei 3 Lymphknotenmetastasen mit einer Range von 1 – 30 Lymphknotenmetastasen. Es liegt keine Normalverteilung vor (Kolmogorov-Smirnov  $p \leq 0,001$ , Shapiro-Wilk  $p \leq 0,001$ ). In den übrigen 206 Fällen war keine Lymphknoten-Metastasierung nachweisbar, wobei wie oben beschrieben in 92 Fällen keine Lymphknotenresektion erfolgte.

### 3.4 Auswertung der applizierten Iod-131-Aktivität im Rahmen der RIT

Anhand der durch den Radioiodtest erhobenen Daten erfolgte die Berechnung der zur Therapie zu applizierenden Kapselaktivität. Diese Werte sind nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test  $p < 0,001$ , Shapiro-Wilk-Test  $p < 0,001$ ).

Im Median betrug die Kapselaktivität 3726 MBq mit einem Minimum von 1788 MBq und einem Maximum von 11100 MBq. Bei 3 Patienten wurde die Standardaktivität von 3700 MBq (+/- 10%) wegen bereits bekannter Metastasen überschritten. Eine detaillierte Aufschlüsselung der applizierten Aktivität findet sich in Tabelle 8.

**Tab. 8.** Häufigkeit applizierter Kapselaktivitäten in Megabequerel (MBq).

Applizierte Kapselaktivität	Patientenzahl (n)
1700 – 2000 MBq	20
2000 – 2799 MBq	0
2800 – 3000 MBq	3
3001 – 3499 MBq	0
3500 – 3599 MBq	8
3600 – 3699 MBq	50
3700 – 3799 MBq	130
3800 – 3899 MBq	48
3900 – 3999 MBq	11
4000 – 8000 MBq	3
8001 – 9999 MBq	0
≥10000 MBq	3

### 3.5 Auswertung der TNM-Stadien

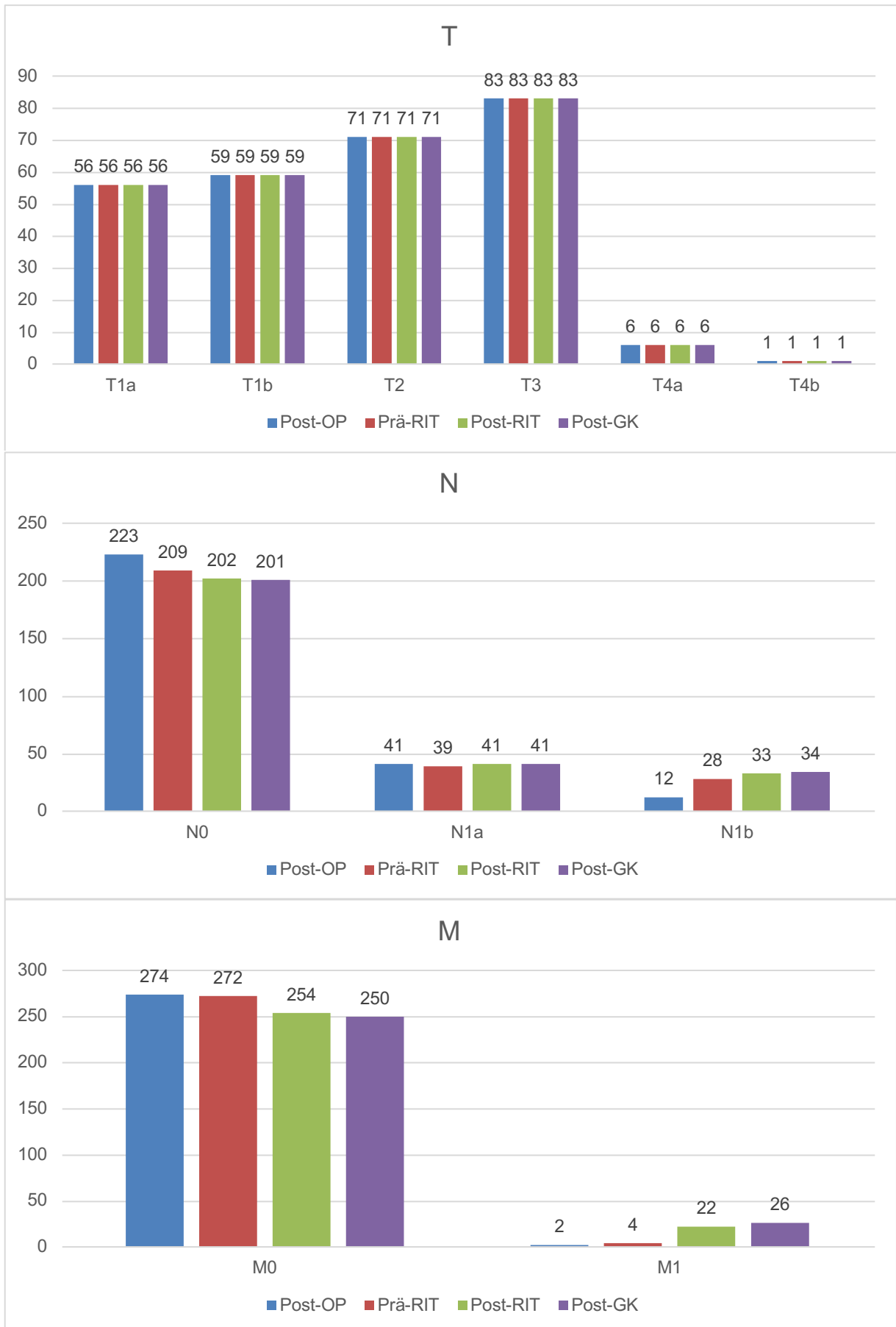
Zu vier definierten Zeitpunkten wurde das TNM-Stadium jedes Patienten erhoben. Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Patienten im Stadium der einzelnen Parameter T, N und M zu den jeweiligen Zeitpunkten. Bei zum ersten Zeitpunkt (unmittelbar postoperativ) pathologisch nicht gesichertem bzw. nicht codiertem Metastasenstatus (Nx, Mx)

wurden entsprechende Patienten als nicht metastasiert (N0, M0) eingruppiert. Dies betraf lediglich den ersten Erhebungszeitpunkt, zu den für die statistische Auswertung besonders relevanten Zeitpunkten 2 und 3 (prä- bzw. post-RIT) waren alle Angaben gegeben.

Tabelle 9 zeigt die statistische Auswertung der Tumorformel des Patientenkollektivs (einschließlich Lymphgefäß- (L), Venen- (V) sowie Perineuralinvasion (Pn)) zum ersten Datenerhebungszeitpunkt unmittelbar postoperativ.

**Tab. 9.** TNM-Tumorformel zum ersten Erhebungszeitpunkt unmittelbar postoperativ.

<b>TNM-Kategorie</b>	<b>Stadium</b>	<b>Patientenzahl (n, %)</b>
<b>T</b>	T1a	56 (20,3)
	T1b	59 (21,4)
	T2	71 (25,7)
	T3	83 (30,1)
	T4a	6 (2,2)
	T4b	1 (0,4)
<b>N</b>	N0	223 (80,8)
	N1a	41 (14,9)
	N1b	12 (4,3)
<b>M</b>	M0	274 (99,3)
	M1	2 (0,7)
<b>L</b>	L0	226 (81,9)
	L1	50 (18,1)
<b>V</b>	V0	237 (85,9)
	V1	39 (14,1)
<b>Pn</b>	Pn0	273 (98,9)
	Pn1	3 (1,1)



**Abb. 17.** Longitudinale Entwicklung der Patientenzahl in den einzelnen TNM-Stadien im zeitlichen Verlauf.

### 3.6 Auswertung erhobener Zusatzbefunde im Rahmen der RIT

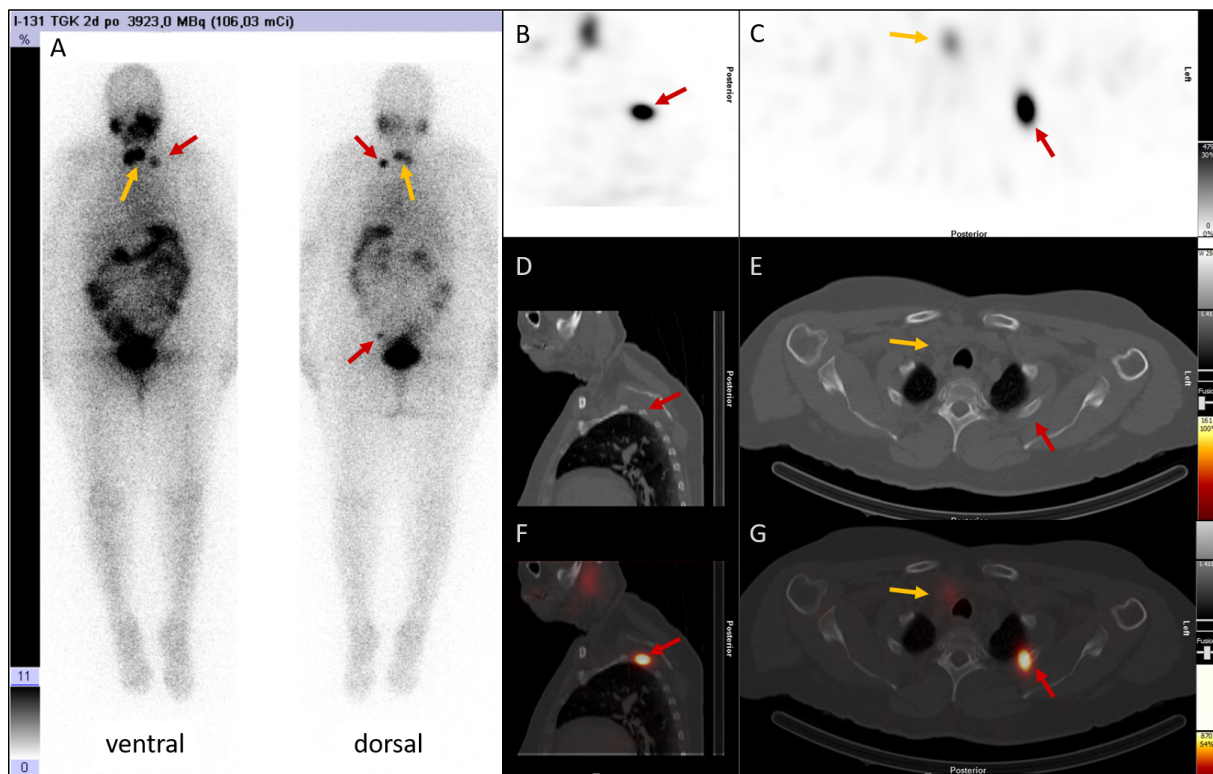
#### 3.6.1 Krankheitsspezifische diagnostische Zusatzbefunde

Im Rahmen der RIT konnten bei insgesamt 27 Patienten (9,8 %) diagnostische Zusatzbefunde erhoben werden, die eine Erhöhung des Tumorstaging (N, M) bewirkt haben. In Tabelle 10 werden diese Änderungen im Detail aufgeschlüsselt.

**Tab. 10.** Änderungen der TNM-Formel aufgrund in der RIT erhobener relevanter diagnostischer Zusatzbefunde (Änderung Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) → Zeitpunkt 3 (Post-RIT)).

Änderung TNM-Formel	Patientenzahl (n)
N0 → N1a	5
N1a → N1b	4
N0 → N1a, M0 → M1	1
N0 → N1b, M0 → M1	1
M0 → M1	16

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sind diese Änderungen der N- und M-Einstufung zwischen Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) und Zeitpunkt 3 (Post-RIT) jeweils statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Ein Patientenbeispiel zur Veranschaulichung der mittels RIT diagnostisch und therapeutisch relevanten Zusatzbefunde findet sich in Abbildung 18.



**Abb. 18.** Patientin zur Iod-131-Eliminationstherapie, papilläres Schilddrüsenkarzinom, pT1bN0(0/1)V0L0Pn0R0, Thyreoglobulin stimuliert 3,5 ng/ml. (A) Posttherapeutische Ganzkörperaufnahme ap/pa 2 Tage nach Therapie. (B, C) SPECT Thorax sagittal und transversal. (D, E) Low-dose CT Thorax sagittal und transversal. (F, G) Bildfusion Thorax SPECT/CT. Der Scan zeigt Schilddrüsenrestgewebe im Schilddrüsenlager beidseits (gelber Pfeil) und ossäre Metastasen einer Rippe und im Becken (rote Pfeile), in der CT nicht abgrenzbar. Im Nachgang ossäre Metastase der Rippe mittels MRT bestätigt.

Darüber hinaus konnten bei acht weiteren Patienten (2,9%) durch den diagnostischen Zugewinn der RIT weitere Metastasierungen festgestellt werden, die jedoch keine Änderung des TNM-Stadiums bewirkten. Bei fünf dieser Patienten fanden sich zusätzliche Lymphknotenmetastasen (ohne Änderung des pN1a/N1b-Stadiums). Bei den übrigen drei Patienten mit bereits gesichertem M1-Stadium zeigte ein Patient mit bekannten pulmonalen Metastasen zusätzliche ossäre Metastasen, ein weiterer Patient mit bekannten hepatischen Metastasen ebenfalls zusätzliche ossäre Metastasen und ein dritter Patient mit bekannten pulmonalen und ossären Metastasen zusätzliche zerebrale Metastasen. Die im Verlauf nach der Radioiodtherapie durchgeführte Radioioddiagnostik offenbarte zudem bei jeweils einem Patienten einen N-Stadiumwechsel von N0 zu N1a bzw. N1a zu N1b und bei vier Patienten eine bisher unbekannte Fernmetastasierung (in drei Fällen pulmonal, in einem Fall ossär und hepatisch).

### 3.6.2 Krankheitsunspezifische diagnostische Zusatzbefunde

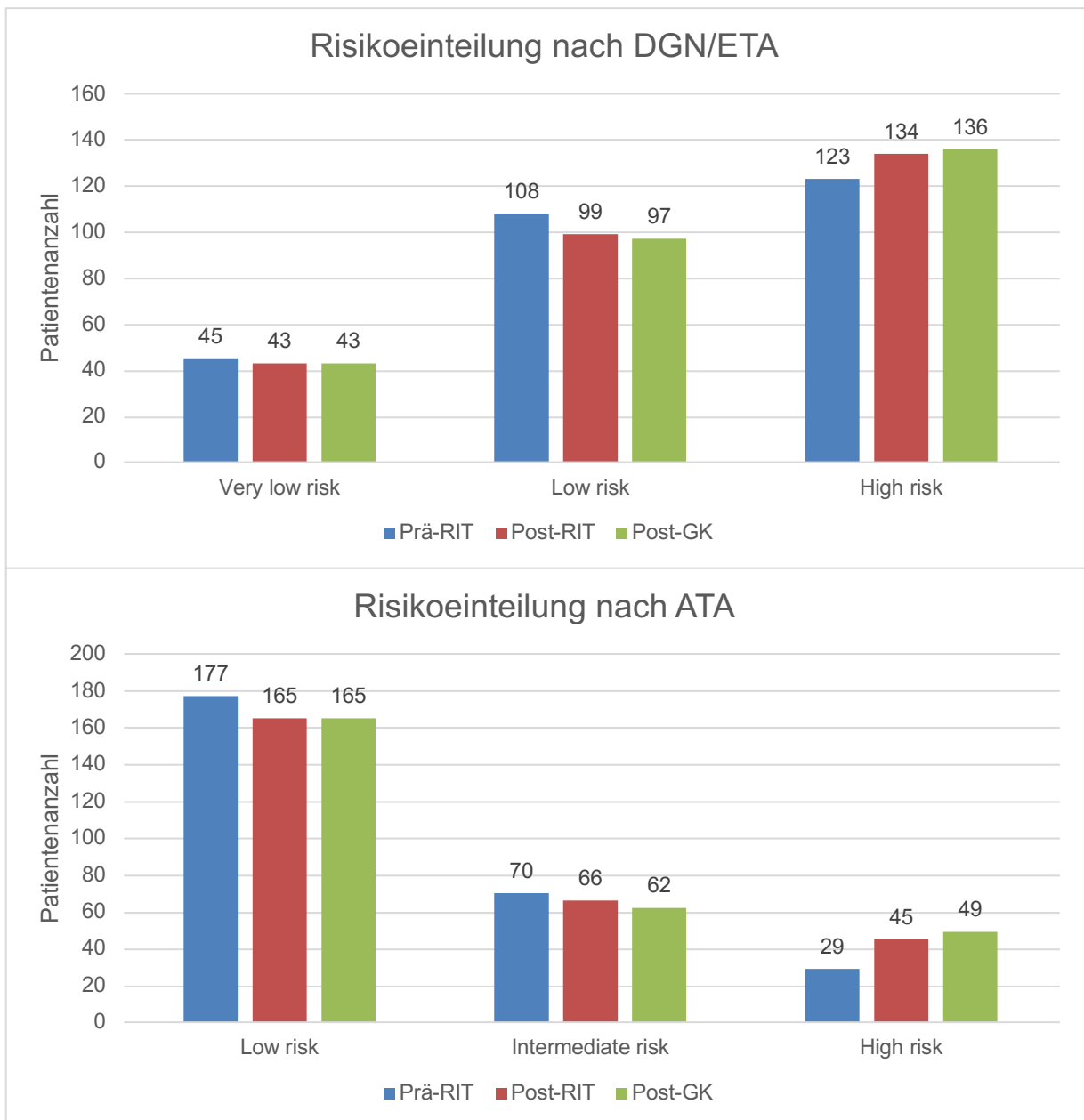
Über die in Bezug auf das Schilddrüsenkarzinom diagnostisch und therapeutisch relevanten Zusatzbefunde hinaus konnten im Rahmen der RIT bei 29 Patienten (10,5 %) weitere Erkrankungen, benigne Veränderungen bzw. anatomische Varianten diagnostiziert werden. Diese werden in Tabelle 11 dargestellt.

**Tab. 11.** Im Rahmen der RIT erhobene krankheitsunspezifische diagnostisch relevante Zusatzbefunde.

Erkrankung/Pathologie	Benigne Veränderung
Sarkoidose (2)	Pulmonale Granulome (7)
NET der Lunge (2)	Pankreaszyste (2)
Mammaläsion (2)	Ossäre Hämangiome (4)
Lungenemphysem (1)	Nebennierenadenom (1)
Chronisch-entzündliche präalaryngeale Zyste (1)	Harnblasendivertikel (1)
Pneumonisches Infiltrat (1)	Ektasie der Arteria iliaca communis (1)
Pleuraerguss (1)	
Ösophageale Wandverdickung (1)	
Mediastinale Lymphadenopathie (non-metastatisch, 1)	
Dentogener Fokus (1)	

### 3.7 Auswertung der leitlinienorientierten Risikostratifizierung

Die Leitlinien der DGN, ETA und ATA sehen eigene Risikokategorien zur Planung des Therapieprozederes bei Schilddrüsenkarzinom vor. In Abbildung 19 wird die Risikokategorisierung des vorliegenden Patientenkollektivs über den zeitlichen Verlauf dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden aufgrund der weitgehenden Überschneidung die Risikoeinteilungen nach DGN und ETA zusammengefasst.

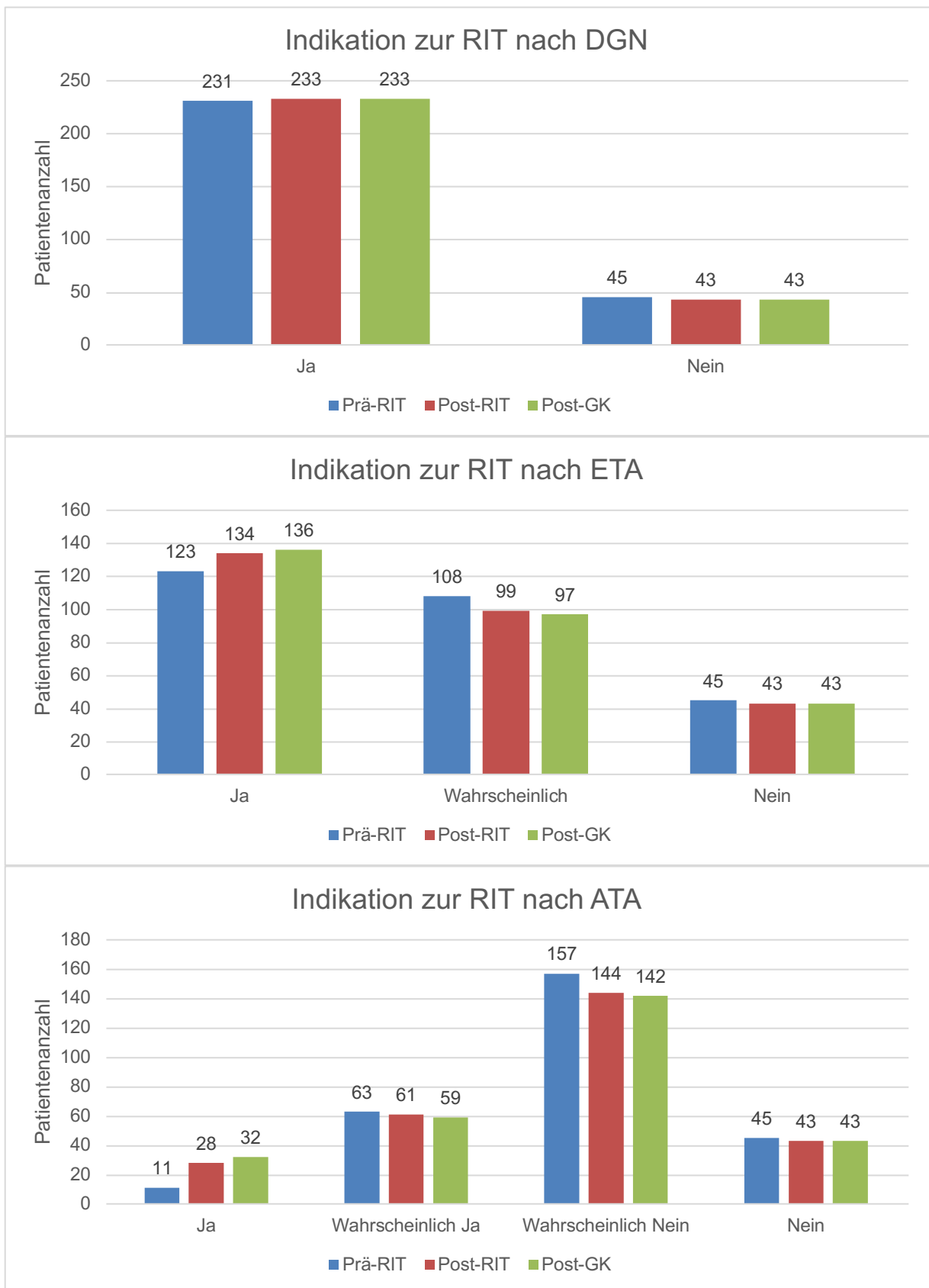


**Abb. 19.** Longitudinale Entwicklung der Patientenzahl in den einzelnen Risikokategorien der Leitlinien von DGN/ETA und ATA im zeitlichen Verlauf.

### 3.8 Auswertung der leitlinienorientierten Indikationsstellung zur Radioiodtherapie

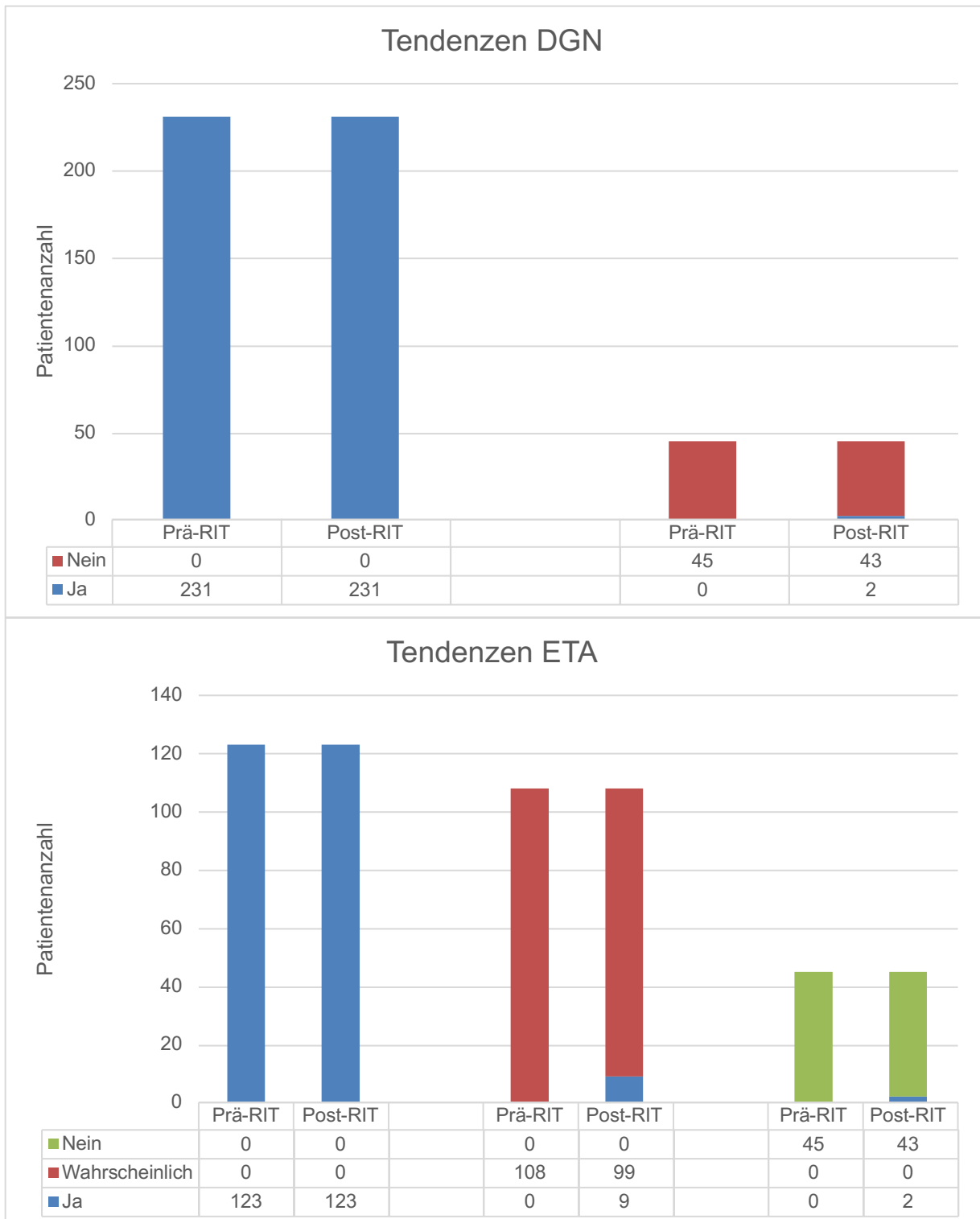
In den jeweiligen Leitlinien von DGN, ETA und ATA wird auf Grundlage multipler Kriterien festgelegt, ob eine Radioiodtherapie im Anschluss an eine Operation erfolgen soll (s. Kapitel 1.9.2). Die folgende Abbildung 20 veranschaulicht, für welchen Anteil vom Patientenkollektiv die einzelnen Leitlinien im zeitlichen Verlauf (und hierdurch bedingte diagnostische Zugewinne) eine Radioiodtherapie indizieren. Die nach DGN-Leitlinie fakultativ-risikoadaptiert behandelten Patienten (pT1a) wurden hierfür in der

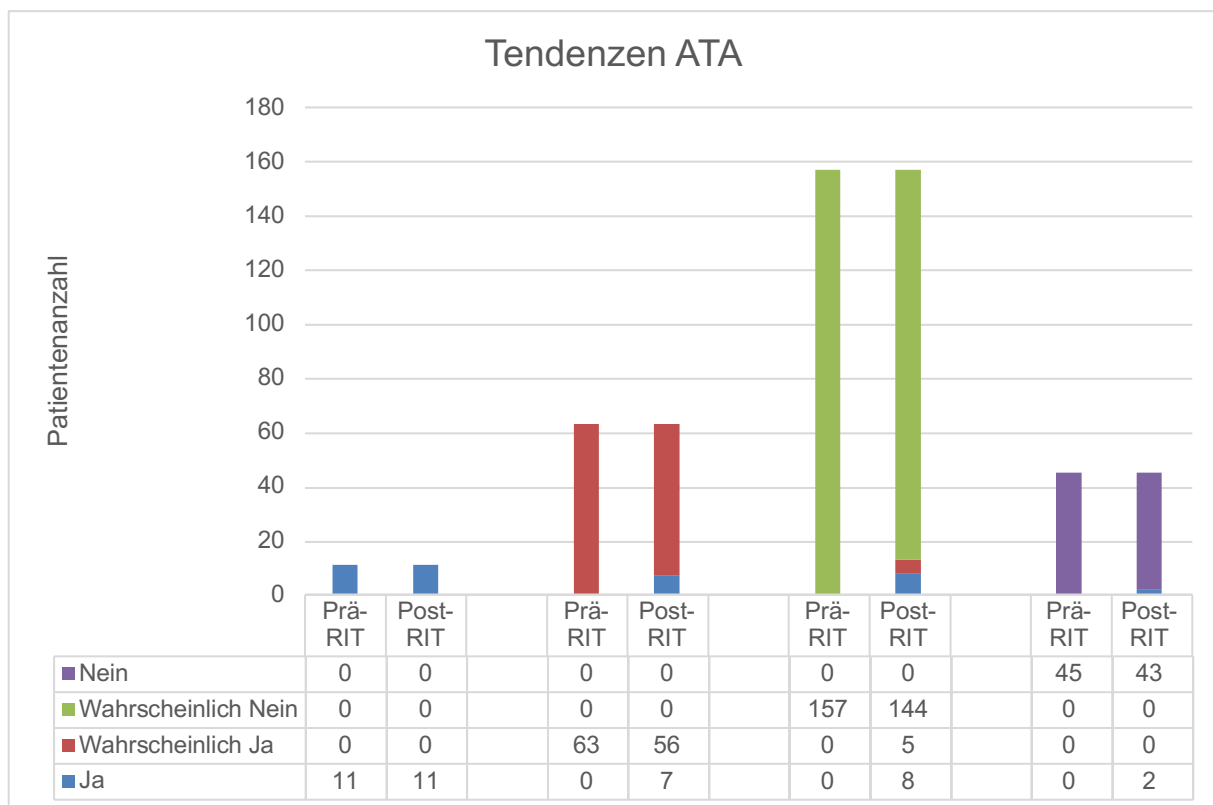
Grafik als „nein“ klassifiziert, nur die nach DGN obligaten RIT-Indikationen wurden als „ja“ klassifiziert.



**Abb. 20.** Longitudinale Entwicklung der Patientenanzahl mit Indikation zur Radioiodtherapie nach den jeweiligen Leitlinien von DGN, ETA und ATA im zeitlichen Verlauf.

Ergänzend hierzu zeigt Abbildung 21 detailliert, aus welchen und in welche Indikationskategorien Patienten zwischen Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) und Zeitpunkt 3 (Post-RIT) umgestuft wurden.





**Abb. 21.** Detaillierte Auswertung der Umkategorisierung von Patienten bezüglich der RIT-Indikation zwischen dem Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) und Zeitpunkt 3 (Post-RIT).

Aus den Graphen ist ersichtlich, dass bei zwei der 45 Patienten, welche nach DGN-Leitlinie bei Tumorstadium pT1a/N0/M0 keine zwingende Indikation zur RIT hatten, sich aber freiwillig bzw. aufgrund des individuellen Risikoprofils dennoch dafür entschieden, im Rahmen der RIT relevante Zusatzbefunde entdeckt wurden ( $p = 0,157$ ). Bei je einem Patienten waren dies Fernmetastasen (pulmonal und ossär) bzw. Lymphknoten- und Fernmetastasen (N1b, hepatisch und ossär). Die Anzahl der aufgrund initial fälschlicher Eingruppierung notwendigen Klassifikationswechsel bezogen auf das Gesamtkollektiv ist dabei nicht signifikant (Wilcoxon,  $p = 0,157$ ). In Bezug auf die freiwillig RIT-versorgten Patienten mit sehr niedrigem Risiko ( $n = 2/45$ ; 4,4%) beträgt die Number Needed to Treat zur Erkennung stadienverändernder Zusatzbefunde  $NTT = 23$ . Die Ergebnisse nach ETA-Leitlinie verhalten sich analog, da sowohl die Einstufung „Ja“ als auch „Wahrscheinlich“ eine RIT indizieren und die Einstufungen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs diesbezüglich zur DGN identisch sind.

Laut ATA-Leitlinie bestünde bei insgesamt 202 Patienten primär keine Indikation zur RIT. Allerdings konnten bei 13 Patienten der Kategorie „Wahrscheinlich Nein“ sowie

zwei Patienten der Kategorie „Nein“ durch den diagnostischen Zugewinn der RIT-Befunde erhoben wurden, die diese nachträglich gerechtfertigt und eine Umstufung in die Kategorie „Ja“ bzw. „Wahrscheinlich Ja“ bewirkt hätten.

Hieraus lässt sich die Number Needed to Treat für die Patienten ableiten, die über die DGN-Leitlinie hinaus aufgrund der strengeren ATA-Leitlinien fälschlicherweise keine RIT erhalten hätten. Dabei wird der prozentuale Anteil an den zum Zeitpunkt 2 als „Nein“ kategorisierten Patienten berücksichtigt, die nach ATA aufgrund des diagnostischen Zugewinns der RIT zum Zeitpunkt 3 höher klassifiziert wurden. Dies waren nach ATA-Leitlinie 15 von 202 Patienten (7,4 %). Allerdings müssen diese Zahlen noch um die Patienten bereinigt werden, für die die DGN-Leitlinie eine RIT nicht obligat indiziert (n = 45) sowie speziell jene hiervon, bei denen diese Einstufung ebenfalls falsch war (n = 2). Hieraus errechnet sich eine prozentuale Häufigkeit von  $(15 - 2)/(202 - 45) = 8,28 \%$ . Da die Daten um die Anzahl an Höherklassifizierungen nach DGN-Leitlinie bereinigt wurden wird der Wert für diese auf 0 % gesetzt (n = 0). Die daraus errechnete Absolute Risikoreduktion (ARR) = (Prozentuale Eventhäufigkeit Kontrollgruppe) – (Prozentuale Eventhäufigkeit Fallgruppe) =  $0 - 0,0828 = - 0,0828$ .

Number Needed to Treat (NNT) =  $1/ARR = 1/-0,0828 = 12,08$ .

Die NNT wird grundsätzlich auf ganze natürliche Zahlen aufgerundet und beträgt somit 13.

Ein dedizierter Vergleich zwischen DGN und ATA bezüglich Fehleinstufungen in die Non-RIT-Kategorie wird in Tabelle 12 dargestellt.

**Tab. 12.** Aufteilung richtig und falsch negativ klassifizierter Patienten in Bezug auf die RIT-Indikation zum Zeitpunkt 2 (Prä-RIT) in Abhängigkeit von der jeweiligen Leitlinie (DGN bzw. ATA).

RIT-Indikation „Nein“	DGN	ATA	Summe
Richtig negativ	43	187	230
Falsch negativ	2	15	17
Summe	45	202	247

Daraus lässt sich die Odds-Ratio berechnen:  $(15/187) / (2/43) = 1,72$ . Die NNT bezogen auf alle nach ATA RIT-unterversorgten Patienten (n=15) beträgt 13,46 (~14).

Zur weiteren Analyse wurden die Kategorisierungen nach DGN/ETA und ATA zum Zeitpunkt 2 (vor RIT) sowie zum Zeitpunkt 3 (nach RIT mit entsprechendem diagnos-

tischem Zugewinn) mittels eines Chi-Quadrat-Tests miteinander vergleichen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13 und 14 aufgeführt. Die Unterschiede in der Einstufung sind jeweils hochsignifikant ( $p \leq 0,001$ ).

**Tab. 13.** Chi-Quadrat-Test der Kategorisierungen der ATA und DGN zum Zeitpunkt 2 (Prä-RIT).

		ATA (Zeitpunkt 2)		Total
		Ja	Nein	
DGN (Zeitpunkt 2)	Ja	74	157	231
	Nein	0	45	45
Total		74	202	276

**Tab. 14.** Chi-Quadrat-Test der Kategorisierungen der ATA und DGN zum Zeitpunkt 3 (Post-RIT).

		ATA (Zeitpunkt 3)		Total
		Ja	Nein	
DGN (Zeitpunkt 3)	Ja	89	144	233
	Nein	0	43	43
Total		89	187	276

Bezieht man die zusätzlich erhobenen stadienrelevanten Befunde ein, die im Rahmen der nach einer RIT durchgeführten Radioioddiagnostik festgestellt wurden (Zeitpunkt 4), so wird ersichtlich, dass nur nach ATA-Leitlinie zwischen Zeitpunkt 3 und Zeitpunkt 4 zwei weitere Patienten therapie relevant aus der Kategorie „Wahrscheinlich Nein“ in die Kategorie „Ja“ gewechselt wären, da diese eine zuvor unbekannte Fernmetastase aufwies. Zwei weitere, ebenfalls nach „Ja“ umkategorisierte Patienten mit ebenfalls neu entdeckten Fernmetastasen waren durch bestehende Lymphknotenmetastasen zuvor in der Kategorie „Wahrscheinlich Ja“ und werden für die Berechnung nicht berücksichtigt. Werden die zuerst genannten zwei Patienten zur Berechnung der NNT (s. o.) hinzuaddiert, so ergibt sich folgende Formel:  $(17 - 2)/(202 - 45) = 9,55 \%$ . Die NNT beträgt somit  $1/0,0955 = 10,47$  und aufgerundet entsprechend 11.

## 4. Diskussion

### 4.1 Beurteilung der Ergebnisse

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich die ATA-Leitlinie allgemein restriktiver in Bezug auf die Indikation zur RIT positioniert. Ohne Kenntnis der sekundär aus der RIT bezogenen diagnostischen Befunde indiziert die ATA für 74 der 276 untersuchten Patienten eine RIT (26,8%), während es auf Grundlage der DGN/ETA-Leitlinien obligat 231 Patienten sind (83,7 %). Dieser Unterschied ist hochsignifikant ( $p \leq 0,001$ ).

Dabei ist jedoch die Frage, ab welchem Risiko generell eine RIT indiziert werden sollte, auch heute noch nicht eindeutig geklärt und weiterhin Gegenstand der klinischen Forschung, da es neben der Notwendigkeit und Wirksamkeit auch das mögliche (langfristige) Nebenwirkungspotential zu berücksichtigen gilt.

Bisher können Evidenz, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil der RIT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (mangels breit angelegter Studien) und des häufig langen Krankheitsverlaufes / späten Auftretens von Rezidiven) insgesamt nur unzureichend beurteilt werden. Im bisher einzigen veröffentlichten Cochrane-Review zur Wirksamkeit der RIT aus dem Jahr 2009 kam man zu dem Schluss, dass aufgrund des Fehlens geeigneter prospektiver randomisierter Studien in diesem Bereich derzeit keine belastbaren Ergebnisse präsentiert und Therapievorschlüsse formuliert werden können, da die Evidenz diesbezüglich nicht ausreichend gegeben ist (Ma et al., 2009). Dies spiegelt sich auch in der ATA-Leitlinie wider, die wesentliche Empfehlungen hinsichtlich der RIT-Anwendung mit dem Hinweis versehen hat, dass nur eine geringe Evidenz für die dargestellten Empfehlungen besteht (Haugen et al., 2016).

Doch es gibt auch andere Studien, die sich mit dem therapeutischen Nutzen und den möglichen Risiken der RIT auseinandergesetzt haben und die daher bei der Entscheidung, ob eher die DGN-/ETA- oder die ATA-Systematik zu präferieren ist, unterstützen können. Ältere Studien gehen davon aus, dass durch die Radioiodablation die langfristige Morbidität und möglicherweise auch die Mortalität reduziert werden kann (Sawka et al., 2004; Pacini et al., 2005). Dies liegt unter anderem daran, dass bis zu 30% der Patienten Rezidive entwickeln (Barczyński et al., 2013; Calò et al., 2017).

Dabei kann die Frage nach der Sinnhaftigkeit der RIT nicht pauschal beantwortet werden. Die Einteilung anhand des durch die Leitlinien definierten Risikoprofils muss berücksichtigt werden.

Hierbei zeigt sich, dass besonders bei Patienten mit geringem Metastasierungsrisiko die Notwendigkeit der I-131-Restablation bisweilen kontrovers diskutiert wird (Bockisch & Rosenbaum-Krumme, 2013; Robbins & Schlumberger, 2005). Viele Studien betonen, dass auch bei Patienten mit niedrigem bzw. intermediärem Rezidivrisiko die Überlebensrate durch eine RIT erhöht werden kann (Dietlein & Drzezga, 2016). In einer Untersuchung von Estorch et al. (2019), in welcher sowohl die amerikanischen und europäischen Leitlinien als auch die vorhandenen retrospektiven Forschungsdaten diskutiert wurden, wurde geschlussfolgert, dass auch bei Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko die RIT gerechtfertigt ist. Dagegen konnte in einer aktuellen retrospektiven Studie mit 23.107 eingeschlossenen Patienten, bei der der mögliche Benefit nach Subgruppen stratifiziert wurde, festgehalten werden, dass bei intermediärem Risiko hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur männliche Patienten älter als 45 Jahre und mit einer Tumorgöße über 20 mm von einer RIT profitieren (Wang et al., 2020), was älteren Studien (allerdings mit deutlich kleinerer Kollektivgröße) widerspricht (Rosário et al., 2005).

Relativ klar belegt ist der Nutzen der RIT hingegen bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko: Hier konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine RIT-Anwendung das krankheitsspezifische Gesamtüberleben signifikant erhöht und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit signifikant reduziert (Tuttle et al., 2019; Haugen et al., 2016; Paschke et al., 2015; Giovanella & Scappaticcio, 2019), wobei unklar ist, ob Patienten, die im Rahmen der Nachsorge rezidivieren und sich RIT-refraktär entwickeln, über eine günstigere Prognose bei Verzicht auf eine RIT-Anwendung im Rahmen der Primärbehandlung verfügt hätten (Jin et al., 2018).

Als hilfreiches Kriterium zur Identifikation von Risikogruppen, welche besonders stark von einer RIT profitieren würden, kann möglicherweise die regelhafte Bestimmung des Serum-Thyreoglobulins beitragen. So konnten Matthews et al. (2016) festhalten, dass bei Patienten mit einem Thyreoglobulinspiegel von 27,5 µg/l oder höher (zum Zeitpunkt der postoperativen RIT) ein relatives Risiko für ein Krankheitsrezidiv von 4,50 bestand. Zum derzeitigen Stand ist dies aber noch kein Bestandteil in der Risikostratifizierung in allen untersuchten Leitlinien. Zudem ist der Thyreoglobulin-Spiegel abhängig von der Menge des vorhandenen Schilddrüsenrestgewebes und somit in Bezug auf das postoperativ verbliebene Schilddrüsenrestgewebe in der klinischen Versorgung außerhalb von Studienzentren auch abhängig von der Güte der Resektion (und damit von der Erfahrung der durchführenden Chirurgen).

Generell muss zwingend berücksichtigt werden, dass auch die RIT unerwünschte Nebenwirkungen und Spätkomplikationen mit sich bringen kann (siehe Kapitel RIT).

In Bezug auf den diagnostischen Zugewinn der RIT konnte gezeigt werden, dass hierbei leitlinienunabhängig bei 27 Patienten (9,8% des Gesamtkollektivs) relevante, tumorstadienmodifizierende Zusatzbefunde entdeckt wurden in Form von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Dies führte allerdings nicht zwingend zu einer Änderung der Risikoeinteilung und damit Anpassung der RIT-Indikation in Bezug auf die jeweiligen Leitlinien, da in manchen Fällen schon initial aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Tumorgeschehens (T3, T4) oder bereits bekannter Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen eine entsprechend hohe Risikoeinstufung gewählt wurde, die sich nicht bzw. nicht therapiemodifizierend änderte.

Konkret bedeutet dies, dass bei fünfzehn Patienten aus dem untersuchten Patientenkollektiv eine laut ATA-Leitlinie eigentlich nicht indizierte, aber nach DGN-Leitlinie durchgeführte RIT aufgrund des sekundären diagnostischen Zugewinns eine signifikante Änderung des therapeutischen Managements bewirkt hätte, da hierbei Befunde entdeckt wurden, die retrospektiv die RIT als notwendig haben erachten lassen. Die Number Needed to Treat (unter Auslassung zweier Patienten, welche nach strenger Auslegung auch nach DGN-Leitlinie theoretisch RIT-unterversorgt worden wären), da diese nur fakultativ eine RIT erhalten hätten, beträgt  $n = 13$ . Dies bedeutet, dass im Durchschnitt von dreizehn Personen, die über die DGN-Leitlinie hinaus nach ATA-Leitlinie keine RIT erhalten hätten, eine Person dabei ist, die retrospektiv aufgrund der zusätzlich gewonnenen diagnostischen Daten auch einer RIT zugeführt und deren therapeutisches Management anders gehandhabt worden wäre. Bezieht man die Daten der im Anschluss an eine RIT durchgeführten Radioioddiagnostik mit ein, so reduziert sich die NNT sogar auf  $n = 11$ , da dort therapierrelevante Befunde (i. S. von Fernmetastasen) bei Patienten festgestellt wurden, die initial nach ATA-Leitlinie keine RIT (und anschließende Radioioddiagnostik) erhalten hätten.

Dabei ist es auf Grundlage des Studiendesigns nicht möglich zu eruieren, ob der verpasste Nutzen der RIT für die 7,43 % ( $n=15$ ) bzw. 8,42 % ( $n=17$ ) fälschlich kategorisierten Patienten die möglichen (langfristigen) Nebenwirkungen für die übrigen 92,57 % ( $n=187$ ) bzw., 91,58 % ( $n=185$ ) überwiegt. Hier fehlen randomisierte Vergleichsstu-

dien mit groß angelegten Patientenkollektiven, in welchen Unterschiede im Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium und leitlinienorientierten Therapiekonzept (DGN/ETA vs. ATA) untersucht werden.

Nach strenger Auslegung wären auch nach der DGN-Leitlinie bei zwei Patienten therapierelevante Befunde möglicherweise der eigentlich fakultativen RIT-Indikation verpasst worden, dies entspricht etwa jedem 23. Patienten, der initial der Kategorie „Nein“ zugeordnet wurde. Die allgemeine Chance, aufgrund einer Behandlung nach ATA-Leitlinie RIT-unterversorgt zu sein ist höher als nach DGN-Leitlinie (Odds-Ratio 1,72). Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die DGN die Schwelle zur RIT generell deutlich niedriger ansetzt und in der klinischen Praxis selbst jenen Patienten in sehr frühen Stadien (pT1a), fakultativ eine RIT angeboten wird. Alleine in dieser Studie an der Universität Rostock haben sich 45 Patienten mit dem Stadium pT1a freiwillig bzw. aufgrund ihres individuellen Risikoprofils für eine RIT entschieden. Dies ist aber an anderen Kliniken in Deutschland nicht zwingend gegeben; hier wird die RIT unter Umständen in den nach DGN-Leitlinie nur risikoadaptiert fakultativ angebotenen Fällen nicht durchgeführt, was im speziellen Falle der zwei Patienten mit Tumorstadium T1a und den in der RIT detektierten Metastasen fatal gewesen wäre.

Daher sollte diskutiert werden, ob nicht eine weitere Herabsenkung der Schwelle zur RIT sinnvoll ist, die diese auch bei Patienten mit niedrigen Tumorstadien obligat macht. Auf der anderen Seite stützt diese Tatsache die risikoadaptierte Indikationsstellung zur RIT bei Mikrokarzinomen, wie sie in der DGN-Leitlinie bereits empfohlen wird, aber ggf. sollten die Risikofaktoren oder eine bestimmte Anzahl von Risikofaktoren dann verbindlicher / obligat zu einer RIT-Empfehlung führen.

Im Sinne eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses könnte hier jedoch ein adaptiertes Therapieregime mit niedrigdosiertem Iod-131 Anwendung finden (1,1 GBq anstatt der üblich verwendeten 3,7 GBq), welches sich in verschiedenen Studien (unter Berücksichtigung der in Kapitel 1.9.3 aufgeführten relevanten methodischen Einschränkungen der Studien) nicht als weniger wirksam als hochdosierte Verfahren herausgestellt hat (Cheng et al., 2013; Tuttle et al., 2019; Han et al., 2014; Castagna et al., 2013; Schlumberger et al., 2012; Schlumberger et al., 2018; Cherk et al., 2008; Gómez-Pérez et al., 2020).

Dies hätte zudem den Vorteil, dass ein follow-up-Screening auf Tumorrezidive mittels des durch die RIT auf 0 abgesenkten Thyreoglobulinspiegels noch breiter Anwendung

finden könnte. Inwiefern aber der kurzfristige Ablationserfolg dann auch auf die langfristige Rezidivrate übertragbar ist, bleibt mangels valider Daten weiterhin umstritten.

Zusammenfassend ist die Entscheidung für oder gegen eine RIT bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko immer mit der Frage verknüpft, ob ein Teil der Patienten durch Auslassen der RIT möglicherweise unterversorgt wird (mit der Möglichkeit eines erhöhten Rezidivrisikos), oder Patienten therapiert werden, die eigentlich nicht von der RIT profitieren, aber die damit verbundenen potenziellen theoretischen Risiken, die statistisch bislang aber nicht näher definiert werden konnten, tragen müssen. Zudem besteht durch die eingeschränkte Möglichkeit der Tumornachsorge nach nicht erfolgter RIT (nicht negativer Thyreoglobulin-Titer, verbleibendes Iod-131-positives Schilddrüsengewebe) potenziell ein höheres Risiko, dass Rezidive oder Metastasen erst später (z. B. im fortgeschritteneren oder gar radiojodrefraktären Stadium) entdeckt werden. Der direkte Vergleich in der vorliegenden Arbeit bestätigt, dass die ATA deutlich restriktiver in der Indikation der RIT ist und deutet desweiteren darauf hin, dass ein signifikanter Anteil der nach ATA-Leitlinie behandelten Patienten auch unter Berücksichtigung der leitlinieneigenen Risikostratifizierung untertherapiert wird, wobei die Konsequenz für das klinische Outcome letztlich nicht abschließend geklärt werden kann.

## **4.2 Limitationen und Fehlerquellen**

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Studie sind einzelne Limitationen in Bezug auf die Datenerhebung und -auswertung zu berücksichtigen.

Die Daten wurden zwar alle aus den an der Universität Rostock vorhandenen jeweiligen Patientenakten entnommen, allerdings stammen die Befunde insbesondere bei Erstdiagnose häufig von externen Krankenhäusern, deren Dokumentation sich regelhaft voneinander unterschied, vorzugsweise in Bezug auf das explizite Tumorstadium mit detaillierter Angabe des Ausmaßes der Lymphknotenmetastasierung. Aus diesem Grund mussten je Parameter einzelne Patienten aus der Berechnung ausgeschlossen werden, da für diese keine exakte Angabe vorlag. Da dies pro Patient jedoch maximal einzelne wenige (der insgesamt über 80 erhobenen) Parameter betraf wurden diese nicht vollständig aus der Studie ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde ausschließlich innerhalb der Bundesrepublik Deutschland therapiert. Daher erfolgte auch die individuelle Risikostratifizierung anhand der

aktuellen Leitlinie der DGN. Zur Untersuchung der Unterschiede im therapeutischen Vorgehen zwischen den Leitlinien DGN/ETA und ATA wurde das Patientenkollektiv demzufolge retrospektiv zu vier zuvor festgelegten Zeitpunkten nach den jeweiligen Leitlinien in die Risikoklassen eingeordnet. Die hieraus abgeleitete Erkenntnis, dass die ATA-Leitlinie aufgrund des minderen Einsatzes der RIT mögliche therapierelevante Befunde verpasst muss insofern eingeschränkt werden, als dass keine Untersuchung stattgefunden hat, inwiefern sich das Outcome zweier vergleichbarer Kohorten, welche je nach DGN- bzw. ATA-Leitlinie behandelt wurden, tatsächlich voneinander unterscheidet. Hier wäre ein prospektiver Ansatz in einer deutlich größer angelegten Studie erforderlich.

Schlussendlich ist auch der Beobachtungszeitraum ein geringer limitierender Faktor. Dieser bewegte sich zwischen 12 und 72 Monaten. Da der Fokus der Studie vorrangig auf die Unterschiede der Leitlinie in Bezug auf das primäre therapeutische Vorgehen anhand der leitlinienorientierten Risikoklassifizierung gelegt wurde ist ein langer Beobachtungszeitraum nicht zwingend erforderlich. Allerdings ist bereits beschrieben worden, dass die RIT langfristig das Risiko für Sekundärmalignome steigern kann, jedoch erst bei I-131-Aktivitäten  $> 20$  GBq. Diese Aktivitätsmenge wird im Rahmen der Erstablation, die Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit ist, in der Regel bei Weitem nicht erreicht. Insofern ist es schwierig zu eruieren, welche langfristigen potenziellen Risiken durch die ablative RIT gegenüber den Vorteilen der RIT abzuwägen sind. Im hier untersuchten Patientenkollektiv war laut Akten kein solcher Bezug eindeutig herzustellen, was jedoch möglicherweise auch an der teils kurzen Beobachtungszeit lag. Auch hierfür benötigte es eine größer angelegte prospektive Studie mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Festzuhalten bleibt, dass die bisherige Evidenzlage zu unklar ist, um eindeutig entscheiden zu können, ob bei Schilddrüsenkarzinom mit geringem Rezidivrisiko standardmäßig eine Radioiodablation durchgeführt werden sollte (wie von der DGN/ETA empfohlen) oder ob eher eine zurückhaltende, abwartende Haltung (wie von der ATA postuliert) präferiert werden sollte. Während bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko die Vorteile einer RIT klar belegt sind, sind die Ergebnisse bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil kontrovers.

Die vorliegende Studie erweitert den Forschungsstand insofern, als dass bisher keine Vergleichsstudien erschienen sind, in welchen eine retrospektive Einstufung (im Längsschnitt) sowohl nach ETA- als auch nach ATA-Kriterien erfolgt ist. Dabei bestätigt sich, dass die ATA-Leitlinie im Vergleich zur DGN/ETA eine RIT grundsätzlich zurückhaltender empfiehlt. Letztlich kann auf bisheriger Datenbasis nicht eindeutig geklärt werden, ob der therapeutische Benefit die im Vergleich zur ATA nach DGN/ETA häufiger indizierte RIT ausreichend rechtfertigt oder ob die strengere Risikostratifizierung nach ATA mit Vermeidung von Strahlenexposition in geringen oder intermediären Risikokonstellationen durch eine Reduktion an strahlenassoziierten Folgeerkrankungen das Outcome positiv beeinflusst.

Es konnte jedoch quantifiziert werden, dass im untersuchten Patientenkollektiv durch das strenge Stellen der RIT-Indikation bei ca. 7,4 % der Patienten, die nach ATA-Kriterien eigentlich keine RIT erhalten hätten, durch den diagnostischen Zugewinn eine Höherklassifizierung der Risikogruppe stattgefunden hat, die retrospektiv auch nach ATA-Maßgabe in eine RIT hätte münden müssen. Inwieweit das Ausbleiben der RIT das Outcome dieser Patienten negativ beeinflusst kann nicht abschließend beurteilt werden.

Als Konsequenz hieraus kann erwogen werden, dass im Sinne der Reduktion des allgemeinen Rezidivrisikos und der Erhöhung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit initial eingeschätztem niedrigem und mittlerem Rezidivrisiko prinzipiell eher die DGN-/ETA-Vorgaben Anwendung finden sollten, jedoch im Sinne der Vermeidung unnötiger Strahlenbelastung nur mit niedrigdosiertem Iod-131 (1,1 oder 2,0 GBq anstatt der üblich verwendeten 3,7 GBq). Letztlich muss auf Grundlage der Ergebnisse auch diskutiert werden, ob auch nicht jene, bisher nur fakultativ RIT-versorgte Patienten mit frühen Tumorstadien ebenfalls obligat einer niedrigdosierten RIT zugeführt werden sollten aufgrund der deutlich höheren Chance einer therapeutischen Unterversorgung bei ausbleibender Therapie im Vergleich zum Risiko einer möglichen Übertherapie.

Aufgrund vorhandener Limitationen dieser Arbeit (resultierend z. B. aus einer relativ niedrigen Kollektivgröße) bedarf es hier weiterer, größer angelegter Studien, um diese Beobachtungen zu validieren. Entsprechende Studien können nicht die notwendige Evidenzbewertung z. B. durch die Cochrane-Collaboration ersetzen, aber die Voraussetzungen dafür schaffen, dass entsprechende Bewertungen überhaupt erst durchgeführt werden können.

## 5. Zusammenfassung

Schilddrüsenkarzinome stellen die häufigste maligne Tumorentität des endokrinen Systems dar. Die Prognose gilt insbesondere in frühen Stadien als sehr gut. Zur Risikostratifizierung und Therapieplanung bei Schilddrüsenkarzinomen wurden in den letzten Jahren mehrere prognostische Scoring-Systeme eingeführt und weiterentwickelt. Während durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und die European Thyroid Association (ETA) die Patienten abhängig von der TNM-Klassifikation in drei Gruppen eingeteilt werden, erfolgt die Stratifikation nach der derzeit gültigen und 2015 aktualisierten Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) auf der Basis des Risikos eines strukturellen Krankheitsbildes. Beide Empfehlungen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Risikoeinteilung sondern auch bezogen auf das Therapieregime: Während nach DGN/ETA eine Radioiodtherapie (RIT) standardmäßig bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (ausgenommen pT1a, N0, M0) nach einer totalen oder unvollständigen Thyreoidektomie als Standardverfahren durchgeführt wird, ist die ATA hier deutlich zurückhaltender und empfiehlt selbige erst bei höheren Tumorstadien bzw. bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Neben der detaillierten Herausarbeitung der Unterschiede zwischen den einzelnen Leitlinien wurde in dieser Studie untersucht, inwiefern sich das therapeutische Vorgehen bei einem nach deutscher Leitlinie therapierten Patientenkollektiv bei Anwenden der amerikanischen Leitlinie geändert hätte. Da die nach DGN-Leitlinie regelhaft angewandte Radioiodtherapie neben dem therapeutischen Ansatz auch einem diagnostischen Zweck dient, wurde untersucht, ob eine primäre Risikoklassifizierung nach ATA-Leitlinie (mit hier seltener indizierter RIT) für das Tumorstadium relevante Befunde übersehen hätte, sodass fälschlicherweise eine zu niedrige Risikoklasse angesetzt und Patienten im Vergleich zur DGN/ETA-Leitlinie signifikant häufiger untertherapiert worden wären. Dabei konnte festgestellt werden, dass 7,4 % (n = 15) der nach ATA-Leitlinie theoretisch nicht Radioiod-abladierten Patienten retrospektiv untertherapiert worden wären, offenbart durch den sekundären diagnostischen Zugewinn der RIT. Allerdings bleibt unklar, inwieweit hierdurch das Langzeitüberleben beeinflusst wird und ob der therapeutische Nutzen der bei den restlichen 92,6 % dieser Kohorte nach DGN-Leitlinie durchgeführten RIT das Risiko potenzieller, bislang nicht näher definierter Folgeerkrankungen übersteigt. Auch nach der DGN-Leitlinie wären zwei Patienten versorgt worden, allerdings ist die Chance einer Untertherapie nach ATA 1,7x höher als nach

DGN. Da aber auch hier trotz des niedrigen Tumorstadiums therapierelevante Metastasen entdeckt werden konnten, sollte eine weitere Ausdehnung der obligaten RIT-Indikation in niedriger Dosierung auf sehr frühe Tumorstadien (pT1a) diskutiert werden.

Insgesamt ist die Beurteilung der Ergebnisse jedoch schwierig, da die Evidenz und Wirksamkeit der RIT insbesondere bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko bisher nur unzureichend erforscht bzw. die Ergebnisse nicht konklusiv sind und insbesondere die Frage „Therapeutischer Nutzen vs. Strahlenrisiko“ noch nicht ausreichend in langfristig angelegten prospektiven, randomisierten Studien untersucht wurde. Allerdings konnte im direkten Vergleich in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein nicht unbedeutender Anteil an Patienten durch die strengeren ATA-Leitlinien eine RIT verpasst hätte, obwohl diese retrospektiv indiziert gewesen wäre. Hier bietet sich möglicherweise der Kompromiss an, in einer Leitlinienanpassung diesen im niedrigen Risikobereich angesiedelten Patienten eine, zumindest im kurzfristigen Ablationserfolg, als bereits ebenso wirksam beschriebene RIT mit 1,1 bzw. 2,0 GBq (statt 3,7 GBq) zu empfehlen, um das bereits sehr geringe Risiko für strahlenbedingte Folgeschäden weiter zu reduzieren. Allerdings bedarf es auch hier weiterer, größer angelegter Studien zur Risikoabschätzung und zur Evidenzermittlung.

## 6. Thesen

1. Die mit Abstand am häufigste Tumorentität ist das papilläre, gefolgt vom follikulären Schilddrüsenkarzinom.
2. Es existieren mehrere Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen, wobei sich insbesondere die deutsche DGN- bzw. europäische ETA-Leitlinie von der amerikanischen ATA-Leitlinie unterscheidet.
3. Die ATA-Leitlinie verhält sich allgemein restriktiver in Bezug auf die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie.
4. Die Radioiodtherapie bietet neben dem therapeutischen auch einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen, der eine relevante Änderung des Tumorstagings und damit des therapeutischen Regimes bewirken kann.
5. Die Chance, aufgrund einer nicht indizierten RIT therapeutisch relevante Nebenbefunde zu verpassen, ist nach ATA-Leitlinie 1,7x höher als nach DGN-Leitlinie.
6. Das Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen bei Schilddrüsenkarzinomen im pT1a-Stadium ist eine Seltenheit, sodass auch die DGN-Leitlinie keine standardmäßige Durchführung einer Radioiodtherapie empfiehlt. Dennoch sollte auch in diesen Fällen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils die Indikation zur adjuvanten Radioiodtherapie geprüft werden.
7. Die potenzielle Möglichkeit sehr selten auftretender unerwünschter Nebenwirkungen und Spätkomplikationen im Rahmen adjuvanter Radioiodtherapien muss bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Eine Reduktion der applizierten I-131-Aktivität von 3,7 GBq auf 2,0 bzw. 1,1 GBq bei Patienten mit niedrigem Erkrankungsrisiko erscheint sinnvoll, da die ohnehin niedrigen Risiken weiter reduziert werden können.

8. Weitere, größer angelegte Untersuchungen sind notwendig, um das Nutzen-/Risiko-Verhältnis eines Ausbleibens respektive einer Durchführung der Radioiodtherapie mit Aktivitätsreduktion auf 2,0 bzw. 1,1 GBq bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Erkrankungsrisiko zu analysieren.

## 7. Literaturverzeichnis

58. DGN-Jahrestagung 2020. [https://www.nuklearmedizin.de/jahrestagungen/abstr\\_online2020/abstract\\_detail.php?navId=236&ald=102](https://www.nuklearmedizin.de/jahrestagungen/abstr_online2020/abstract_detail.php?navId=236&ald=102) (abgerufen am 13.11.2021)

Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019 Feb 28;16(3):450-460. doi: 10.7150/ijms.29935. PMID: 30911279; PMCID: PMC6428975.

Adam, M.A., Speicher, P., Pura, J., Dinan, M.A., Reed, S.D., Roman, S.A. & Sosa, J.A. (2014). Robotic thyroidectomy for cancer in the US: patterns of use and short-term outcomes. *Ann Surg Oncol.* 21(12), 3859-3864.

Addasi N, Fingeret A, Goldner W. Hemithyroidectomy for Thyroid Cancer: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 3;56(11):586. doi: 10.3390/medicina56110586. PMID: 33153139; PMCID: PMC7692138.

Asari R, Koperek O, Scheuba C et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 2009; 249: 1023 - 1031

Barczyński, M., Konturek, A., Stopa, M., & Nowak, W. (2013). Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *The British journal of surgery*, 100(3), 410–418. <https://doi.org/10.1002/bjs.8985>.

Barney, B.M., Hitchcock, Y.J., Sharma, P., Shrieve, D.C. & Tward, J.D. (2011). Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 33(5), 645.

Benbassat, C. A., Mechlis-Frish, S., & Hirsch, D. (2006). Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World journal of surgery*, 30(6), 1088–1095. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0472-4>.

Besic N, Hocevar M, Zgajnar J et al. Aggressiveness of therapy and prognosis of patients with Hürthle cell papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 67 - 72

Bilimoria, K.Y., Bentrem, D.J., Ko, C.Y., Stewart, A.K., Winchester, D.P., Talamonti, M.S. (2007). Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*, 246, 375-384.

Bockisch, A., & Rosenbaum-Krumme, S. (2013). Cancer: The effect of radioiodine therapy after total thyroidectomy. *Nature reviews. Endocrinology*, 9(9), 511–512. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.153>.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2016) TNM classification of malignant tumours, 8 edn. Wiley-Blackwell, Hoboken, pp 51–54 (Deutsche Übersetzung: Wittekind C (2017) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim)

British Thyroid Association. (2007). Guidelines for the management of thyroid cancer. Royal College of Physicians.

Brose MS, Christopher M Nutting CM, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9).

Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 504 – 515.

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft 2020: <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/degs-jod-studie.html> (abgerufen am 23.11.2021)

Calò, P. G., Conzo, G., Raffaelli, M., Medas, F., Gambardella, C., De Crea, C., Gordini, L., Patrone, R., Sessa, L., Erdas, E., Tartaglia, E., & Lombardi, C. P. (2017). Total thyroidectomy alone versus ipsilateral versus bilateral prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid carcinoma. A retrospective multicenter study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(1), 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.09.017>.

Carty SE, Cooper DS, Doherty GM et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1153 – 1158

Castagna, M.G., Cevenini, G., Theodoropoulou, A., Maino, F., Memmo, S., Claudia, C., Be-lardini, V., Brianzoni, E. & Pacini, F. (2013). Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*, 169(1), 23-29.

Chai, Y.J., Kim, H.Y., Kim, H.K., Jun, S.H., Dionigi, G., Anuwong, A., Richmon, J.D. & Tufano, R.P. (2018). Comparative analysis of 2 robotic thyroidectomy procedures: Transoral versus bilateral axillo-breast approach. *Head Neck*, 40(5), 886-892.

Cheng, W., Ma, C., Fu, H., Li, J., Chen, S., Wu, S. & Wang, H. (2013). Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(4), 1353-1360.

Cherk, M. H., Kalff, V., Yap, K. S., Bailey, M., Topliss, D., & Kelly, M. J. (2008). Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) post-surgical <sup>131</sup>I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*, 69(6), 957–962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03276.x>.

Chianelli, M., Todino, V., Graziano, F.M., Panunzi, C., Pace, D., Guglielmi, R., Signore, A., & Papini, E. (2009). Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*, 160(3), 431-436.

Chiu, A. C., Delpassand, E. S., & Sherman, S. I. (1997). Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(11), 3637–3642. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4386>.

Chow, S.M., Law, S.C., Chan, J.K., Au, S.K., Yau, S. & Lau, W.H. (2003). Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*, 98(1):31-40.

Choy, P. Y., Koea, J., McCall, J., Holden, A., & Osbourne, M. (2002). The role of radiofrequency ablation in the treatment of primary and metastatic tumours of the liver: initial lessons learned. *The New Zealand medical journal*, 115(1159), U128.

Ciampi, R., Knauf, J.A., Kerler, R., Gandhi, M., Zhu, Z., Nikiforova, M.N., et al. (2005). Oncogenic AKAP9–BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 115 (1), 94–101.

Ciampi R, Romei C, Pieruzzi L, Tacito A, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Casella F, Ugolini C, Materazzi G, Basolo F, Elisei R. Classical point mutations of RET, BRAF and RAS oncogenes are not shared in papillary and medullary thyroid cancer occurring simultaneously in the same gland. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):55-62. doi: 10.1007/s40618-016-0526-5. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535135.

Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di Rocco G, Arezzo A, D'Andrea V, Santoro A, Barczyński M, Avenia N. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD010370. doi: 10.1002/14651858.CD010370.pub2. PMID: 26252202.

Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, Olsen KD, Shaha AR, Zafereo M, Suarez C, Nixon IJ, Randolph GW, Mäkitie AA, Kowalski LP, Vander Poorten V, Sanabria A, Guntinas-Lichius O, Simo R, Zbären P, Angelos P, Khafif A, Rinaldo A, Ferlito A. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020 Jul;37(7):3112-3128.

Cohen, Y., Xing, M., Mambo, E., Guo, Z., Wu, G., Trink, B., et al. (2003). BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst,* 95 (8), 625-627.

Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Hauger, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S.I., Steward, D.L. & Tuttle, R.M. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid,* 19 (11): 1167–1214.

Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izoré T, Renko M, Berger I, Rappsilber J, Turk D, Löwe J. The structure of human thyroglobulin. *Nature.* 2020 Feb;578(7796):627-630. doi: 10.1038/s41586-020-1995-4. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32025030; PMCID: PMC7170718.

Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinology* 2012; Article ID 816386.

Daum, G., Eisenmann-Tappe, I., Fries, H.W., Troppmair, J. & Rapp, U.R. (1994). The ins and outs of Raf kinases. *Trends Biochem Sci* 19 (11), 474-480.

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) 2004. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, France

Derwahl KM et al. Schilddrüsenknoten: ATA-Leitlinie aus... *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145: 1227–1235

DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin) (2019). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 5), Stand: 1/2019–AWMF-Registernummer: 031-013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/031-013l\\_S1\\_Iod-131-Ganzkoerperszintigraphie-beim\\_differenzierten\\_Schilddruesenkarzinom\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-013l_S1_Iod-131-Ganzkoerperszintigraphie-beim_differenzierten_Schilddruesenkarzinom_2019-07.pdf) (abgerufen am 03.03.2020).

Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007). Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3). [https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/rit\\_dif\\_schild\\_v3.php?na\\_vld=53](https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/rit_dif_schild_v3.php?na_vld=53), abgerufen am 07.05.2017.

Dietlein M, Drzezga A. Ablative Radioiodtherapie bei niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko. Höhere Überlebensrate beim Schilddrüsenkarzinom [Ablative Radioiodtherapie bei niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko. Höhere Überlebensrate beim Schilddrüsenkarzinom]. *Nuklearmedizin*. 2016 Jun 28;55(3):71-6. German. doi: 10.3413/Nukmed-0792-16-01. PMID: 27350003.

Dhillon, A.S. & Kolch, W. (2004). Oncogenic B-Raf mutations: crystal clear at last. *Cancer Cell* 5(4), 303-304.

Diessl, S., Verburg, F., Biko, J., Schryen, B., Reiners, C., Buck, A. & Hanscheid, H. (2013). Improved follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. The quantitative detection limit of <sup>131</sup>I uptake in diagnostic scans. *Nuklearmedizin* 52, 81-87.

Dietlein, M., & Drzezga, A. (2016). Ablative Radioiodtherapie bei niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko. Höhere Überlebensrate beim Schilddrüsenkarzinom [Ablative Radioiodtherapie bei niedrigem und intermediärem Rezidivrisiko. Höhere Überlebensrate beim Schilddrüsenkarzinom]. *Nuklearmedizin*. *Nuclear medicine*, 55(3), 71–76. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0792-16-01>.

Dietlein, M., Eschner, W., Grünwald, F., Lassmann, M., Verburg, F. A., & Luster, M. (2016). Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Verfahrensanweisung - Version 4 (Stand 30.10.2015)* [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4]. *Nuklearmedizin*. *Nuclear medicine*, 55(3), 77–89.

Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: *Kurzgefaßte interdisziplinäre Leitlinien 2008*. Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.), W. Zuckschwerdt, München, 2008

Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph node metastases. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 971 – 987

Dralle H, Lorenz K, Machens A. Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Chirurg* 2009; 80: 1069 – 1083

Dralle H, Damm I, Scheumann GFW et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994; 24: 112 – 121

Dralle H, Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1996; 67: 788 – 806

Dunne, E. M., Fraser, I. M., & Liu, M. (2018). Stereotactic body radiation therapy for lung, spine and oligometastatic disease: current evidence and future directions. *Annals of translational medicine*, 6(14), 283. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.40>.

Eilsberger F, Pfestroff A, Librizzi D, Luster M. Nachsorge beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [Follow-up of differentiated thyroid cancer]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Aug;145(17):1236-1244. German. doi: 10.1055/a-1007-4121. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634842.

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 45(2), 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

Elisei R, Viola D, Toregrossa L et al. The BRAF V600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4390 – 4398.

Estorch, M., Mitjavila, M., Muros, M. A., Caballero, E., & en nombre del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM (2019). Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con radioyodo a la luz de las guías y de la literatura científica. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*, 38(3), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.12.008>.

Fagin, J.A. & Mitsiades, N. (2008). Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22 (6), 955-969.

Feldkamp, Joachim; Führer, Dagmar; Luster, Markus; Musholt, Thomas J.; Spitzweg, Christine; Schott, Matthias: Feinnadelpunktion der Abklärung von Schilddrüsenknoten, *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(20): 353-9; DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353

Feldkamp J, Gärtner R. Informationsschrift Arbeitskreis Jodmangel e. V., Herbst 2015. [https://jodmangel.de/wp-content/uploads/2016/04/AKJ\\_Jodversorgung-Aktuell.pdf](https://jodmangel.de/wp-content/uploads/2016/04/AKJ_Jodversorgung-Aktuell.pdf) (abgerufen am 27.03.2020)

Fogelfeld, L., Wiviott, M.B., Shore-Freedman, E., Blend, M., Bekerman, C., Pinsky, S. & Schneider, A.B. (1989). Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 320(13), 835-40.

Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Leboulleux, S., Newbold, K. & Smit, J. (2019). 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 8 (5), 227-245.

Giovanella, L., & Scappaticcio, L. (2019). Radioiodine therapy of advanced differentiated thyroid cancer: clinical considerations and multidisciplinary approach. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...*, 63(3), 229–234. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03190-X>.

Glockzin G, Hornung M, Kienle K et al. Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2012; 36: 1168 – 1173

Gómez-Pérez, A. M., García-Alemán, J., Molina-Vega, M., Sebastián Ochoa, A., Pérez García, P., Mancha Doblas, I., & Tinahones, F. J. (2020). Efficacy of Low-Dose Radioiodine Ablation in Low- and Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Comparative Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 581. <https://doi.org/10.3390/jcm9020581>.

Goodman, M.T., Yoshizawa, C.N. & Kolonel, L.N. (1988). Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 61:1272-1281.

Grünwald F, Derwahl KM. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. 3 Aufl Berlin: Lehmanns Media; 2019.

Guerrero MA, Suh I, Vriens MR et al. Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma. *J Cancer* 2010; 1: 23 - 26

Hamilton, S. N., Tran, E., Berthelet, E., & Wu, J. (2017). The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 17(10), 905–910. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1361324>.

Han, J.M., Kim, W.G., Kim, T.Y., Jeon, M.J., Ryu, J.S., Song, D.E., Hong, S.J., Shong, Y.K. & Kim, W.B. (2014). Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the

clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid*, 24(5), 820-825.

Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26 (1), 1-133.

Henriques de Figueiredo, B., Godbert, Y., Soubeyran, I., Carrat, X., Lagarde, P., Cazeau, A. L., Italiano, A., Sargos, P., Kantor, G., Loiseau, H., & Bonichon, F. (2014). Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(2), 270–276. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0061>.

Henry, D., Vadhan-Raj, S., Hirsh, V., von Moos, R., Hungria, V., Costa, L., Woll, P. J., Scagliotti, G., Smith, G., Feng, A., Jun, S., Dansey, R., & Yeh, H. (2014). Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(3), 679–687. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2022-1>.

Hortobagyi, G. N., Van Poznak, C., Harker, W. G., Gradishar, W. J., Chew, H., Dakhil, S. R., Haley, B. B., Sauter, N., Mohanlal, R., Zheng, M., & Lipton, A. (2017). Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 3(7), 906–912. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6316>.

Hu, G., Zhu, W., Yang, W., Wang, H., Shen, L., & Zhang, H. (2016). The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *World journal of surgery*, 40(1), 100–109. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3346-4>.

Hu, M.I., Vassilopoulou-Sellin, R., Lustig, R. & Lamont, J.P. (2008). Thyroid and Parathyroid Cancers, in: Pazdur, R., Wagman, L.D., Camphausen, K.A. & Hoskins, W.J. (Eds.). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11 ed.

Hubold, C. & Lehnert, H. (2012). Klassifikation und klinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms – Benigner Knoten oder therapierelevantes Karzinom? *Der Klinikarzt* 41, 458-463.

Hurley JR, Becker DV. Thyroid suppression and stimulation testing: The place of scanning in the evaluation of nodular thyroid disease. *Semin Nucl Med*. 1981 Apr;11(2):149-60. doi: 10.1016/s0001-2998(81)80043-8. PMID: 6894650.

Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):311-321. doi: 10.1089/thy.2018.0509. PMID: 30747050; PMCID: PMC6437626.

Jemal, A., Murray, T., Ward, E., et al. (2005). American Cancer Society. *Cancer Statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin* 55, 10-30.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.

Jin, Y., Van Nostrand, D., Cheng, L., Liu, M., & Chen, L. (2018). Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 125, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.012>.

Kang, S.W., Lee, S.C., Lee, S.H., Lee, K.Y., Jeong, J.J., Lee, Y.S., Nam, K.H., Chang, H.S., Chung, W.Y. & Park, C.S. (2009). Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery*, 146(6), 1048-1055.

Kneer, K. (2016). Langfristige Auswirkungen der Radiojod-Therapie auf das Blutbild bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm. URL: [https://oparu.uni-ulm.de/xmlui/bitstream/handle/123456789/5642/Dissertation\\_Kneer.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://oparu.uni-ulm.de/xmlui/bitstream/handle/123456789/5642/Dissertation_Kneer.pdf?sequence=3&isAllowed=y) (Zugriff: 16.03.2020).

Kim SJ, Lee KE, Myong JP et al. BRAFV600E mutation is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2012; 36: 310 – 317

Lamartina, L., Durante, C., Filetti, S. & Cooper, D.S. (2015). Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(5), 1748-1761.

Larg MI, Barbus E, Gabora K, Pestean C, Cheptea M, Piciu D. 18F-FDG PET/CT IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Apr-Jun;15(2):203-208. doi: 10.4183/aeb.2019.203. PMID: 31508177; PMCID: PMC6711650.

Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry. I. Blood and Bone Marrow Dosimetry in Differentiated Thyroid Cancer Therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1405 – 1412.

Lee, J., Yun, M.J., Nam, K.H., Chung, W.Y., Soh, E.Y. & Park, C.S. (2010). 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*, 20(2), 173-179.

Loh, K.C., Greenspan, F.S., Gee, L., Miller, T.R. & Yeo, P.P. (1997). Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3553-3562.

Lim, H., Devesa, S.S., Sosa, J.A., Check, D. & Kitahara, C.M. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 317 (13), 1338-1348.

Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer. *Clin Chim Acta*. 2008 Feb;388(1-2):15-21. doi: 10.1016/j.cca.2007.11.002. Epub 2007 Nov 12. PMID: 18060877.

Lind, P. (1999). 131I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med*. 143(3):188-94.

LiVolsi VA, Balch ZW. The many faces of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Case Rev* 2009; 14: 214 - 218

Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003; 97: 1186 - 1194

- Luster, M., Clarke, S.E., Dietlein, M., Lassmann, M., Lind, P., Oyen, W.J., Tennvall, J., Bombardieri, E. & European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2008). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 35(10), 1941-1959.
- Mallick, U., Harmer, C., Yap, B., Wadsley, J., Clarke, S., Moss, L., Nicol, A., Clark, P.M., Farnell, K., McCready, R., Smellie, J., Franklyn, J.A., John, R., Nutting, C.M., Newbold, K., Lemon, C., Gerrard, G., Abdel-Hamid, A., Hardman, J., Macias, E., Roques, T., Whitaker, S., Vijayan, R., Alvarez, P., Beare, S., Forsyth, S., Kadalayil, L. & Hackshaw, A. (2012). Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*, 366(18), 1674-1685.
- Manzardo OA, Cellini M, Indirli R, Dolci A, Colombo P, Carrone F, Lavezzi E, Mantovani G, Mazziotti G, Arosio M, Lania AGA. TNM 8th edition in thyroid cancer staging: is there an improvement in predicting recurrence? *Endocr Relat Cancer*. 2020 Jun;27(6):325-336. doi: 10.1530/ERC-19-0412. PMID: 32229701.
- Matthews, T. J., Chua, E., Gargya, A., Clark, J., Gao, K., & Elliott, M. (2016). Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *The Journal of laryngology and otology*, 130 Suppl 4, S50–S53. <https://doi.org/10.1017/S0022215116008331>.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418 – 428.
- Mazzaferri, E.L., Young, R.L., Oertel, J.E., Kemmerer, W.T. & Page, C.P. (1997). Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)*, 56, 171-196.
- McWilliams, R. R., Giannini, C., Hay, I. D., Atkinson, J. L., Stafford, S. L., & Buckner, J. C. (2003). Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*, 98(2), 356–362. <https://doi.org/10.1002/cncr.11488>.
- Medas, F., Canu, G. L., Boi, F., Lai, M. L., Erdas, E., & Calò, P. G. (2019). Predictive Factors of Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis on 579 Patients. *Cancers*, 11(9), 1230. <https://doi.org/10.3390/cancers11091230>.
- Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2834 – 2843.
- Miccoli, P., Berti, P. & Ambrosini, C.E. (2008). Perspectives and lessons learned after a decade of minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 70(5), 282-286.
- Miccoli, P., Pinchera, A., Materazzi, G., Biagini, A., Berti, P., Faviana, P., Molinaro, E., Viola, D. & Elisei, R. (2009). Surgical treatment of low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(5), 1618-1622.
- Miyauchi, A., Kudo, T., Miya, A., Kobayashi, K., Ito, Y., Takamura, Y., et al. (2011). Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 21 (7), 707-716.
- Momesso, D.P., Vaisman, F., Caminha, L.S., Pessoa, C.H., Corbo, R. & Vaisman, M. (2014). Surgical approach and radioactive iodine therapy for small well-differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 37, 57-64.

Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1241 - 1250

Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol.* 2018 May;25(3):172-179. doi: 10.1097/PAP.000000000000184. PMID: 29351089.

Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Huang, M. G., Park, Y. I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*, 8(1), 30–40.

Nikiforova, M.N., Kimura, E.T., Gandhi, M., Biddinger, P.W., Knauf, J.A., Basolo, F., et al. (2003a). BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (11), 5399-5404.

Nikiforova, M.N., Lynch, R.A., Biddinger, P.W., Alexander, E.K., Dorn, G.W., Tallini, G., et al. (2003b). RAS Point Mutations and PAX8-PPARgamma Rearrangement in Thyroid Tumors: Evidence for Distinct Molecular Pathways in Thyroid Follicular Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (5), 2318-2326.

Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386. PMID: 27078145; PMCID: PMC5539411.

Nixon, I.J., Ganly, I., Patel, S.G., Palmer, F.L., Di Lorenzo, M.M., Grewal, R.K., Larson, S.M., Tuttle, R.M., Shaha, A. & Shah, J.P. (2013). The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid* 23(6), 683-694.

O' Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS, Management of vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2013; 37: 181 - 185.)

O'Neill CJ, Bullock M, Chou A et al. BRAFV600E mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010; 148: 1139 – 1146

Orita, Y., Sugitani, I., Toda, K., Manabe, J., & Fujimoto, Y. (2011). Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 21(1), 31–35. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0169>.

Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang D, 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 – 132.

Pacini, F., Molinaro, E., Castagna, M.G., Lippi, F., Ceccarelli, C., Agate, L., Elisei, R., Pinchera, A. (2002). Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9), 4063-4068.

Pacini, F., Schlumberger, M., Harmer, C., Berg, G.G., Cohen, O., Duntas, L., Jamar, F., Jarzab, B., Limbert, E., Lind, P., Reiners, C., Sanchez Franco, F., Smit, J. & Wiersinga, W. (2005). Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol*, 153(5), 651-659.

Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J.W., Wiersinga, W. & European Thyroid Cancer Taskforce (2006a). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154(6), 787-803.

Pacini, F., Ladenson, P.W., Schlumberger, M., Driedger, A., Luster, M., Kloos, R.T., Sherman, S., Haugen, B., Corone, C., Molinaro, E., Elisei, R., Ceccarelli, C., Pinchera, A., Wahl, R.L., Leboulleux, S., Ricard, M., Yoo, J., Busaidy, N.L., Delpassand, E., Hanscheid, H., Felbinger, R., Lassmann, M. & Reiners, C. (2006b). Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(3), 926-932.

Pak, K., Cheon, G.J., Kang, K.W., Kim, S.J., Kim, I.J., Kim, E.E., Lee, D.S. & Chung, J.K. (2014). The effectiveness of recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine remnant ablation in thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Korean Med Sci*, 29(6), 811-817.

Pan, J.H., Zhou, H., Zhao, X.X., Ding, H., Wei, L., Qin, L. & Pan, Y.L. (2017). Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*, 31(10), 3985-4001.

Paschke, R., Lincke, T., Müller, S.P., Kreissl, M.C., Dralle, H. & Fassnacht, M. (2015). The treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 112: 452–8. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0452.

Passler C, Scheuba C, Asari R et al. Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 184 – 189

Peiris AN, Medlock D, Gavin M. Thyroglobulin for Monitoring for Thyroid Cancer Recurrence. *JAMA*. 2019 Mar 26;321(12):1228. doi: 10.1001/jama.2019.0803. PMID: 30912839.

Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S. & Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013, 965212.

Pelizzo, M.R., Boschin, I.M., Toniato, A., Pagetta, C., Piotto, A., Bernante, P., Casara, D., Pennelli, G. & Rubello, D. (2004). Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun*. 225(6), 547-552.

Perros P, Colley S, Boelart K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (Suppl 1): 1 – 122.

Perros, P.; Boelaert, K.; Colley, S.; Evans, C.; Evans, R. M.; Gerrard BA, G.; Gilbert, J.; Harrison, B.; Johnson, S. J.; Giles, T. E.; Moss, L.; Lewington, V.; Newbold, K.; Taylor, J.; Thakker, R. V.; Watkinson, J.; Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 81, 1–122.

Preiß, Dornoff, Schmieder, Honecker, Claßen (Hrsg.): Taschenbuch Onkologie. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2014/15, 17. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München, 2014.

Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 13;11:102. doi: 10.3389/fendo.2020.00102. PMID: 32231639; PMCID: PMC7082927.

Peyssonnaud, C. & Eychene, A. (2001). The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell* 93(1–2), 53-62.

Qubain SW, Nakano S, Baba M et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 249 – 256

Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid* 2012; 22: 575 – 584

Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):48-56. doi: 10.1002/cncr.23515. PMID: 18484584.

RKI, 2016. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf;jsessionid=26EF9B1A63EB21CF45B98B79DE71DD63.1\\_cid363?\\_\\_blob=publicationFile.-](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf;jsessionid=26EF9B1A63EB21CF45B98B79DE71DD63.1_cid363?__blob=publicationFile.-) (abgerufen am 15.03.2020)

RKI, 2017. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_node.html;jsessionid=DC19F2ABF4C7FC48DFBA8B14B37BCE3B.2\\_cid363](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html;jsessionid=DC19F2ABF4C7FC48DFBA8B14B37BCE3B.2_cid363) (abgerufen am 15.03.2020)

RKI, 2021. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html) (abgerufen am 02.04.2022)

Robbins, R. J., & Schlumberger, M. J. (2005). The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46 Suppl 1, 28S–37S.

Robbins KT, Shaha AR, Medina JE et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 536 – 538

Rogasch Julian MM et al. TI-RADS und andere. *Der Nuklearmediziner* 2019; 42: 206–219.

Rosai J. Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol* 2005; 6: 279 – 284.

Rosário, P. W., Cardoso, L. D., Barroso, A. L., Padrão, E. L., Rezende, L. L., & Purisch, S. (2005a). Segurança da radioiodoterapia em pacientes com carcinoma de tireóide com menos de 21 anos [Safety of radioiodine therapy in patients with thyroid carcinoma younger than 21 years]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 49(2), 241–245. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000200010>.

Rosário, P. W., Barroso, A. L., Rezende, L. L., Padrão, E. L., Fagundes, T. A., Reis, J. S., & Purisch, S. (2005b). Outcome of ablation of thyroid remnants with 100 mCi (3.7 GBq) iodine-

131 in patients with thyroid cancer. *Annals of nuclear medicine*, 19(3), 247–250. <https://doi.org/10.1007/BF02984614>.

Rosen, L. S., Gordon, D., Tchekmedyian, N. S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., De Souza, P., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D., & Seaman, J. (2004). Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 100(12), 2613–2621. <https://doi.org/10.1002/cncr.20308>.

Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L. Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2019 Jul;127(7):432-446. doi: 10.1002/cncy.22136. Epub 2019 May 31. PMID: 31150164; PMCID: PMC7478176.

Rottenburger, C., & Lutz, T. (2020). Die ablative Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [The ablative radioiodine therapy of differentiated thyroid carcinoma]. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 77(9), 427–431. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001214>.

Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancy in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 1638 – 1644.

Sabet A, Binse I, Grafe H, Ezziddin S, Görges R, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Prognostic impact of incomplete surgical clearance of radioiodine sensitive local lymph node metastases diagnosed by post-operative (124)I-NaI-PET/CT in patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Oct;43(11):1988-94. doi: 10.1007/s00259-016-3400-y. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27118127.

Sacks, W., Fung, C.H., Chang, J.T., Waxman, A. & Braunstein, G.D. (2010). The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*, 20 (11), 1235-1245.

Sahlmann, C.-O., Schreivogel, I., Angerstein, C., Siefker, U., Lehmann, K., Altenvoerde, G., Hüfner, M. and Meiler, J.. "3.9 Klinischer Stellenwert eines neuen 3-Generations-Thyreoglobulin (TG)-immunoradiometrischen-Assays (IRMA) in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms". *Schilddrüse 2003: Henning-Symposium. Zufallsbefund Schilddrüsenknoten. Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen. 16. Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Heidelberg*, edited by Markus Dietlein and H. Schicha, Berlin, Boston: De Gruyter, 2004, pp. 228-244. <https://doi.org/10.1515/9783110923049.228>.

Samaan NA, Schulz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 714 – 720.

Santhanam, P., Driscoll, H.K. & Venkatraman, P. (2016). Diagnostic whole body scan (pre-therapy scan) in differentiated thyroid cancer: A single center community hospital experience. *Indian J Cancer*, 53(1), 178-80.

Sawka, A.M., Thephamongkhol, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G. & Gerstein, H.C. (2004). 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*, 89(8), 3668-2676.

Sawka, A.M., Brierley, J.D., Tsang, R.W., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., Straus, S. & Goldstein, D.P. (2008). An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(2), 457-480.

Scheumann GF, Gimm O, Wegener G et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 559 – 568

Schlumberger, M.J. (1998). Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 338(5), 297-306.

Schlumberger, M., Catargi, B., Borget, I., Deandreis, D., Zerdoud, S., Bridji, B., Bardet, S., Leenhardt, L., Bastie, D., Schwartz, C., Vera, P., Morel, O., Benisvy, D., Bournaud, C., Bonichon, F., Dejax, C., Toubert, M.E., Leboulleux, S., Ricard, M., Benhamou, E. & Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial (2012). Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*, 366(18), 1663-1673.

Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, Rusu D, Godbert Y, Buffet C, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Toubert ME, Kelly A, Benhamou E, Borget I. 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/S2213-8587(18)30113-X. Epub 2018 May 26. PMID: 29807824.

Schmid, K. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie* 16, 644–656 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00761-010-1872-0>

Schmidbauer, B., Menhart, K., Hellwig, D., & Grosse, J. (2017). Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1292. <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>.

Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;27(5):701-12. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.003. Epub 2013 Aug 12. PMID: 24094640.

Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S., & Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>.

Straccia P, Santeusano G, Pierconti F, Brunelli C, Fadda G. Cytologic Diagnosis of Oncocytic Neoplasms of the Thyroid Gland: The Importance of the Clinical Scenario. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019 Nov/Dec;27(10):726-731. doi: 10.1097/PAI.0000000000000713. PMID: 30358610.

Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., Dahlin, C. M., Blinderman, C. D., Jacobsen, J., Pirl, W. F., Billings, J. A., & Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 363(8), 733–742. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>.

Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H. Jodversorgung in Deutschland. Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007 May-Jun;50(5-6):744-9. German. doi: 10.1007/s00103-007-0236-4. PMID: 17514459.

The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2020 in the general population based on school-age children (SAC). IGN: Ottawa, Canada. 2020. URL: [https://www.ign.org/cm\\_data/Global-Scorecard-2020-MAP-3-June-2020.pdf](https://www.ign.org/cm_data/Global-Scorecard-2020-MAP-3-June-2020.pdf) (abgerufen am 02.04.2022)

To, K., & Nixon, I. J. (2016). The surgical approach to managing differentiated thyroid cancer. *The Indian journal of medical research*, 143(6), 689-695.

Tomczyk, Hamburg 2020 (<https://ediss.sub.uni-hamburg.de/bitstream/ediss/8478/1/Dissertation.pdf>, abgerufen am 16.08.2022)

Tu, J., Wang, S., Huo, Z., Lin, Y., Li, X. % Wang, S. (2014). Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol*, 110(1), 25-30.

Tuttle, R.M., Ross, D.S., Mulder, J.E. (2020). Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. Up to Date, Topic 7818, Version 34.0.

Verburg FA, Mader U, Tanase K 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 Metab* 2013; 98: 172 – 180.

Wang, X., Zhu, J., Li, Z., & Wei, T. (2020). The benefits of radioactive iodine ablation for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *PloS one*, 15(6), e0234843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234843>.

Wieland M, Peter C. Jodversorgung in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 2560–2564 [Heft 39]; 2002.

Wittekind, C., & Bertolini, J. (2010). TNM-system 2010. *Der Onkologe*, 16(2), 175-180.

Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. John Wiley & Sons.

Xing, M. (2005). BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 12 (2), 245-262.

Xing, M., Westra, W.H., Tufano, R.P., Cohen, Y., Rosenbaum, E., Rhoden, K.J., et al. (2005). BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (12), 6373-6379.

Xing, M. (2007). BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 28 (7), 742-762.

M. Schott, 2015. *TumorDiagnostik & Therapie* 2015; 36(07): 398-400 DOI: 10.1055/s-0035-1552324

## **8. Eidesstattliche Erklärung**

### **Erklärung I**

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die diesen Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Nasser Al-Khadri

Rostock, November 2023

### **Erklärung II**

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu solchem beworben habe. Die eingereichte Schrift wurde an keiner anderen Hochschule vorgelegt.

Nasser Al-Khadri

Rostock, November 2023

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn Prof. Bernd Joachim Krause, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock durchzuführen und mich dabei stets unterstützt hat.

Des Weiteren danke ich insbesondere Herrn Dr. Martin Heuschkel für seine hilfreichen, kritischen Anmerkungen in Bezug auf das Studiendesign und das Manuskript.

Sehr dankbar bin ich Herrn Dr. Sebastian Dahmann, der mir trotz seiner knappen verfügbaren Zeit mit steter Hilfsbereitschaft und sinnvollen Vorschlägen für Statistik und Manuskript eine große Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit war.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und Freunden, die mir während dieser Zeit eine große Stütze waren und mit stets Mut gemacht haben.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Nasser Al-Khadri  
Anschrift: Berliner Straße 33, 65189 Wiesbaden

Telefon: 0173 276 1115  
E-Mail: altalqy@gmail.com  
Geburtsdatum: 12.12.1987  
Geburtsort: Amran/Jemen  
Familienstand: ledig

### Ausbildung

Schulabschluss Allgemeine Hochschulreife  
06/1993 – 06/1999 Grundschule „Osama Bin Zaid“ Amran/Jemen  
09/1999 – 06/2002 Mittelschule „Al-Zobairi“ Amran/Jemen  
09/2002 – 06/2005 Gymnasium „Osama Bin Zaid“ Amran/Jemen

Hochschulbildung  
09/2009 – 12/2017 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

### Berufserfahrung

12/2017 – 08/2019 Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Ulm

09/2019 – 09/2020 Arzt in Weiterbildung in der Praxis für Nuklearmedizin Prof. Menzel an den Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden

03/2021 – heute Arzt in Weiterbildung im Curanosticum - Praxis für Nuklearmedizin/PET-CT-Zentrum in der DKD HELIOS Klinik Wiesbaden