

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum Großhadern der Ludwig- Maximilians- Universität München  
ehem. Direktor: Prof. emeritus Dr. med. K. Hahn  
Direktor: Prof. Dr. Peter Bartenstein

**Stellenwert der <sup>131</sup>Iod Ganzkörperszintigraphie im frühen  
Follow- Up bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsen-  
Karzinom**

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

vorgelegt von

Ulla Friedrich

aus Marburg

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Hahn

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gabriele Pöpperl  
Prof. Dr. Roland Gärtner

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Frank Berger  
Dr. med. Dipl. Phys. P. Knesewitsch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2010

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Einführung.....	7
1.1.1 Epidemiologie und Einteilung der Schilddrüsenkarzinome.....	7
1.1.2 Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms.....	9
1.1.3 TNM- Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome.....	10
1.1.4 Prognose.....	11
1.2 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	12
1.2.1 Operation.....	12
1.2.2 Radioiodtherapie.....	13
1.2.3 TSH- Suppression.....	15
1.2.4 Perkutane Bestrahlung.....	15
1.2.5 Chemotherapie.....	15
1.2.6 Therapie mit „Biological response modifiers“ .....	16
1.3 Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	16
1.4 Problemstellung.....	19
<b>2. Patienten und Methoden.....</b>	<b>21</b>
2.1 Durchgeführtes Therapie- und Nachsorgeschema.....	21
2.2 Datenerfassung des Patientenkollektivs.....	24
2.2.1 Die Patienten.....	24
2.2.2 Datenerfassung.....	27
2.3 Technische Methoden.....	31
2.3.1 Kameratechnik.....	31
2.3.2 Thyreoglobulin- Messverfahren .....	31

<b>3. Fallbeispiele.....</b>	<b>33</b>
3.1 Patientenbeispiel I.....	33
3.2 Patientenbeispiel II.....	37
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
4.1 Überblick über die Befunde im untersuchten Patientenkollektiv.....	44
4.1.1 Gesamtkollektiv.....	44
4.1.2 Kollektiv mit durchgeführter Ganzkörperszintigraphie 1 Jahr nach ablativer Radioiodtherapie (mit "stationärer Jahreskontrolle").....	44
4.2 Betrachtung des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle, aufgeteilt in Untergruppen.....	46
4.2.1 Unterscheidung der Patienten nach dem Frühverlauf.....	46
4.2.2 Unterscheidung der Patienten nach der verabreichten Testaktivität im 3- bzw. 6- Monats- Radioiod- Scan.....	50
4.3 Betrachtung der Untersuchungsergebnisse in der 3-/6- Monats- und in der Jahreskontrolle.....	53
4.3.1 Betrachtung der Ergebnisse der Jahreskontrolle in Bezug auf die Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf.....	54
4.3.2 Betrachtung der Jahreskontrolle in Bezug auf die Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle.....	56
4.4 Darstellung der Verlaufsentwicklung nach der Jahreskontrolle innerhalb der einzelnen Untergruppen des Kollektivs n=116.....	58
4.4.1 Verlauf der bei der Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten aus der Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw.6- Monatskontrolle (n=72).....	58
4.4.2 Verlauf der Patienten aus Untergruppe A (n=72), die erst nach der Jahreskontrolle auffielen.....	59
4.4.3 Weiterer Verlauf der bei oder nach der Jahreskontrolle auffälligen Patienten aus Gruppe B mit 370 MBq Testaktivität im 3-/6- Monatsscan (n=44).....	60
4.5 Darstellung des weiteren Verlaufs nach unterschiedlichen Befundkonstellationen in der Jahreskontrolle.....	61

4.5.1	Weiterer Verlauf der Patientengruppe, die bei der Jahreskontrolle den Befund Scan+Tg- aufwies.....	61
4.5.2	Weiterer Verlauf der Patientengruppe, die bei der Jahreskontrolle den Befund Scan-Tg+ aufwies.....	63
4.6	Betrachtung der anteilmäßigen Verteilung der Radioiodtherapien auf die Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf (n=116).....	67
4.6.1	Verteilung der Radioiodtherapien während der Jahreskontrolle.....	67
4.6.2	Verteilung der Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien (insgesamt und nach der Jahreskontrolle).....	68
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>71</b>
5.1	Auftreten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	71
5.2	Ziel der Studie.....	71
5.2.1	Einschätzen der Prognose.....	72
5.3	Auswertung des Patientenkollektivs.....	73
5.3.1	Unterscheidung nach dem Frühverlauf.....	73
5.3.2	Betrachtung der 3- bzw. 6- Monatskontrolle.....	74
5.3.3	Betrachtung der Jahreskontrolle.....	76
5.3.4	Bewertung des Verlaufs nach der Jahreskontrolle.....	78
5.4	Betrachtung des Nachsorgeschemas.....	79
5.4.1	Rolle des Thyreoglobulins.....	79
5.4.2	Rolle der diagnostischen Radioiodszintigraphie.....	80
5.5	Detailliertere Betrachtung der Gruppe A mit günstigem Frühverlauf.....	84
5.5.1	Therapieaktivitäten.....	84
5.5.2	Untergruppe A mit 370 MBq in der 3- 6- Monatskontrolle.....	84
5.6	Das Nachsorgeschema.....	86
5.6.1	Hypothyreose.....	86
5.6.2	Strahlenexposition.....	87
5.6.3	Stunning.....	88
5.6.4	Mögliche Durchführung der Nachsorge.....	88

5.7 Rückschlüsse mit Bezug auf das eigene ausgewertete Patientenkollektiv.....	92
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>95</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>96</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>100</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>101</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

---

### 1.1.1. Epidemiologie und Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Schilddrüsenkarzinome sind die am häufigsten vorkommenden Tumore des endokrinen Systems, machen in Deutschland allerdings insgesamt nur etwa 1% aller erfassten Krebserkrankungen aus.

Frauen erkranken ungefähr 2,5 mal häufiger an einem Schilddrüsenkarzinom als Männer: Die Inzidenzrate der männlichen Patienten liegt in Deutschland bei 1,3- 1,6/100.000 Einwohner, bei Frauen dagegen bei 2,5- 3,7/100.000 Einwohner.

Regional ist das Vorkommen sehr unterschiedlich. In den USA beispielsweise beträgt die Häufigkeit etwa 2,4/100.000 männliche Einwohner bis 5,8/100.000 Frauen. In Japan dagegen besteht eine Gesamtinzidenz von ungefähr 1,4/100.000 Einwohner (1).

Bayern hat innerhalb Deutschlands die höchste Inzidenz an Schilddrüsentumoren (2).

An Todesfällen wird ein Anteil von 9% der Neuerkrankungen geschätzt (1). Insgesamt macht das Schilddrüsenkarzinom weniger als 1% aller Karzinom- Sterbefälle aus (3).

Es können alle Altersgruppen betroffen sein. Frauen sind bei Diagnosestellung durchschnittlich etwas jünger als Männer: Beim papillären Schilddrüsenkarzinom liegt das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten zwischen 40 und 41 Jahren, bei Männern zwischen 44 und 45. Das follikuläre Karzinom zeigt einen Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung von 48 (w) und 53 Jahren (m) (4).

Die Schilddrüsentumore werden von der WHO (Klassifikation von 2004) eingeteilt in

I. epitheliale

A: **benigne Tumoren** (follikuläres Adenom und andere Tumoren) und

B: **maligne Tumoren** (follikuläres, papilläres, medulläres und anaplastisches Karzinom sowie andere Tumoren).

Neben den epithelialen Tumoren unterscheidet die WHO weiter zwischen:

II. nichtepithelialen Tumoren (maligne Lymphome, verschiedene Tumoren),

III. sekundären Tumoren (Metastasen),

IV. nichtklassifizierten Tumoren und

V. tumorähnlichen Läsionen.

Histologisch kommen die epithelialen Schilddrüsenkarzinome einerseits als **Karzinome der Thyreozyten** vor: Hier gibt es das differenzierte Karzinom (mit einer Häufigkeit von 70-90%), das sich wiederum in einen häufiger vorkommenden papillären (60- 70% der Fälle) und einen selteneren follikulären Typ (20- 30% der Fälle) unterteilen lässt. Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom dagegen findet sich in ca. 5% der Fälle. Als zweite histologische Form gibt es das **medulläre Karzinom (Karzinom der C-Zellen)**, es tritt in etwa 5- 10% auf.

Die weiteren bereits oben unter II- V genannten Schilddrüsentumor- Formen wie z. B Lymphome oder Metastasen extrathyreoidaler Malignome (wie Mamma-, Colon und Nierenzell- Karzinom sowie des malignen Melanoms) sind selten.

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die histologische Klassifikation der epithelialen Schilddrüsenkarzinome und ihrer Inzidenzen (1):

**Tabelle 1:** Klassifikation von epithelialen Schilddrüsenkarzinomen nach WHO

Histologische Klassifikation	Inzidenz [%]
<b>Differenzierte Schilddrüsenkarzinome:</b> <u>Papilläres Karzinom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Papilläres Mikrokarzinom</li> <li>- Enkapsulierter Typ</li> <li>- Follikulärer Typ</li> <li>- Diffus sklerosierender Typ</li> <li>- Oxyphiler Zelltyp</li> </ul> <u>Follikuläres Karzinom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimal- invasiver (enkapsulierter) Typ</li> <li>- Invasiver Typ</li> <li>- Oxyphiler Zelltyp</li> <li>- Klarzellvariante</li> </ul>	75
<b>Undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinome</b>	5
<b>Medulläre Schilddrüsenkarzinome (C-Zell- Karzinome):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sporadisch</li> <li>- familiär</li> <li>- Variante: medullär- follikulärer Mischtyp</li> </ul>	5

Das **papilläre Schilddrüsenkarzinom** ist meist eher langsam wachsend und metastasiert in der Regel lymphatisch. Es findet sich gehäuft bei jüngeren Patienten (5).

Prognostisch besonders günstig ist das papilläre Mikrokarzinom mit einem Durchmesser von <1cm. Häufig wird es erst im Rahmen von Sektionen entdeckt.

Die enkapsulierte Form des papillären Karzinoms hat ebenfalls eine gute Prognose, da sie nicht invasiv wächst. Der diffus sklerosierende Typ dagegen ist prognostisch ungünstiger (1).

Das **follikuläre Schilddrüsenkarzinom** weist insgesamt eine schlechtere Prognose auf als das papilläre, die Metastasierung erfolgt meist hämatogen. Es tritt vermehrt bei Patienten ab dem 5. Lebensjahrzehnt auf (5).

Eine Sonderform mit überwiegend oxyphilen Zellen ist das sogenannte Hürthle- Zell-Karzinom (= onkozytäres Karzinom), welches in der Regel ein aggressiveres Wachstum aufweist.

### 1.1.2 Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms

Es gibt sowohl exogene als auch endogene Faktoren, die die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms beeinflussen:

#### Exogene Faktoren:

Ein bedeutender Faktor ist die **Iodversorgung** der Bevölkerung: Ein vorliegender Iodmangel führt zu einer (TSH- bedingten) Aktivitätssteigerung der Thyreozyten und fördert die Entstehung von Struma und Schilddrüsenknoten. In Deutschland liegt die mittlere Iodversorgung noch unter der von der WHO geforderten Menge von 150- 200µg/Tag. Hier weist etwa die Hälfte der Bevölkerung eine vergrößerte Schilddrüse auf. Bei ca. 10- 15% der Einwohner besteht ein Knoten der Schilddrüse.

Durch ungenügende Iodzufuhr scheint die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms beeinflusst zu werden:

- In Iodmangelgebieten treten follikuläre Schilddrüsenkarzinome häufiger auf (ca. 40% aller Schilddrüsenkarzinome)- normalerweise kommt das follikuläre Karzinom nur in 20-30% der Fälle vor.
- Die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in der Schweiz nahm ab, nachdem eine Iodsalzprophylaxe eingeführt worden war (1).

Ein weiterer Faktor, durch den die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms gefördert wird, ist die **ionisierende Strahlung**: Externe Röntgenbestrahlung (insbesondere während der Kindheit) kann- abhängig von der Strahlendosis- das Risiko erhöhen, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken. Bei der internen Radiatio (zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken) konnte bisher noch keine Risikosteigerung nachgewiesen werden.

In Bevölkerungsgebieten, die von Ereignissen wie die Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki oder der Tschernobyl- Katastrophe 1986 betroffen waren, zeigte sich eine deutliche Zunahme des papillären Schilddrüsenkarzinoms insbesondere bei Kindern, das dann teilweise ein aggressiveres Wachstum aufwies.

#### Genetische Faktoren:

Eine familiäre Veranlagung für das differenzierte papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinom lässt sich bisher nicht sicher nachweisen. In einigen Fällen zeigte sich ein vier- bis zehnfach erhöhtes Risiko von Verwandten ersten Grades, ebenfalls an einem (vor allem follikulären) Schilddrüsenkarzinom zu erkranken (4). Die molekularen Vorgänge bei den Betroffenen dieser Familien sind jedoch noch nicht ausreichend umfassend und sicher beschrieben.

Im Gegensatz zu den differenzierten Karzinomen gibt es gesichert eine genetische Prädisposition im Fall des medullären Schilddrüsenkarzinoms: In etwa 25% der Fälle kommt es als familiäre Form (FMTC) vor oder im Rahmen der sogenannten Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) Typ II. Hier wird es häufig von einem Phäochromozytom oder einem Hyperparathyreoidismus sowie multiplen Neurinomen begleitet.

### 1.1.3 TNM- Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

**Tabelle 2:** Klinische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome nach der TNM- Klassifikation (UICC 2002)

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b> <i>Papillär, follikulär, medullär</i> Der Primärtumor entspricht entweder einem solitären oder einem multifokalen Knoten (dann ist der größte entscheidend für die Klassifikation)
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor max. 2cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T2	Tumor zwischen 2 und 4cm, auf die Schilddrüse begrenzt
T3	Tumor größer als 4cm, auf die Schilddrüse begrenzt oder mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (M.sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Infiltration von subkutanem Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N.recurrens
T4b	Infiltration von prävertebraler Faszie, mediastinalen Gefäßen/ A.carotis
	<i>Undifferenziert/ anaplastisch</i> (immer T4)
T4a	Tumor jeder Größe auf Schilddrüse beschränkt, als chirurgisch resektabel beurteilt
T4b	Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel, als chirurgisch nicht resektabel beurteilt
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b> (Lokalisation am Hals/ im oberen Mediastinum)
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN0	Selektive Neck dissection und Evaluation von >6 Lymphknoten empfohlen
N1	Regionäre LK- Metastasen:
N1a	Level VI (prätracheal/ prälaryngeal, paratracheal)
N1b	Andere uni-/bi- oder kontralaterale zervikale oder obere mediastinale LK
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

#### 1.1.4 Prognose

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom gehört in den industrialisierten Ländern zu den am seltensten tödlich verlaufenden Krebserkrankungen.

Beim papillären Karzinom beträgt die 10 Jahres-Überlebensrate etwa 90%, beim follikulären Karzinom sind es ca. 75% (3). Die Prognose ist unter anderem abhängig von Faktoren wie Alter bei Diagnosestellung, Vorliegen von Metastasen, Grading sowie der Tumorgröße und –invasivität.

Das follikuläre (und aggressivere) Karzinom kommt gehäuft bei Patienten in höherem Lebensalter vor.

Somit haben in der Regel jüngere Patienten mit einem differenzierten (meist papillären) Schilddrüsenkarzinom eine gute Prognose (4).

Der Verlauf bei Männern ist oft schlechter als der Verlauf weiblicher Patienten.

Lokal können Rezidive im Schilddrüsenbett und ein Befall der Halslymphknoten auftreten, eine Fernmetastasierung erfolgt vor allem in Lunge, Knochen und Leber.

Wie bereits erwähnt, ist die Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms im Fall des sogenannten Mikrokarzinoms sowie bei der enkapsulierten Form am günstigsten, der Verlauf der diffus sklerosierenden Variante ist schlechter.

Auch beim follikulären Karzinom ist eine minimal- invasive enkapsulierte Form günstiger, besonders aggressiv dagegen wächst das Hürthle- Zell- Karzinom. Durch eine geringe Radioiodaufnahme ist es therapeutisch schlechter zugänglich als die übrigen differenzierten Schilddrüsen-Karzinome.

Ca. 1-2% der Patienten mit papillärem Karzinom weisen zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung auf, bei Patienten mit follikulärem Karzinom sind es etwa 2-5%. Liegen Fernmetastasen vor, bedeutet dies eine deutliche Prognoseverschlechterung: Für 43-90% dieser Patienten verläuft die Erkrankung dann letal.

Zum Vergleich hier ein Überblick über die Prognose des anaplastischen (undifferenzierten) Schilddrüsenkarzinoms: Die 5 Jahres- Überlebensrate beträgt maximal 20%, zum Teil findet man sogar eine mittlere Überlebensrate von weniger als einem Jahr. In 85% der Fälle liegen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vor.

Nur etwa 27% dieser Karzinome sind immunhistochemisch positiv für den Tumormarker Thyreoglobulin (1).

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach Risikostadien, definiert von der International Union Against Cancer (UICC):

**Tabelle 3:** Risikostadieneinteilung (UICC 2002)

<b>Papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom</b>	<b>Alter &lt;45 Jahren</b>	<b>Alter &gt;45 Jahren</b>
Stadium I	Jedes T, Jedes N, M0	T1, N0, M0
Stadium II	Jedes T, Jedes N, M1	T2, N0, M0
Stadium III	-	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stadium IVA	-	T1-3, N1b, M0 T4a, N0-1, M0
Stadium IVB	-	T4b, Jedes N, M0
Stadium IVC	-	Jedes T, Jedes N, M1

Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom wird immer dem Risikostadium IV zugeordnet.

Zwei als besonders wichtig eingestufte Faktoren für das Abschätzen der Prognose sind also zum einen das Alter bei Diagnosestellung (jüngere Patienten haben ein geringeres Risiko) und zum anderen das Vorliegen oder Nicht- Vorliegen von Fernmetastasen (4).

---

## 1.2 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

---

Beim differenzierten (d.h. papillären oder follikulären) Schilddrüsenkarzinom wird in der Regel eine Therapie bestehend aus **Operation** mit nachfolgender **Radioiodtherapie**, lebenslanger **TSH- Suppression (bzw. je nach Staging dauerhafte Senkung der TSH-Werte unter die Normgrenze)** und (in einigen Fällen) zusätzlicher **perkutaner Bestrahlung** oder auch **medikamentöser Behandlung** durchgeführt:

### 1.2.1 Operation

Standardmäßig erfolgt primär eine totale Thyreoidektomie (chirurgische Resektion der gesamten Schilddrüse), gegebenenfalls mit einer zervikalen Lymphadenektomie. Je nach Ausdehnung des Karzinoms werden noch weitere Lymphknoten-Kompartimente und mitbetroffene Weichteilstrukturen reseziert.

Ziel hierbei ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes. Auch Fernmetastasen werden- soweit möglich- primär operativ entfernt (1).

Eine Ausnahme stellt das papilläre Mikrokarzinom dar (Durchmesser <1cm): Hier kann eine Hemithyreoidektomie, d.h. eine Entfernung nur des befallenen Schilddrüsenlappens, durchgeführt werden (6). Eine anschließende Radioiodtherapie ist in diesem Fall nicht indiziert.

Als Komplikationen der Thyreoidektomie kann zum einen eine Schädigung des Nervus recurrens mit nachfolgender Heiserkeit (in etwa 1-2% der Fälle) auftreten. Eine weitere mögliche Komplikation ist ein postoperativer Hypoparathyreoidismus (passager oder permanent) durch die Mitentfernung der Epithelkörperchen. Desweiteren wird nach einer totalen Thyreoidektomie eine lebenslange Thyroxin-Substitution notwendig.

### 1.2.2 Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie wird in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms postoperativ praktisch immer durchgeführt und dient der Entfernung verbliebener Tumorreste (Ausnahme: papilläres Mikrokarzinom).

Hierbei wird das Radionuklid <sup>131</sup>Iod meist oral verabreicht, welches sich ausschließlich in Schilddrüsengewebe (das bedeutet postoperativ: im verbliebenen Restgewebe und iodspeichernden Metastasen) anreichert. Somit können gezielt hohe Herddosen (von >300 Gy) an das Tumorgewebe appliziert werden. Die therapeutische Wirkung entsteht durch die  $\beta$ -Strahlung des <sup>131</sup>Iod, die im Gewebe eine Reichweite von 1-2 mm besitzt. Umliegende Strukturen bleiben so von höheren Strahlendosen verschont.

Die Radioiodtherapie findet folglich zwei Anwendungen in der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms:

- 1 Ablation von postoperativ verbliebenen (auch mikroskopisch kleinen) Tumorresten und restlichem Schilddrüsengewebe nach vorhergegangener totaler Thyreoidektomie.
- 2 Therapie (kurativ oder palliativ) iodspeichernder Lokalrezidive, befallener Lymphknoten und Fernmetastasen.

Nach vollständiger Ablation sämtlichen Schilddrüsengewebes lassen sich in der Nachsorge Rezidive zuverlässig durch eine Radioiodszintigraphie nachweisen, wenn erneut iodspeichernde Foci sichtbar werden.

Auch die Thyreoglobulin-Bestimmung wird nach ablativer Therapie zum empfindlichen Tumormarker, da ein Anstieg darauf hinweist, dass wieder Tg-produzierendes Schilddrüsengewebe (und somit ein Rezidiv oder Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms) vorhanden ist.

Beim medullären und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom zeigt die Radioiodtherapie in der Regel kaum Wirkung, da hier meist keine ausreichende Radioiodaufnahme in die Tumorzellen erfolgt. Sie ist somit bei diesen Untergruppen des Schilddrüsenkarzinoms nicht indiziert.

Bei ca. 80% der differenzierten Schilddrüsenkarzinome dagegen kann eine ausreichende Herddosis erreicht werden. Auch die Elimination von Lymphknoten- und Lungenmetastasen zeigt in ca. 70% bzw. 50% Erfolg. Knochenmetastasen sprechen in etwa 10% der Fälle auf eine Radioiodtherapie an (1).

Die Prognose der betroffenen Patienten kann durch den Einsatz der postoperativen Radioiodtherapie somit deutlich verbessert werden.

Die ablativ Radioiodtherapie wird etwa 3-4 Wochen nach Thyreoidektomie durchgeführt.

Hierzu werden nach der Operation zunächst keine Schilddrüsenhormone substituiert, um den TSH-Spiegel der Patienten auf Werte von über 30 mU/l anzuheben. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass sowohl verbliebenes Schilddrüsen- Restgewebe, als auch bereits vorhandene Metastasen das radioaktive <sup>131</sup>Iod ausreichend in ihre Zellen aufnehmen und diese somit gezielt zerstört werden.

Durch die folglich erzeugte hypothyreote Stoffwechsellage können Symptome auftreten wie Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und Gewichtszunahme. Dies lässt sich etwas abmildern, in dem die Patienten - sofern sie bereits eine Schilddrüsenmedikation erhalten - bis etwa 2 Wochen vor der Radioiodtherapie Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) einnehmen, welches eine kürzere Halbwertszeit besitzt als das sonst zur Substitution eingesetzte Thyroxin (T<sub>4</sub>).

Eine Alternative zum Verzicht der Schilddrüsenhormon- Gabe wäre die Verabreichung von rekombinantem humanem TSH (rhTSH). Dadurch könnte die Iodaufnahme in die Zellen stimuliert werden, ohne dass eine Thyroxin- Einnahme unterbrochen werden müsste. Der Einsatz des rhTSH ist derzeit noch keine Routine und wird gegenwärtig in Studien evaluiert.

Die Radioiodtherapie wird stationär mit einer Aktivität von 3700 MBq <sup>131</sup>Iod durchgeführt.

Sie wird -wenn nötig- etwa halbjährlich wiederholt, bis in der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie keine <sup>131</sup>Iod- Aufnahme mehr nachzuweisen ist (7).

Als (zunächst) abgeschlossen betrachtet man die Therapie, wenn sowohl die klinische Untersuchung als auch die <sup>131</sup>Iod – Szintigraphie und Thyreoglobulin- Bestimmung unauffällig sind (8).

Danach wird mit der regelmäßigen Nachsorge begonnen.

Mögliche Komplikationen einer Radioiodtherapie sind:

- in ca. 20% der Fälle eine Strahlenthyreoiditis bei verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe, die sich mit Antiphlogistika gut behandeln lässt,
- Funktionsstörung der Speicheldrüsen mit folgender Mundtrockenheit,
- Sialadenitis oder Gastritis,
- Lungenfibrose bei Patienten mit starker Lungenmetastasierung und zahlreichen Radioiodtherapien,
- strahlenbedingte Ödeme im Spinalkanal- und ZNS- Bereich bei Metastasen in diesen Regionen (hier ist ein prophylaktischer Einsatz von Steroiden möglich),
- Knochenmarkdepression (bei Anwendung sehr hoher kumulativer Aktivitäten >37 GBq)

Beim papillären Mikrokarzinom wird in der Regel nur eine Hemithyreoidektomie durchgeführt, dann verzichtet man auf die anschließende ablativ Radioiodtherapie.

Die wichtigste Kontraindikation für die Radioiodtherapie ist die Gravidität!  
Es besteht jedoch kein erhöhtes Risiko für eine Fertilitätsminderung oder vermehrte Missbildungsraten in späteren Schwangerschaften.

### **1.2.3. TSH- Suppression**

Nach chirurgischer Schilddrüsenresektion und anschließender ablativer Radioiodtherapie beginnt die lebenslange orale Einnahme von Levothyroxin.  
Durch die Schilddrüsenhormon- Substitution wird das Serum- TSH soweit supprimiert, dass sein wachstumsfördernder Einfluss auf die Thyreozyten- und somit auch auf Karzinome der Thyreozyten- entfällt.

Hierdurch ließen sich die Rezidiv- und Mortalitätsraten senken und somit die Prognose der Patienten mit differenziertem Schilddrüsen- Karzinom verbessern (1).

Die Dosierung des Levothyroxins muss individuell genau angepasst werden (als Anhaltspunkt gilt: etwa 2,5µg/kg Körpergewicht), um eine Hyperthyreose mit entsprechenden Nebenwirkungen wie z.B. Vorhofflimmern oder Osteoporose zu vermeiden. Ziel ist ein Serum- TSH- zwischen 0,1 und 0,5µU/ml (in Abhängigkeit vom Staging).

### **1.2.4 Perkutane Bestrahlung**

In der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spielt die perkutane Bestrahlung eine untergeordnete Rolle, da sich die Operation in Kombination mit Radioiodtherapie und lebenslanger TSH- Suppression (bzw. -je nach Staging- unter die Normgrenze erniedrigten TSH- Spiegeln) mit sehr guten Ergebnissen bewährt hat.  
Die perkutane Bestrahlung findet eher Anwendung in der palliativen Therapie anaplastischer Schilddrüsenkarzinome, denen meist eine Iodspeicherung fehlt. Häufig wird die Radiatio mit einer Chemotherapie kombiniert.

Auch bei inoperablen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die keine Iodspeicherung aufweisen, wird eine adjuvante externe Strahlentherapie angewandt- besonders dann, wenn es sich um Patienten mit hohem Risiko handelt (Patientenalter >45 Jahre, männliches Geschlecht, wenig differenzierte Histologie).  
Lymphknoten- und Fernmetastasen (N1 bzw. M1), pT4- Tumoren sowie eine inkomplette Tumorresektion (R1, R2) können ebenfalls eine Indikation zur perkutanen Bestrahlung darstellen (3).

### **1.2.5 Chemotherapie**

Erst bei Progression der Tumorerkrankung nach Ausschöpfen aller sonstigen Therapieoptionen (Operation, nuklearmedizinische Maßnahmen, perkutane Bestrahlung, s.o.) kommt eine Chemotherapie in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Betracht. Sie dient hier allerdings meist palliativen Zwecken, da die Ansprechraten sehr gering sind. In jüngster Zeit werden auch Substanzen aus der Gruppe der targeted therapies im Rahmen neuer medikamentöser Therapiekonzepte mit einigem Erfolg evaluiert.

Eine zytotoxische Chemotherapie kommt am häufigsten beim undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinom zur Anwendung. Man kombiniert hier in der Regel eine Radiatio mit dem Chemotherapeutikum Doxorubicin, welches dann als Radiosensitizer dient. Auch Kombinationstherapien mit Doxorubicin und Cisplatin werden eingesetzt.

### 1.2.6 Therapie mit „Biological response modifiers“

Eine bisher nur auf Studien beschränkte Therapieform ist die medikamentöse Verabreichung von 13-cis-Retinsäure. Sie kann unter Umständen zur „Redifferenzierung“ von Tumorzellen und Metastasen dienen, da durch ihren Einfluss die Speicherung des radioaktiven <sup>131</sup>Iod wieder erhöht werden kann (3).

## 1.3 Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

---

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat in der Regel eine sehr gute Prognose, nachdem eine vollständige und erfolgreiche Therapie durchgeführt wurde. Allerdings können Rezidive und Metastasen auch noch viele Jahre nach Therapie und zunächst unauffälligem Verlauf auftreten.

Deshalb ist eine langfristige Nachsorge notwendig, um ein Rezidiv frühzeitig entdecken und behandeln zu können.

Die Nachsorge hat zum Ziel und beinhaltet:

- Den Tumormarker Thyreoglobulin zu kontrollieren und damit
- Eine Progredienz der Tumorerkrankung bzw. ein Rezidiv rechtzeitig zu erkennen,
- Die Suppressionstherapie mit Levothyroxin zu überwachen,
- Den Calciumhaushalt regelmäßig zu überprüfen.

Das Nachsorgeschema wird möglichst risikoadaptiert durchgeführt und beruht auf folgenden Maßnahmen:

- **Anamnese**
- **Klinischer Befund**
- **Sonographie des Halses**
- **Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels und der Thyreoglobulin-Autoantikörper:**

Tg wird im menschlichen Körper ausschließlich von Thyreozyten gebildet und an das Blut abgegeben. Nach chirurgischer Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie dürfte also kein Tg im Serum mehr nachweisbar sein. Steigt das Thyreoglobulin wieder über die Nachweisgrenze an, so ist dies ein Hinweis auf ein Rezidiv bzw. ein Fortschreiten der Tumorerkrankung (auch Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome können Tg

produzieren). Somit kann Thyreoglobulin als Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden. Die Sensitivität des Markers lässt sich durch eine endogene TSH-Stimulation noch erhöhen. Dafür muss die Schilddrüsenhormon- Substitution unterbrochen werden, damit das körpereigene TSH ansteigen kann. Es wird also eine hypothyreote Stoffwechsellage mit entsprechender Symptomatik herbeigeführt. Um dies zu vermeiden, befindet sich derzeit der Einsatz des rekombinanten humanen TSH (rhTSH) in Erprobung, durch welches der TSH- Spiegel angehoben werden kann, ohne dass der Patient die Levothyroxin- Medikation absetzen muss.

#### - <sup>131</sup>Iod- Ganzkörperszintigraphie:

Gemäß der bis Juni 2007 gültigen (und für das in unserer Studie betrachtete Patientenkollektiv angewandte) Empfehlung der Fachgesellschaften erfolgte routinemäßig drei bis vier Monate sowie ein Jahr nach ablativer Therapie eine Ganzkörperszintigraphie mit <sup>131</sup>Iod:

Der TSH- Spiegel wird zunächst auf 30 mU/l angehoben, damit eventuell vorhandenes Schilddrüsengewebe das radioaktive <sup>131</sup>Iod ausreichend speichert und somit sichtbar gemacht werden kann.

Ein hoher TSH- Spiegel ist die Voraussetzung zur Durchführung der Szintigraphie, denn nur bei ausreichend stimulierten Patienten kann das Untersuchungsergebnis zuverlässig gewertet werden.

Etwa vier Wochen vor Durchführung der Radioiodszintigraphie wird dazu die Levothyroxin-Einnahme unterbrochen; auch auf stark iodhaltige Medikamente (z.B. iodhaltige Röntgenkontrastmittel oder Augentropfen) und Nahrungsmittel muss der Patient bis vier Wochen vor der Untersuchung verzichten (7, 9).

Dadurch kommt es wiederum zu einer Hypothyreose mit Beeinträchtigung des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit des Patienten.

Das nun stimulierte Thyreoglobulin wird zum Zeitpunkt der Ganzkörperszintigraphie ebenfalls bestimmt und liefert ein sensitiveres Ergebnis als unter TSH- Suppression.

Zeigt sich im Radioiod- Scan speicherndes Schilddrüsengewebe (entweder im Schilddrüsenbett oder dystop gelegen), wird eine erneute Radioiodtherapie durchgeführt.

Die seit 2007 gültigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfehlen inzwischen nicht mehr routinemäßig bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom den **zweimaligen** Nachweis der vollständigen Ablation (3-6 Monate und 1 Jahr nach Therapie) (9).

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen kurzen Überblick über die bis Juni 2007 und seit Juli 2007 gültigen Leitlinien zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms:

**Tabelle 4:** Alte und neue Leitlinie zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Vergleich

<b>Alte Leitlinien zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (zuletzt überarbeitet 2003)</b>	<b>Neue Leitlinien zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (seit Juli 2007)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nach 3-4 Monaten:</u> Radioiodszintigraphie, Tg- Messung unter Stimulation</li> <li>- <u>Nach 6 Monaten:</u> Klinik, Halssonographie, Tg- Messung unter T<sub>4</sub>- Substitution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nach 3-6 Monaten:</u> Radioiodszintigraphie, Tg- Messung unter Stimulation; Wenn Befunde unauffällig und klinisch und sonographisch kein Rezidiv- Verdacht =&gt; Verzicht auf weitere routinemäßig durchgeführte Radioiodszintigraphien</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nach 12 Monaten:</u> Radioiodszintigraphie, Tg- Messung unter Stimulation, Klinik, Halssonographie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Weitere Kontrollen nach der 3- 6- Monatskontrolle:</u> Sofern klinisch und sonographisch kein Hinweis auf Rezidiv, Tg unter T<sub>4</sub>- Substitution &lt;2 ng/ml, keine Tg- Antikörper, ungestörte Wiederfindung =&gt; keine weitere Radioiodszintigraphie</li> </ul>
<p><u>Weitere Radioiodszintigraphien:</u> Bei High- risk- Patienten (=Staging schlechter als pT1-3 pN1 M0) etwa alle zwei Jahre, je nach Risikoprofil</p>	<p><u>Erneute Tg- Bestimmungen unter Stimulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitpunkt bei Low risk- Patienten (Staging= pT1-2 pN0 M0) unklar</li> <li>- Bei High risk- Patienten (Staging = pT3-4, jedes N1, jedes M1) etwa 1, 3 und 5 Jahre nach Erfolgskontrolle der Ablation</li> </ul>

**- Weitere bildgebende Verfahren:**

Zur weiteren Diagnostik werden - wenn der Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrankung besteht (z.B. durch einen erhöhten Tg- Spiegel) - folgende Untersuchungen eingesetzt: Röntgen- Thorax (auch bei Routine- Kontrollen in definierten Zeitabständen), CT, MRT, inzwischen selten eingesetzte Szintigraphien mit <sup>201</sup>Thallium- Chlorid und <sup>99m</sup>Tc- Sestamibi sowie das in den letzten Jahren zunehmend häufig eingesetzte <sup>18</sup>F- FDG- PET (3). Die <sup>201</sup>Tl- Chlorid-, <sup>99m</sup>Tc- Sestamibi- Szintigraphien sowie die <sup>18</sup>F- FDG- PET sind vor allem dann hilfreich, wenn der Verdacht besteht, dass es zu einer Entdifferenzierung gekommen ist. D.h. dass die Zellen des Schilddrüsenkarzinoms oder Metastasen sich zunehmend entdifferenziert haben und nun kein Iod mehr aufnehmen. Ein <sup>131</sup>Iod- Scan ist dann nicht mehr sinnvoll, die schlechter differenzierten, nicht mehr Iodspeichernden

Metastasen sind dann jedoch häufig insbesondere <sup>18</sup>F- FDG- PET-positiv („flip-flop-Phänomen“).

Ein weiterer Vorteil dieser diagnostischen Verfahren ist, dass kein Absetzen der Levothyroxin- Medikation erforderlich ist.

Die Nachsorge- Untersuchungen finden im ersten posttherapeutischen Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr bei unkompliziertem Verlauf halbjährlich und danach im Abstand von jeweils einem Jahr statt. Je nach Verlauf können die Kontrollintervalle auch variieren.

## 1.4 Problemstellung

---

In den während unseres Beobachtungszeitraumes gültigen Empfehlungen zur Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde ein **zweimaliger** nuklearmedizinischer Nachweis der vollständigen Ablation des Schilddrüsen(rest)gewebes mittels einer <sup>131</sup>Iod- Ganzkörperszintigraphie als Standard empfohlen (6), jeweils 3-4 Monate und 1 Jahr nach ablativer Therapie.

Wie bereits oben erläutert, ist es notwendig, jeweils vier Wochen vor Durchführung eines Radioiod- Scans die Schilddrüsenhormon-Substitution abzusetzen. Somit werden die Patienten für diese Untersuchung wiederholt in einen länger anhaltenden hypothyreoten Zustand gebracht, in dem es vermehrt zu Müdigkeit, Gewichtszunahme und eingeschränkter Leistungsfähigkeit kommt.

Zudem wird durch den für die Szintigraphie stark angehobenen TSH- Spiegel eventuell auch ein erneuter Wachstumsstimulus auf potentiell vorhandenes Schilddrüsen-gewebe gesetzt, den man in der übrigen Nachsorgezeit durch die TSH- suppressive Therapie zu verhindern versucht.

Obwohl bisher keine Risikosteigerung für die Begünstigung maligner Schilddrüsen-Erkrankungen durch eine interne Strahlenexposition (zu nuklearmedizinischen diagnostischen Zwecken) sicher nachgewiesen wurde, so sollte man doch versuchen, eine unter Umständen unnötige Exposition mit radioaktiver Strahlung zu vermeiden (10).

Neben der Radioiodszintigraphie gehören zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen auch die Sonographie der Halsweichteile sowie die Thyreoglobulin-Bestimmung.

Die Tg- Produktion findet ausschließlich durch Thyreozyten statt. Nach erfolgreicher Thyreoidektomie und ablativer Therapie sollte keinerlei Schilddrüsen-gewebe mehr vorhanden sein und somit auch keine Tg- Produktion mehr erfolgen.

Kommt es nun zu einem Anstieg des Tg- Spiegels, so weist dies auf ein Rezidiv bzw. eine Progression der Tumorerkrankung hin.

Somit hat man mit dem Thyreoglobulin einen zuverlässigen Biomarker, der im Rahmen der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms entscheidend zum nicht-invasiven Monitoring beiträgt.

Die Sensitivität der Tg- Bestimmung ist noch höher, wenn sie nach Absetzen der Schilddrüsenhormon- Medikation, d.h. unter TSH- Stimulation, erfolgt (10, 11)- so auch zum Zeitpunkt der Durchführung eines diagnostischen Radioiod- Scans.

In Zukunft wird möglicherweise die Verabreichung von rekombinantem humanem TSH (und somit Stimulation der Thyreozyten) eine sehr sensitive Tg- Messung ohne vorheriges Absetzen des Levothyroxins möglich machen.

Für diesen Zweck sowie zur Stimulation vor Radioiodszintigraphien ist rhTSH bereits zugelassen.

In Kombination mit dem klinischen Befund des Patienten (besonders wichtig ist die Palpation der Halsweichteile) und einer von einem erfahrenen Untersucher durchgeführten Sonographie des Halses, stellt die Tg- Kontrolle eine zuverlässige Methode dar, den Krankheitsverlauf zu erfassen und mögliche Rezidive zu erkennen.

Die Notwendigkeit eines *zweimaligen* <sup>131</sup>Iod- Scans im Follow- Up des ersten postoperativen Jahres bei *allen* Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Operation und ablativer Radioiodtherapie ist für das aktuelle Nachsorgeschema bereits abgewandelt worden (9, 10, 8).

Ziel unserer Studie ist es, Daten zur Klärung der Frage beizutragen, ob bei allen Patienten die Radioiodszintigraphie 12 Monate nach Therapie indiziert ist, oder ob eine risikoadaptierte Indikationsstellung zu dieser Untersuchung mit möglichem Verzicht auf eine erneute Radioiodszintigraphie nach einem Jahr sinnvoll erscheint. Solche Daten könnten möglicherweise die Berechtigung der Abänderung der Leitlinien in diesem Punkt weiter untermauern.

In einer retrospektiven Studie beobachteten wir ein Patientenkollektiv mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom am Universitätsklinikum München- Großhadern, welches sowohl eine Thyreoidektomie als auch eine ablative Radioiodtherapie erhielt.

Patienten wurden in Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf und folglich verschiedenen Risikoprofilen eingeteilt.

Untersucht wurde, ob in der Patientengruppe mit unauffälligem Frühverlauf im ersten posttherapeutischen Jahr die prognostische Aussagekraft eines einmaligen Radioiod- Scans 3 bzw. 6 Monate nach Ablation zusammen mit mehrmaliger Thyreoglobulin- Bestimmung, körperlicher Untersuchung und Sonographie des Halses unter ambulanten Bedingungen ausreichen könnte. Hierzu wurden besonders die Ergebnisse der Radioiodszintigraphie in dieser Low risk- Gruppe ein Jahr nach Ablation mit in die Analyse einbezogen.

Das Patientenkollektiv wurde über einen möglichst langen Nachsorgezeitraum beobachtet, um anhand der ausgewerteten längerfristigen Krankheitsverläufe die Daten besser einordnen zu können.

Ziel der Studie ist es, mittels der evaluierten Nachsorgedaten zu prüfen, ob ein risikoorientiertes Nachsorgeschema sinnvoll erscheint, welches sich nach dem Verlauf im ersten Jahr nach Operation und ablativer Radioiodtherapie richtet- und bei niedrigem Risikoprofil gegebenenfalls auf eine erneute Radioiodszintigraphie 1 Jahr nach Ablation verzichtet.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Durchgeführtes Therapie- und Nachsorgeschema

---

Analysiert wurden die Krankenakten eines Patientenkollektivs der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums München- Großhadern, welches auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms im Zeitraum von September 1993 bis April 1997 erstmals eine ablative Radioiodtherapie erhielt.

Das angewandte Therapie- und Nachsorgeschema wird im Folgenden beschrieben:

#### Therapie

##### → *Operation:*

- Bei allen Patienten wurde eine totale Thyreoidektomie, zum Teil mit Neck Dissection, durchgeführt. Ein zweizeitiger Eingriff erfolgte bei 145 Patienten, eine einzeitige Operation bei 124 Patienten.
- Nachfolgend wurde für 3-4 Wochen auf eine Schilddrüsenhormon- Substitution verzichtet um eine ausreichende TSH- Stimulation für die anschließende Radioiodtherapie zu erreichen.

##### → *Ablative Radioiodtherapie:*

- Etwa 4 Wochen später wurde nach stationärer Aufnahme das Serum- TSH auf eine ausreichende Stimulation hin kontrolliert ( $>30\text{mU/l}$ ).
- Bei ausreichend hohem TSH- Spiegel folgte die Verabreichung einer Testkapsel mit  $74\text{MBq }^{131}\text{Iod}$ . 48 Stunden später wurde die prozentuale Speicherung bestimmt.
- Die Patienten wurden klinisch untersucht, einschließlich einer Sonographie der Halsregion. Vereinzelt wurden auch Röntgen- oder nativ CT- Befunde erhoben.
- Alle Patienten erhielten anschließend die ablativ Radioiodtherapie: Sie bekamen das  $^{131}\text{Iod}$  oral in Kapselform verabreicht. Die applizierten Therapieaktivitäten lagen im Bereich zwischen 1480 und 7560 MBq.
- Posttherapeutisch wurde ein erneutes Ganzkörper- Szintigramm angefertigt.
- Eine Thyreoglobulin- Bestimmung erfolgte sowohl vor der Radioiodtherapie als auch am Tag der Entlassung.
- Im Anschluss begannen die Patienten dann mit der Schilddrüsenhormon- Substitution.

## Nachsorge

### → 3-bzw. 6 Monats- Kontrolle:

- Für die 3- bzw. 6 Monats- Kontrolle mussten die Patienten ihre Schilddrüsen-Medikation unterbrechen, um eine erneute TSH- Stimulation zu erreichen.

Hierfür wurde über 4 Wochen die Medikation von Thyroxin (T<sub>4</sub>) auf Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) (dreimal täglich 20µg) umgestellt. In den darauf folgenden 2 Wochen komplettes Absetzen der Hormon- Substitution bis zur Kontrolluntersuchung.

- Während der Nachkontrolle dann Bestimmung des Serum- TSH und des Thyreoglobulin- Spiegels.
- Alle Patienten erhielten eine Sonographie der Halsregion sowie eine körperliche Untersuchung, teilweise auch Durchführung von Röntgen- oder nativ CT- Aufnahmen.
- Das Radionuklid <sup>131</sup>Iod wurde verabreicht: 130 Patienten erhielten eine Aktivität von 370MBq, 128 Patienten 75MBq.
- Kam es zu auffälligen Befunden, wurde über die Durchführung einer weiteren Radioiodtherapie entschieden.
- 4 der Patienten aus dem untersuchten Kollektiv erhielten die Ganzkörperszintigraphie 6 Monate nach ablativer Radioiodtherapie, 1 Patient 9 Monate danach.
- 11 Patienten waren zu dieser Untersuchung nicht mehr erschienen.
- Diejenigen Patienten, die während der 3 Monats- Kontrolle eine Kontroll- Szintigraphie erhalten hatten, wurden- bei unauffälligem Verlauf- 6 Monate nach ablativer Radioiodtherapie ambulant einbestellt (zur klinischen Untersuchung, TSH- und Thyreoglobulin- Bestimmung; die Schilddrüsen- Medikation wurde hier nicht unterbrochen).  
Einige Patienten wiederum waren zur 3 Monats- Kontrolle ambulant einbestellt worden und erhielten erst in der 6 Monats- Kontrolle eine Ganzkörper- Szintigraphie.

### → 9 Monats- Kontrolle:

- Bei unauffälligem Verlauf nur ambulante Untersuchung unter Fortführung der Schilddrüsenhormon- Substitution.
- Bestimmung des TSH- und Thyreoglobulin- Spiegels sowie Kontrolle der Schilddrüsenhormon- Therapie.
- Körperliche Untersuchung, Durchführung einer Sonographie sowie evtl. auch Röntgen- oder CT- Aufnahmen.

- Bei Auffälligkeiten in der klinischen und/ oder laborchemischen Untersuchung wurden nach Abwägung evtl. erneute Radioiodszintigraphien (dann unter TSH-Stimulation) und- falls notwendig- erneute Radioiodtherapien durchgeführt.

Die verabreichten Kontroll- Aktivitäten lagen zwischen 74 und 1000MBq.

### → **Jahreskontrolle:**

- In der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum München- Großhadern gehörte eine stationäre Kontrolle mit Durchführung einer zusätzlichen Ganzkörper- Szintigraphie 1 Jahr nach ablativer Radioiodtherapie in das Standard- Schema zur Nachsorge bei differenziertem Schilddrüsen- Karzinom.

Vor 1994 war die Jahreskontrolle jedoch teilweise analog zu anderen ambulanten Nachuntersuchungen (wie beispielsweise der 9 Monats- Kontrolle) durchgeführt worden.

- Bei 197 der ursprünglich 269 in dieser Studie erfassten Patienten fand die Jahreskontrolle unter stationären Bedingungen statt.
- Ein erneutes Absetzen der Schilddrüsenhormon- Substitution war notwendig, um TSH- Stimulationsbedingungen zu gewährleisten.
- TSH- und Thyreoglobulin- Kontrolle, eine körperliche Untersuchung und Sonographie der Halsregion sowie eventuelle Röntgen- oder CT- Aufnahmen wurden durchgeführt.
- Zur Kontroll- Szintigraphie erhielten 167 Patienten 370MBq <sup>131</sup>Iod in Form einer Kapsel, 28 Patienten erhielten eine Aktivität von 1000MBq und 2 Patienten erhielten 75MBq.

4 Tage nach Verabreichung des Radionuklids erfolgte der Ganzkörper- Scan.

- Je nach Auffälligkeit der Untersuchungs- Befunde wurde über die Durchführung weiterer Radioiodtherapien mit anschließendem Posttherapie- Scan entschieden.

### → **Weitere Kontrollen:**

- Nach der stationären Jahreskontrolle wurde bei unauffälligem Verlauf folgendes Nachsorgeschema fortgeführt:

Es umfasste zunächst in halbjährlichem Abstand 2 weitere ambulante Nachsorge- Termine (1 ½ Jahres- Kontrolle und 2 Jahres- Kontrolle).

Nachfolgend wurden die Patienten dann zu jährlichen- ebenfalls ambulanten- Kontroll- Untersuchungen einbestellt (3 Jahres-, 4 Jahres-, 5 Jahres- etc. ...Kontrolle).

- Den vorherigen ambulanten Kontrollen entsprechend, wurden auch hier der TSH- und Thyreoglobulin- Spiegel bestimmt, eine körperliche Untersuchung und eine

Sonographie durchgeführt sowie Röntgen- und in einigen Fällen CT- Befunde erhoben.

- In Abhängigkeit von den Untersuchungsergebnissen wurde dann individuell über die Indikation weiterer Ganzkörper- Szintigraphien und/ oder Radioiodtherapien entschieden.

## 2.2 Datenerfassung des Patientenkollektivs

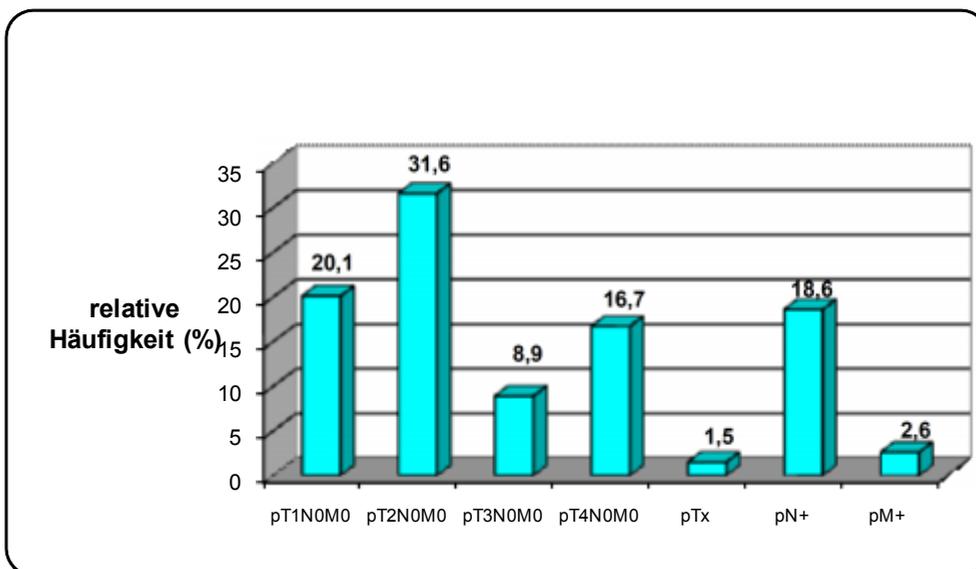
Alle Patienten, die diagnostische Radioiodszintigraphien mit einer Aktivität von (mindestens) 74 MBq erhalten hatten, waren in Jahreslisten auf der Therapiestation K0 der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum Großhadern registriert.

Somit konnte im Rahmen unserer Studie das Patientenkollektiv selektioniert werden, das im oben genannten Zeitraum erstmals eine ablative Radioiodtherapie erhalten hatte.

### 2.2.1 Die Patienten

Insgesamt wurden die Daten von 269 Patienten untersucht.

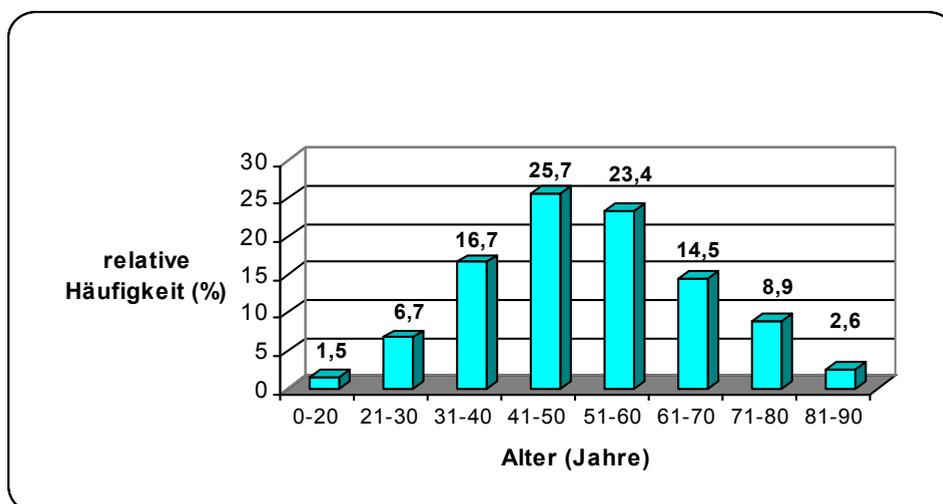
Das folgende Diagramm stellt das Initialstaging dieses Gesamtkollektivs dar:



**Diagramm 1:** Staging des beobachteten Gesamtkollektivs, bestehend aus 269 Patienten

Im Staging dieser Patientengruppe nach der TNM- Klassifikation ergibt sich bezüglich des T-Stadiums ein Anteil von 54 Patienten (20,1%) mit Stadium pT1, 85 Patienten (31,6%) hatten das hier am häufigsten vorkommende Tumorstadium pT2, bei 24 Patienten zeigte sich ein pT3- Stadium (8,9%). Stadium pT4 wiesen 45 Patienten (16,7%) auf. Einen regionalen Lymphknoten- Befall zeigten 50 Patienten (18,6%), während sich bei 7 Patienten (2,6%) aus dem Gesamtkollektiv Fernmetastasen fanden.

Das nächste Diagramm zeigt die Altersverteilung im Gesamtkollektiv:



**Diagramm 2:** Altersverteilung im Gesamtkollektiv, bestehend aus 269 Patienten

Am häufigsten betroffen waren hier Patienten im 5. und 6. Lebensjahrzehnt mit 25,7% und 23,4% des Gesamtkollektivs.

Der Altersdurchschnitt betrug 51,1 Jahre, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 18 Jahre alt war, der älteste Patient war 84-jährig.

Das von uns im Weiteren genauer betrachtete Kollektiv mit stationär durchgeführter Kontrolle ein Jahr nach ablativer Radioiodtherapie (n= 197 Patienten) unterschied sich in der Altersverteilung nicht: Auch hier betrug der Altersdurchschnitt 51,1 Jahre, der jüngste Patient war bei der Diagnosestellung 19 und der älteste Patient hier ebenfalls 84 Jahre alt.

Die Geschlechterverteilung wird in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 5:** Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv und im Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle

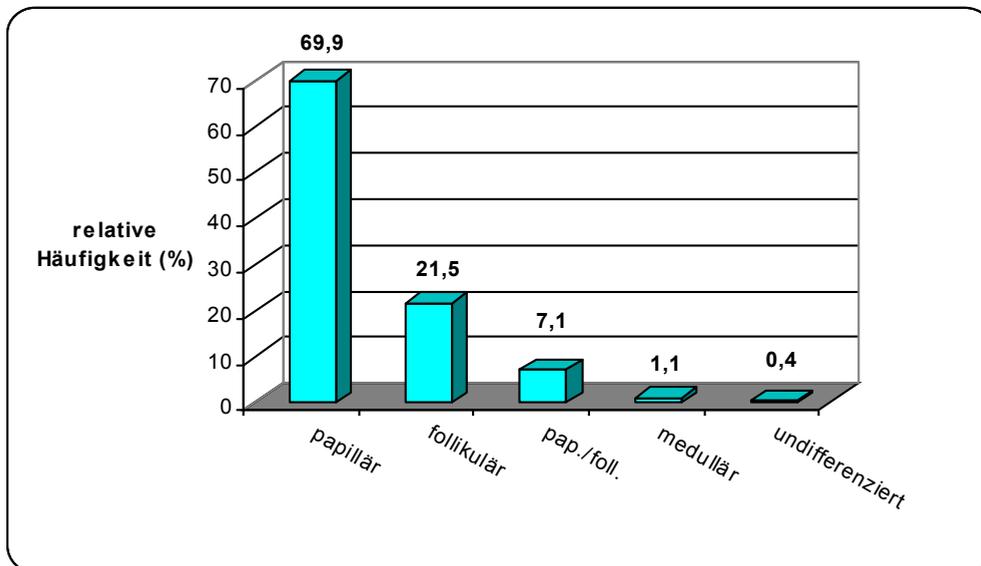
	<u>Gesamtkollektiv (n=269)</u>		<u>Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle (n=197)</u>	
	n	%	n	%
weiblich	196	<b>72,9</b>	141	<b>71,5</b>
männlich	73	<b>27,1</b>	56	<b>28,5</b>

Sowohl im Gesamtkollektiv (n=269) als auch in dem – später genauer betrachteten-Kollektiv, das tatsächlich eine stationäre Jahreskontrolle erhalten hat (n=197) waren die Patienten zu über 70% weiblichen Geschlechts, zu annähernd 30% waren jeweils Männer betroffen.

Die Histologie des primär betrachteten Gesamtkollektivs (= 269 Patienten) setzte sich folgendermaßen zusammen:

Bei 188 (=69,9%) der Patienten fand sich ein papilläres Karzinom. 58 Patienten (=21,5%) wiesen ein follikuläres Karzinom auf und 19 (=7,1%) ein gemischt papillär- follikuläres. Desweiteren fand sich bei 3 Patienten (=1,1%) ein medulläres sowie bei einem Patienten (=0,4%) ein undifferenziertes Karzinom.

Das Diagramm auf der folgenden Seite stellt die histologische Verteilung noch einmal graphisch dar:



**Diagramm 3:** Histologie des Gesamtkollektivs (n=269 Patienten)

In die Untersuchung eingeschlossen wurden im Weiteren nur die Patienten, die ein differenziertes (also papilläres, follikuläres oder gemischt papillär- follikuläres) Karzinom aufwiesen.

Die 4 Patienten, bei denen sich eine medulläre oder undifferenzierte Histologie fand, wurden in spätere Verlaufsbeobachtungen nicht mit einbezogen. Hier unterscheidet sich das Therapie- und Nachsorgeschema von dem bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

### 2.2.2 Datenerfassung

Wie bereits weiter oben erwähnt, wurden die Patienten aus den Jahreslisten der Therapiestation K0 der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum München- Großhadern selektioniert.

Die entsprechenden Patientenakten wurden dann nach folgenden Punkten analysiert:

## **I. OP, Histologie, Staging**

- Registriernummer
- Name (Initialen)
- Geburtsdatum, Alter, Geschlecht
- Histologie
- Staging (pTNM)
- Grading
- 1. OP- Datum
- Nachresektion?, Datum der Nachresektion
- Art der durchgeführten Operationen
- Röntgen-/ CT- Befunde
- Radiatio indiziert? Radiatio durchgeführt?

Der postoperativ erstellte histopathologische Bericht war den Akten als Kopie beigelegt. Hieraus wurden die Daten zur Histo- Pathologie erhoben.

## **II. Ablative Radioiodtherapie**

- Datum Prätherapietest, Testaktivität, prozentuale Speicherung im Prätherapietest
- TSH
- Sonographie
- Speicherung prätherapeutisch im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Datum Radioiodtherapie, Aktivität <sup>131</sup>Iod
- Speicherung posttherapeutisch im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Thyreoglobulin vor Radioiodtherapie, Thyreoglobulin nach Radioiodtherapie
- Recovery bei gestörter Wiederfindung
- Röntgen-/ CT- Befunde

### III. 3 Monats- Kontrolle

- Durchführung der 3 Monats- Kontrolle ja?/ nein?
- TSH
- Thyreoglobulin vor Kontrollszintigraphie
- Thyreoglobulin nach evtl. erneuter Radioiodtherapie
- Recovery bei gestörter Wiederfindung
- Sonographie
- Datum der Kontrollszintigraphie (falls durchgeführt)
- <sup>131</sup>Iod- Aktivität bei der Kontrollszintigraphie, prozentuale Speicherung
- Speicherung nach Kontrollszintigraphie im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Erneute Radioiodtherapie?
- <sup>131</sup>Iod- Aktivität bei erneuter Radioiodtherapie
- Speicherung posttherapeutisch im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Röntgen-/ CT- Befunde

### IV. 6 Monats- Kontrolle

Die Datenerhebung entsprach der 3 Monats- Kontrolle. Zum Teil wurde erst hier (an Stelle der 3 Monats- Kontrolle) die erste Kontrollszintigraphie nach ablativer Radioiodtherapie durchgeführt.

### V. 9 Monats- Kontrolle

Die Datenerhebung erfolgte analog zur 3 und 6 Monats- Kontrolle. Kontrollszintigraphie hier nicht routinemäßig.

### VI. Jahreskontrolle

- Durchführung der Jahreskontrolle ja?/ nein?
- TSH- Kontrolldatum
- Stationär ja?/ nein?
- TSH
- Thyreoglobulin vor der Kontrolluntersuchung
- Thyreoglobulin nach evtl. erneuter Radioiodtherapie
- Recovery bei gestörter Wiederfindung
- Sonographie
- <sup>131</sup>Iod- Aktivität bei Jahresscan
- Speicherung nach Jahresscan im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Erneute Radioiodtherapie?
- <sup>131</sup>Iod- Aktivität bei erneuter Radioiodtherapie
- Speicherung posttherapeutisch im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Röntgen-/ CT- Befunde

## VII. 1 1/2 Jahres- Kontrolle

- Datum
- TSH
- Thyreoglobulin
- Recovery bei gestörter Wiederfindung
- Sonographie
- Röntgen-/ CT- Befunde
- Erneute Radioiodszintigraphie ja?/ nein?
- Speicherung nach Radioiodszintigraphie im Schilddrüsenbett?, dystop?
- Erneute Radioiodtherapie?
- <sup>131</sup>Iod- Aktivität bei erneuter Radioiodtherapie
- Speicherung posttherapeutisch im Schilddrüsenbett?, dystop?

## VIII. 2 Jahres- Kontrolle

Datenerhebung wie in der 1 1/2 Jahres- Kontrolle.

## IX. Weitere Kontrollen

Datenerhebung aus nach der 2 Jahres- Kontrolle jährlich stattfindenden weiteren Kontroll- Untersuchungen. Die hieraus erhobenen Daten entsprachen der 1 1/2 Jahres- Kontrolle (siehe weiter oben).

Bei auffälligem Krankheitsverlauf waren die Untersuchungs- Intervalle teilweise verkürzt. Diese Daten wurden ebenso analysiert wie diejenigen der standardmäßig stattfindenden Untersuchungen.

Kontrolluntersuchungen nach der 6 Jahres- Kontrolle wurden lediglich nach den Kriterien *auffällig* (mit Dokumentation der auffälligen Befunde) bzw. *unauffällig* eingeordnet.

Auch nach der 6 Jahres- Kontrolle stattfindende weitere Therapien (erneute Radioiodtherapien, Operationen, Chemotherapien) wurden erfasst.

Der späteste Zeitpunkt einer Nachkontrolle, deren Daten für diese Studie erhoben wurden, war im Juli 2006.

## 2.3 Technische Methoden

---

### 2.3.1 Kameratechnik

Für die Radioiodszintigraphien wurde eine Gamma- Kamera mit großem „field of view“ (SIEMENS BODYSCAN) verwendet.

Die Anfertigung der Ganzkörper-Szintigraphien erfolgte von ventral und dorsal mit einer Scan- Länge von 130 cm sowie mit einer 256x 1024 Bildmatrix.

Um kürzere Scan- Zeiten zu gewährleisten, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma SIEMENS ein Spezial- Kollimator entwickelt, der über eine höhere Empfindlichkeit verfügt als der für gewöhnlich zu dieser Untersuchung eingesetzte Hochenergiekollimator.

Dies führte bei verbesserter Empfindlichkeit zu einem nur geringen Auflösungs- Verlust.

Kurzbeschreibung der Kollimator- Daten:

- Lochform: hexagonal
- Lochdurchmesser: 4,5 mm
- Lochtiefe: 55 mm
- Septen- Dicke: 1,9 mm
- Ortsauflösung in 10cm  
Abstand vom Kollimator: 14,4 mm

### 2.3.2 Thyreoglobulin- Messverfahren

Für die in jeder Untersuchung durchgeführte Bestimmung des Thyreoglobulins als Tumormarker wurde ein immunradiometrischer Assay (IRMA) verwendet.

Am Institut für klinische Chemie des Universitätsklinikums München- Großhadern fand zu diesem Zweck der „Dynotest Tg“ der Firma Henning, Berlin, Anwendung.

Die laborchemische Durchführung mit dem 1- Schritt- Mess- System sah folgendermaßen aus:

Es wurde ein Sandwich- Verfahren angewandt. D.h. das in der Patientenprobe vorhandene Thyreoglobulin wurde von zwei Antikörpern gebunden, die gegen zwei unterschiedliche Epitope gerichtet waren.

Der eine der beiden Antikörper hatte hierbei Tracer- Funktion, er war mit <sup>125</sup>Iod radioaktiv markiert.

Bei Thyreoglobulin- Konzentrationen zwischen 1,6 und 500 ng/ml lag der effektivste Arbeitsbereich dieses Mess- Verfahrens.

Die unterste Nachweisgrenze betrug 0,4 ng/ml.

In unserer Studie wurden Thyreoglobulin- Werte ab der 3 Monats- Kontrolle als positiv betrachtet, wenn sie größer oder gleich 2 ng/ml waren.

### ***Wiederfindung***

Befinden sich im Patienten- Serum Tg- Autoantikörper, können daraus falsch-niedrige Thyreoglobulin- Messwerte resultieren:

Die Autoantikörper binden einen Teil des vorhandenen Thyreoglobulins, welches dann für die Konzentrations- Bestimmung im Sandwich- Assay nicht mehr zur Verfügung steht.

Der Test würde somit eine niedrigere Tg- Konzentration messen, als in der Patientenprobe tatsächlich vorliegt.

Um ein Vorhandensein solcher Tg- Autoantikörper zu erfassen bzw. auszuschließen, wendet man eine so genannte Wiederfindungs- (= recovery-) Methode an:

Bei jeder Thyreoglobulin- Bestimmung wird eine zweite Messung durchgeführt, in welcher einer weiteren Patientenprobe eine bekannte Menge an Thyreoglobulin hinzugefügt und nachfolgend mit dem o. g. Mess- Verfahren bestimmt wird.

Aus dem Ergebnis lässt sich erkennen, ob das Thyreoglobulin vollständig (d.h. zu 100%) wieder gefunden wurde. In diesem Fall läge folglich keine Verfälschung der Messwerte durch Tg- Autoantikörper vor.

Die Messung bleibt bei recovery- Werten von 80- 100% unbeeinträchtigt, eine Wiederfindung unterhalb dieses Bereichs führt zu einer falsch- niedrigen Einschätzung des Thyreoglobulin- Spiegels.

***Patienten, die wiederholt eine Wiederfindung unter 80% hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.***

## 3. Fallbeispiele

Im Folgenden wird anhand zweier unterschiedlicher Fallbeispiele der mögliche Verlauf von Therapie und Nachsorge bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsen- Karzinom dargestellt:

### 3.1 Patientenbeispiel I

---

Vorge stellt wird hier der Krankheitsverlauf des Patienten H.N., der zum Diagnosezeitpunkt 33 Jahre alt war.

#### Diagnose und Operation

Bei diesem Patienten war eine Struma vorbekannt, die seit 1989 kontinuierlich an Größe zugenommen, jedoch keinerlei Beschwerden verursacht hatte.

Am 7.5.1996 wurde im Krankenhaus Dritter Orden, München, eine operative Strumaresektion beidseits durchgeführt.

Nach der histologischen Beurteilung mit Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms erfolgte am 10.5.1996 eine Reintervention mit Rest- Thyreoidektomie und funktioneller Neck dissection beidseits.

Postoperativ kam es hier zu einer Nachblutung, die umgehend gestillt und mit einer Hämatom- Ausräumung versorgt wurde.

Histologisch fanden sich linksseitig zwei papilläre Schilddrüsen- Karzinome mit 1,6 und 0,3cm Durchmesser sowie rechts ein oxyphiles, multifokal wachsendes papilläres Schilddrüsen- Karzinom mit einem Durchmesser von 1,2 cm.

Es wurde eine R0- Resektion erreicht.

Das Staging ergab ein pT2b N0 MX- Stadium.

#### Ablative Radioiodtherapie

Im Juli 1996 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten auf der Therapiestation K0 in der Klinik für Nuklearmedizin im Klinikum München- Großhadern.

Am 3.7.1996 wurde der Prätherapietest mit einer <sup>131</sup>Iod- Aktivität von 75,4 MBq durchgeführt.

24 Stunden nach Verabreichung der Testkapsel betrug die prozentuale Speicherung im Schilddrüsenbett 2,6%.

Das TSH war mit 44 µU/ml ausreichend stimuliert.

Im Prätherapie- Scan fand sich eine Restspeicherung mit Projektion auf die Schilddrüsen-Loge. Sonographisch ließ sich kein Schilddrüsenrest nachweisen.

Daraufhin wurde am 5.7.1996 die ablativ Radioiodtherapie mit einer Aktivität von 7400 MBq unter antiphlogistischem Schutz durchgeführt sowie posttherapeutisch eine Ganzkörperszintigraphie angefertigt.

Dort zeigte sich eine Anreicherung im Schilddrüsenbett. Es ergab sich kein Hinweis auf eine dystope Speicherung.

Der Tumormarker Thyreoglobulin lag vor Therapie bei 1,6 ng/ml und stieg posttherapeutisch auf 81,8 ng/ml an.

In einer Röntgen- Thorax- Aufnahme war eine Unregelmäßigkeit mit Projektion auf den Processus spinosus des sechsten Halswirbelkörpers zu sehen.

Die daraufhin durchgeführte Skelett- Szintigraphie zum Ausschluss einer Metastase ergab einen unauffälligen Befund.

Vor der stationären Entlassung wurde die Schilddrüsenhormon- Substitution mit Euthyrox 200 eingeleitet.

Eine Indikation zur perkutanen Radiatio bestand nicht.

### **3 Monats- Kontrolle**

4 Wochen vor der 3 Monats- Kontrolle wurde die Schilddrüsen- Medikation von Euthyrox 200 auf ein T<sub>3</sub>- Präparat umgestellt. 10 Tage vor stationärer Aufnahme des Patienten wurde die Schilddrüsenhormon- Einnahme dann komplett unterbrochen, um eine hypothyreote Stoffwechsel- Lage zu erzielen.

Der TSH- Spiegel betrug zum Aufnahme- Zeitpunkt 44 µU/ml.

Eine Sonographie der Halsweichteile war unauffällig, die Thyreoglobulin- Bestimmung ergab <1,6 ng/ml bei ungestörter Wiederfindung.

Am 23.9.1996 wurde die Testaktivität von 370 MBq <sup>131</sup>Iod verabreicht. In der nachfolgenden Ganzkörper- Szintigraphie fand sich kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder eine dystope Iodspeicherung.

Die erste Kontroll- Untersuchung nach ablativer Radioiodtherapie ergab somit keinen Hinweis auf ein Rezidiv oder Fortschreiten der Tumorerkrankung.

Die Schilddrüsenhormon- Substitution wurde daraufhin wieder begonnen und der Patient nach Hause entlassen.

## **6- und 9 Monats- Kontrolle**

Im Januar 1997 erfolgte die ambulante 6 Monats- Kontrolle. Zu diesem Termin wurde die Schilddrüsen- Medikation wie gewohnt fortgeführt.

Das TSH lag bei der Kontrolle bei 0,25  $\mu\text{U/ml}$  und war somit nicht optimal supprimiert.

Bei unauffälliger Thyreoglobulin- Bestimmung und Schilddrüsen- Sonographie zeigte auch diese Nachuntersuchung keinen Hinweis auf ein Rezidiv bzw. eine Progredienz.

Die 9 Monats- Kontrolle wurde vom Patienten nicht wahrgenommen.

## **12 Monats- Kontrolle**

Die stationäre Kontrolle ein Jahr nach ablativer Radioiodtherapie fand im November 1997 statt.

Hierzu musste die Schilddrüsenhormon- Substitution- analog zur 3 Monats- Kontrolle erneut unterbrochen werden.

Das am 24.11.1997 gemessene Serum- TSH bestimmte sich zu 87,5  $\mu\text{U/ml}$  und war somit ausreichend stimuliert.

Das Thyreoglobulin lag unter Stimulations- Bedingungen unterhalb der Nachweisgrenze.

Die Radioiodszintigraphie wurde mit einer  $^{131}\text{I}$ - Aktivität von 370 MBq durchgeführt und zeigte eine Anreicherung weder im Schilddrüsenbett noch dystop.

Auch in der Hals- Sonographie waren kein verbliebenes bzw. neu aufgetretenes Schilddrüsen- Gewebe oder vergrößerte Lymphknoten nachzuweisen.

Die Schilddrüsenmedikation wurde nach diesem Kontroll- Termin wieder begonnen.

In der Zusammenschau ergab sich bei diesem Patienten bis einschließlich der routinemäßig durchgeführten stationären 12 Monats- Kontrolle keinerlei Hinweis auf ein Rezidiv oder den Verbleib von Rest- Tumorgewebe.

## **1 ½ und 2 Jahres- Kontrolle**

Im Mai 1998 und Februar 1999 fanden diese ambulanten Nachkontrollen unter TSH- Suppression statt und bestätigten einen weiterhin unauffälligen Verlauf:

In beiden Untersuchungen lagen sowohl das TSH als auch der Tumormarker Thyreoglobulin unterhalb der Nachweisgrenze.

Auch die Sonographie der Halsweichteile während dieser Kontrollen blieb ohne Auffälligkeiten, wie auch ein in der 2 Jahres- Kontrolle durchgeführtes Röntgen- Thorax.

## **Weitere Kontrollen**

Die bis Dezember 2004 in einjährigen Abständen regelmäßig ambulant stattfindenden Nach- Untersuchungen verliefen ebenfalls ohne ein Auftreten auffälliger Befunde.

Die TSH- und Thyreoglobulin- Werte waren in jeder Messung unterhalb der Nachweisgrenze, und auch die übrigen Routine- Untersuchungen (Sonographie, klinischer Befund) blieben unauffällig.

Es wurde eine weitere ambulante Kontrolle nach 12 Monaten empfohlen.

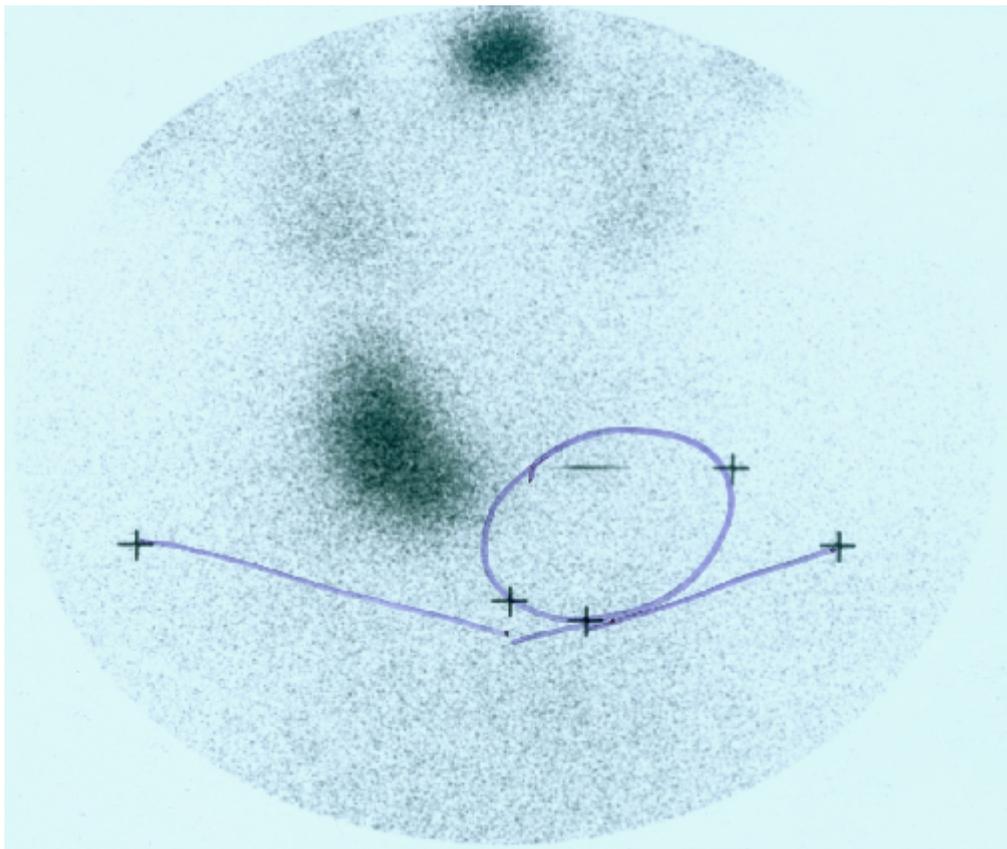
## 3.2 Patientenbeispiel II

---

Vorgestellt wird der Verlauf von Therapie und Nachsorge der zum Diagnosezeitpunkt 72-jährigen Patientin G.K.

### Diagnose und Operation

Bei der Patientin bestand eine Struma linksseitig. In einer Schilddrüsen- Szintigraphie im Oktober 1993 wurde dort ein kalter Knoten nachgewiesen:



**Abbildung 1:** Schilddrüsen- Szintigraphie mit Darstellung eines kalten Knotens

Am 22.10.1993 erfolgte im Kreis- Krankenhaus Erding die Hemithyreoidektomie links. Im Schnellschnitt stellte sich ein breit infiltrierendes, multizentrisch wachsendes papilläres Schilddrüsen- Karzinom heraus.

Daraufhin wurde der Eingriff auf eine totale Thyreoidektomie beidseits erweitert, es wurde eine R1- Resektion erreicht.

Das Staging ergab ein pT4b NX MX- Stadium.

### **Ablative Radioiodtherapie**

Die stationäre Aufnahme auf der Station K0 des Klinikums München- Großhadern erfolgte im Dezember 1993.

Am 8.12.1993 wurde zur prätherapeutisch durchgeführten Radioiodszintigraphie eine Aktivität von 67 MBq verabreicht. 24 Stunden später bestimmte sich die Restspeicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett zu 5,7%.

Sonographisch wurde ein Schilddrüsen- Rest von ca. 1 ml Volumen ermittelt.

Das TSH war mit 40  $\mu$ U/ml ausreichend stimuliert. Der Tumormarker Thyreoglobulin betrug 163 ng/ml.

Der Prätherapie- Test ergab eine Restspeicherung im Bereich des Schilddrüsenbettes, zeigte jedoch keine dystope Anreicherung.

Am 10.12.1993 erfolgte die ablative Radioiodtherapie mit einer Aktivität von 3630 MBq <sup>131</sup>Iod.

Auch posttherapeutisch ließ sich lediglich eine Anreicherung innerhalb der Schilddrüsen- Loge nachweisen, siehe Abbildung 2 auf der nächsten Seite:



**Abbildung 2:** Posttherapie- Scan mit Radioiod- Anreicherung in der ehemaligen Schilddrüsen- Loge

Im Röntgen- Thorax jedoch ergab sich der Verdacht auf einen Rundherd links pulmonal, woraufhin eine Computertomographie empfohlen wurde.

Es wurde die Medikation zur Schilddrüsenhormon- Substitution eingeleitet.

Auf Grund des Tumorstadiums pT4b wurde die Indikation zur perkutanen Radiatio gestellt und im Januar und Februar 1994 in der Klinik für Strahlentherapie im Klinikum München- Großhadern mit einer Herddosis von 45 Gy durchgeführt.

### **3 Monats- Kontrolle**

Für die erste stationäre Kontrolle nach ablativer Radioiodtherapie wurde zunächst die Schilddrüsenhormon- Medikation unterbrochen, um eine TSH- Stimulation zu erreichen.

Am 5.4.1994 fand bei einem TSH- Spiegel von 38  $\mu\text{U/ml}$  die Ganzkörperszintigraphie mit 74 MBq  $^{131}\text{I}$  Testaktivität statt. Es zeigte sich weder eine Anreicherung im Schilddrüsen- Bereich noch dystop.

Auch die Hals- Sonographie ergab keinen Hinweis auf Schilddrüsen- Restgewebe.

Der Tumormarker Thyreoglobulin bestimmte sich unter Stimulationsbedingungen zu 86 ng/ml.

Für die nächste Kontroll- Untersuchung 3 Monate später wurde eine Radioiodszintigraphie mit 370 MBq empfohlen.

### **6 und 9 Monats- Kontrolle**

Die 6 Monats- Kontrolle wurde im Juli 1994 durchgeführt.

Das am 25.7.1994 bestimmte TSH betrug 40  $\mu\text{U/ml}$ , der Thyreoglobulin- Spiegel war mit 51,8 ng/ml bei ungestörter Wiederfindung leicht rückläufig.

Für den geplanten Radioiod- Scan bekam die Patientin eine Aktivität von 370 MBq verabreicht. Auch hier zeigte sich in den Aufnahmen keine Speicherung.

Somit wurde- in der Zusammenschau mit rückläufigem Thyreoglobulin und einer unauffälligen klinischen sowie Röntgen Thorax- Untersuchung- auf eine erneute Radioiodtherapie verzichtet.

Auf Grund des noch immer erhöhten Thyreoglobulins sollte bei der nächsten Nachkontrolle ein Radioiod- Scan mit 1000 MBq Testaktivität durchgeführt werden. Eine MIBI- Szintigraphie wurde ebenfalls empfohlen.

Zur Nachsorge- Untersuchung 9 Monate nach ablativer Radioiodtherapie erschien die Patientin nicht.

### **12 Monats- Kontrolle**

Im November 1994 fand die stationäre Jahreskontrolle statt.

Das TSH bestimmte sich zu diesem Zeitpunkt zu 41  $\mu\text{U/ml}$ , das Thyreoglobulin war mit 62 ng/ml im Vergleich zur Voruntersuchung wieder leicht angestiegen.

Die Patientin erhielt für die Ganzkörper- Szintigraphie 1000 MBq <sup>131</sup>Iod verabreicht. Im darauf folgenden Scan waren nach wie vor keine Anreicherungen im ehemaligen Schilddrüsenbett oder dystop nachweisbar.

Auch ein Röntgen- Thorax zeigte keinen Befund.

Trotz der fortbestehenden Thyreoglobulin- Erhöhung wurde wegen fehlender Radioiod- Speicherung auch weiterhin auf eine Therapie verzichtet.

Zunächst sollte noch ein CT- Thorax angefertigt werden.

## **1 ½ und 2 Jahres- Kontrolle**

Am 2.5.1995 erfolgte die nächste Nachsorge- Untersuchung- erneut unter vorherigem Absetzen der Schilddrüsen- Medikation.

Das TSH war somit auf  $>40\mu\text{U/ml}$  stimuliert, und es wurde eine weitere Radioiodszintigraphie durchgeführt. Sie ergab- wie die bereits vorausgegangenen Radioiod- Scans auch- keinen auffälligen Befund.

Das Thyreoglobulin betrug jedoch noch immer 57,1 ng/ml, zusätzlich wurden in der Sonographie der Halsweichteile auffällig große Gefäßschlingen rechtsseitig festgestellt.

Eine angefertigte Röntgen- Thorax- Aufnahme zeigte rechts pulmonal kleine Verdichtungen.

Im Anschluss wurde die zuvor bereits empfohlene Computer- Tomographie durchgeführt. Hier ergab sich der Verdacht auf pulmonale Filiae sowie auf ein Lokal- Rezidiv im (ehemaligen) rechten Schilddrüsen- Lappen.

Daraufhin wurde die Patientin mit einer Aktivität von 3700 MBq einer zweiten Radioiodtherapie unterzogen. Auch im Posttherapie- Scan fanden sich keine Anreicherungen.

Bei einer ambulanten Wiedervorstellung im August 1995 betrug das Thyreoglobulin 68ng/ml.

Die 2 Jahres- Kontrolle fand am 23.11.1995 unter ambulanten Bedingungen statt.

Bei supprimiertem TSH wurde ein Thyreoglobulin von 2,7 ng/ml gemessen. Die Wiederfindung war ungestört.

Sonographisch fand sich rechts zervical Schilddrüsengewebe von etwa 1 ml Volumen. Auch röntgenologisch wurden am rechten Lungenhilus sowie der linken Scapula Auffälligkeiten festgestellt, die sich in einer anschließenden Computertomographie jedoch nicht bestätigten.

## Weitere Kontrollen

Im April und August 1996 erschien die Patientin zu weiteren ambulanten Kontroll-Untersuchungen. Der Tumormarker Thyreoglobulin betrug hier (unter TSH- suppressiver Therapie) 2,0 und 3,3 ng/ml.

Im März 1997 fand die 3 Jahres- Kontrolle- erneut unter stationären Bedingungen- statt:

Das Thyreoglobulin bestimmte sich unter TSH- Stimulation zu 19,2 ng/ml bei zu diesem Zeitpunkt wieder unauffälliger Hals- Sonographie.

In einer weiteren Radioiodszintigraphie ließ sich jedoch eine fragliche Anreicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett nachweisen.

Eine zusätzlich durchgeführte Ganzkörper- PET zeigte einen erhöhten Glucose-Stoffwechsel im Bereich des Jugulums.

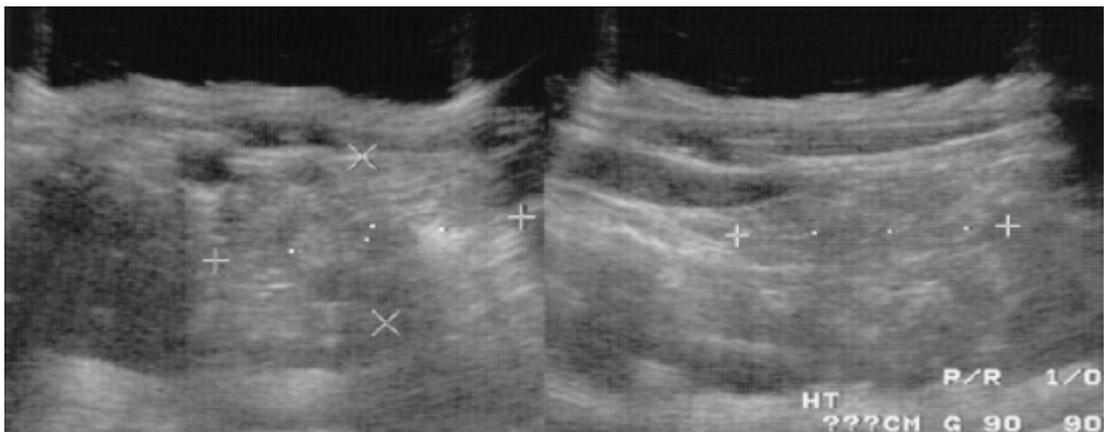
Daraufhin wurde die Patientin erneut mit einer <sup>131</sup>Iod- Aktivität von 7500 MBq therapiert. Der Posttherapie- Scan war unauffällig.

In einer im Juli 1997 angefertigten Röntgen- Aufnahme des Thorax fanden sich rechts pulmonal erneut ein Rundherd sowie mehrere kleine Verdichtungen bei einem Thyreoglobulin- Spiegel von 3,0 ng/ml.

4 Monate später zeigte eine weitere PET- Untersuchung noch immer erhöhte Aktivitäten im Bereich des Jugulums sowie zusätzlich links zervikal.

In weiteren Nachkontrollen fand man auch weiterhin leicht erhöhte Thyreoglobulin- Werte sowie auffällige Sonographie- und PET- Befunde.

Eine Sonographie im Juni 1998 zeigte die bereits zuvor beschriebene links- zervikale Verdichtung mit einer Größenzunahme auf nun etwa 10ml Volumen, die in Abbildung 3 dargestellt wird:



**Abbildung 3:** Sonographisch dargestellte Verdichtung links zervikal

Dieser Befund bestätigte sich auch während der 6 Jahres- Kontrolle im Februar 2000.  
In weiteren Nachsorge- Untersuchungen bestand die Verdichtung weiter bei ansteigenden Thyreoglobulin- Werten.

Im Januar 2003 folgte eine weitere Radioiodtherapie (mit einer Aktivität von 7660 MBq), nachdem sich Ganzkörper- Scan erneut eine Restspeicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett gezeigt hatte.

Im Juli desselben Jahres erhielt die Patientin die Diagnose eines Mamma- Karzinoms.

Im weiteren Verlauf stieg der Thyreoglobulin- Spiegel trotz insgesamt viermalig durchgeführter Radioiodtherapien kontinuierlich an.  
Auch das Blutbild der Patientin wurde durch eine eingeschränkte Hämatopoese auffällig.

Im März 2005 fand sich ein Thyreoglobulin- Wert von 42,8 ng/ml unter TSH- Suppression.

Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin bereits 22,5 GBq <sup>131</sup>Iod als Therapie- Aktivität erhalten.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Überblick über die Befunde im untersuchten Patientenkollektiv**

---

#### **4.1.1. Gesamtkollektiv**

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 269 Patienten mit differenziertem papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom. Nach erfolgter totaler Thyreoidektomie erhielt dieses Patientenkollektiv anschließend im Zeitraum zwischen September 1993 und April 1997 die im Therapiekonzept für differenzierte Schilddrüsenkarzinome vorgesehene ablativ Radioiodtherapie.

Es wurden Nachsorgeuntersuchungen bis zu durchschnittlich 7,2 Jahren nach ablativer Radioiodtherapie in die Auswertungen einbezogen.

#### **4.1.2 Kollektiv mit durchgeführter Ganzkörperszintigraphie 1 Jahr nach ablativer Radioiodtherapie (mit „stationärer Jahreskontrolle“)**

Von diesem primär erfassten Kollektiv erhielten jedoch nicht alle Patienten ein Jahr nach ablativer Radioiodtherapie eine erneute stationär durchgeführte Radioiodszintigraphie, wie grundsätzlich im Nachsorgeschema vorgesehen.

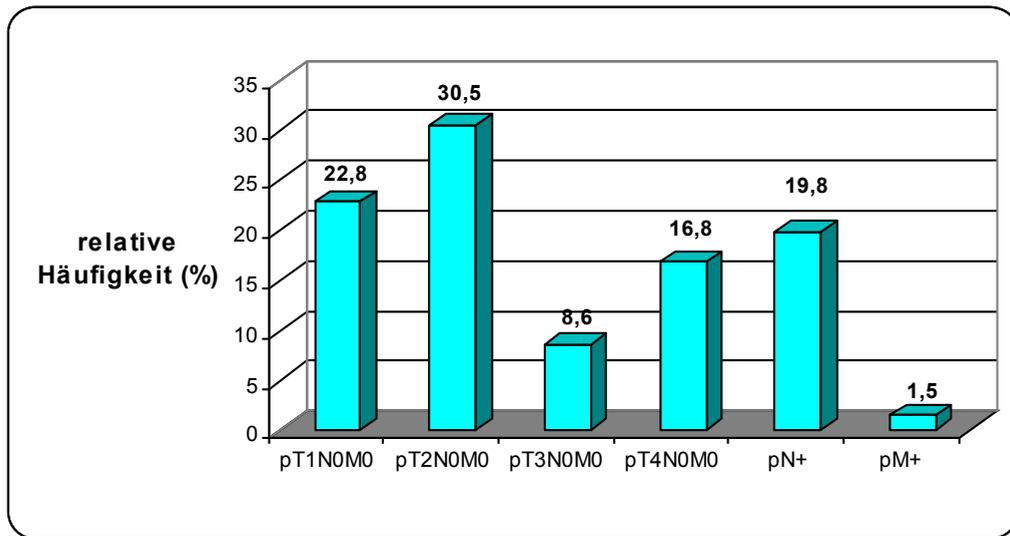
72 Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt nur ambulant kontrolliert oder waren nicht mehr zur Untersuchung erschienen.

Zentrales Ziel dieser Studie war jedoch die Bestimmung des Stellenwerts der routinemäßig durchgeführten erneuten Radioiodszintigraphie ein Jahr nach ablativer Therapie, auch im Hinblick darauf, ob eine selektive Indikationsstellung für diese Untersuchung in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten möglich erscheint.

Es wird im Weiteren deshalb nur der Verlauf derjenigen Patienten betrachtet, die ein Jahr nach ablativer Radioiodtherapie auch tatsächlich eine stationäre Jahreskontrolle einschließlich erneuter diagnostischer Radioiodszintigraphie zu diesem Zeitpunkt erhalten haben.

Schränkt man das Gesamtkollektiv nach diesem Kriterium ein, so ergibt sich ein dann weiter ausgewertetes Unterkollektiv von 197 Patienten (= „Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle“).

Diagramm 4 stellt das Staging der 197 Patienten dar, die eine stationäre Jahreskontrolle mit diagnostischem Radioiod- Scan erhalten haben.

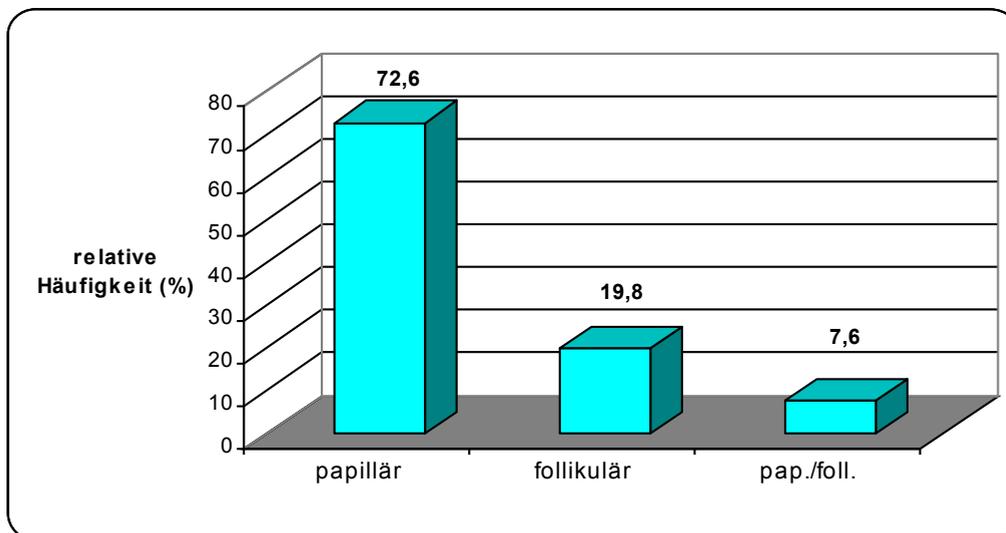


**Diagramm 4:** Staging des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle

Am häufigsten fand sich hier das Tumorstadium pT2N0M0 mit einem Anteil von 60 Patienten (30,5%). Regionale Lymphknoten waren bei 39 Patienten (19,8%) befallen, und Fernmetastasen kamen bei 3 Patienten (1,5%) vor.

Histologisch fand sich in diesem Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle bei 143 Patienten (=72,6%) das papilläre Schilddrüsenkarzinom und war hier somit am häufigsten vertreten. 39 Patienten (19,8%) hatten ein follikuläres Karzinom, 15 Patienten (7,6%) eine gemischt papillär- follikuläre Tumorhistologie.

Die Verteilung der Histologie des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle wird in Diagramm 5 auf der folgenden Seite graphisch dargestellt.



**Diagramm 5:** Histologie des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle

Die Daten dieser 197 Patienten wurden nach ablativer Radioiodtherapie in einem Nachsorgezeitraum von durchschnittlich 7,2 Jahren weiter verfolgt (spätester von uns betrachteter Nachsorge- Termin war im Juli 2006). Die längste Nachsorge erhielt dabei ein Patient mit 135 Monaten.

## **4.2 Betrachtung des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle, aufgeteilt in Untergruppen**

### **4.2.1 Unterscheidung der Patienten nach dem Frühverlauf**

Das Kollektiv der Patienten mit stationärer Jahreskontrolle (n=197) wurde in zwei Gruppen mit unterschiedlich beurteiltem Frühverlauf unterteilt:

Für die Zuteilung zur Gruppe mit günstigem Frühverlauf (=Gruppe A) mussten folgende Kriterien ab der 3 Monats- bis einschließlich der 9 Monats- Kontrolle erfüllt sein:

- unauffällige Thyreoglobulin- Werte (< 2ng/ml)
- eine ungestörte Wiederfindung im Thyreoglobulin- Assay
- keine pathologische Iodspeicherung im diagnostischen Scan bei der 3-oder 6-Monatskontrolle
- keine Fernmetastasierung
- klinisch kein Hinweis auf Rezidiv

Die Patienten in Gruppe A zeigten also bis zur Jahreskontrolle bei allen Nachsorge-Untersuchungen nach der ablativen Therapie einen komplett unauffälligen Verlauf.

Diejenigen Patienten, die nicht alle oben aufgeführten Kriterien erfüllten, wurden der Gruppe mit auffälligem Frühverlauf (Gruppe B) zugeordnet (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Unterteilung des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle in Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf

	n=197	%
Gruppe A	139	71
Gruppe B	58	29

Betrachtet man das Initialstaging dieser beiden Gruppen getrennt voneinander, so finden sich hier unterschiedliche Verteilungen der einzelnen Tumorstadien:

**Tabelle 7:** Vergleich des Initialstagings der Gruppen A und B mit unterschiedlichem Frühverlauf

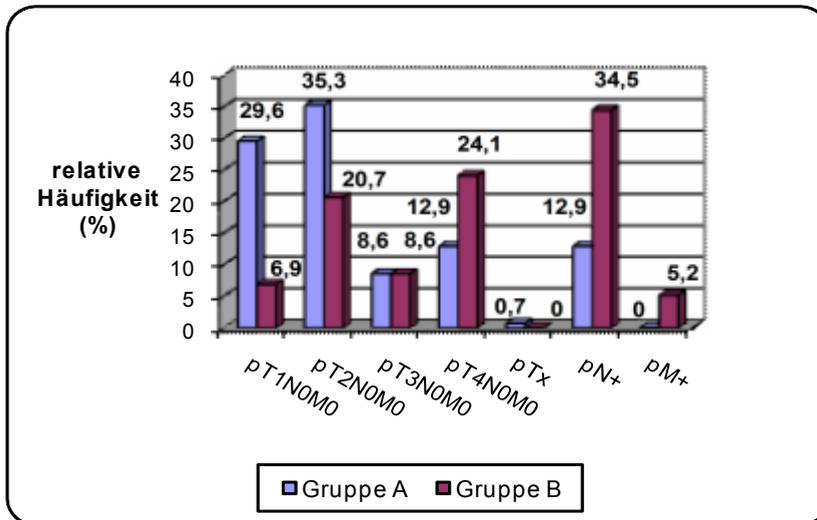
	Gruppe A (n=139)		Gruppe B (n=58)	
	n	%	n	%
pT1N0M0	41	29,6	4	6,9
pT2N0M0	49	35,3	12	20,7
pT3N0M0	12	8,6	5	8,6
pT4N0M0	18	12,9	14	24,1
pTx	1	0,7	0	0
pN+	18	12,9	20	34,5
pM+	0	0	3	5,2

In Gruppe A mit günstigem Frühverlauf kam mit einer Anzahl von 49 Patienten (35,3%) am häufigsten das Stadium pT2 vor. In Gruppe B war das pT4- Stadium führend (prozentual doppelt so häufig vertreten wie in Gruppe A).

Ein regionaler Lymphknoten- Befall fand sich in Gruppe A bei 18 Patienten (12,9%). In der Gruppe mit auffälligem Frühverlauf (Gruppe B) war diese Zahl prozentual betrachtet fast dreimal so hoch.

Definitionsgemäß wies keiner der Patienten in Gruppe A Fernmetastasen auf. In Gruppe B dagegen fanden sie sich bei 5,2% der Patienten.

Das nachfolgende Diagramm verdeutlicht diese Abweichungen im Staging der Patienten beider Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf noch einmal graphisch:



**Diagramm 6:** Vergleich des Initialstagings der Gruppen A und B

Auch die histologischen Befunde beider Gruppen wurden getrennt voneinander betrachtet:

**Tabelle 8:** Vergleich Histologie der Gruppen A und B mit unterschiedlichem Frühverlauf

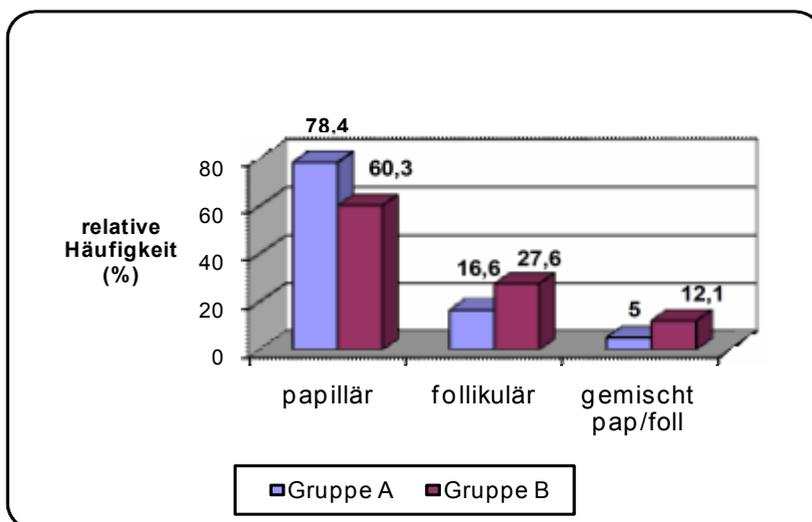
	Gruppe A (n=139)		Gruppe B (n=58)	
	n	%	n	%
papillär	119	<b>78,4</b>	35	<b>60,3</b>
follikulär	23	<b>16,6</b>	16	<b>27,6</b>
gemischt pap/ foll	7	<b>5</b>	7	<b>12,1</b>

In Gruppe A machte das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit einer Patientenzahl von 109 (78,4%) den deutlich höheren Anteil aus, bei 23 Patienten (16,6%) fand sich ein folliculäres Karzinom.

In Gruppe B dagegen fand sich nur bei 35 Patienten (60,3% dieser Gruppe) ein papilläres Karzinom, 16 Patienten (27,6%) zeigten eine folliculäre und 7 Patienten (dies macht hier einen Anteil von 12,1% aus) eine gemischt papillär- folliculäre Histologie.

Anteilmäßig zeigten die Patienten in Gruppe A mit günstigem Frühverlauf ein größeres Verhältnis von papillären zu folliculären Karzinomen als die Patienten der Gruppe B.

Auch diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen werden folgend graphisch veranschaulicht:



**Diagramm 7:** Vergleich der Gruppen A und B in Bezug auf die histologische Verteilung

#### 4.2.2 Unterscheidung der Patienten nach der verabreichten Testaktivität im 3- bzw. 6- Monats- Radioiod- Scan

In der Nachsorge der Patienten wurde entweder in der 3 Monats- oder in der 6 Monats-Kontrolle eine erneute diagnostische Radioiodszintigraphie unter stationären Bedingungen und endogener TSH- Stimulation durchgeführt. Hierbei wurden im Studienzeitraum nicht bei allen Patienten die gleichen Radioiod- Testaktivitäten verwendet: Etwas mehr als die Hälfte der Patienten bekam eine diagnostische Aktivität von 370 MBq <sup>131</sup>Iod verabreicht, der andere Teil erhielt eine deutlich geringere diagnostische Radioiod- Aktivität von ca. 75 MBq.

Somit lässt sich das Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle (197 Patienten) wiederum in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Testaktivität beim 3- bzw. 6- Monats- Radioiod- Scan unterteilen:

**Tabelle 9:** Verteilung der Testaktivitäten beim 3- bzw.6- Monatsscan

Aktivität	370 MBq	75 MBq
Patientenzahl	116	81
relativer Anteil (%)	58,9	41,1

Einige Patienten, die bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle nur 75 MBq erhalten hatten, wurden erst bei der Jahreskontrolle auffällig (bei dieser wurde dann jedoch ein Radioiod- Scan mit einer höheren Testaktivität durchgeführt).

Wir waren im Folgenden besonders an dem Kollektiv interessiert, das sowohl bei der 3-oder 6-Monatskontrolle als auch bei der Jahreskontrolle eine vergleichbare Testaktivität erhalten hat.

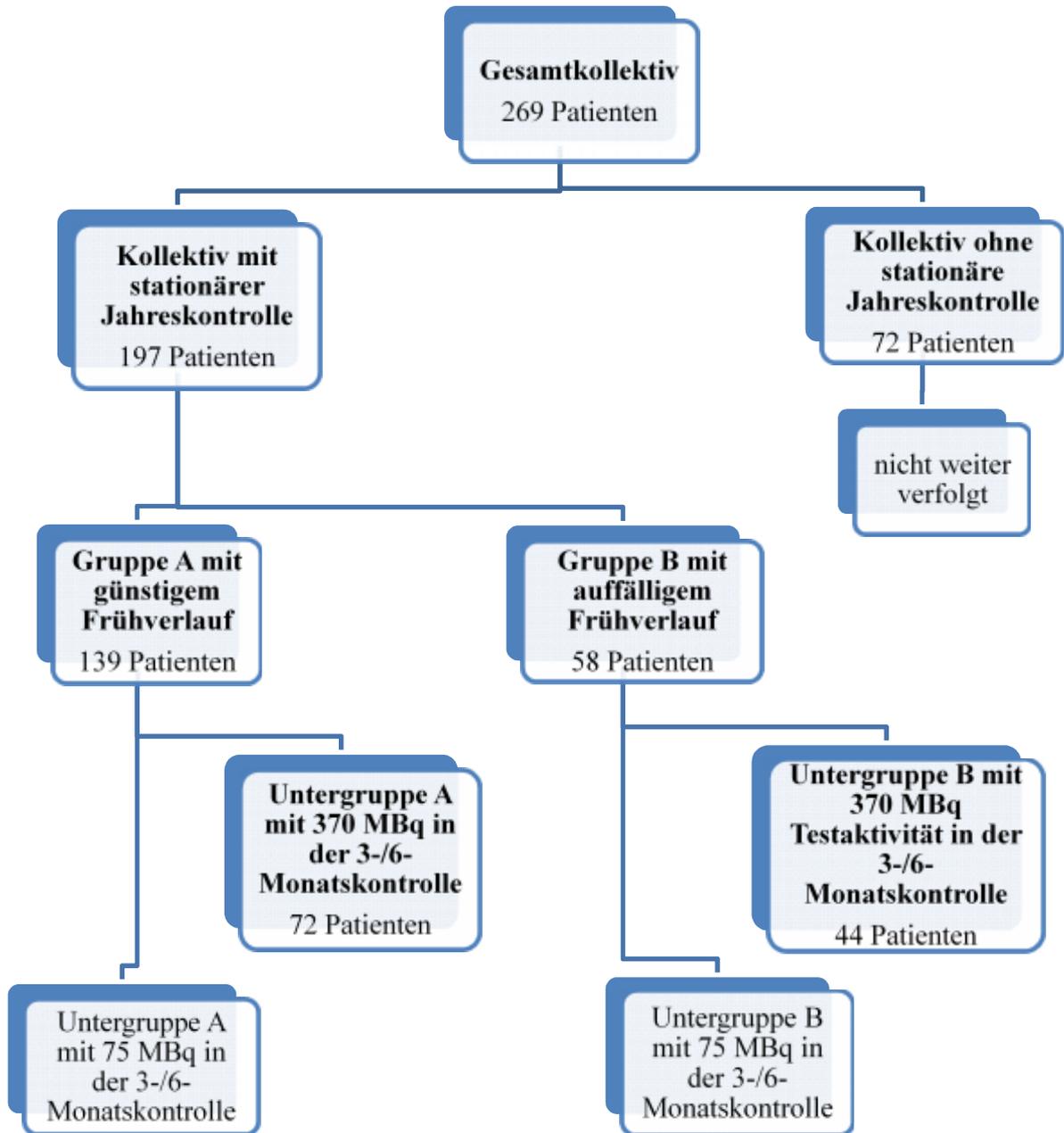
So ergibt sich ein neues Unterkollektiv von 116 Patienten, die sowohl eine stationäre Jahreskontrolle als auch eine Testaktivität von 370 MBq <sup>131</sup>Iod beim 3- bzw. 6- Monatsscan erhalten haben.

Ungefähr zwei Drittel dieses Patientenkollektivs gehören zu Gruppe A mit günstigem Frühverlauf, etwa ein Drittel lässt sich der Gruppe mit auffälligem Frühverlauf (Gruppe B) zuordnen:

**Tabelle 10:** Einteilung der Patienten mit 370 MBq bei der 3- bzw.6- Monatskontrolle in Gruppen nach unterschiedlichem Frühverlauf

	n=116	%
Gruppe A	72	<b>62,1</b>
Gruppe B	44	<b>37,9</b>

Die nachfolgende Graphik soll nochmals einen Überblick schaffen über die oben beschriebene Aufteilung des primär erfassten Gesamtkollektivs in die wichtigsten Untergruppen, die letztendlich im Hinblick auf unsere Fragestellung interessant waren:



**Diagramm 8:** Übersicht über die Aufteilung des Gesamtkollektivs in Untergruppen

Als besonders relevant ist hier die Unterteilung des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle in die Gruppen A und B mit unterschiedlichem Frühverlauf hervorzuheben.

Desweiteren war auch die Aufteilung in Untergruppen mit verschiedenen Testaktivitäten für die erste Radioiodszintigraphie nach ablativer Therapie in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle (370 oder 75 MBq <sup>131</sup>Iod) von Bedeutung.

### 4.3 Betrachtung der Untersuchungsergebnisse in der 3-/6- Monats- und in der Jahreskontrolle

Die Thyreoglobulin- Werte unter endogener TSH- Stimulation sowie die Befunde der Radioiodszintigraphien werden im Folgenden im Rahmen der Nachsorge- Untersuchungen 3 bzw. 6 Monate und ein Jahr nach ablativer Radioiodtherapie genauer betrachtet.

Die folgende Tabelle stellt diese Ergebnisse all jener Patienten dar, die die Kontrolle 1 Jahr nach ablativer Therapie unter stationären Bedingungen erhalten haben (n=197):

**Tabelle 11:** Ergebnisse bezüglich des Thyreoglobulins und des Radioiod- Scans bei der 3- bzw. 6- Monats- und der Jahreskontrolle (n=197)

	<u>3-/6- Monatskontrolle</u>		<u>Jahreskontrolle</u>	
	n= 197	%	n= 197	%
Scan+ Tg+	11	<b>5,6</b>	11	<b>5,6</b>
Scan+ Tg-	23	<b>11,7</b>	10	<b>5,1</b>
Scan- Tg+	14	<b>7,1</b>	17	<b>8,6</b>
Scan- Tg-	149	<b>75,6</b>	159	<b>80,7</b>

Tg+ bedeutet hier einen Thyreoglobulin- Wert höher als 2ng/ ml. Ein Radioiod- Scan wurde als positiv angesehen (Scan+), wenn daraufhin eine erneute Radioiodtherapie durchgeführt wurde, oder aufgrund der Speicherung eine Änderung im Nachsorgeschema die Folge war.

Es fanden sich nur geringe Unterschiede in der Verteilung der Befundkonstellationen der beiden stationären Kontrolluntersuchungen. Allerdings kam ein positiver

Radioiod- Scan bei unauffälligem Thyreoglobulin (Scan+Tg-) in der 3- bzw. 6-Monatskontrolle etwa doppelt so häufig vor wie in der Jahreskontrolle.

Zum Vergleich werden in der nachfolgenden Tabelle die Untersuchungsergebnisse derjenigen Patienten dargestellt, die eine Testaktivität von 370 MBq bei der 3- bzw. 6 Monatskontrolle erhalten haben (n=116):

**Tabelle 12:** Betrachtung der Untersuchungsergebnisse während der 3- bzw. 6 Monatskontrolle sowie der Jahreskontrolle für das Kollektiv mit 370 MBq Testaktivität beim 3-/6- Monatsscan (n=116)

	<u>3-/6- Monatskontrolle</u>		<u>Jahreskontrolle</u>	
	n= 116	%	n= 116	%
Scan+ Tg+	10	<b>8,6</b>	9	<b>7,8</b>
Scan+ Tg-	17	<b>14,7</b>	2	<b>1,7</b>
Scan- Tg+	11	<b>9,5</b>	12	<b>10,3</b>
Scan- Tg-	78	<b>67,2</b>	93	<b>80,2</b>

Die Befunde dieses Kollektivs mit 370 MBq bei der 3-bzw. 6- Monatskontrolle (n=116) unterscheiden sich nur in wenigen Punkten von denen des oben betrachteten Kollektivs (n=197). Bei der Gruppe Scan+ Tg- fällt jedoch folgendes auf:

Wie in den Untersuchungsergebnissen des in Tabelle 11 dargestellten Kollektivs (siehe oben), fand sich auch hier in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle eine deutlich höhere Patientenanzahl mit dem Befund Scan+Tg- als in der Jahreskontrolle, prozentual gesehen in diesem Unterkollektiv jedoch sogar um etwa ein Achtfaches häufiger.

#### **4.3.1 Betrachtung der Ergebnisse der Jahreskontrolle in Bezug auf die Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf**

Die Untersuchungsergebnisse der Jahreskontrolle (n= 197) betrachteten wir dann bezogen auf die Gruppen A und B:

139 Patienten (= 71%) aus dem Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle (n=197), wiesen von der 3- bis einschließlich der 9- Monatskontrolle einen unauffälligen Frühverlauf auf und gehören somit Gruppe A an.

In **Gruppe A** mit günstigem Frühverlauf sah die Verteilung bei der Jahreskontrolle folgendermaßen aus:

13 Patienten aus diesem Kollektiv wurden bei der Jahreskontrolle auffällig. Das entspricht 9,4% dieser Subgruppe A.

In die **Gruppe B** mit auffälligem Frühverlauf gehören 58 Patienten, also 29% des Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle.

Bei der Jahreskontrolle waren in dieser Gruppe insgesamt 26 Patienten (=44,8% der Gruppe B) auffällig.

**Tabelle 13:** Ergebnisse bezüglich des Thyreoglobulins und des Radioiod- Scans bei der Jahreskontrolle unterteilt in Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf

	<u>Gruppe A</u>		<u>Gruppe B</u>	
	n= 139	%	n=58	%
Scan+ Tg+	0	<b>0</b>	11	<b>19</b>
Scan+ Tg-	9	<b>6,5</b>	1	<b>1,7</b>
Scan- Tg+	4	<b>2,9</b>	13	<b>22,4</b>
Scan- Tg-	126	<b>90,6</b>	33	<b>56,9</b>

Hier waren sowohl die Thyreoglobulin-Werte als auch die Radioiodszintigraphien in Gruppe A mit günstigem Frühverlauf in 126 Fällen (90,6%) unauffällig, in Gruppe B bei 33 Patienten (56,9%).

Aus Gruppe A zeigte kein Patient ein erhöhtes Thyreoglobulin in Kombination mit einem positiven Radioiod- Scan (Scan+Tg+).

Isoliert erhöhte Thyreoglobulin- Werte (Scan-Tg+) waren in der Gruppe A mit günstigem Frühverlauf in 2,9% - bei 4 Patienten - der Fall, die Werte lagen in einem Bereich von 2,4-5,6 ng/ml (Mittelwert = 4,5 ng/ml).

In Gruppe B mit auffälligem Frühverlauf fand sich eine Erhöhung des Thyreoglobulins ohne Speicherung im Radioiodscan bei 13 Patienten (22,4%). Hier bewegte sich das Thyreoglobulin zwischen 2,1 und 2028 ng/ml (Mittelwert = 238,9 ng/ml).

Ein Patient aus Gruppe B (1,7%) zeigte bei der Jahreskontrolle eine lokale Speicherung im Radioiod- Scan bei normalen Thyreoglobulin- Werten (< 2 ng/ml). Dieser Patient hatte ein follikuläres Karzinom der Ausdehnung pT3 N0 M0

In Gruppe A speicherten immerhin 9 Patienten (6,5%) ohne erhöhtes Thyreoglobulin (Scan+Tg-):

Hier waren 7 Speicherungen lokal (Histologie in 6 Fällen papillär, ein Patient mit oxyphil-follikulärem Karzinom). Das Initial- Staging dieser 7 Patienten hatte in 3 Fällen einen pT1-Tumor, in 3 Fällen einen pT2- Tumor, und bei einem Patienten einen pT3- Tumor (Patient mit der oxyphil- follikulären Histologie) , jeweils N0, ergeben.

Ein weiterer Patient mit dem Befund Scan+Tg- speicherte in der Jahreskontrolle dystop (papilläre Histologie, Staging pT4 N1 M0), und ein Patient dieser Gruppe speicherte sowohl lokal als auch dystop (Histologie papillär, Initial- Staging pTx N1 M0).

**8 dieser 9 Patienten aus Gruppe A mit einem positiven Radioiod- Scan während der Jahreskontrolle hatten im 3- bzw. 6- Monatsscan nur 75 MBq Testaktivität erhalten, nur einer war mit 370 MBq <sup>131</sup>Iod gescannt worden (er speicherte in der Jahreskontrolle lokal).**

#### **4.3.2 Betrachtung der Jahreskontrolle in Bezug auf die Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle**

Wie bereits weiter oben erläutert, haben wir das Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle (n=197) neben der Unterscheidung zwischen Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf (Gruppen A und B) zusätzlich nach dem Kriterium aufgeteilt, welche Testaktivität die Patienten bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle erhalten haben (75 oder 370 MBq <sup>131</sup>Iod). Dies war- wie bereits erwähnt- notwendig, weil somit diejenigen Patienten die bei dieser Kontrolle nur 75 MBq erhalten hatten, teilweise erst in der Jahreskontrolle durch den Radioiod- Scan mit höherer Testaktivität aufgefallen waren. Dabei hätten einige dieser Patienten möglicherweise durch eine höhere diagnostische Aktivität bei der 3-oder 6- Monatskontrolle schon früher Radioiodspeicherungen gezeigt.

116 Patienten haben bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle eine Testaktivität von 370 MBq erhalten, 81 Patienten eine Aktivität von ca. 75 MBq.

Aus der **Untergruppe A** mit 370 MBq beim 3-/6- Monatsscan zeigte in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle definitionsgemäß kein Patient einen auffälligen Befund. 72 Patienten befanden sich in diesem Kollektiv (d.h. sie waren Gruppe A zugehörig und hatten 370 MBq als Testaktivität bei der 3- bzw. 6 Monatskontrolle erhalten).

Die Befunde der stationären Jahreskontrolle derjenigen Patienten aus der **Untergruppe A**, die 370 MBq bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle erhalten hatten, sahen folgendermaßen aus:

Auffällig wurden von den 72 Patienten bei der Jahreskontrolle 3 Patienten (= 4,2% aus dieser Gruppe). 2 Patienten hiervon fielen durch ein **erhöhtes Thyreoglobulin** auf (mit Thyreoglobulin- Werten von 2,4 ng/ml und 4,5 ng/ml). Das entspricht 2,8% dieses Kollektivs. Nur einer der auffällig gewordenen Patienten (= 1,4% dieser Gruppe) zeigte eine

**therapiewürdige Speicherung** in der im Rahmen der Jahreskontrolle durchgeführten Radioiodszintigraphie.

In der **Untergruppe B** mit Auffälligkeiten bereits im Frühverlauf speicherten bei der 3- bzw. 6-Monats-Kontrolle 18 Patienten (=40,9% dieses Kollektivs) bei normalen Thyreoglobulin-Werten (Scan+Tg-), 10 Patienten (22,7%) hatten den Befund Scan-Tg+ und 11 Patienten (25%) wiesen sowohl eine Radioiodspeicherung als auch eine erhöhten Thyreoglobulin-Spiegel (Scan+Tg+) auf. 11,4% dieses Kollektivs hatten in dieser Untersuchung einen unauffälligen Befund.

Bei der Jahreskontrolle zeigte in der **Untergruppe B** noch 1 Patient den Befund Scan+Tg- (2,3%). 9 Patienten der Gruppe B (20,5%) wiesen auch in dieser Kontrolle die Befundkonstellation Scan+Tg+ auf. Isoliert erhöhte Thyreoglobulin- Werte hatten 10 Patienten (22,7%) der Gruppe B, das war im prozentualen Vergleich zur Untergruppe A etwa siebenmal so häufig.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Befundkonstellationen während der 3- bzw. 6-Monatskontrolle und der Jahreskontrolle derjenigen Patienten nochmals zusammenfassend dargestellt, die beim 3-/6- Monatsscan 370 MBq <sup>131</sup>Iod Testaktivität erhalten haben (n=116), zusätzlich aufgeteilt in die Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf (Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf: n=72 und Untergruppe B mit auffälligem Frühverlauf: n=44):

**Tabelle 14:** Vergleich der Untergruppen A und B mit 370 MBq beim 3-/6-Monatsscan bezüglich der Untersuchungsergebnisse der 3-bzw. 6- Monatskontrolle und der Jahreskontrolle

	<u>Anteil an Gruppe A mit 370MBq beim 3-/6- Monatsscan (%)</u> n=72		<u>Anteil an Gruppe B mit 370 MBq beim 3-/6- Monatsscan (%)</u> n=44	
	3-/6-Monats- kontrolle	Jahres- kontrolle	3-/6-Monats- kontrolle	Jahres- kontrolle
Scan+ Tg+	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>20,5</b>
Scan+ Tg-	<b>0</b>	<b>1,4</b>	<b>40,9</b>	<b>2,3</b>
Scan- Tg+	<b>0</b>	<b>2,8</b>	<b>22,7</b>	<b>22,7</b>
Scan- Tg-	<b>100</b>	<b>95,8</b>	<b>11,4</b>	<b>54,5</b>

*Da die Untersuchungsergebnisse der Jahreskontrolle der Patienten, die bereits im 3- bzw. 6- Monatsscan 370 MBq Testaktivität erhalten haben, aus den weiter oben erläuterten Gründen am validesten erscheinen, betrachten wir im Folgenden ausschließlich dieses Patientenkollektiv (n=116):*

#### **4.4 Darstellung der Verlaufsentwicklung nach der Jahreskontrolle innerhalb der einzelnen Untergruppen des Kollektivs n=116**

---

Im nächsten Schritt war es wichtig, die *weitere* Entwicklung der bei der stationären Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten - unterteilt in die Untergruppen A und B nach unterschiedlichem Frühverlauf bis einschließlich der 9 Monats- Kontrolle - genauer und voneinander getrennt zu betrachten.

##### **4.4.1 Weiterer Verlauf der bei der Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten aus der Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle (n=72)**

3 Patienten (=4,2% dieses Kollektivs) waren aus dieser Gruppe bei der stationären Jahreskontrolle auffällig geworden:

2 dieser Patienten (2,8%) zeigten ein *erhöhtes Thyreoglobulin*.

Einer (sein Thyreoglobulin betrug 2,4 ng/ml) zeigte dann im Weiteren einen progredienten Verlauf, der andere Patient mit der Thyreoglobulin- Erhöhung bei der Jahreskontrolle (4,5 ng/ml) blieb im weiteren Verlauf unauffällig.

1 Patient (= 1,4%) dieser Untergruppe hatte *therapiewürdig gespeichert*. Dabei handelte es sich um eine lokale Restspeicherung im Schilddrüsenbett mit im Weiteren unauffälligem Verlauf nach erneut erfolgter Radioiodtherapie.

Die folgende Tabelle stellt kurz zusammengefasst den Verlauf dieser 3 bei der Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten aus der Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan dar.

**Tabelle 15:** Beschreibung des Verlaufs der bei der stationären Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten aus Gruppe A mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle

Patient	Kurzbeschreibung weiterer Verlauf
1	Dieser Patient erhielt eine Testaktivität von 370 MBq beim 3- Monats- Radioiod- (=RI-) Scan. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 2,4 ng/ml, RI- Scan war unauffällig. Ab der 3- Jahreskontrolle Tg- Anstieg deutlicher, daraufhin dann im weiteren Verlauf mehrfach RI- Therapien.
2	Dieser Patient erhielt eine Testaktivität von 370 MBq beim 3- Monats- RI- Scan. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 4,5 ng/ml, keine Speicherung im RI- Scan. Weiterer Verlauf komplett unauffällig.
3	Dieser Patient erhielt eine Testaktivität von 370 MBq beim 3- Monats- RI- Scan. In der Jahreskontrolle zeigte sich eine diskrete Restspeicherung im Schilddrüsenbett. Daraufhin erfolgte eine erneute RI- Therapie, der weitere Verlauf war dann unauffällig.

#### 4.4.2 Verlauf der Patienten aus Untergruppe A (n=72), die erst nach der Jahreskontrolle auffielen

Wir betrachteten ebenfalls die Patienten aus Untergruppe A, die erst im weiteren Verlauf auffällig wurden, nach unauffälliger Jahreskontrolle.

Das bedeutet- noch einmal kurz zusammengefasst- diese Patienten hatten sowohl einen günstigen Frühverlauf (also keine auffälligen Befunde von der 3- bis einschließlich der 9- Monatskontrolle) als auch eine unauffällige stationäre Jahreskontrolle, und sie hatten eine Testaktivität von 370 MBq im 3- bzw. 6- Monatsscan erhalten. Erst in einer späteren Nachsorge- Untersuchung fielen sie dann auf.

Aus dem Kollektiv der Untergruppe A (n= 72) war das im erfassten Zeitraum nur 1 Patient, ein Anteil von 1,4% der Patienten mit günstigem Frühverlauf und 370 MBq im 3-/6- Monatsscan.

Dieser Patient wurde 3 Jahre nach der initialen Radioiodtherapie auffällig durch einen leichten Thyreoglobulin-Anstieg. Er zeigte bis 4 ½ Jahre nach ablativer Radioiodtherapie leicht erhöhte Tg- Werte (max. 2,3ng/ml) ohne pathologische Radioiodspeicherungen oder klinische Auffälligkeiten und wurde in den nachfolgenden Kontrollen wieder unauffällig, ohne dass weitere Therapie- Maßnahmen erfolgt waren.

#### 4.4.3 Weiterer Verlauf der bei oder nach der Jahreskontrolle auffälligen Patienten aus Gruppe B mit 370 MBq Testaktivität im 3-/6-Monatsscan (n=44)

An dieser Stelle soll auch dargestellt werden, welche Patienten aus der Untergruppe B mit Auffälligkeiten bereits im Frühverlauf und 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan (n=44) **auch im weiteren Beobachtungszeitraum** auffällig geworden sind:

Von den 20 Patienten, die bei der Jahreskontrolle auffällige Befunde zeigten, waren 14 (31,8% dieses Kollektivs) auch im Folgenden stark auffällig/progredient.

Wir definierten Patienten als stark auffällig/progredient, wenn sie einen oder mehrere der folgenden Befunde im weiteren Verlauf über die 2- Jahreskontrolle hinaus (und über mehrere Kontrolluntersuchungen nach der Jahreskontrolle fortbestehend) aufwiesen:

- Tg- Anstieg > 2ng/ml
- positive Radioiodszintigraphien, PET-, CT-, Röntgen- Untersuchungen, oder Hals- Sonographien
- sonstige Hinweise auf Metastasen
- erneute Radioiodtherapien

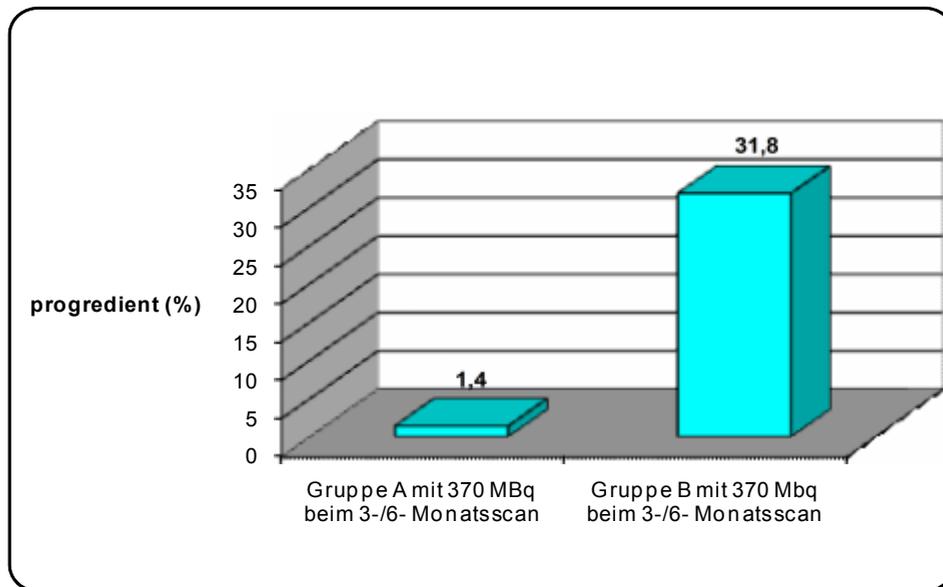
Von den 2 Patienten (4,5% der Untergruppe B), die nicht während der Jahreskontrolle sondern erst später aufgefallen waren (beide durch einen Anstieg des Thyreoglobulins, 2 und 2 ½ Jahre nach der Jahreskontrolle), war einer dann im weiteren Verlauf stark auffällig/progredient.

**Zusammenfassend lässt sich über die Verlaufsentwicklung der bei der Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten der beiden Patientenkollektive mit unterschiedlichem Frühverlauf Folgendes festhalten:**

Aus der **Untergruppe B** hatten einen stark auffällig/progredienten Verlauf nach der Jahreskontrolle 14 Patienten, das macht einen Anteil von 31,8% an dieser Gruppe aus.

Die **Untergruppe A** mit 370 MBq Testaktivität bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle wies nur einen Patienten (1,4%) mit sicher progredientem Verlauf nach auffälliger Jahreskontrolle auf.

Im nachfolgenden Diagramm wird diese Verteilung noch einmal graphisch dargestellt:



**Diagramm 9:** Darstellung der bei der Jahreskontrolle auffällig gewordenen Patienten mit später progredientem/stark auffälligem Verlauf und unterteilt in Untergruppen A und B

## **4.5 Darstellung des weiteren Verlaufs nach unterschiedlichen Befundkonstellationen in der Jahreskontrolle**

---

### **4.5.1 Weiterer Verlauf der Patientengruppe, die bei der Jahreskontrolle den Befund Scan+Tg- aufwies**

Wir betrachteten gesondert den weiteren Verlauf der 2 Patienten - entsprechend 1,7% aus dem Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle und 370 MBq Testaktivität im 3-/6-Monatsscan (n= 116) - die bei der Jahreskontrolle zwar ein unauffälliges Thyreoglobulin hatten, aber einen positiven Radioiod- Scan zeigten:

**Tabelle 16:** weiterer Verlauf der Patienten, die bei der Jahreskontrolle Scan+Tg- aufwiesen

	n= 2	%
weiter unauffällig	1	50
einmalig weitere Therapie, dann unauffällig	1	50

Der einzige Patient, der hier aus der Gruppe mit auffälligem Frühverlauf (Gruppe B) durch den Befund Scan+Tg- auffiel, wurde nochmals nach der Jahreskontrolle radioiodtherapiert und blieb daraufhin im weiteren Verlauf unauffällig.

Der zweite Patient dieses Kollektivs, der bei der Jahreskontrolle den Befund Scan+Tg- zeigte (dieser Patient gehört der Untergruppe A mit unauffälligem Frühverlauf an), blieb nach einer erneuten Radioiodtherapie bei der Jahreskontrolle im weiteren Verlauf unauffällig (d.h. ohne erhöhte Thyreoglobulin- Werte, ohne pathologische Radioiodspeicherungen oder sonstige klinische Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen).

Die folgende Tabelle fasst kurz den weiteren Verlauf der beiden Patienten aus dem Gesamtkollektiv mit stationärer Jahreskontrolle zusammen, die bei der Jahreskontrolle einen positiven Radioiod- Scan und unauffällige Thyreoglobulin- Werte zeigten.

**Tabelle 17:** Kurzbeschreibung des Verlaufs derjenigen Patienten, die bei der stationären Jahreskontrolle Scan +Tg- aufwiesen

Patient	Kurzbeschreibung Verlauf
1	Gehört der Untergruppe B an, d.h. dieser Patient zeigte bereits im Frühverlauf Auffälligkeiten. Initialstaging pT3 N0 M0. Testaktivität beim Radioiod- (=RI-) Scan in der 3- Monatskontrolle betrug 370 MBq, hier Speicherung im Schilddrüsenbett und folgende RI- Therapie. Auch bei der Jahreskontrolle und einem weiteren RI- Scan drei Monate später Speicherung und Therapie, im folgenden Verlauf unauffällig.
2	Gehört der Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf an. Initialstaging pT1 N0 M0. Einziger Patient aus Gruppe A mit dem Befund Scan+ Tg- bei der Jahreskontrolle, dessen 3 Monats- Testaktivität 370 MBq betrug. RI- Therapie nach Speicherung im Schilddrüsenbett bei der Jahreskontrolle, im weiteren Verlauf unauffällig.

#### 4.5.2 Weiterer Verlauf der Patientengruppe, die bei der Jahreskontrolle den Befund Scan-Tg+ aufwies

Auch der Verlauf der insgesamt 12 Patienten aus dem Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle und 370 MBq Testaktivität im 3-/6- Monatsscan (n=116), die bei der stationären Jahreskontrolle einen unauffälligen Radioiod- Scan zeigten, aber erhöhte Thyreoglobulin- Werte aufwiesen (Scan-Tg+), wurde weiter beobachtet.

Die Gruppe mit diesem Befund macht einen Anteil von 10,3% des oben genannten Kollektivs (n=116) aus.

2 der Patienten gehörten zur Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf, 10 dieser Patienten gehörten der Untergruppe B an.

Einer dieser Patienten aus *Untergruppe A* blieb im weiteren Verlauf unauffällig. Ein anderer zeigte einen progredienten Verlauf mit weiterhin erhöhtem Thyreoglobulin und erneuter Radioiodtherapie im Rahmen der Nachsorge- Untersuchungen.

Die folgende Tabelle zeigt im Überblick, welcher weitere Verlauf sich für die Patienten mit dem Befund Scan-Tg+ in der Jahreskontrolle weiterhin ergab.

**Tabelle 18:** weiterer Verlauf der Patienten, die bei der Jahreskontrolle Scan-Tg+ aufwiesen

	n= 12	%	% Anteil aus Grp.A n=72	% Anteil aus Grp.B n=44
weiter unauffällig	3	<b>25</b>	<b>1,4</b>	<b>4,5</b>
progredient	6	<b>50</b>	<b>1,4</b>	<b>11,4</b>
weiter auffällig, aber nicht ausr. nachzuverfolgen	2	<b>16,7</b>	<b>0</b>	<b>4,5</b>
weiter unauffällig, aber nicht ausr. nachzuverfolgen	1	<b>8,3</b>	<b>0</b>	<b>2,3</b>

Insgesamt hatten von diesen 12 Patienten drei (25%) einen auch weiterhin sicher unauffälligen Verlauf, 6 Patienten (50%) waren progredient.

Einer dieser Patienten mit Progredienz im weiteren Verlauf gehört Gruppe A an (= 1,4% der Patienten in dieser Gruppe mit günstigem Frühverlauf). Die 5 weiteren ebenfalls progredienten Patienten ließen sich Gruppe B mit bereits auffälligem Frühverlauf zuordnen (11,4% der Patienten aus dieser Gruppe).

Rechnet man auch die Patienten dazu, die nicht sehr lang nachverfolgt werden konnten, so waren insgesamt 33,3% (4 Patienten) im Weiteren unauffällig, 66,7% (8 Patienten) mit erhöhten Thyreoglobulin- Werten bei der stationären Jahreskontrolle zeigten deutliche Auffälligkeiten bzw. eine Progredienz.

Die Patienten und ihr weiterer Krankheitsverlauf wurden hier unter dem Aspekt der unterschiedlichen Befund-Konstellationen betrachtet, um den Stellenwert und die Bedeutung der einzelnen Auffälligkeiten bei der Jahreskontrolle (wie Scan+Tg- und Scan-Tg+) beurteilen zu können.

Auf der folgenden Seite folgt ein kurzer Überblick über den weiteren Verlauf derjenigen Patienten, die bei der stationären Jahreskontrolle durch erhöhte Thyreoglobulin- Werte bei gleichzeitig negativer Radioiodszintigraphie aufgefallen waren:

**Tabelle 19:** Kurzbeschreibung des Verlaufs derjenigen Patienten, die bei der stationären Jahreskontrolle die Konstellation Scan-Tg+ aufwiesen

Patient	Kurzbeschreibung Verlauf
1	Gehört Gruppe A mit günstigem Frühverlauf an. Initialstaging pT3 N0 M0. Tg betrug bei der Jahreskontrolle 2,4 ng/ml. Im weiteren Verlauf weiterhin Tg- Anstieg mit folgenden Radioiod- (=RI-) Therapien, progredient.
2	Gehört Gruppe A mit günstigem Frühverlauf an. Initialstaging pT3 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 4,5 ng/ml. Keine weitere Radioiodtherapie durchgeführt. Weiterer Verlauf unauffällig, Tg in nachfolgenden Kontrollen unter der Nachweisgrenze.
3	Gehört Gruppe B an, d.h. der Patient zeigte bereits im Frühverlauf Auffälligkeiten. Initialstaging pT1 N1 M1. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 2,9ng/ml, daraufhin RI- Therapie, Posttherapie- Scan negativ. Weiterer Verlauf unauffällig, Tg in nachfolgenden Kontrollen unter der Nachweisgrenze.
4	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT4 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 909 ng/ml bei fehlender Jodspeicherung. Deshalb keine RI- Therapie. Bei einer Kontrolle 4 Monate später Anreicherung in Abdomen und Lunge bei PET- Untersuchung, weitere Diagnostik und Therapie vom Patienten abgelehnt.
5	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT4 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 62 ng/ml. Im Verlauf weiterhin erhöhtes Tg, bei der 1 ½- Jahreskontrolle Rundherd im Röntgen- Thorax sichtbar, später positive PET- Untersuchung cervical. Im weiteren Verlauf erhöhte Thyreoglobulin- Werte trotz mehrfacher RI- Therapien.
6	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT2 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 23 ng/ml. Im Röntgen Hinweis auf Progredienz pulmonaler Filiae. Therapie wurde vom Patienten abgelehnt, Nachsorge dann auswärts durchgeführt.
7	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT3 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 9,3 ng/ml, daraufhin RI- Therapie. Tg weiter erhöht, erneute RI- Therapie bei der 4- Jahreskontrolle. Zu weiteren Kontrollen nicht mehr erschienen.
8	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT2 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 11,1 ng/ml, daraufhin RI- Therapie. Tg weiter erhöht, Anreicherung in der Schilddrüsenloge bei PET- Untersuchung während der 2- Jahreskontrolle. Keine Speicherung im RI- Scan. Tg- Werte in weiteren Kontrollen erhöht, nach der 3- Jahreskontrolle nicht mehr erschienen.
9	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT2 N1 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 2,2 ng/ml. Weiter unauffällig, nach der 1 ½- Jahreskontrolle nicht mehr zur Nachsorge erschienen.
10	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT3 N0 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 2028 ng/ml. Cervicale Anreicherung in der PET- Untersuchung, drei Monate später Diagnose mediastinaler Metastasen durch Tc- MIBI. Weiter Tg- Anstieg und RI- Therapie nach positivem Scan in der 3- Jahreskontrolle. Nach der 4- Jahreskontrolle Weiterbehandlung auswärts.
11	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT3 N1 M0. Tg bei der Jahreskontrolle betrug 15,4 ng/ml, daraufhin RI- Therapie. Auch im weiteren Verlauf leicht erhöhtes Tg.
12	Gehört Gruppe B an. Initialstaging pT4 N1 M0. Tg betrug bei der Jahreskontrolle 21,5 ng/ml (unter Anwendung eines neuen Tg- Messverfahrens; mögl. Fehlbestimmung?). Weiterer Verlauf unauffällig.

## 4.6 Betrachtung der anteilmäßigen Verteilung der Radioiodtherapien auf die Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf (n=116)

Auch die Anzahl der Radioiodtherapien, die die Patienten im Verlauf der Behandlung und Nachsorge erhielten, unterschieden sich in den einzelnen Untergruppen des hier betrachteten Kollektivs:

Wir analysierten zum einen die *Anzahl der Radioiodtherapien während der stationären Jahreskontrolle*, die die Patienten der Untergruppen A und B mit jeweils 370 MBq Testaktivität in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle (n=116) erhielten.

Zum anderen werteten wir auch *die Verteilung der Radioiodtherapie-Häufigkeiten aus, die über den gesamten Verlauf*- von der initialen Radioiodtherapie angefangen über den gesamten beobachteten Nachsorgezeitraum- verabreicht wurden.

### 4.6.1 Verteilung der Radioiodtherapien während der Jahreskontrolle

Die folgende Tabelle stellt im Überblick die Therapieanzahl bei der Jahreskontrolle dar, die die Patienten der beiden Untergruppen A und B mit 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. - 6- Monatsscan, erhielten.

**Tabelle 20:** Anzahl der Radioiodtherapien bei der Jahreskontrolle unterteilt in Gruppen A und B

	<u>Gruppe A</u> <u>mit 370MBq</u> <u>beim 3-/6-</u> <u>Monatsscan</u>	<u>Gruppe B</u> <u>mit 370 MBq</u> <u>beim 3-/6-</u> <u>Monatsscan</u>
	n= 72	n= 44
Anzahl der RI-Therapien in der jew. Gruppe bei der Jahreskontrolle	1	12
prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe, der bei der Jahreskontrolle RI-Therapie erhalten hat	1,4	27,3
<b>prozentualer Anteil der Gruppe an der Gesamtzahl der RI-Therapien bei der Jahreskontrolle (%)</b>	<b>7,7</b>	<b>92,3</b>

Auf die *Patienten der Untergruppe B* mit auffälligem Frühverlauf entfielen während der Jahreskontrolle der Großteil der Radioiodtherapien (n=12): 92,3% der bei der Jahreskontrolle an diesem Kollektiv (n=116) verabreichten Radioiodtherapien entfielen auf Patienten der Gruppe B. 27,3% dieser Untergruppe B wurden hier erneut radioiodtherapiert.

Bei *Patienten der Untergruppe A* wurde zu diesem Zeitpunkt *eine* erneute Radioiodtherapie (7,7% der während der Jahreskontrolle in diesem Kollektiv durchgeführten Radioiodtherapien) durchgeführt.

#### 4.6.2 Verteilung der Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien (insgesamt und nach der Jahreskontrolle)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die *Anzahl der Radioiodtherapien* für das Patientenkollektiv mit stationärer Jahreskontrolle und 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan (n=116) zum einen *über den kompletten Verlauf* mit initialer Therapie und Nachsorge, zum anderen nur die Therapien, die *noch nach der Jahreskontrolle* diesem Kollektiv verabreicht wurden.

**Tabelle 21:** Gesamt-Radioiodtherapieanzahl des Patientenkollektivs mit stationärer Jahreskontrolle und 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan (n=116)

	im gesamten Verlauf	nach der Jahreskontrolle
Gesamtzahl der RI-Therapien	233	50
durchschnittliche Therapie-Anzahl pro Patient	2	0,4

Bei diesem Kollektiv (n=116) wurden über den kompletten Therapie- und Nachsorge-Zeitraum insgesamt 233 Radioiodtherapien durchgeführt. Das entspricht einer durchschnittlichen Therapieanzahl von 2 pro Patient über den gesamten Verlauf.

Nach der Jahreskontrolle betrug die Anzahl weiterer Radioiodtherapien 50. Durchschnittlich 0,4 mal wurde hier jeder Patient erneut therapiert.

Die durchgeführten Radioiodtherapien (ablative Radioiodtherapie mit einbezogen) haben wir auch *bezüglich der Verteilung auf die beiden Untergruppen A und B* betrachtet:

Im gesamten Behandlungszeitraum erhielten die Patienten aus der *Untergruppe B* mit auffälligem Frühverlauf und 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan etwa zwei Drittel aller in diesem Kollektiv (n=116) gesamt durchgeführten Radioiodtherapien (67%). Das ergab eine durchschnittliche Anzahl von 3,5 Therapien pro Patient dieser Gruppe.

Der deutlich geringere Anteil von 33% an der Gesamtanzahl der Radioiodtherapien wurde an das Kollektiv der Untergruppe A verabreicht.

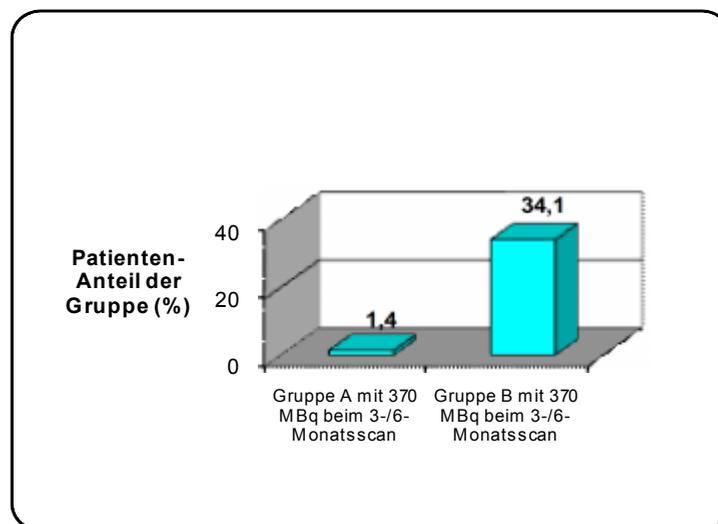
**Tabelle 22:** Radioiodtherapie- Anzahl gesamt und nach der Jahreskontrolle mit unterschiedlicher Verteilung auf die Gruppen A und B

	<u>Gruppe A mit 370 MBq beim 3-/6- Monatsscan</u>	<u>Gruppe B mit 370 MBq beim 3-/6- Monatsscan</u>
	n= 72	n= 44
Gesamtzahl der RI- Therapien einschließl. ablativer RIT in der jew. Gruppe	77	156
durchschnittliche Therapiezahl pro Patient der Gruppe	1,1	3,5
<b>prozentualer Anteil der Gruppe an der Gesamtzahl der RI- Therapien (%)</b>	<b>33</b>	<b>67</b>
Therapiezahl in der jew. Gruppe nach der Jahreskontrolle	3	47
durchschnittl. Therapiezahl pro Patient der Gruppe nach der Jahreskontrolle	0,04	1,1
<b>prozentualer Anteil der Gruppe an der Gesamtzahl der RI- Therapien nach der Jahreskontrolle (%)</b>	<b>6</b>	<b>94</b>

Auch im weiteren Verlauf **nach** der Jahreskontrolle erhielten **Patienten der Untergruppe B** mit 94% den Hauptanteil der erneut durchgeführten Radioiodtherapien.

Auf die **Patienten der Untergruppe A** entfielen nach der Jahreskontrolle nur 6% der insgesamt an dem Kollektiv nach der Jahreskontrolle verabreichten Radioiodtherapien.

Das folgende Diagramm stellt abschließend die prozentuale Verteilung in den Gruppen A und B bezüglich der **nach der Jahreskontrolle** noch erhaltenen (ein-oder mehrmaligen) Radioiodtherapien dar:



**Diagramm 10:** Anteil der Patienten an ihrer Gruppe mit erneut durchgeführter Radioiodtherapie **nach der Jahreskontrolle**

Aus der **Untergruppe B** mit auffälligem Frühverlauf wurden **nach der Jahreskontrolle** 15 Patienten (=34,1%) erneut radioiodtherapiert, während aus der **Untergruppe A** lediglich ein Patient (=1,4%) weitere Radioiodtherapien nach der Jahreskontrolle erhielt.

## 5. Diskussion

### 5.1 Auftreten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

---

Schilddrüsenkarzinome machen unter allen Malignomen einen Anteil von weniger als 1% aus. Sie sind jedoch die am häufigsten auftretenden Tumoren des endokrinen Systems (12).

In etwa 8-20% der Patienten, bei denen auf Grund eines Schilddrüsenknotens ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wird, findet sich ein Schilddrüsenkarzinom.

Einfluss auf die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms haben unter anderem Patienten- Alter und -Geschlecht: Frauen sind durchschnittlich etwa 2-4-mal häufiger betroffen als Männer. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose beträgt etwa 45- 50 Jahre (13).

Die Geschlechts-und Altersverteilung der Patienten unserer Studie fügen sich gut in diese statistischen Angaben ein. Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren, das Verhältnis weiblicher zu männlicher Patienten betrug etwa 3:1.

Vor allem seit der Entwicklung der Hals- Sonographie zu einer hochsensitiven Untersuchungsmethode werden viele Schilddrüsenkarzinome zunehmend in einem früheren Krankheitsstadium entdeckt. Hierdurch lässt sich –zumindest zum Teil - die steigende Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms innerhalb der letzten Jahre erklären (12, 14).

In Europa sind derzeit etwa 200.000 Patienten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt (14). ***Die gültigen Therapie- und Nachsorge- Protokolle betreffen somit eine signifikante Anzahl von Patienten, deren Lebensqualität auch durch Frequenz und Umfang der Nachkontrollen mit beeinflusst wird.***

Da die Karzinome durch weit verbreitete und sensitive Diagnoseverfahren nun häufig früher entdeckt werden, ist der Anteil der Low risk- Patienten am Gesamtkollektiv gestiegen.

Auch dies initiierte Überlegungen, das Nachsorgeschema für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zu überarbeiten.

### 5.2 Ziel der Studie

---

Um zu vermeiden, dass Patienten mit einem geringen Rezidiv-Risiko eventuell unnötig belastenden Nachsorge-Untersuchungen ausgesetzt werden, ist ein ***risikoadaptiertes Follow-Up*** anzustreben. Wichtig ist hierbei, dass das Low-risk- Kollektiv möglichst frühzeitig von Hochrisiko- Patienten unterschieden werden kann.

Letztere wiederum müssen frühzeitig und zuverlässig als Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, erkannt werden.

Rezidive eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms treten zum Teil erst Jahre nach abgeschlossener Therapie auf. Aus diesem Grund ist die Nachsorge über einen möglichst langen Zeitraum von großer Bedeutung.

***Besonders kritisch ist die Nachsorge im ersten Jahr nach Schilddrüsenresektion und ablativer Radioiodtherapie.***

In unserer Studie wurde untersucht, ob es sinnvoll erscheint, ein risikoadaptiertes Nachsorgeschema zu etablieren, in dem bereits frühzeitig zwischen Patienten mit hohem bzw. niedrigem Rezidiv- Risiko unterschieden werden kann.

***Diese Untersuchungen erfolgten insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob die Indikationsstellung zur stationären Jahreskontrolle einschließlich erneuter Radioiodszintigraphie möglicherweise risikoadaptiert gestellt werden kann.*** Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten eines Patientenkollektivs von letztendlich 197 Patienten im Zeitraum von 1993 bis 2006 retrospektiv ausgewertet.

Das initial betrachtete Patientenkollektiv bestand aus 269 Patienten. Diese Patienten hatten zwischen September 1993 und April 1997 nach Erstdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms und durchgeführter Operation erstmals eine ablative Radioiodtherapie erhalten.

Bis vor kurzem wurde in Deutschland bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom der ***zweimalige*** Nachweis der vollständigen Ablation des Schilddrüsenengewebes mittels Radioiodszintigraphie gefordert: 3-6 Monate nach ablativer Radioiodtherapie sowie 1 Jahr nach ablativer Radioiodtherapie.

Besonders interessiert waren wir an der Frage, ob der ***zweimalige*** Nachweis einer vollständigen Ablation mittels Radioiodszintigraphie im ersten posttherapeutischen Jahr (wie er in dem von uns beobachteten Kollektiv erbracht wurde) bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom –unabhängig vom Risikoprofil- gerechtfertigt ist - oder ob die Daten dafür sprechen, dass auf die zweite diagnostische Radioiodszintigraphie (1 Jahr nach Ablation) bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil verzichtet werden kann.

197 der anfangs betrachteten 269 Patienten erhielten eine solche Jahreskontrolle unter stationären Bedingungen.

Da zur Einschätzung der Notwendigkeit der Jahreskontrolle sowohl die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der stationären Jahreskontrolle als auch der weitere Verlauf für die Studie relevant waren, wurden im Weiteren jene 197 Patienten mit stationärer Jahreskontrolle und zu diesem Zeitpunkt erneut durchgeführter Radioiodszintigraphie genauer betrachtet.

### **5.2.1 Einschätzen der Prognose**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich für den weiteren Verlauf des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nur schwer Prognosefaktoren festlegen lassen (15, 16).

Es existiert keine übereinstimmende Meinung darüber, welche Faktoren einen sicheren Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben.

In zahlreichen Studien wurde bereits versucht, ein Staging- System zu entwickeln, das möglichst viele prognostische Faktoren für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom mit einbezieht.

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelte ein System, das hauptsächlich auf der pTNM- Einteilung beruht. Als bedeutungsvoll für die Prognose werden hier zum einen die Staging- Faktoren Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung und zum anderen das Alter des Patienten bei Diagnose angesehen. Da weitere Faktoren hier nicht mit berücksichtigt werden, können Patienten vereinzelt in ihrem Risikoprofil falsch eingeschätzt werden (17).

Es gelang bisher nicht, ein Schema zu entwickeln, das allen anderen Einteilungen überlegen ist und ein zuverlässiges Abschätzen von Verlauf und Prognose zulässt.

Allgemein lässt sich sagen, dass in der Regel höheres Alter, männliches Geschlecht, eine größere Tumorausdehnung, extrathyreoidaler Befall sowie eine follikuläre Histologie mit einem ungünstigeren Verlauf einhergehen. Die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen ist nicht sicher geklärt, wohingegen das Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose einen ungünstigen Verlauf erwarten lässt (15, 18).

In unserer Studie wurden die Untersuchungsergebnisse der Patienten vor, während und nach der Jahreskontrolle nach Risikogruppen stratifiziert untersucht. Die Einteilung in „Low risk“- oder „High risk“- Gruppe berücksichtigte maßgeblich auch den Frühverlauf der Erkrankung im ersten Jahr des Follow- Up.

Hintergrund dieses Vorgehens war erneut, eine mögliche risikoadaptierte Indikationsstellung für die stationäre Jahreskontrolle zu evaluieren.

## **5.3 Auswertung des Patientenkollektivs**

---

Das in unserer Studie ausgewertete Patientenkollektiv mit stationärer Jahreskontrolle (n=197) wies zu etwa 70% eine rein papilläre Histologie auf. Im postoperativen Staging war das Tumorstadium pT2 am häufigsten vertreten, Lymphknoten- Metastasen kamen bei knapp 20% der Patienten vor, und 1,5% dieses Kollektivs zeigte bereits eine Fernmetastasierung.

Erster Schritt unserer Untersuchungen war es, die Patienten *anhand ihres Frühverlaufs* im ersten posttherapeutischen Jahr in zwei verschiedene Risikogruppen einzuteilen.

### **5.3.1 Unterscheidung nach dem Frühverlauf**

Wir werten die Daten der 197 Patienten zunächst nach dem Verlauf im ersten Jahr nach Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie aus.

Zeigten die Patienten ausschließlich unauffällige Befunde ab der 3- bzw. 6- Monatskontrolle bis einschließlich der 9- Monatskontrolle, wurden sie Gruppe A mit günstigem Frühverlauf zugeteilt. Das war bei 139 Patienten der Fall.

Gruppe B mit auffälligem Frühverlauf wurden 58 Patienten zugeordnet. Sie waren in o.g. Nachkontrollen in mindestens einem der folgenden Punkte positiv: Thyreoglobulin- Werte >2ng/ml, eine gestörte Wiederfindung im Tg- Assay (was eine effektive Tumormarker-Überwachung unmöglich macht), Speicherungen im Radioiod- Scan, klinischer Hinweis auf ein Rezidiv. Dieser Gruppe wurden auch die Patienten zugeteilt, die initial Fernmetastasen aufwiesen.

Die Patienten der Gruppe A mit unauffälligem Frühverlauf hatten - wie zu erwarten - ein günstigeres Initialstaging als die Patienten der Gruppe B: Am häufigsten (in 35,3% der Fälle) wurde hier das Stadium pT2 gefunden. Die Patientengruppe, die folgend einen auffälligen Frühverlauf zeigte (Gruppe B), hatte mit 24,1% am häufigsten das Stadium pT4. Im Vergleich zu den Patienten der Gruppe A kamen hier etwa 3-mal häufiger Lymphknotenmetastasen vor. Prozentual betrachtet hatten diese Patienten zudem häufiger eine follikuläre Histologie als die der Gruppe A mit günstigem Frühverlauf.

Somit finden sich in der Gruppe B zum Teil bereits die als ungünstiger definierten Prognosefaktoren wieder, ohne die Patienten gezielt danach eingeteilt zu haben.

Schlumberger et al. favorisierten in einer 2004 veröffentlichten Studie ebenfalls die Einteilung des Patientenkollektivs nach dem Verlauf im ersten posttherapeutischen Jahr und nicht nach prognostischen Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Therapie (14). Er betonte die Bedeutung der Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen mit entweder minimalem bzw. keinem Rezidiv- Risiko und mit höherem bzw. unbekanntem Risiko. Schlumberger schlug ein Follow- Up- Schema vor, das Untersuchungen mit möglichst hohem negativ- prädiktivem Wert beinhaltet, um den „Low-risk“- Patienten unnötige diagnostische Eingriffe zu ersparen. Gleichzeitig sollte das Nachsorge- Protokoll die wenigen Patienten möglichst sicher identifizieren, die eine höhere Rezidiv- Wahrscheinlichkeit tragen.

In den aktuellen (im Juni 2007 veröffentlichten) Leitlinien zur Verfahrensanweisung für die <sup>131</sup>Iod- Ganzkörper- Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom empfehlen Experten aus der Nuklearmedizin eine Einteilung der Patienten in „Low- risk“ und „High- risk“ auf der Basis einer Empfehlung der European Thyroid Association (ETA) nach den pTNM- Stadien (9).

### **5.3.2 Betrachtung der 3- bzw. 6- Monatskontrolle**

In dem von uns ausgewerteten Kollektiv von 197 Patienten wurde in der 3- oder 6- Monatskontrolle routinemäßig ein diagnostischer Radioiod- Scan durchgeführt, um das Ergebnis der ablativen Radioiodtherapie zu überprüfen. Die nächste im Nachsorgeschema vorgesehene stationär durchgeführte Radioiodszintigraphie in Hypothyreose erfolgte 1 Jahr nach ablativer Therapie („stationäre Jahreskontrolle“).

In der 3- bzw. 6- Monatskontrolle kam der Befund Scan+Tg- etwa doppelt so häufig vor wie in der Jahreskontrolle.

Die lokale Speicherung zu diesem Zeitpunkt könnte durch Restgewebe zu erklären sein, welches so kurze Zeit nach der ablativen Radioiodtherapie noch nicht untergegangen ist, noch Iod speichern kann aber bereits keinen Tumormarker mehr produziert und in späteren Kontrollen dann nicht mehr nachweisbar ist.

Die große Mehrzahl der Radioiod- Scans wurde in unserem Kollektiv bereits 3 Monate nach ablativer Radioiodtherapie angefertigt.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass die erste Kontroll-Szintigraphie nach Ablation möglicherweise besser erst 6 Monate posttherapeutisch durchzuführen ist, um die Detektion von Restspeicherungen von bereits untergehendem Schilddrüsengewebe zu minimieren. 3 Monate nach ablativer Therapie besteht eine größere Wahrscheinlichkeit, dass in der Radioiodszintigraphie noch verbliebenes normales Restgewebe mit fraglicher pathologischer Wertigkeit dargestellt wird.

Zudem beschrieben Ozata et al., dass das Vorhandensein eines Residuums von normalem Schilddrüsengewebe die Sensitivität der Thyreoglobulin- Messung einschränken kann (19). Roelants et al. waren derselben Meinung (7). Nach ihrer Einschätzung gestattet das Thyreoglobulin- gemessen 6 Monate nach abgeschlossener Therapie - vor allem eine prognostische Aussage über den weiteren Verlauf. Dies bezieht sich nach Meinung der Autoren besonders auf diejenigen Patienten, die während der 6 Monats- Kontrolle einen positiven Radioiod- Scan aufweisen.

In der von ihnen 1997 publizierten Studie hatten die Scan- positiven Patienten ohne Thyreoglobulin- Erhöhung einen günstigeren Verlauf und bessere Chancen auf eine Remission als diejenigen Patienten mit auffälligen Thyreoglobulin- Werten bei positivem Scan. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen.

In unserer Studie wurden die Patienten mit Speicherung im Radioiod- Scan und bzw. oder erhöhten Thyreoglobulin- Werten sowie weiteren auffälligen Befunden zum Zeitpunkt der 3- bzw. 6- Monatskontrolle der Gruppe B mit auffälligem Frühverlauf und als potentiell höher eingestuftem Rezidiv- Risiko zugeordnet.

In dem Zeitraum unserer Datenerhebung, wurden über einen bestimmten Abschnitt bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle anstelle der sonst üblichen 370 MBq nur 75 MBq Testaktivität für die Radioiodszintigraphie verabreicht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese niedrigere diagnostische Radioiodaktivität für eine sichere diagnostische Aussage vermutlich zu gering war.

Aus der Gruppe mit niedrigerer Aktivität untersuchten Patienten wies ein Teil dann lokale Restspeicherungen im Jahresscan mit einer höheren Testaktivität (370 MBq) auf. Im Kollektiv, das bei der 3-Monatskontrolle mit 370 MBq <sup>131</sup>Jod untersucht wurde, fand sich die Befundkonstellation in der Jahreskontrolle dann deutlich seltener.

***Das Kollektiv, das bei der 3- bzw. 6- Monatskontrolle wie bei der Jahreskontrolle 370 MBq erhalten hatte, bestand aus 116 Patienten.***

Die Untersuchungsergebnisse dieser 116 Patienten aus der 3- bzw. 6- Monats- und der Jahreskontrolle unterschieden sich besonders in einem Punkt von den Untersuchungsergebnissen des oben beschriebenen Kollektivs mit stationärer Jahreskontrolle (n=197):

Auch hier war in der 3-bzw. 6- Monatskontrolle der Befund Scan+Tg- deutlich häufiger als in der Jahreskontrolle (hier allerdings sogar um ein Achtfaches).

Patienten mit 370 MBq Radioiod- Test und somit sensitiver detektierter lokaler Restspeicherung in der 3-6 Monatskontrolle ohne Tumormarker- Erhöhung wurden erneut

therapiert und waren dann in der Jahreskontrolle ohne Restspeicherung und erhöhten Tumormarker.

Dies spricht für die in der Literatur von Mazzaferri et al (26) geäußerte Vermutung, dass nur lokale Restspeicherung ohne Tumormarker-Erhöhung oft absterbendem Schilddrüsen-Gewebe entspricht, das zur Tumormarker-Produktion nicht mehr in der Lage ist (**Scan+Tg- = günstige Befundkonstellation**).

*Bei der Auswertung der Ergebnisse der Jahreskontrolle interessierte uns, aus Gründen der valideren Beurteilbarkeit, vorrangig das Patientenkollektiv, das sowohl bei der stationären Jahreskontrolle als auch beim 3- bzw. 6- Monatsscan mit der Testaktivität 370 MBq untersucht worden war.*

*Die in diesem Rahmen betrachtete Patientengruppe setzte sich aus 116 Patienten zusammen (statt der 197 Patienten mit stationärer Jahreskontrolle, die sowohl 370 MBq als auch 75 MBq Testaktivität während der 3- bzw. 6- Monatskontrolle erhalten hatten).*

*Im weiteren wird insbesondere dieses Kollektiv betrachtet.*

### **5.3.3 Betrachtung der Jahreskontrolle**

In der Jahreskontrolle hatten aus Untergruppe B mit Auffälligkeiten bereits im Frühverlauf (und 370 MBq im 3-/ 6- Monatsscan, n=44) 45,5% pathologische Befunde, während es in der Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf nur 4,2% der Patienten waren.

In der Zusammenschau der Befunde fiel weiter auf, dass nur Patienten der Gruppe B in der Jahreskontrolle sowohl einen positiven Radioiod- Scan als auch erhöhte Thyreoglobulin-Werte hatten (Scan+Tg+). Dies könnte die Einschätzung bestätigen, dass Patienten, die innerhalb des ersten posttherapeutischen Jahres auffällige Befunde zeigten, auch ein höheres Risiko für einen ungünstigeren Verlauf zeigen.

*In dem von uns betrachteten Kollektiv waren 95,8% - also die große Mehrheit - der Patienten aus der Untergruppe A bei der Jahreskontrolle unauffällig (Befund Scan-Tg-), aus der Untergruppe B waren es nur 54,5%.*

Schlumberger et al. berichteten, dass Patienten mit nicht nachweisbaren Thyreoglobulin-Werten unter TSH- Stimulation und einer unauffälligen Hals- Sonographie in der Kontrolle 6- 12 Monate posttherapeutisch im weiteren Verlauf ein Rezidiv- Risiko von weniger als 0,5% aufweisen (14).

#### ***Befund Scan+Tg-***

Betrachtet man hier rückblickend noch einmal das Kollektiv, das im 3- bzw. 6- Monatsscan nicht nur 370 MBq, sondern auch 75 MBq erhalten hatte (n=197), fand man hier eine Speicherung im Radioiod- Scan der

Jahreskontrolle neben normalen Thyreoglobulin- Werten bei mehr Patienten aus Gruppe A (Scan+Tg- bei 6,5%) als aus Gruppe B (Scan+Tg- bei 1,7%).

Diese unerwartete Befund-Verteilung lässt sich wahrscheinlich durch die verabreichte niedrige Testaktivität in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle erklären:

Nur 2 der 10 Patienten, die in der Jahreskontrolle durch den Befund Scan+Tg- auffielen, hatten 370 MBq für die vorhergehende diagnostische Radioiodszintigraphie erhalten.

Alle anderen der Patienten mit diesem Befund hatten im 3- bzw. 6- Monatsscan 75 MBq verabreicht bekommen.

Betrachtet man nun wieder das für unsere Studie relevante Kollektiv mit ausschließlich 370 MBq Testaktivität in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle (n=116)- sowohl in der Untergruppe A, als auch in der Untergruppe B nur jeweils 1 Patient bei unauffälligem Tg- Wert gespeichert (Scan+Tg-).

Diese Ergebnisse untermauern die Notwendigkeit einer ausreichend hohen Testaktivität in der Radioiodszintigraphie: Nur dann lassen die Patienten sich zuverlässig den Gruppen mit unterschiedlichem Frühverlauf und potentiell verschiedenem Risiko für den weiteren Verlauf zuordnen.

Auch Chao Ma et al. vertreten in einer im September 2005 veröffentlichten Studie die Meinung, dass die Sensitivität einer Radioiodszintigraphie mit 370 MBq Testaktivität um ein Vierfaches höher ist als bei der Verabreichung von 74 MBq (20).

***Aus dem Kollektiv der Untergruppe A mit 370 MBq beim 3- bzw. 6- Monatsscan (n=72) zeigte bei der Jahreskontrolle nur 1 Patient eine lokale Radioiod-Restspeicherung bei unauffälligem Thyreoglobulin.***

#### ***Befundkonstellation Scan-Tg+***

Wir betrachten weiter das Kollektiv n=116 mit 370 MBq Testaktivität in der 3-/6- Monatskontrolle:

In der Befund-Konstellation Scan-Tg+ wurde die unterschiedliche Verteilung auf die Untergruppen A und B deutlicher:

2 Patienten aus der Untergruppe A mit 72 Patienten (=2,8%) hatten auffällige Thyreoglobulin- Werte bei negativem Radioiod- Scan. Der Mittelwert dieser Thyreoglobulin- Erhöhungen betrug 3,5 ng/ml.

In der Untergruppe B (bestehend aus 44 Patienten) wiesen dagegen 10 Patienten (=22,7%) den Befund Scan-Tg+ auf, hier betrug der Mittelwert 308,4 ng/ml, war also deutlich höher als in der Untergruppe A.

Es stellt sich die Frage, inwiefern diese Befundverteilung eine Aussage über die Prognose und das weitere Risiko der Patienten zulässt.

In der Untergruppe B mit bereits auffälligem Frühverlauf war ein positives Thyreoglobulin in der Jahreskontrolle prozentual betrachtet etwa achtmal häufiger als bei den Patienten der Untergruppe A.

### 5.3.4 Bewertung des Verlaufs nach der Jahreskontrolle

Aus dem Kollektiv der Patienten mit 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan (n=116) hatten 2 Patienten in der Jahreskontrolle den Befund **Scan+Tg-**.

Keiner der beiden Patienten war im weiteren Verlauf progredient.

Einer der beiden Patienten wurde 3 Monate nach der Jahreskontrolle noch einmal radioiodtherapiert (dieser Patient gehörte der Untergruppe B an), in der weiteren Nachsorge zeigte er sich unauffällig.

Der andere Patient blieb nach einer weiteren Radioiodtherapie während der Jahreskontrolle im weiteren Verlauf ebenfalls unauffällig.

Ein **positives Thyreoglobulin bei unauffälliger Radioiodszintigraphie** dagegen wiesen in der Jahreskontrolle 12 Patienten auf.

10 von ihnen waren schon vorher der Untergruppe B mit auffälligem Frühverlauf zugeordnet worden, nur 2 dieser Patienten stammen aus der Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf.

6 der 12 (=50%) Patienten mit diesem Befund in der Jahreskontrolle waren dann im späteren Verlauf progredient.

Auch unsere Daten deuten darauf hin, dass bei der Frage, welche Nachsorge-Untersuchungen zuverlässig diejenigen Patienten herausfiltern, die ein erhöhtes Risiko haben, ein Rezidiv oder das Auftreten von Metastasen zu erleiden, dem Tumormarker Thyreoglobulin eine entscheidende Stellung zukommt.

Die Rezidiv- Rate des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms liegt bei etwa 10- 20% (21, 22, 23). Der deutlich größere Anteil der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom lässt also einen komplikationslosen Verlauf erwarten. Es sollte folglich darauf geachtet werden, diese deutlich größere Patientengruppe nicht durch für ihr Risikoprofil unnötige diagnostische Maßnahmen übermäßig zu belasten.

Es stellt sich die Frage, wie sich eine Nachsorge durchführen lässt, die für die Low risk-Patienten möglichst schonend ist, bei der aber die Patienten mit einem erhöhten Krankheits-Risiko weiter sicher identifiziert werden.

## **5.4 Betrachtung des Nachsorgeschemas**

---

### **5.4.1 Rolle des Thyreoglobulins**

Baudin et al. berichteten in einer 2003 veröffentlichten Studie, dass im Follow- Up des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms die Serie aus mehreren Thyreoglobulin- Messungen im Rahmen der Nachsorge die größte Aussagekraft hat (8). Sie gaben hier eine Sensitivität von 80-100% an.

Nach ihrer Aussage sollte das Follow- Up hauptsächlich auf (TSH- stimulierten) Thyreoglobulin- Messungen beruhen.

Laut Bachelot et al. besteht bei Patienten mit höheren Thyreoglobulin- Werten die größere Wahrscheinlichkeit einer ausgeprägten Erkrankung (24).

Auffallend war in dem von uns betrachteten Kollektiv (n=116), dass ein Großteil der Patienten, die in der Jahreskontrolle erhöhte Thyreoglobulin- Werte hatten, auch später einen progredienten Verlauf zeigten (50% der Patienten mit diesem Befund!).

Dies deckt sich mit der Aussage der Autoren Pacini et al., die ein nachweisbares Thyreoglobulin als validen Indikator für Rezidiv- Gewebe oder Metastasen bezeichneten (25).

Aus der Untergruppe A mit günstigem Frühverlauf hatten während der Jahreskontrolle nur 2 Patienten eine Thyreoglobulin- Erhöhung. Nur einer dieser Patienten zeigte dann im Weiteren eine Progredienz.

Die Sensitivität der Thyreoglobulin- Bestimmung ist besonders hoch, wenn sie unter TSH- Stimulation durchgeführt wird (8, 26).

Ein Problem, welches in der Bestimmung des Thyreoglobulins immer wieder auftritt, sind Thyreoglobulin- Antikörper (27). Während sie in der Normal- Bevölkerung in 10% der Fälle zu finden sind, treten sie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsen- Karzinom in etwa 25% auf. Thyreoglobulin- Antikörper führen zu einer Interferenz der Messung, was – abhängig vom jeweils angewandten Testverfahren – zum Über- oder Unterschätzen des Thyreoglobulin- Spiegels führen kann. Eine Unterschätzung des Serum- Thyreoglobulins stellt dabei die problematischere Abweichung dar.

Alle Thyreoglobulin- Bestimmungen aus Seren mit Thyreoglobulin- Antikörpern können nur sehr eingeschränkt gewertet werden.

Zur Identifizierung des Vorhandenseins dieser Antikörper wurde bei jeder Thyreoglobulin- Bestimmung unseres Patientenkollektivs parallel ein Recovery- Test durchgeführt.

Diejenigen Patienten unserer Studie, die im ersten posttherapeutischen Jahr eine gestörte Wiederfindung – und somit mögliche Antikörper – aufwiesen, wurden initial der Gruppe B mit auffälligem Frühverlauf zugeordnet.

In dem im Rahmen unserer Studie ausgewerteten Kollektiv wurde das Thyreoglobulin zum Zeitpunkt der ablativen Radioiodtherapie (davor und danach), bei der 3-/bzw. 6-Monatskontrolle und der Jahreskontrolle routinemäßig unter Stimulationsbedingungen kontrolliert.

Wir haben die Patienten nach dem Verlauf im ersten Jahr nach ablativer Radioiodtherapie in zwei Risikogruppen eingeteilt, um dann mögliche risikoadaptierte Anpassungen des Nachsorgeschemas prüfen zu können.

Zu diskutieren ist, ob für die Patienten der Low risk- Gruppe A unter Umständen die Kontrolle des Thyreoglobulins (evtl. auch unter TSH- suppressiver Therapie) kombiniert mit einer klinischen Untersuchung 1 Jahr nach Ablation ausgereicht hätte, also auf die erneute Radioiodszintigraphie zu diesem Zeitpunkt und bei diesem Subkollektiv verzichtet werden kann.

10 der 12 Patienten mit dem Befund Scan-Tg+ bei der Jahreskontrolle befanden sich in der Gruppe mit potentiell höherem Risiko (Gruppe B).

5 der 6 Patienten mit einer Thyreoglobulin- Erhöhung bei negativem Radioiod- Scan bei der Jahreskontrolle, die im weiteren Verlauf progredient waren, gehören zur Untergruppe B.

Nur 2 Patienten mit Befund Scan-Tg+ gehörten der Gruppe A mit unauffälligem Frühverlauf an (2,8% dieses Kollektivs).

1 Patient war dann im weiteren Verlauf und ohne erneute Therapie unauffällig, der zweite Patient hatte auch in nachfolgenden Kontrollen erhöhte Thyreoglobulin- Werte und wurde noch mehrfach radioiodtherapiert.

Letztendlich zeigt also nur ein Patient aus Gruppe A in der Jahreskontrolle erstmals einen auffälligen Befund und ist dann im Weiteren auch progredient.

In der Jahreskontrolle wurde bei diesem Patienten ein Thyreoglobulin- Wert von 2,4 ng/dl gemessen. Ab der 3 Jahreskontrolle wurden die Thyreoglobulin- Erhöhungen (auch unter TSH- suppressiver Therapie) deutlicher, woraufhin erst ab diesem Zeitpunkt radioiodtherapiert wurde.

***Es darf kritisch hinterfragt werden, ob die aufgrund der Jahreskontrolle möglicherweise früher erfolgte Detektion dieses einen auffällig gewordenen Patient die Radioiodszintigraphie mit 370 MBq im Gesamtkollektiv der Gruppe A rechtfertigt.***

#### **5.4.2 Rolle der diagnostischen Radioiodszintigraphie**

In den noch im Beobachtungszeitraum unserer Studie geltenden Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie wurde für die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine zweimalige <sup>131</sup>Iod-Ganzkörperzintigraphie im ersten Jahr nach Ablation befürwortet:

Nach Meinung der Experten aus der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie, der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie, der Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie und der Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation und Nachsorge sollte sie 3-4 Monate posttherapeutisch sowie 1 Jahr nach ablativer Radioiodtherapie durchgeführt werden (28).

Dies galt standardmäßig für alle Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, unabhängig von ihrem Risikoprofil. Für Patienten mit erhöhtem Risiko wurde von derselben Expertengruppe die Wiederholung des Radioiod- Scans etwa alle 2 Jahre empfohlen.

In dem von uns ausgewerteten Kollektiv wurde- wie bereits weiter oben beschrieben- bei 197 Patienten eine Radioiodszintigraphie 3 bzw. 6 Monate nach ablativer Therapie sowie 1 Jahr posttherapeutisch durchgeführt. Dies geschah ebenfalls ohne Bezug auf das mögliche Risikoprofil.

Die Ergebnisse des Radioiod- Scans in der Jahreskontrolle dieses Kollektivs waren heterogen: Zum einen speicherten aus dem Kollektiv mit stationärer Jahreskontrolle n=197 unerwartet viele Patienten aus der Gruppe A mit unauffälligem Frühverlauf-wobei die meisten dieser Patienten nur mit 75 MBq Radioiod bei der ersten Nachkontrolle untersucht worden waren.

Nur ein Patient der Gruppe B hatte zu diesem Zeitpunkt einen positiven Scan bei unauffälligem Thyreoglobulin (Scan+Tg-).

Lediglich zwei Patienten mit dem Befund Scan+Tg- zeigten später eine Progredienz (in beiden Fällen wurden Lungenmetastasen festgestellt). Diese Patienten gehörten beide zur „Low Risk“- Gruppe A, hatten jedoch jeweils nur 75 MBq Testaktivität in der 3- bzw. 6-Monatskontrolle erhalten.

***Betrachtet man jedoch erneut nur die Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität beim 3- bzw. 6- Monatsscan (n=72), so sieht das Ergebnis der Jahreskontrolle folgendermaßen aus:***

Nur ein Patient dieses Unterkollektivs der Gruppe A hatte in der Jahreskontrolle den Befund Scan+Tg-. Er zeigte eine Restspeicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett. Daraufhin folgte eine weitere Radioiodtherapie. Ab diesem Zeitpunkt blieb er dann unauffällig.

Es stellt sich die Frage, ob die Speicherung in der Jahreskontrolle nur noch verbliebenes Restgewebe war, das von allein untergegangen wäre (dafür spricht der fehlende Tumormarkernachweis). Die andere Möglichkeit wäre die eines Rezidivs gewesen, welches ohne die Radioiodszintigraphie bei unauffälligem Thyreoglobulin nicht entdeckt worden wäre und unter Umständen zu einem progredienten Verlauf geführt hätte. Dies erscheint zwar wenig wahrscheinlich, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eines der Ziele unserer Studie war es herauszufinden, welche Patienten aus Gruppe A mit unauffälligem Frühverlauf bei Verzicht auf die erneute diagnostische Radioiodszintigraphie 1 Jahr posttherapeutisch der Identifizierung als Patient mit ungünstigerem Verlauf entgangen wären.

Es ist hierbei zu überlegen, welche Rolle die Radioiodszintigraphie in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spielt.

Schlumberger et al. betrachteten – ähnlich der Vorgehensweise in unserer Studie – den Krankheitsverlauf der Patienten im ersten posttherapeutischen Jahr (14). Davon machten sie die Durchführung des weiteren Follow- Up abhängig.

Sie bezogen in ihre Studie jedoch nur diejenigen Patienten mit ein, die bereits postoperativ eher zur „Low risk“- Gruppe gehörten (unter anderem wurden Patienten mit pT4- Stadium, schlechter Differenzierung und Fernmetastasierung ausgeschlossen).

Hier liegt der entscheidende Unterschied im Vergleich zur Einteilung unseres Patientenkollektivs in verschiedene Risikogruppen, die neben Prognosefaktoren entscheidend den Frühverlauf mit berücksichtigt.

In dem von Schlumberger vorgeschlagenen Nachsorgeschema, welches sie im Rahmen ihrer Studie 2004 publizierten, war ein diagnostischer Radioiod- Scan nach ablativer Radioiodtherapie zunächst nicht vorgesehen:

Die 3- Monatskontrolle fand unter Fortführung der Schilddrüsenhormon- Substitution statt. In der 6- bis 12- Monatskontrolle wurde das Serum- Thyreoglobulin unter exogener (= durch rhTSH- Verabreichung) TSH- Stimulation bestimmt sowie eine körperliche Untersuchung und eine Hals- Sonographie vorgenommen.

Für die Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt keinen Hinweis ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt hatten, sollten laut Meinung der Autoren die Hals- Sonographie und Thyreoglobulin- Messung mit Verzicht auf eine Radioiodszintigraphie ausreichen.

Die Autoren Taylor et al. gaben einen negativ- prädiktiven- Wert der Thyreoglobulin- Bestimmung unter Stimulation mit rekombinantem humanem TSH (=rhTSH) von 100% an, ohne dass in ihrer retrospektiv durchgeführten Studie mit 153 Patienten ein Radioiod- Scan noch zusätzliche Informationen geliefert hätte (29).

Auch Pacini et al. veröffentlichten Ergebnisse, die eine diagnostische Radioiodszintigraphie im Follow-Up allenfalls ab einem bestimmten Thyreoglobulin- Level in Kombination mit weiteren auffälligen Untersuchungsergebnissen (v.a. der Hals- Sonographie) rechtfertigen (12). Diese Meinung wurde auch von weiteren Autoren geteilt: sie erachten in ihren Veröffentlichungen einen erneuten Radioiod- Scan erst ab Thyreoglobulin- Werten zwischen 1 und 10 ng/ml (abhängig von den jeweiligen Autoren) als empfehlenswert (13, 11, 30). Diese Aussagen wurden auf die als „low risk“ eingestuften Patienten bezogen.

Laut Pacini et al. (30) hatte die diagnostische Ganzkörperszintigraphie in einer Studie mit 340 Patienten nach Stimulation durch rhTSH nur eine Sensitivität von 21%. In Kombination mit rhTSH- stimulierter Thyreoglobulin- Bestimmung stieg sie auf 92,7%, lag jedoch noch unter der Sensitivität, die durch Thyreoglobulin- Messung gemeinsam mit der Hals- Sonographie erreicht wurde (96,3%).

In einer weiteren Studie mit 359 Patienten wurde eine Sensitivität des Radioiod- Scans in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms von 51% berichtet (31).

Chao Ma et al. dagegen betonten, dass die zuverlässigste Nachsorge aus der Thyreoglobulin- Bestimmung und einer Ganzkörperszintigraphie besteht. (20).

Ronga et al. waren der Meinung, dass Thyreoglobulin und Radioiod- Scan immer gemeinsam betrachtet werden sollten (32).

In den aktuellen deutschen Leitlinien für die <sup>131</sup>Iod- Ganzkörper- Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom von 2007 wird über eine Sensitivität des Radioiod- Scans von lediglich ca. 60% berichtet.

Hier wird dennoch der hohe klinische Stellenwert der Radioiodszintigraphie betont, da das Speicherverhalten der Metastasen die Indikation zur erneuten Radioiodtherapie wesentlich beeinflusst (9).

Betrachtet man unser Kollektiv, das 370 MBq <sup>131</sup>Iod in der 3- bzw. 6- Jahreskontrolle verabreicht bekommen hatte (n=116), so zeigte kein Patient mit dem Untersuchungsbefund Scan+Tg- in der Jahreskontrolle eine Progredienz im weiteren Verlauf.

Die Radioiodszintigraphie in der 3- bzw. 6- Monatskontrolle unseres Kollektivs erwies sich (vorausgesetzt sie wurde mit einer ausreichenden Testaktivität von 370 MBq durchgeführt) als sehr hilfreich, auch für die Unterteilung des Patientenkollektivs bezüglich des Frühverlaufs in die unterschiedlichen Risikogruppen.

## **5.5 Detailliertere Betrachtung der Gruppe A mit günstigem Frühverlauf**

---

Für die Fragestellung unserer Studie (*risikoadaptierte Indikationsstellung zur stationären Jahreskontrolle möglich?*) ist vor allem die Gruppe A mit unauffälligem Frühverlauf interessant.

### **5.5.1 Therapieaktivitäten**

Die Patienten der Gruppe A bekamen –über den gesamten Verlauf betrachtet- deutlich weniger Radioiodtherapien verabreicht.

Bereits bei der Jahreskontrolle erhielt die Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität in der 3-/6- Monatskontrolle (n=72) weniger als ein Zehntel der insgesamt zu dieser Kontrolle verabreichten Radioiodtherapien, während die Patienten der Untergruppe B mit auffälligem Frühverlauf (n= 44) insgesamt eine deutlich höhere Therapie- Anzahl erhielten.

Nach der Jahreskontrolle wurden im weiteren Verlauf noch weitere 50 Radioiodtherapien in unserem genauer betrachteten Kollektiv (n=116) durchgeführt.

3 dieser Therapien erhielten die Patienten der Untergruppe A, die übrigen 47 nach der Jahreskontrolle verabreichten Radioiodtherapien wurden bei Patienten der Untergruppe B durchgeführt.

Diese Verteilung der Radioiodtherapien unterstreicht das höhere Risikoprofil mit der Notwendigkeit häufiger durchgeführter Radioiodtherapien in der Untergruppe B.

Die Patienten der Untergruppe A benötigten über den gesamten Verlauf einen deutlich geringeren Anteil der verabreichten Radioiodtherapien.

### **5.5.2 Untergruppe A mit 370 MBq in der 3- 6- Monatskontrolle**

Das Unterkollektiv der Gruppe A mit 370 MBq beim 3- bzw. 6- Monatsscan (n= 72) stellte sich als Patientengruppe mit dem günstigsten Risikoprofil heraus.

Für dieses Kollektiv lässt sich noch einmal zusammenfassen:

Nur 1 Patient hatte hier einen progredienten Verlauf, nachdem er in der Jahreskontrolle durch ein leicht erhöhtes Thyreoglobulin (2,4 ng/dl) aufgefallen war. Dieser Patient wäre jedoch auch in späteren Nachkontrollen durch steigende Thyreoglobulin- Werte ( ab der 3- Jahreskontrolle) aufgefallen.

Bei lediglich einem Patienten dieser Gruppe stellt sich die Frage, ob er auch ohne Radioiod-Scan in der Jahreskontrolle aufgefallen wäre. Das war der Patient, der bei der Jahreskontrolle eine diskrete Restspeicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett aufwies, woraufhin eine erneute Radioiodtherapie erfolgte.

Die fragliche Relevanz dieses Befundes wurde bereits diskutiert. Zahlreiche Autoren bezweifeln, dass eine lokale Speicherung im Schilddrüsenbett bei solch einer Befundkonstellation wirklich Grund zur Besorgnis liefert. Laut Pacini et al (33) handelt es sich dabei häufig um Restgewebe, das nicht mit erneuten Radioiod-Dosen behandelt werden sollte. Allerdings kann die Möglichkeit, dass es sich doch um Tumorgewebe handelt, nicht sicher ausgeschlossen werden, und man sollte die Patienten in jedem Fall weiter überwachen.

Auch Cailleux et al. vertraten in einer 2000 veröffentlichten Studie die Meinung, dass in einer 6-12 Monate posttherapeutisch durchgeführten diagnostischen Radioiodszintigraphie ein Uptake innerhalb des Schilddrüsenbettes keine belegbare klinische Relevanz hat (10). Zudem bestand in dem von ihnen beobachteten Patientenkollektiv keine Beziehung zwischen dem Auftreten einer Speicherung dieser Art und dem Serum- Thyreoglobulin.

Roelants et al. bemerkten, dass in einer belgischen Studie die Radioiodszintigraphie eine erhöhte Sensitivität gehabt haben könnte, da die Iodversorgung der Bevölkerung dort – wie beispielsweise auch in Deutschland –sehr niedrig ist (7). Andere Autoren bestätigten dies (34). Somit reichern hier auch kleine Reste von Schilddrüsenengewebe das Radioiod signifikant an- bei sehr fraglicher pathologischer Relevanz dieses Befundes.

Diese Ergebnisse unterstreichen den Zweifel an der sicheren klinischen Bedeutung der lokalen Restspeicherung des o.g. Patienten in der Jahreskontrolle.

Ein positiver Radioiod- Scan bei negativem Thyreoglobulin kann auch durch absterbendes Schilddrüsenengewebe verursacht werden, das zwar noch Iod speichern kann, jedoch die Fähigkeit zur Thyreoglobulin- Produktion bereits verloren hat (7).

Betrachtet man den Befund dieses Patienten zum Zeitpunkt der Jahreskontrolle als unwesentlich für seinen weiteren Krankheitsverlauf- wofür vieles spricht-, so hätte bei keinem der 72 Patienten der Untergruppe A mit 370 MBq Testaktivität in der 3- bzw. 6-Monatskontrolle die erneute diagnostische Radioiodszintigraphie 1 Jahr nach Ablation relevante Befunde geliefert.

Nach unseren Daten erscheint es sinnvoll, bei der Einteilung des Patientenkollektivs in low und high risk den Frühverlauf und das Scan- Ergebnis der 3-, oder besser der 6-, Monatskontrolle mit zu berücksichtigen.

***Unsere Daten deuten weiter darauf hin, dass bei Patienten mit günstigem Frühverlauf und 370 MBq Scan- Aktivität in der 6- Monatskontrolle der Verzicht auf einen erneuten Nachweis der vollständigen Ablation mittels Radioiodszintigraphie 12 Monate posttherapeutisch vertretbar ist.***

## 5.6 Das Nachsorgeschema

---

Ziel der Nachsorge beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist es, Rezidive möglichst früh und zuverlässig zu erkennen, um die sehr günstigen Überlebensraten dieser Erkrankung (18) nicht zu gefährden.

Es wurden bereits zahlreiche (meist retrospektive) Studien durchgeführt, um ein passendes Follow- Up zu entwickeln.

Ein Diskussionspunkt hierbei ist die Radioiodszintigraphie, die zwar einerseits entscheidend zur Indikationsabklärung einer erneuten Radioiodtherapie beiträgt, die aber auch mit Einschränkungen und Risiken aufgrund des Absetzens der Schilddrüsenhormone sowie der Strahlenexposition für die Patienten verbunden ist.

Vor- und Nachteile der diagnostischen Radioiodszintigraphie im Follow- Up wurden vielfach erörtert. Die Indikationsstellung zu dieser Untersuchung im Routine- Follow- Up des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird in unterschiedlichen Regionen der Welt zum Teil erheblich unterschiedlich durchgeführt.

In unserer Datenanalyse haben wir uns insbesondere mit einer möglichen risikoadaptierten Indikationsstellung zur Radioiodszintigraphie 1 Jahr nach ablativer Therapie auseinandergesetzt.

*Im Folgenden sollen nun grundsätzliche Aspekte der Radioiodszintigraphie und -therapie diskutiert werden, auch insbesondere die mit dieser Methode verbundenen Nebenwirkungen. Dies soll nicht den Stellenwert der Radioiodtherapie in Zweifel ziehen, unterstreicht aber die Notwendigkeit zum selektiven Einsatz dieses diagnostischen und therapeutischen Verfahrens.*

### 5.6.1 Hypothyreose

Um die Radioiodszintigraphie zuverlässig durchführen zu können, ist eine ausreichende TSH- Stimulation notwendig.

Die 197 Patienten unseres Kollektivs mussten mindestens zwei Wochen zuvor die Schilddrüsenhormone vollständig absetzen, um eine endogene TSH- Stimulation zu erreichen.

Der somit verursachte hypothyreote Zustand schränkt zum einen die subjektiv empfundene Lebensqualität der Patienten ein (35).

Es resultieren kognitive und psychische Beeinträchtigungen in einem Patientenkollektiv, das eher jünger und aktiv ist und somit nicht selten auch im Arbeitsleben beeinträchtigt wird. Desweiteren sind Müdigkeit, Kälteintoleranz, Schlafstörungen, Obstipation, Heiserkeit sowie Gewichtszunahme von den Patienten regelmäßig beschriebene Nebenwirkungen der für die Szintigraphie erforderlichen Hypothyreose (36).

Ältere Patienten können durch Muskelschwäche und zerebelläre Ataxien beeinträchtigt werden. Auch kardiale, zerebrovaskuläre, pulmonale sowie andere neurologische Symptome können auftreten- verstärkt bei älteren und vorerkrankten Patienten (37).

Sekundär wirkt sich die Hypothyreose auf die wirtschaftliche Produktivität der Patienten aus: Luster et al. berichteten von 62% der im Rahmen ihrer Studie befragten Patienten, die auf Grund der durch die Hypothyreose aufgetretene Symptomatik mindestens 4 Fehltage am Arbeitsplatz angaben. Die durchschnittliche Fehlzeit betrug hier 11 Tage (36).

Die Symptome können noch längere Zeit nach Wiederaufnahme der Levothyroxin-Medikation bestehen bleiben. Desweiteren ist es möglich, dass das Serum- TSH bis zu 90 Tage erhöht bleibt. Der somit längerfristig erhöhte TSH- Spiegel stellt möglicherweise einen Wachstumsstimulus auf Schilddrüsenkarzinomgewebe dar (38).

Innerhalb der letzten Jahre wurden zahlreiche Studien über den Einsatz des rekombinanten humanen TSH (rhTSH) veröffentlicht.

Weltweit wurde es bereits als Alternative zur endogenen TSH- Stimulation mit diagnostischer Indikation getestet:

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils eine intramuskuläre Injektion von 0,9 mg rhTSH vorgenommen. Die Schilddrüsenmedikation kann dabei wie gewohnt fortgeführt werden (37). Am dritten Tag wird die Radioiod- Aktivität verabreicht und folgend die Ganzkörperszintigraphie durchgeführt (38). Ein hypothyreoter Zustand wird somit vermieden.

In einigen Studien konnte die Gleichwertigkeit der Radioiod- Aufnahme für Ganzkörperscans sowie Thyreoglobulin- Bestimmung unter Stimulation mit rhTSH im Vergleich zur endogenen TSH- Stimulation belegt werden (30, 36).

Teilweise waren die Werte des Tumormarkers Thyreoglobulin bei exogener Stimulation jedoch niedriger als unter endogener TSH- Stimulation. Folglich muss bei exogener Stimulation jede – auch geringe - Thyreoglobulin- Erhöhung beachtet und folgend eine intensivierete Diagnostik betrieben werden (39).

Luster et al. veröffentlichten 2005 in einer Studie, dass unter Stimulation mit rhTSH zu geringe Therapie- Aktivitäten nicht effektiv sind und mindestens 4000 MBq betragen sollten (37).

Einige Studien haben gezeigt, dass die Strahlendosis im Blut nach rhTSH- Gabe (v.a. bei Verabreichung therapeutischer Radioiod- Dosen) geringer ist als nach endogener TSH- Stimulation (35): Ein hypothyreoter Zustand führt zusätzlich zu einer verlangsamten renalen <sup>131</sup>Iod- Clearance und somit einem längeren Verbleib der Radioaktivität im Körper des Patienten (38).

Zur exogenen TSH-Stimulation vor der Erstablation sowie zur Tg- Bestimmung ist die rhTSH- Anwendung bereits ebenfalls zugelassen.

## **5.6.2 Strahlenexposition**

Zur Ablation des Schilddrüsenrestgewebes, von Rezidiven und Metastasen sowie für die Ganzkörper- Szintigraphie wird radioaktives Iod (<sup>131</sup>Iod) verabreicht.

Für die Radioiodtherapie wird deutlich mehr Aktivität benötigt als für einen diagnostischen Scan (hier erhielt das von uns untersuchte Patientenkollektiv 75 oder 370 MBq).

Da im Standard- Therapieschema des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms postoperativ bei allen Patienten eine ablative Radioiodtherapie durchgeführt wird, summieren sich diese Therapieaktivitäten mit denen der folgenden Radioiodscans und -Therapien.

Deshalb muss immer sorgfältig abgewogen werden, wieviel Radioaktivität – ob zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken – in der gegebenen klinischen Situation sinnvoll ist.

### **5.6.3 Stunning**

Der sogenannte Stunning- Effekt kann nach Verabreichung von mehr als 100 MBq <sup>131</sup>Iod auftreten. Dieser Effekt entsteht dadurch, dass sich das <sup>131</sup>Iod im Schilddrüsen- Gewebe anreichert und nachfolgende Radioiod- Speicherungen bis zu mehreren Wochen negativ beeinflussen kann.

Ein sicherer Einfluss auf eine spätere Radioiodtherapie wird vermutet, konnte bisher jedoch nicht sicher belegt werden (38, 40).

Alternativ wäre eine diagnostische Radioiodszintigraphie mit <sup>123</sup>Iod möglich, um den Stunning- Effekt zu vermeiden (9, 41, 42, 43). Leger et al. beschrieben jedoch eine leicht herabgesetzte Sensitivität in der Darstellung von Geweberesten im ehemaligen Schilddrüsenbett (40).

### **5.6.4 Mögliche Durchführung der Nachsorge**

Es existieren zahlreiche Vorschläge, wie die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms optimal durchgeführt werden soll.

In einer von Grigsby, Baglan und Siegel 1999 veröffentlichten Studie wurde ein Follow- Up- Schema favorisiert, das jährliche Radioiodszintigraphien samt körperlicher Untersuchung und Thyreoglobulin- Bestimmung beinhaltet, bis zwei aufeinander folgende Scans negativ sind. Daraufhin sollen nach Meinung der Autoren weiter jährliche Untersuchungen und Thyreoglobulin- Messungen stattfinden, eine Radioiodszintigraphie dann nur noch alle 3-5 Jahre (44).

Roelants et al. verfolgten ein Follow- Up- Schema, wonach 6 Monate nach ablativer Therapie eine körperliche Untersuchung, Radioiodszintigraphie und Thyreoglobulin- Messung durchgeführt wurden. Zeigte sich hier ein positiver Scan, wurde eine erneute Radioiodtherapie durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde halbjährlich wiederholt, bis sowohl das Thyreoglobulin als auch die Ganzkörper- Szintigraphie unauffällig waren. Nachfolgend verlängerte man die Untersuchungs- Intervalle auf 1, 2, und 4 Jahre (7).

Auch Ma et al. befürworteten die standardmäßige Anwendung von Thyreoglobulin- Bestimmung sowie Radioiod- Scan in der Nachsorge (20).

Ebenso bezweifelten Brendel et al. die Effektivität eines Nachsorgeschemas, das auf eine Radioiodszintigraphie verzichtet und größtenteils auf der Thyreoglobulin- Bestimmung (auch unter TSH- Stimulation) beruht (45).

Franceschi et al. verglichen in einer 1996 veröffentlichten Studie die Thyreoglobulin-Bestimmung, Hals- Sonographie und Radioiodszintigraphie miteinander (31). In dem von ihnen betrachteten Patientenkollektiv stellte sich heraus, dass die Kombination aus allen drei Untersuchungs- Methoden die beste Nachsorge gewährleistete.

Nach ihrer Aussage soll 3-6 Monate posttherapeutisch die erste Kontrolluntersuchung dieser Art stattfinden. Nachfolgend schlugen sie jährliche Thyreoglobulin- Kontrollen unter TSH- Suppression sowie eine Hals-Sonographie vor. Alle 3-5- Jahre sollten dann sowohl eine Ganzkörper- Szintigraphie als auch eine Thyreoglobulin- Bestimmung unter TSH- Stimulation stattfinden.

Für High risk-Patienten empfahlen sie einen Radioiod- Scan mindestens einmal jährlich.

Andere Autoren wiederum sahen den Schwerpunkt der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsen- Karzinoms weniger in der Radioiodszintigraphie:

Baudin et al. (8) stimmten in einem 2003 publizierten Artikel dafür, dass die Nachsorge sich in erster Linie am Thyreoglobulin- Spiegel orientieren sollte und nicht an der Ganzkörper- Szintigraphie.

Sie betonten den hohen positiv- prädiktiven Wert mehrfacher Thyreoglobulin- Bestimmungen.

Nach ihrer Aussage, sollten bei einer Thyreoglobulin- Erhöhung vor weiterführender Diagnostik zuerst wiederholte Tg- Messungen vorgenommen werden. Die Thyreoglobulin- produzierenden Zellen können noch einige Zeit bestehen bleiben und dann absterben, woraufhin folglich ein Absinken des Tg- Spiegels beobachtet wird (8).

Die Autoren wiesen jedoch auch auf die verminderte Sensitivität einer Thyreoglobulin- Bestimmung unter TSH- suppressiver Therapie hin. Die Messungen sollten demnach möglichst unter Stimulationsbedingungen durchgeführt werden. Dies wiederum könnte durch das in Zukunft möglicherweise verfügbarere rhTSH erleichtert werden.

Pacini et al. (30) sahen den Stellenwert der diagnostische Radioiodszintigraphie im Follow- Up sehr kritisch- sowohl bei Patienten mit unauffälligem Thyreoglobulin als auch bei erhöhten Werten.

Laut ihrer Aussage sollten die Nachsorge- Untersuchungen primär auf (rhTSH-) stimulierten Thyreoglobulin-Messungen und der Hals-Sonographie basieren. Überschreitet das Thyreoglobulin einen bestimmten Grenzwert (z.B. 2ng/ml, abhängig vom angewandten Testverfahren), oder zeigen sich andere Auffälligkeiten, dann schlagen die Autoren weitere diagnostische Maßnahmen vor. So könnte für die primär geheilten Patienten ein weiterer Radioiod- Scan vermieden werden (30).

Die Meinung, eine Ganzkörper- Szintigraphie erst ab einem bestimmten Thyreoglobulin- Level durchzuführen, teilen auch weitere Autoren (12, 46).

Torlontano et al. führten eine retrospektive Studie mit 99 Patienten durch. Die erste Nachsorge- Untersuchung fand hier 6- 12 Monate posttherapeutisch statt. Es wurden eine Thyreoglobulin und eine Radioiodszintigraphie unter rhTSH- Stimulation sowie ein Ultraschall des Halses durchgeführt.

Die Autoren beschrieben hier eine äußerst geringe Sensitivität des Radioiod- Scans.

Bei einem Thyreoglobulin- Spiegel über 5 ng/ml wurde – auch ohne Vorliegen weiterer Auffälligkeiten – erneut radioiodtherapiert.

Die Autoren empfehlen ein Routine- Follow- Up basierend auf der Thyreoglobulin-Bestimmung unter Stimulation. Da auch bei unauffälligen Thyreoglobulin- Werten Lymphknoten- Metastasen nicht ausgeschlossen werden können, sollte dies in Kombination mit regelmäßigen Hals- Sonographien geschehen.

Die Ganzkörper- Szintigraphie dagegen wurde auch im Standard- Nachsorgeschema als nicht sinnvoll erachtet (22).

Tenenbaum et al. betonten noch einmal die hohe Wertigkeit des Thyreoglobulins sowohl für die Diagnose neoplastischer Herde nach kompletter chirurgischer Resektion als auch für die Prognose des Patienten (47).

In weiteren Studien wurde die Aussagekraft eines Posttherapiescans als sehr sensitiv beschrieben. So wurde bzw. wird in einigen Kliniken und Zentren die Nachsorge anhand der Thyreoglobulin- Werte durchgeführt und ab einem bestimmten Tg- Wert eine therapeutische Dosis <sup>131</sup>Iod verabreicht ohne zuvor eine diagnostische Radioiodszintigraphie durchzuführen. Die an sich vermeidbare Strahlenexposition im Falle einer „blind“ durchgeführten Radioiod-“Therapie“ nicht-iodspeichernder Läsionen wird hierbei offenbar in Kauf genommen.

Mazzaferri und Massoll verfolgten die Strategie, 6-12 Monate posttherapeutisch bei bis dahin rezidivfrei gebliebenen Patienten primär eine Thyreoglobulin- Messung unter Stimulation durchzuführen (38). Bei Werten über 10 µg/l (in Abhängigkeit von Labor und Testverfahren) sollte eine therapeutische Dosis <sup>131</sup>Iod (3700 MBq) verabreicht und nachfolgend ein Posttherapiescan durchgeführt werden.

Im Vergleich mit weiteren Studien beschrieben diese Autoren, dass ein Ganzkörper- Scan nach Verabreichung therapeutischer Dosen <sup>131</sup>Iod häufig Herde darstellt, die durch einfache Radioiodszintigraphien mit geringeren Aktivitäten unentdeckt bleiben.

In einigen Fällen können auf diesem Wege Lungenmetastasen diagnostiziert werden.

Eine zunehmende Zahl von Autoren war in den letzten Jahren der Meinung, dass diagnostische Radioiod- Scans keine diagnostisch wertvolle Hilfe im Routine Follow- Up darstellen. Ab einem zuvor definierten Thyreoglobulin- Anstieg soll eine Radioiodtherapie mit Posttherapie- Scan angeschlossen werden; auf diagnostische Szintigraphien mit geringeren Radioiod-Aktivitäten soll dagegen verzichtet werden (45, 48, 49).

Diesbezüglich regt sich jedoch auch Kritik, die einen differenzierteren Umgang mit den hohen therapeutischen <sup>131</sup>Iod- Dosen und der damit verbundenen signifikanten Strahlenbelastung fordert (50, 51).

Neben dem Tumormarker Thyreoglobulin wird allgemein sehr häufig die Bedeutung der Hals- Sonographie hervorgehoben, um dort mögliche Rezidive und Lymphknoten- Metastasen identifizieren zu können (52).

Auch die aktuellen (im Juni 2007 veröffentlichten) Leitlinien zur <sup>131</sup>Iod- Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom empfehlen inzwischen ein Nachsorgeschema, das von dem in dem in unserer Studie beobachteten Patientenkollektiv abweicht (9):

Zunächst erfolgt demnach die Einteilung der Patienten-je nach pTNM- Stadium- in eine „Low- risk“- und eine „High- risk“- Gruppe. 3- 6 Monate nach ablativer Radioiodtherapie soll dann in beiden Risikogruppen- wie auch zuvor empfohlen- eine Ganzkörperszintigraphie angefertigt werden.

Weisen die Patienten der „Low- risk“- Gruppe (d.h. Patienten mit einem Initialstaging pT1-2N0M0) in der 3-6- Monatskontrolle unauffällige Befunde auf (d.h. negativer Radioiod-Scan, klinisch und sonographisch kein Hinweis auf ein lokoregionäres Rezidiv, Tg- Spiegel unter TSH- Suppression  $<2\text{ng/ml}$  sowie keine anti- Thyreoglobulin- Antikörper und eine ungestörte Tg- Wiederfindung), wird eine routinemäßige Durchführung weiterer Radioiodszintigraphien nicht mehr empfohlen. Über die Notwendigkeit erneuter Tg- Messungen unter TSH- Stimulation in diesem Fall sind sich die Experten noch uneinig.

Die Empfehlung einen ***zweimaligen*** Nachweis der vollständigen Ablation mittels Radioiod bei allen Patienten durchzuführen, ist also in Deutschland inzwischen verlassen worden.

Auch für die Patienten der nach den aktuellen Leitlinien definierten „High- risk“- Gruppe (d.h. mit einem Initialstaging pT3-4, jedes N1, jedes M1) wird nach einer unauffälligen 3- 6- Monatskontrolle keine routinemäßige Durchführung weiterer Radioiod- Scans mehr befürwortet. Hier jedoch sollten die Thyreoglobulin- Werte unter endogener oder exogener Stimulation in ein-, drei- und fünfjährigem Abstand nach ablativer Therapie bestimmt werden.

## 5.7 Rückschlüsse mit Bezug auf das eigene ausgewertete Patientenkollektiv

---

Betrachtet man die internationale Studienlage bezüglich des Nachsorge- Protokolls für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, so wird deutlich, dass von einer unselektiert angesetzten routinemäßig durchgeführten Radioiodszintigraphie im Follow-Up eher Abstand genommen wird.

Die Auswertung der Daten von 197 Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum München- Großhadern ließ die Herausarbeitung folgender Punkte zu:

- Die Patienten der Gruppe B mit auffälligem Frühverlauf von der 3- bzw. 6- bis hin zur 9- Monatskontrolle hatten deutlich häufiger einen ungünstigen Krankheitsverlauf im Zeitraum des Follow- Up als die Patienten mit günstigem Frühverlauf.  
In diesem Kollektiv erachten wir einen erneuten Radioiod- Scan 12 Monate posttherapeutisch auch weiterhin als indiziert.
- Die Bestimmung des Thyreoglobulins während der Jahreskontrolle zeigte eine hohe Aussagekraft bezüglich des weiteren Krankheits-Verlaufs. Unsere Daten bestätigen den hohen Stellenwert des Tumormarkers Thyreoglobulins in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.
- Die Validität der Thyreoglobulin- Messung ist entscheidend. In vielen veröffentlichten Studien wurden Patienten mit Thyreoglobulin- Antikörpern initial ausgeschlossen (7, 8).  
Patienten mit einer gestörten Wiederfindung innerhalb des ersten posttherapeutischen Jahres sollten während der Jahreskontrolle einen erneuten diagnostischen Radioiod- Scan erhalten.
- Die Radioiodszintigraphie zum Zeitpunkt der Jahreskontrolle lieferte im Patientenkollektiv mit günstigem Frühverlauf und 370 MBq Testaktivität im 3- bzw. 6- Monatsscan aus unserer Sicht keine ausreichend wertvollen diagnostischen Informationen, um die erneute Szintigraphie in diesem Kollektiv zu diesem Zeitpunkt zu rechtfertigen:  
(Detektion nur eines Patienten mit lokaler Restspeicherung, zwei Patienten mit geringen Tg- Erhöhungen unter TSH-Stimulation- einer der Patienten mit Tg Nachweis war im weiteren Verlauf der einzig progrediente Patient in diesem Subkollektiv)
- Der Radioiod- Scan 6 Monate posttherapeutisch muss mit einer ausreichenden Testaktivität (370 MBq) durchgeführt werden.  
Die Radioiodszintigraphie zu diesem Zeitpunkt hat insbesondere auch Bedeutung für die Einteilung der Patienten in unterschiedliche Risiko- Gruppen anhand des Frühverlaufs.

- **Bei Patienten mit unauffälligem Frühverlauf nach o.g. definierten Kriterien sowie einer Testaktivität von 370 MBq im 3-oder 6- Monatsscan reicht ein einmaliger szintigraphischer Nachweis der vollständigen Ablation zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle aus.**
- **Eine stationäre Jahreskontrolle mit erneuter Radioiodszintigraphie bei diesem Subkollektiv ist nach unseren Daten nicht indiziert.**

Wir untersuchten die Daten von 197 Patienten, die eine stationäre Jahreskontrolle mitsamt einer Radioiodszintigraphie durchliefen.

72 Patienten (36,5%) hatten sowohl einen günstigen Frühverlauf als auch 370 MBq Testaktivität im 3. bzw. 6- Monatsscan verabreicht bekommen.

Das bedeutet, dass mehr als ein Drittel unseres Patienten- Kollektivs bei niedrigem Risikoprofil eine diagnostische Radioiodszintigraphie 12 Monate posttherapeutisch erhalten hat.

Drei Patienten dieser Gruppe hatten Auffälligkeiten in der Jahreskontrolle gezeigt. Einer dieser drei Patienten wiederum wäre ohne Radioiodszintigraphie während der Jahreskontrolle vermutlich nicht aufgefallen, da sich hier eine lokale Speicherung fand. Nach erneuter Radioiodtherapie blieb der weitere Verlauf dieses Patienten dann unauffällig.

Es stellt sich nun die Frage, ob dieser eine Patient durch das Raster der Nachsorge gefallen und als gefährdet übersehen worden wäre, wenn man hier auf die zweite diagnostische Radioiodszintigraphie 1 Jahr posttherapeutisch verzichtet hätte.

Andererseits muss diskutiert werden: Sollte aufgrund dieses einen Falles ein Drittel der Patienten des Gesamtkollektivs einem Radioiod- Scan mit fraglicher Indikation unterzogen werden, um einen Patienten zu detektieren, der evtl. – und noch nicht einmal gesichert – einen auffälligen Verlauf entwickeln könnte?

Der Einsatz des <sup>131</sup>Iod – sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken – sollte unter Abwägung des daraus resultierenden Benefits durchgeführt werden (29, 33, 53, 54) .

Beim Einsatz regelmäßiger Radioiodszintigraphien gelten mögliche Nebenwirkungen wie unter anderem ein fraglich wachstumsstimulierender Effekt auf eventuell noch vorhandenes Tumor- Restgewebe durch die ausgelöste hypothyreote Stoffwechsellage, die damit verbundene Symptomatik und Einschränkung der Lebensqualität (13) sowie durch Arbeitsausfälle verursachte wirtschaftliche Kosten (36) zu bedenken.

***Unsere Daten unterstützen die in den neuen Leitlinien implementierte nur noch selektive Indikationsstellung zur erneuten Radioiodszintigraphie ein Jahr nach Ablation.***

Die Problematik der wiederholt ausgelösten Hypothyreose anlässlich von Radioiodtherapien und - Szintigraphien sowie für die Thyreoglobulin- Messung unter Stimulationsbedingungen kann durch den Einsatz des rekombinanten humanen TSH (rhTSH) in Zukunft möglicherweise gemildert und die Nachsorge somit erleichtert werden (55).

Das Problem der Strahlenexposition und der Hospitalisierung der Patienten unter <sup>131</sup>Iod- Verabreichung bleibt trotz exogener TSH- Stimulation weiter bestehen.

Die Daten unserer Studie- mit einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 7,2 Jahren – sprechen für eine frühzeitige Einteilung in ein Patientenkollektiv mit geringem (Gruppe A) sowie in ein Patientenkollektiv mit erhöhtem Rezidiv- Risiko (Gruppe B).

Wir halten ein risikoadaptiertes Nachsorgeschema in der Nachsorge für angebracht, in dem zwischen zwei verschiedenen Risiko-Gruppen unterschieden wird. Die Einteilung in diese Risikogruppen erfolgt auch in Abhängigkeit der Ergebnisse der Frühnachsorge.

***Für Patienten mit günstigem Frühverlauf erachten wir den einmaligen szintigraphischen Nachweis der vollständigen Ablation 6 Monate posttherapeutisch mit 370 MBq Testaktivität als ausreichend. In der Jahreskontrolle sollte dann ambulant eine klinische Untersuchung, Thyreoglobulin- Bestimmung unter Fortführung der TSH- suppressiven Therapie sowie eine Hals- Sonographie von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden.***

***Desweiteren sprechen unsere Daten dafür, dass für Patienten mit Auffälligkeiten im Frühverlauf (d.h. im ersten posttherapeutischen Jahr) die Indikation zur Radioiodszintigraphie während der Jahreskontrolle bestehen bleibt.***

Im Anschluss an die Jahreskontrolle sind für Patienten aller Tumorstadien lebenslang regelmäßige Nachkontrollen- zumindest über eine Thyreoglobulin- Bestimmung - erforderlich.

Die Nachsorgestrategie, die sich - wie oben skizziert - für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom aus unseren Daten ableiten lässt, steht in guter Übereinstimmung mit den neuesten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur Durchführung der <sup>131</sup>Iod- Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (9).

Hiervon abweichend berücksichtigten wir jedoch bei der Einteilung in verschiedene Risikogruppen maßgeblich auch den Frühverlauf im ersten posttherapeutischen Jahr – und nicht- wie durch die Autoren der aktuellen Leitlinien durchgeführt- vorwiegend das initiale Staging.

## 6. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden verschiedene Leitlinien zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erstellt.

Wir werteten in einer retrospektiven Studie an der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums München-Großhadern die Daten eines Patientenkollektivs mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom aus, das dort im Zeitraum zwischen 1993 und 2006 ablativ radioiodtherapiert und nachbeobachtet wurde. Unser Interesse galt der Entwicklung eines risikostratifizierten Vorgehens im Follow- Up.

Wir teilten 197 Patienten anhand ihres Frühverlaufs im ersten posttherapeutischen Jahr in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil („Low risk“ und „High risk“) ein. Eine erneute Radioiodszintigraphie während der Jahreskontrolle bei Patienten mit unauffälligem Frühverlauf (= „Low risk“- Gruppe) erbringt nach unseren Daten keine ausreichend wertvollen diagnostischen Informationen, die diese Untersuchung in diesem Kollektiv rechtfertigen würde.

Bei Low risk- Patienten empfehlen wir in der Abwägung zwischen Nutzen und Risiken, auf eine erneute diagnostische Radioiod- Ganzkörper- Szintigraphie zum Zeitpunkt der Jahreskontrolle zu verzichten. Aufgrund unserer Ergebnisse erachten wir die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin unter Fortführung der TSH- suppressiven Therapie, eine Hals- Sonographie und klinische Untersuchung in diesem Kollektiv und zu diesem Kontrollzeitpunkt als ausreichend.

Damit stimmen unsere Daten und Überlegungen hinsichtlich eines risikostratifizierten Nachsorgeschemas weitgehend mit den aktuellen Leitlinien von 2007 zur <sup>131</sup>Iod- Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom überein.

# Literaturverzeichnis

1. **Hiddemann W, Huber H, Bartram C.** *Die Onkologie Teil 2.* 2005.
2. **M, Meyer.** *Auszug aus dem Krebsregister Bayern.* 2003.
3. **Seeber S, Schütte J.** *Therapiekonzepte Onkologie.* 2003.
4. **Carlin T, Udelsman R.** Thyroid Tumors, p.1502-1520. [Buchverf.] Hellman S, Rosenberg SA, DeVita VT Jr. *Cancer- Principles & Practice of Oncology, Volume 2.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 7th Edition, 2005.
5. **Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horioit J-C.** *Oxford Textbook of Oncology.* s.l. : Oxford University Press, 2002.
6. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren.* **Junginger.** 2004.
7. **Roelants V, De Nayer P, Bouckaert A, Beckers C.** The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997, 24: 722-727.
8. **Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M.** Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow- Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88(3): 1107-1111.
9. **Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Reiners C, Schicha H, Schober O.** Verfahrensanweisung für die Iod-131 Ganzkörper- Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *AWMF-Leitlinienregister.* 2007.
10. **Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M.** Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:175-178.
11. **Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID.** THERAPEUTIC CONTROVERSY The Use of Radioactive Iodine in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, Bd. 83, 12.
12. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce.** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006, 154: 787-803.
13. **Lupoli GA, Fonderico F, Colarusso S, Panico A, Cavallo A, Di Micco L, Paglione A, Costa L, Lupoli G.** Current management of differentiated thyroid carcinoma. *Med Sci Monit.* 2005, 11(12): RA 368-373.
14. **Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchéz- Franco F, Toft A, Wiersinga WM.** Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004, 150: 105-112.
15. **Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G.** Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classificatios. *Endocrine-Related Cancer.* 2004, 11: 571-579.
16. **Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierly JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI.** Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. *Thyroid.* 2006, Bd. 16, 12.

17. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI.** Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2006, Bd. 16, 2.
18. **Ma C, Xie J, Kuang A.** Is Empiric 131-I Therapy Justified for Patients with Positive Thyroglobulin and Negative 131-I Whole- Body Scanning Results? *J Nucl Med*. 2005, 46: 1164-1170.
19. **Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ.** Serum Thyroglobulin in the Follow- Up of Patients with Treated Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, 79: 98-105.
20. **Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T.** Possible Explanations For Patients with Discordant Findings of Serum Thyroglobulin and 131-I Whole- Body Scanning. *J Nucl Med*. 2005, 46: 1473- 1480.
21. **Malbridge RC, Meek SE, Morgen MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V.** Monitoring Thyroglobulin in a Sensitive Immunoassay Has Comparable Sensitivity to Recombinant Human TSH- Stimulated Thyroglobulin in Follow- Up of Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocr Metab*. 2007, 92(1): 82-87.
22. **Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V.** Serum thyroglobulin and 131-I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low- risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003, 148: 19-24.
23. **Kloos RT, Mazzaferri EL.** A Single Recombinant Human Thyrotropin-stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90: 5047-5057.
24. **Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudain E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M.** Relationship Between Tumor Burden and Serum Thyroglobulin Level in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2002, 12(8):707-711.
25. **Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A.** Therapeutic Doses of Iodine-131 Reveal Undiagnosed Metastases in Thyroid Cancer Patients with Detectable Serum Thyroglobulin Levels. *J Nucl Med*. 1987, 28:1888-1891.
26. **Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A.** A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88(4): 1433-1441.
27. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT.** Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, Influence on Serum Thyroglobulin Measurement, and Prognostic Significance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83:1121-1127.
28. **Junginger.** *Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zur Therapie maligner Schilddrüsentumoren.* s.l. : AWMF, 2002.
29. **Taylor H, Hyer S, Vini L, Pratt B, Cook G, Harmer C.** Diagnostic 131-I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2004, 150: 649-653.
30. **Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A.** Recombinant Human Thyrotropin- Stimulated Serum Thyroglobulin Combined with Neck Ultrasonography Has the Highest

- Sensitivity in Monitoring Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88(8):3668-3673.
31. **Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S.** Thyroglobulin Determination, Neck Ultrasonography and Iodine-131 Whole- Body Scintigraphy in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med.* 1996, 37:446-451.
  32. **Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, Filesi M, Baschieri I.** Can Iodine-131 Whole-Body Scan Be Replaced by Thyroglobulin Measurement in the Post- Surgical Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma? *J Nucl Med.* 1990, 31:1766-1771.
  33. **Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A.** Outcome of Differentiated Thyroid Cancer with Detectable Serum Tg and Negative Diagnostic 131-I Whole Body Scan: Comparison of Patients Treated with High 131-I Activities Versus Untreated Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86(9):4092-4097.
  34. **Brauer VFH, Brauer WH, Führer D, Paschke R.** Iodine nutrition, nodular disease, and urinary iodine excretion in a German University Study population. *Thyroid.* 2005, 15:364-370.
  35. **Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C.** 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.* 2006, 91:926-932.
  36. **Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C.** Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A One Hundred Thirty- Patient Pilot Survey on Consequences of Hypothyroidism and a Pharmacoeconomic Comparison to Recombinant Thyrotropin Administration. *Thyroid.* 2005, Bd. 15, 10.
  37. **Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F.** rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer.* 2005, 12:49-64.
  38. **Mazzaferrri EL, Massoll N.** Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer.* 2002, 9:227-247.
  39. **Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A.** Prediction of Disease Status by Recombinant Human TSH-Stimulated Serum Tg in the Postsurgical Follow-Up of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86:5686-5690.
  40. **Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, Clerc J.** Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med Mol Imaging.* 1998, Bd. 25, 242-246.
  41. **Berbano R, Naddaf S, Echemendia E, Barsa J, Turoglu H, Akisik M, Abdel-Dayem HM, Young I.** Use of iodine-123 as a diagnostic tracer for neck and whole-body scanning in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 1998, 4(1):11-6.
  42. **Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A.** Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2001, 26(1):6-9.
  43. **Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, Sibtain A, Plowman PN, Grossman AB, Monson JP, Besser GM.** The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of

- patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to <sup>131</sup>I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2001, 55(4):515-521.
44. **Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA.** Surveillance of Patients to Detect Recurrent Thyroid Carcinoma. *Cancer*. 1999, 85:945-951.
  45. **Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P, Wynchawk S, Manciet G, Lefort G.** Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1990, 16:35-38.
  46. **Huang S-H, Wang P-W, Huang Y-E, Chou F-F, Liu R-T, Tung S-C, Chen J-F, Kuo M-C, Hsieh J-R, Hsieh H-H.** Sequential Follow-up of Serum Thyroglobulin and Whole Body Scan in Thyroid Cancer Patients without Initial Metastasis. *Thyroid*. 2006, Bd. 16, 12:1273-1277.
  47. **Tenenbaum F, Corone C, Schlumberger M, Parmentier C.** Thyroglobulin Measurement and Postablative Iodine-131 Total Body Scan After Total Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Carcinoma in Patients with No Evidence of Disease. *Eur J Cancer*. 1996, Bd. 32A, 7:1262.
  48. **Mazzaferrri EL, Kloos RT.** Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87(4):1490-1498.
  49. **Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger J-M, Boichot C, Cochet A, Brunotte F.** Predictive Value for Disease Progression of Serum Thyroglobulin Levels Measured in the Postoperative Period and After <sup>131</sup>I Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2004, 45:988-994.
  50. **EL, Mazzaferrri.** Editorial: Treating High Thyroglobulin with Radioiodine: A Magic Bullet or a Shot in the Dark? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995, 80(5):1485-1487.
  51. **Britton KE, Foley RR.** Should high Tg levels in the absence of iodine uptake be treated? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003, 30:794-795.
  52. **Schlumberger M, Baudin E.** Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 1998, 138:249-252.
  53. **Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco, F, Smit J, Wiersinga W.** 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*. 2005, 153:651-659.
  54. **Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M.** Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003, 89:1638-1644.
  55. **Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A.** Diagnostic <sup>131</sup>Iodine Whole-Body Scan May Be Avoided in Thyroid Cancer Patients Who Have Undetectable Stimulated Serum Tg Levels After Initial Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87(4):1499-1501.
  56. **Reiners C, Stuschke M.** Schilddrüsenkarzinome, S.606-625. [Buchverf.] Schütte J, Seeber S. *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin : Springer, 4. Auflage, 2003.
  57. **Frilling A.** Carcinoma of the thyroid, p.2757-2769. [Buchverf.] Tannock I, Hohenberger P, Horiot J-C., Souhami RL. *Oxford Textbook of Oncology, Volume 2*. Oxford : Oxford University Press, Second Edition, 2002.
  58. **Brabant G.** Schilddrüsenkarzinome, S.1453-1470. [Buchverf.] Huber H, Bartram C, Hiddemann W. *Die Onkologie, Teil 2*. Berlin : Springer, 2004.

## **Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. emeritus Dr. med. K. Hahn für die Überlassung des Themas, die es mir erst ermöglichte, diese Doktorarbeit anzufertigen.

Auch danke ich Herrn Dr. med. F. Berger und Herrn Dr. med. Dipl. Phys. P. Knesewitsch für die kompetente und zuverlässige Betreuung sowie die stets hilfreichen Verbesserungsvorschläge.

Desweiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum München- Großhadern für die freundliche Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft, die ich immer erfuhr.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, ganz besonders bei meinen Eltern, die mir eine qualifizierte Ausbildung ermöglichten und mir stets mit Ratschlägen und Unterstützung zur Seite standen.

## **Lebenslauf:**

### **Persönliche Daten**

Name: Ulla Friedrich  
Geburtstag: 12.09.1981  
Geburtsort: Marburg/ Lahn  
Familienstand: ledig  
Eltern: Dr. med. Jörg Friedrich, Arzt  
Waltraud Seidel- Friedrich, Ärztin

### **Ausbildung**

1988- 1992 Grundsule Stader Straße, Bremen  
1992- 1998 Orientierungsstufe und Gymnasium  
am Schulzentrum Schaumburger Straße, Bremen  
1998- 2001 Gymnasium am Schulzentrum Rübekamp, Bremen  
Juni 2001 Abitur  
2001-2008 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-  
Maximilians- Universität München  
Juni 2008 Staatsexamen

### **Beruf**

Seit August 2008 Assistenzärztin für Anästhesiologie  
am Klinikum Bogenhausen, München