

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner

**Auswirkung verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben
von Patienten mit metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom**

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

vorgelegt von
Maike Kern

aus
Offenbach am Main

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrei Todica
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stefan Dresel
Prof. Dr. Stefan Schopf

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Gabriel Sheikh

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Grundlagen - Das Schilddrüsenkarzinom	1
1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.2	<i>Ätiologie und Risikofaktoren</i>	1
1.3	<i>Definitionen und histologische Einteilung</i>	1
1.3.1	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)	2
1.3.2	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)	2
1.3.3	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)	3
1.3.4	Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom (UTC)	4
1.3.5	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	4
1.3.6	Definition des Radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinom (RAIR)	5
1.4	<i>Diagnostik</i>	5
1.4.1	Anamnese und klinische Untersuchung	5
1.4.2	Sonographie	6
1.4.3	Feinnadelpunktion (FNP)	8
1.4.4	Diagnostische Schilddrüsenszintigraphie mit ^{99m} Tc- Pertechnat	8
1.5	<i>TNM-Klassifikation, Risikostratifizierung und UICC-Stadieneinteilung</i>	9
1.6	<i>Therapie</i>	12
1.6.1	Thyreoidektomie	12
1.6.2	Postoperative Substitutionstherapie	13
1.6.3	Radioiodtherapie	14
1.6.4	Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI)	16
1.6.5	Redifferenzierungstherapie mit Rosiglitazon	17
1.7	<i>Prognose</i>	17
1.8	<i>Nachsorge</i>	18
1.8.1	Thyreoglobulin	18
1.8.2	Posttherapeutische Schilddrüsenszintigraphie mit ¹³¹ I-Iodid	18
1.8.3	18F-FDG-PET/CT	19
1.8.4	Nachsorge nach Risikostratifizierung	19
2	Zielsetzung	21
3	Material und Methoden	21
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	21
3.2	<i>TNM-Klassifikation (Pathologie)</i>	22
3.3	<i>Therapie der Patienten</i>	24
3.4	<i>Follow up</i>	25
3.5	<i>Endpunkte der Studie</i>	25
3.6	<i>Statistische Auswertung</i>	26
4	Ergebnisse	27

4.1	<i>Kollektiv der Studiengruppe</i>	27
4.1.1	Patientendaten	27
4.1.2	Histologie	28
4.1.3	TNM-Klassifikation (7. Auflage)	29
4.2	<i>Ergebnisse Überlebenszeitanalyse</i>	30
4.2.1	Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	30
4.2.2	Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Metastasierung	33
4.2.3	Histologien	35
4.2.4	T-Stadium	36
4.2.5	Lokalisationen der Metastasen	36
4.2.6	RIT gesamt	37
4.2.7	RAIR	37
4.2.8	Andere Therapien	38
4.2.9	Initiales Tg	38
4.2.10	Zeit OP bis RIT (≥ 3 Monate)	39
4.3	<i>Risikofaktoren</i>	39
4.4	<i>Mortalität</i>	40
4.5	<i>Synchrone Metastasierung vs. metachrone Metastasierung</i>	41
4.5.1	Synchrone Metastasierung	41
4.5.2	Metachrone Metastasierung	42
4.5.3	Vergleich synchrone und metachrone Metastasierung	43
4.5.4	Überleben synchrone vs. metachrone Metastasierung	46
4.6	<i>Ergebnisse Patienten mit FDG-speichernden Metastasen</i>	47
5	Diskussion und Schlussfolgerungen	48
5.1	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	48
5.2	<i>Limitation</i>	56
5.3	<i>Konklusion</i>	57
6	Abstract/ Zusammenfassung	59
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	60
8	Danksagung	67
9	Affidavit	68
10	Übereinstimmungserklärung	69
11	Lebenslauf	70
12	Publikationsliste	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv (Einschluss-/Ausschlusskriterien).....	22
Abbildung 2: ROC-Kurve (Alter bei Diagnose; Verstorben)	31
Abbildung 3: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 45 Jahre, $p = 0,011$)	31
Abbildung 4: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 55 Jahre, $p = 0,020$)	32
Abbildung 5: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 64,5 Jahre; $p = 0,001$)	32
Abbildung 6: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 66,5 Jahre; $p = 0,004$)	33
Abbildung 7: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 45 Jahre; $p = 0,002$).....	34
Abbildung 8: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 55 Jahre; $p = 0,023$).....	34
Abbildung 9: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 66,5 Jahre; $p = 0,005$).....	35
Abbildung 10: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Aggressive Histologien; $p = 0,270$)	35
Abbildung 11: Gesamtüberleben ab Metastasierung (T-Stadium modifiziert; $p = 0,573$)	36
Abbildung 12: Gesamtüberleben ab Metastasierung (LK-Metastasen; $p = 0,043$)	37
Abbildung 13: Gesamtüberleben ab Metastasierung (RAIR; $p = 0,006$)	37
Abbildung 14: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Andere Therapien kat.; $p = 0,031$)	38
Abbildung 15: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Initiales Tg; $p = 0,521$).....	39
Abbildung 16: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Zeitraum RIT bis OP; $p = 0,009$)	39
Abbildung 17: Diagramm tumorabhängige - und unabhängige Mortalität der Gesamtgruppe	41
Abbildung 18: Boxplot Alter ($p = 0,355$).....	44
Abbildung 19: Boxplot Aktivität 1. Radioiodtherapie ($p = 0,001$)	45
Abbildung 20: Boxplot Nachbeobachtungszeitraum ($p = 0,040$)	45
Abbildung 21: Boxplot Anzahl der kumulativen Radioiodtherapien ($p = 0,001$)	46
Abbildung 22: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Synchron vs. metachron; $p = 0,024$)	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Varianten des PTC	2
Tabelle 2: Kriterien zur Identifizierung eines Radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms	5
Tabelle 3: EU-TIRADS Kriterien	7
Tabelle 4: Sonomorphologische Kriterien für Lymphknotenmetastasen	7
Tabelle 5: Bethesda Klassifikation (2017)	8
Tabelle 6: TNM-Klassifikation (8. Version, 2017)	10
Tabelle 7: R-Klassifikation	11
Tabelle 8: Risikostratifizierung	11
Tabelle 9: Risikostratifizierung nach den „ATA Guidelines“	12
Tabelle 10: TNM-Klassifikation, 7.Auflage (2009)	23
Tabelle 11: Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (7.Auflage)	24
Tabelle 12: Patientendaten bei Diagnose	28
Tabelle 13: Übersicht Histologie der Studienpatienten	29
Tabelle 14: TNM-Klassifikation der Studienpatientengruppe	30
Tabelle 15: Risikofaktoren für die Gesamtmortalität.....	40
Tabelle 16: Synchrone Metastasierung	41
Tabelle 17: Lokalisation der synchronen Metastasen.....	42
Tabelle 18: Metachrone Metastasierung.....	42
Tabelle 19: Lokalisation der metachronen Metastasen.....	43
Tabelle 20: Patientendaten kategorisiert nach Zeitpunkt der Metastasierung	43

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG-PET/CT	18Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
CR	complete remission
DMDTC	distant metastatic differentiated thyroid cancer
DTC	differentiated Thyroid Cancer
dxGKS	Ganzköperszintigraphie mit diagnostischer Aktivität
ED	evidence of disease
FDA	Food and Drug Administration
FNP	Feinnadelpunktion
FTC	follicular thyroid cancer
GBq	Gigabecquerel
hNIS	humaner Natrium/Iodid-Symporter
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
MBq	Megabecquerel
MIFTC	minimally invasive follicular thyroid cancer
MTC	medullary thyroid cancer
NED	no evidence of disease
PD	progressive disease
PDTC	poorly differentiated thyroid cancer
PPAR- γ	peroxisome proliferator activated gamma
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTC	papillary thyroid cancer
RAIR	Radioiodine-Refractory
rhTSH	rekombinantes humanes Thyreoidea-stimulierendes Hormon
RIT	Radioiodtherapie
ROC	receiver operating characteristic
rTSH	rekombinantes Thyreoidea-stimulierendes Hormon
rxGKS	Ganzköperszintigraphie mit Therapieaktivität nach Radioiodtherapie
SD	stable disease
SUV _{max}	maximum standardized uptake values
TENIS	thyroglobulin elevated and negative iodine scintigraphy
TERT	telomerase reverse transcriptase
Tg	thyroglobulin
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitoren
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
UTC	undifferentiated Thyroid Cancer
WIFTC	wide invasive follicular thyroid cancer
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Grundlagen - Das Schilddrüsenkarzinom

1.1 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von etwa 1% aller bösartigen Neubildungen stellt das Schilddrüsenkarzinom den häufigsten endokrinen Tumor in Deutschland dar(1, 2).

Die Erkrankungsrate ist in den vergangenen Jahren unabhängig vom Geschlecht signifikant angestiegen, wobei der Anstieg primär auf die Zunahme papillärer Karzinome zurückzuführen ist(3). Bei insgesamt günstiger Prognose, insbesondere der papillären Schilddrüsenkarzinome, ist die Sterberate hingegen leicht rückläufig.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass der Anteil der erkrankten Frauen höher ist als der der Männer(4).

Auch hinsichtlich der Verteilung der histologischen Muster lassen sich geschlechtsbezogene Unterschiede beobachten. Hinsichtlich der Verteilung der histologischen Muster ist festzustellen, dass das papilläre Schilddrüsenkarzinom bei beiden Geschlechtern den höchsten Anteil aufweist. An zweiter Stelle steht die Variante des follikulären Typs, die bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen. Des Weiteren ist zu beobachten, dass das anaplastische und das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei Männern prozentual häufiger vertreten sind als bei Frauen(5).

Da die Diagnose meist in einem frühen Stadium (UICC 1) gestellt wird, ist die 5-Jahresüberlebenszeit mit 94% bei Frauen und 88% bei Männern insgesamt als sehr gut zu bewerten(4).

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, jedoch sind auch Kinder und Erwachsene höheren Alters betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 52 Jahren, bei Männern bei 56 Jahren(6).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen ist eine vorangegangene Strahlenexposition, die mit einer Latenzzeit von 10-15 Jahren einhergeht. Dabei ist insbesondere eine Exposition im Kindesalter von Relevanz, da die Schilddrüse in diesem Alter eine hohe Strahlenempfindlichkeit aufweist(4, 6, 7). Bestrahlungen, bei denen die Schilddrüse im Strahlenfeld liegt oder der Reaktorunfall von Tschernobyl, bei dem vermehrt radioaktives Iod aufgenommen worden sind, sind entsprechende Beispiele für eine solche Strahlenexposition.

Die Evidenz zu den Risikofaktoren Umwelteinflüsse und Ernährung ist weniger gut belegt.

Auch durch Iodmangel bedingte, gutartige Schilddrüsenveränderungen wie Schilddrüsenknoten, -adenome oder eine Struma erhöhen das Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom ebenfalls(6). Außerdem werden genetische Veränderungen als mögliche Ursache diskutiert. Insbesondere das medulläre C-Zell-Karzinom ist mit genetischen Veränderungen assoziiert. Hier ist das MEN 2 Syndrom (multiple endokrine Neoplasie) zu nennen, das auch mit anderen Tumorerkrankungen vergesellschaftet ist(4).

1.3 Definitionen und histologische Einteilung

In der Fachliteratur findet sich eine Differenzierung des Schilddrüsenkarzinoms in drei verschiedene Klassifikationen, die sich durch ihren histologischen Zelltyp unterscheiden. Diese

Einteilung ist von grundlegender Bedeutung für die nachfolgenden therapeutischen Maßnahmen. Dabei wird zwischen differenzierten und gering differenzierten sowie undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinomen unterschieden. Eine Sonderform stellt das medulläre Schilddrüsenkarzinom dar, da dieses von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse ausgeht und unabhängig vom Iodstoffwechsel ist(6).

1.3.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen stellt das papilläre Schilddrüsenkarzinom die prognostisch günstigste und zugleich häufigste Variante dar. Es liegt keine definierte benigne Vorläuferläsion vor(8, 9). Typische zellmorphologische Kriterien sind die sogenannten hellen „Milchglaskerne“ mit Kernkerbungen, die dachziegelartige Kernüberlappung sowie nukleäre Zytoplasmaeinschlüsse. Der epitheliale Tumor mit follikulärer Zelldifferenzierung kann noch in verschiedene Varianten unterteilt werden ((11).

Tabelle 1), die einen direkten Einfluss auf die Prognose aufweisen(9, 10).

Trotz der günstigen Prognose können PTC bereits ab einer Größe von wenige Millimetern lymphogen metastasieren(8). Die Fernmetastasierung tritt in der Regel spät auf und manifestiert sich lediglich in 5% der Fälle(11).

Tabelle 1: Varianten des PTC

Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms	
Papilläres Mikrokarcinom	Tumorgroße ≤ 1 cm, meist inzidentell
Follikuläre Variante	Kleine bis mittelgroße Follikel mit dunklem Kolloid, Unterscheidung von zwei Unterformen - Diffus/ multinodulär - Gekapselt
Großfollikuläre Variante	Überwiegend oder ausschließlich Makrofollikel, meist gekapselte Variante, Follikelauskleidung durch hellere und flache Zellen mit typischen Kernveränderungen (chromatinarme Kerne mit Konturstörung der Membran)
Klarzellige Variante	Helle Tumorzellen und papilläre Strukturen, gelegentlich follikuläre Strukturen
Diffus sklerosierende Variante	Meist ungekapselte, diffus infiltrierende Variante mit kleinen, netzartig verbundenen grauen Läsionen, histologisch erkennt man zahlreiche Psammomkörperchen und Stromafibrose
Kolumnäre Variante	Kolumnäre Tumorzellen mit elongierten Kernen und Pseudostratifizierung
Großzellige („tall cell“) Variante	Große Tumorzellen (dreimal so hoch wie breit), eosinophile Kerneinschlüsse, vermehrte Mitosen, Stromadesmoplasie
Onkozytäre Variante	Onkozytäre Tumorzellen und überwiegend papilläre Strukturen

modifiziert nach Amann et al. (12)

1.3.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind deutlich seltener als die papillären Varianten. Dennoch

weisen sie eine hohe Ähnlichkeit mit diesen auf, da sie ebenfalls ihren Ursprung als epitheliale Tumore mit follikulärer Zelldifferenzierung haben. Eine Abgrenzung erfolgt durch das Fehlen der typischen Zellmorphologie papillärer Tumore(9, 10). Zudem entwickelt sich die follikuläre Variante des Schilddrüsenkarzinoms aus einer Vorläuferläsion (dem Adenom), welches durch Gefäßeinbrüche und/oder Kapselüberschreitung in das follikuläre Schilddrüsenkarzinom übergeht(8).

In Bezug auf das Wachstumsmuster lassen sich verschiedene Ausprägungen unterscheiden, die entweder als follikulär, solide oder trabekulär klassifiziert werden können(10).

Das FTC entwickelt sich aus einer durch Kapseln geschützten Vorläuferläsion, die als follikuläres Adenom bezeichnet wird(8). Eine Differenzierung ist in vielen Fällen erst nach einer eingehenden Untersuchung mehrerer Gewebblöcke möglich, die nach einer Lobektomie/Thyreoidektomie durchgeführt wird.

Des Weiteren werden follikuläre Schilddrüsenkarzinome in eine minimal-invasive (gekapselte) und eine breit-invasive Form differenziert. Die Unterscheidung ist von Relevanz, da sich die beiden Formen signifikant hinsichtlich der Überlebensrate unterscheiden(10).

Die minimal-invasive Form (MIFTC) ist durch den Nachweis weniger Gefäß- oder Kapseldurchbrüche gekennzeichnet, was sie von einem Schilddrüsenadenom unterscheidet. Demgegenüber werden beim breit invasiven FTC (WIFTC) multiple Gefäßeinbrüche und/oder breite Kapseldurchbrüche diagnostiziert(10, 13).

Auch beim follikulären Karzinom können verschiedene Varianten unterschieden werden. Die oxyphile Variante (Synonyme: onkozytär oder Hürthle-Zell-Karzinom) ist prognostisch ungünstiger, da sie eine geringere Iodspeicherung aufweist, was das Ansprechen auf eine Radioiodtherapie entsprechend vermindert(10).

Bei der klarzelligen Variante des FTC muss primär eine Metastase des klarzelligen Nierenzellkarzinoms ausgeschlossen werden. Da die Abgrenzung mikroskopisch mit Schwierigkeiten verbunden sein kann, erfolgt eine Untersuchung mittels immunhistochemischer Verfahren. Im Rahmen dessen erfolgt eine Untersuchung zum Nachweis von Tg oder TTF-1, um den thyreoidalen Ursprung zu bestätigen. Kann der betreffende Marker nicht nachgewiesen werden, muss ein Nierenzellkarzinom diagnostisch ausgeschlossen werden(10).

Im Gegensatz zum PTC metastasieren FTC in der Regel erst ab einer Größe von 1-2cm. Die Voraussetzung hierfür ist die Angioinvasion oder der Kapseldurchbruch(8). Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung eines gekapselten follikuläre Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion liegt hingegen bei nahezu null(11). Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich hämatogen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung beträgt beim MIFTC 15% und beim WIFTC 80%(10). In seltenen Fällen ist eine lymphogene Metastasierung möglich(11).

1.3.3 Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)

Das PDTC nimmt eine intermediäre Stellung zwischen den differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ein und wurde im Jahr 2004 erstmals von der WHO als eigenständige Entität definiert(9, 10).

Im Jahr 2006 wurde ein Algorithmus (Turin-Konsensus-Kriterien) zur Diagnose von gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entwickelt. Dieser Algorithmus soll die Diagnostik vereinheitlichen und umfasst die Merkmale Aggressivität und Wachstumsmuster. Ein erstes Indiz für ein PDTC ist das sogenannte STI-Muster (solides, trabekuläres oder insuläres Wachstumsmuster), das Auftreten von Nekrosen sowie eine erhöhte Mitoserate. Zusätzlich zu diesen Kriterien müssen die typischen Malignitätskriterien wie Gefäßinvasion und/oder

invasives Wachstum berücksichtigt werden. Es sei jedoch angemerkt, dass diese Kriterien nicht zwingend erfüllt sein müssen, da ein PDTC auch ohne Gefäßeinbrüche oder Kapselinvasion auftreten kann. In diesem Fall ist eine Verwechslung mit einem Adenom möglich(9, 10, 14, 15). Histologisch lassen sich neben den bereits genannten morphologischen Charakteristika auch differenzierte Anteile eines Schilddrüsenkarzinoms nachweisen. Ein gering differenzierter Anteil des Tumors von 10 % erwies sich hinsichtlich der Prognose als ebenso ungünstig wie ein Tumor, der zu 100 % aus gering differenzierten Anteilen besteht(9, 10, 14). Dieser Anteil ist bereits ausreichend, um die Prognose genauso ungünstig zu beeinflussen, wie ein gering differenzierter Anteil des Tumors von 100%(14). Hieraus resultiert, dass es keine genauen Angaben über den Mindestanteil der gering differenzierten Komponente gibt, die für die Diagnose eines PDTC notwendig ist(16).

Es wird ersichtlich, dass eine sorgfältige Aufarbeitung der histologischen Schnitte von essenzieller Bedeutung ist, da ein PDTC aus einem PTC oder einem FTC entstehen kann und das Vorliegen gering differenzierter Anteile einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose hat.

Ein gekapseltes PDTC weist eine günstigere Prognose auf, sofern keine bekannte Metastasierung vorliegt. Allerdings kann auch diese Form des Tumors metastasieren(15).

Die Problematik der Therapie besteht in der Regel in der eingeschränkten Iodaufnahme, welche von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Radioiodtherapie ist(17).

Lymphknoten- und Fernmetastasen kommen trotz Therapie im Verlauf häufig vor (ca. 60-70% der Fälle)(11).

1.3.4 Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom (UTC)

Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Entität, die mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert ist als die anderen Schilddrüsentumoren. Das UTC kann aus einem differenzierten, gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom oder auch de novo entstehen.

In der Histologie präsentieren sich die mitosereichen Tumorzellen undifferenziert, spindelig, pleomorph oder großzellig. Eine präzisere Differenzierung kann durch immunhistochemische Untersuchungen erfolgen. Da das UTC eine hohe Tendenz zu invasivem Wachstum und Fernmetastasierung aufweist, ist nach Sicherung der Diagnose eine ausführliche Ausbreitungsdiagnostik zu empfehlen(9, 13).

1.3.5 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ebenfalls eine seltene Krebserkrankung, die ihren Ursprung in den C-Zellen der Schilddrüse hat und sich so von den übrigen Schilddrüsenkarzinomen unterscheidet. Das MTC ist der einzige Schilddrüsentumor, der Kalzitinin produziert. Ein immunhistochemischer Nachweis von Kalzitinin ist beweisend für das Vorliegen des Tumors. In etwa 25 % der Fälle lässt sich eine Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen nachweisen, was mit dem MEN2/3-Syndrom assoziiert ist. In den übrigen 75 % der Fälle tritt das MTC sporadisch auf. Aufgrund der fehlenden Iodmetabolisierung ist eine RIT unwirksam, sodass die operative Therapie die Therapie der ersten Wahl mit möglichst vollständiger Tumorentfernung darstellt. Dies ist dadurch begründet, dass bereits ab einem Durchmesser von wenigen Millimetern ein signifikantes Metastasierungspotenzial besteht(8, 9, 13).

1.3.6 Definition des Radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinom (RAIR)

Als RAIR DTC werden Schilddrüsenkarzinome bezeichnet, die nicht mehr adäquat auf eine Radioiodtherapie ansprechen. Da es bisher keine einheitliche Definition für das RAIR gibt, existiert bislang kein standardisiertes Therapieregime für radioiodrefraktäre Schilddrüsentumoren.

Die Vorhersagekraft verschiedener Kriterien hinsichtlich der Diagnose RAIR DTC ist gegeben, jedoch kann das alleinige Erfüllen eines Kriteriums nicht als Beweis für das Vorhandensein einer RAIR disease gewertet werden (siehe Tabelle 2)(18-20).

Im Falle einer Einstufung eines metastasierten Schilddrüsenkarzinoms als radioiodrefraktär besteht keine Empfehlung für eine weitere Radioiodtherapie, es sei denn, mehrere Läsionen sind noch radioiodavide oder es erfolgt eine erfolgreiche Redifferenzierungstherapie(20).

Tabelle 2: Kriterien zur Identifizierung eines Radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms

Kriterien für das Vorhandensein einer RAIR disease
- Fehlen oder vermehrter Verlust von Radioiodaufnahme in posttherapeutischen Scans
- 6-12 Monate nach Therapie kein therapeutischer Effekt oder Progression der Erkrankung
- Fehlende Radioiodaufnahme eines Rezidivs oder einer Metastasierung
- Mehrere metastatische Läsionen, davon mindestens eine ohne Radioiodaufnahme
- Kumulative Aktivität von >22,2 GBq ohne Anzeichen einer Remission
- Vermehrte F ¹⁸ -FDG Läsionen im PET CT

1.4 Diagnostik

In der deutschen Bevölkerung lassen sich bei etwa 25 % Schilddrüsenknoten im Ultraschall nachweisen, die eine Größe von 0,5 cm überschreiten. Allerdings manifestiert sich bei lediglich 0,2 % dieser Knoten ein malignes Potenzial. Durch die Berücksichtigung spezifischer Risikoindikatoren kann die Diagnose eines malignen Knotens erleichtert werden, wobei eine vollständige Untersuchung aller Knoten nicht erforderlich ist(21).

1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei einer größeren Ausdehnung von Schilddrüsenkarzinomen können sich diese als derbe oder harte Knoten oder tastbare Schwellungen der Schilddrüse manifestieren. Des Weiteren kann sich ein Schilddrüsenkarzinom klinisch primär durch vergrößerte Lymphknoten manifestieren. In vielen Fällen bleibt die Erkrankung jedoch symptomlos(6, 21).

Sekundäre Symptome manifestieren sich insbesondere bei großem Tumorgewebe und lokal fortgeschrittenen Tumoren durch eine lokale Verdrängung oder Infiltration benachbarter Strukturen. Zu den möglichen Begleiterscheinungen zählen beispielsweise ein Stridor,

Heiserkeit (infolge einer Infiltration des N. recurrens), ein Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Atemnot oder in seltenen Fällen eine venöse Einflusstauung(6, 21).

Die Symptomatik metastasierter Schilddrüsenkarzinome ist äußerst variabel und hängt in erster Linie von der Lokalisation der Metastasen ab.

Eine rasche, jedoch nicht akute Schwellung der Schilddrüse sowie eine Exposition gegenüber Strahlung in der Vergangenheit erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Prozess und sollten daher in der Anamnese erfragt werden. Da etwa 10 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome und ein Drittel der medullären Karzinome familiär bedingt sind (21), ist zudem eine Ermittlung einer positiven Familienanamnese erforderlich(21).

Im Rahmen der klinischen Tastuntersuchung der Schilddrüse ist eine detaillierte Betrachtung von Größe, Konsistenz, Lage und Schmerzhaftigkeit erforderlich. Zeigen sich bei der Untersuchung Auffälligkeiten, wird eine sonographische Kontrolle empfohlen(7). Schilddrüsentumore können aber in der Regel erst ab einer Größe von 1,5-2,0 cm getastet werden(21). Äußerliche Merkmale, die für ein Schilddrüsenkarzinom sprechen, können eine Rötung oder Spannung der Haut sein, meist bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom(21).

1.4.2 Sonographie

Die Sonographie stellt das Mittel der ersten Wahl zur diagnostischen Kontrolle von potenziellen Veränderungen der Schilddrüse dar. Als nicht invasives Verfahren überzeugt sie durch eine einfache Handhabung sowie eine schnelle Verfügbarkeit. Die Beurteilung von Raumforderungen hinsichtlich ihrer dreidimensionalen Lage, Größe und Ausdehnung ist mit einer hochauflösenden Schallsonde (7-15 MHz) möglich. Des Weiteren erlaubt die Darstellung in Kombination mit der Echogenität eine erste Einschätzung der Dignität der Raumforderung(21-23). Eine sichere Differenzierung ist jedoch nicht möglich. Maligne Schilddrüsenknoten sind häufig solide, stark echoarm, höher als breit, irregulär begrenzt und/oder weisen Mikrokalzifikationen auf(7, 10). Des Weiteren ist eine Untersuchung der Vaskularisation des Knotens mittels Dopplersonographie indiziert. Eine vor allem zentral verstärkte Vaskularisation kann bei Korrelation mit einem hypofunktionellen Knoten in der Schilddrüsenzintigraphie ebenfalls für ein Schilddrüsenkarzinom sprechen(21, 22).

Zur optimierten Evaluierung der Resultate wurde ein Kriterienkatalog, der sogenannte EU-TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), definiert (s. Tabelle 3). Dies erlaubt eine optimierte Kommunikation der Resultate sowie eine erleichterte Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren Vorgehens unter Zuhilfenahme festgelegter Algorithmen, beispielsweise die Durchführung einer Feinnadelpunktion(23). Ein weiteres Scoring-System, welches Empfehlungen bzgl. der Durchführung von Feinnadelpunktionen nach sonographischer Auswertung gibt, ist das ACR-TIRADS des „American College of Radiology“ (24). In der ATA-Leitlinie findet sich ebenfalls eine Einteilung, die als Entscheidungshilfe zur Feinnadelpunktion dient und sonomorphologische Kriterien aufführt und dabei direkt das Malignitätsrisiko mit beurteilt (24).

Zusätzlich bietet die sonographische Kontrolle die Möglichkeit, das angrenzende Gebiet der Schilddrüse zu untersuchen. Im Rahmen dessen erfolgt eine detaillierte Betrachtung auffälliger regionaler Lymphknoten, bei denen ein Verdacht auf Metastasen besteht (cN1). Insbesondere bei papillären Schilddrüsenkarzinomen findet sich in etwa 15 % der Fälle eine lymphogene Metastasierung. In der initialen Diagnostik ist neben der Sonographie auch die weiterführende Diagnostik in der Nachsorge von entscheidender Bedeutung(6). Lymphknoten, bei denen der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase besteht, weisen in der Regel eine unregelmäßige Form sowie Mikrokalzifikationen (echogene Punkte, < 1mm, mit/ohne Schallschatten) auf(25-27). Weitere Kriterien, die für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase sprechen können,

sind eine Vergrößerung des Lymphknotens, eine rundliche Form, zystische Strukturen, fehlender Fetthilus, Hypoechogenität und periphere bzw. abnorme Vaskularisation (s. auch Tabelle 4)(26, 28). Dies kann bereits eine klinische Relevanz für eine folgende Operation mit gegebenenfalls erforderlicher Lymphknotenexstirpation haben(9, 22).

Tabelle 3: EU-TIRADS Kriterien

Kategorie	Eigenschaften	Risiko der Malignität (in %)	FNA
EU-TIRADS 1: normal	Keine Knoten	Kein Risiko	Keine
EU-TIRADS 2: benigne	Reine Zyste Vollständig spongiform	$\cong 0$	Keine, außer Knoten ist komprimierbar
EU-TIRADS 3: low risk	Eiförmig, glatt isoechogen/echoreich Keine hochverdächtigen Merkmale	2-4	Wenn Knoten >20 mm
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Eiförmig, glatt leicht echoarm Keine hochverdächtigen Merkmale	6-17	Wenn Knoten >15mm
EU-TIRADS 5: high risk	Mindestens eins der folgenden hochverdächtigen Merkmale: - unregelmäßige Form - unregelmäßige Ränder - Mikroverkalkungen - ausgeprägt echoarm (und solide)	26-87	Wenn Knoten >10mm

modifiziert nach Russ et al. (23)

Tabelle 4: Sonomorphologische Kriterien für Lymphknotenmetastasen

Sonomorphologische Kriterien (Lymphknotenmetastasen)
Abrundung (Länge/Breite < 2)
Echoarm
Inhomogene Binnenechos (Mikrokalk, zystische Areale)
Größe (> 4mm)
Fehlender echoreicher Hilus
Hypervaskularisierung
Zystische Veränderung

modifiziert nach Zechmann et al. (6)

1.4.3 Feinnadelpunktion (FNP)

Die Feinnadelpunktion stellt eine ergänzende Methode zur Abklärung von Knoten dar, die (in der Sonographie und in der Szintigraphie auffällig erscheinen)(10).

Des Weiteren ist eine zytomorphologische Abklärung von schnell wachsenden Knoten oder Knoten bei Kindern und Jugendlichen (unter 20 Jahren) indiziert. Der Nachweis oder Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinoms durch die Feinnadelpunktion ist maßgeblich von der Qualität der Punktionstechnik sowie der Expertise des Zytologen abhängig. Die Prävalenz negativer Ergebnisse liegt bei 72 %, während die Prävalenz positiver Ergebnisse 86 % beträgt(7).

Die Untersuchung erfüllt somit nicht nur Screening-Zwecke, sondern stellt auch einen diagnostischen Test mit Einfluss auf die folgende Operationsstrategie dar(7, 29).

In Anlehnung an den EU-TIRADS-Algorithmus erfolgt eine Risikostratifizierung, welche als Entscheidungshilfe für die Durchführung einer Feinnadelpunktion dient (s. Tabelle 3)(23).

Durch Aspiration mit einer entsprechenden Kanüle (idealerweise 25G oder 27G) wird durch Unterdruck mit Hilfe einer Einmalspritze (20 ml) ausreichend Material gewonnen(10, 21, 30).

Feinnadelpunktionen können ambulant durchgeführt werden und sind mit geringen Risiken assoziiert. Postinterventionell kann es zu Schmerzen im Bereich der Punktion kommen, zudem sind in seltenen Fällen Einblutungen möglich. Die einzige Kontraindikation stellt eine hämorrhagische Diathese dar(21).

Zur anschließenden zytopathologischen Befundung und Einschätzung des Materials wurde das Bethesda-System etabliert, welches sechs Kategorien unterscheidet, die Tabelle 5 zu entnehmen sind(31).

Tabelle 5: Bethesda Klassifikation (2017)

Kategorie	Eigenschaften	Wahrscheinlichkeit Malignität
I	Nicht diagnostisch	5-10%
II	Benigne	0-3%
III	Atypie unbekannter Bedeutung (AUS) Follikuläre Läsion unklarer Bedeutung (FLUS)	10-30%
IV	Follikuläre Neoplasie/ V.a. follikuläre Neoplasie	25-40%
V	Verdacht auf Malignität	50-75%
VI	Maligne	97-99%

modifiziert nach Cibas et. al (31)

1.4.4 Diagnostische Schilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc- Pertechnat

Die Schilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Pertechnat stellt eine Routinediagnostik zur Beurteilung von sonographisch auffälligen Knoten dar, wobei eine Mindestgröße von 10 mm zu berücksichtigen ist. Eine maligne Einstufung erfolgt bei hypofunktionellen Arealen, d. h. einer verminderten Nuklidaufnahme, mit einem Risiko von 3 - 10 %. Eine generelle Indikation für einen operativen Eingriff besteht jedoch noch nicht. Eine weiterführende Diagnostik kann in Form einer Feinnadelpunktion erfolgen, wie sie oben beschrieben wurde(21).

Mehrspeichernde Areale, so genannte „heiße Knoten“, sind in der Regel nicht malignitätsverdächtig(7). Eine detailliertere Erläuterung der Szintigraphie mit ¹³¹I erfolgt im Abschnitt Nachsorge.

1.5 TNM-Klassifikation, Risikostratifizierung und UICC-Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation wurde zwischen 1943 und 1952 entwickelt und stellt bis heute die weltweit am häufigsten verwendete Klassifikation zur Einteilung von Tumoren dar(32, 33). Die postoperative Beurteilung erlaubt die histopathologische Charakterisierung der Tumoreinheit, die Einschätzung der Ausdehnung des Primärtumors (T), des regionären Lymphknotenbefalls (N) sowie des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M). Zudem kann eine Beschreibung der Ausbreitung in die Lymphbahnen, die Blutgefäße oder das perineurale Gewebe erfolgen (siehe Tabelle 6)(33).

Tabelle 6: TNM-Klassifikation (8. Version, 2017)

TNM-Klassifikation		
T	<i>X</i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	<i>0</i>	Kein Nachweis eines Primärtumors
	<i>Tis</i>	Carcinoma in situ
	<i>1-4</i>	Lokale Ausdehnung oder/und zunehmende Größe des Primarius
N	<i>X</i>	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
	<i>0</i>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	<i>1-3</i>	Befall regionaler Lymphknoten
M	<i>0</i>	Keine Fernmetastasen
	<i>1</i>	Fernmetastasen
L	<i>X</i>	Invasion in die Lymphbahn nicht beurteilbar
	<i>0</i>	Keine Invasion in die Lymphbahnen
	<i>1</i>	Invasion in die Lymphbahn
V	<i>X</i>	Invasion in die Gefäße nicht beurteilbar
	<i>0</i>	Keine Invasion der Gefäße
	<i>1</i>	Mikroskopische Invasion der Gefäße
	<i>2</i>	Makroskopische Invasion der Gefäße
Pn	<i>X</i>	Invasion in das perineurale Gewebe nicht beurteilbar
	<i>0</i>	Keine Invasion ins perineurale Gewebe
	<i>1</i>	Invasion ins perineurale Gewebe

modifiziert nach Brierley et al. (33)

Ein zusätzliches Klassifikationskriterium ist das „R-Stadium“ (s. Tabelle 7). Hierbei wird das Vorhandensein von Tumorrestgewebe nach einer Therapie beschrieben.

Tabelle 7: R-Klassifikation

R-Klassifikation		
R	X	Tumorrestgewebe kann nicht beurteilt werden
	0	Kein Restgewebe
	1	Mikroskopische Restgewebe
	2	Makroskopisches Restgewebe

modifiziert nach Brierley et al. (33)

Infolge der in den vergangenen Jahren zu verzeichnenden Zunahme der Inzidenzraten von Schilddrüsenmalignomen wurde auch das TNM-Klassifikationssystem einer regelmäßigen Revision unterzogen. Die derzeitige, seit dem 01.01.2018 gültige Version ist die 8. Auflage der TNM-Klassifikation. Die Modifikation von der siebten zur achten Auflage zielte auf eine Downstaging der Patienten in ein niedrigeres Stadium ab, um eine Übertherapie der zunehmend auftretenden, prognostisch günstigen differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu vermeiden(34-36).

Die TNM-Klassifikation erweist sich als unzureichend, um das Auftreten eines Rezidivs adäquat vorherzusagen. Daher wurden Risikostratifizierungssysteme etabliert. Die primäre Risikostratifizierung nach Zechmann et al. erfolgt durch eine vereinfachte Einteilung in „Low-Risk“- und „High-Risk“-Patienten. Die folgende Tabelle 8 veranschaulicht die maßgeblichen prognostischen Faktoren. Aus den „ATA Guidelines“ lässt sich eine dreistufige Empfehlung ableiten (s. Tabelle 9). Zusätzlich wird dort die Kategorie „Intermediate Risk“ aufgeführt. Letztere ist durch verschiedene Studien in verschiedenen Kontinenten validiert worden(20).

Tabelle 8: Risikostratifizierung

	Low risk	High risk
Alter	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre
Histologie	Papillär, Lindsay	Follikulär, onkozytär
T-Status	< T3	≥ T3
LK-Status	Negativ	Positiv
Resektionsrand	R0	R1/2
Fernmetastasen	M0	M1

modifiziert nach Zechmann et al. (6)

Tabelle 9: Risikostratifizierung nach den „ATA Guidelines“

Low risk	Intermediate risk	High risk
- Intrathyreoidal - ≤ 5 Lymphknoten-Mikrometastasen (< 0,2cm)	- Aggressive Histologie - Geringe extrathyreoidale Ausbreitung - Gefäßeinbrüche - > 5 Lymphknotenmetastasen (0,2-3cm)	- Weite extrathyreoidale Ausbreitung - Inkomplette Tumorsektion - Fernmetastasen - Lymphknoten < 3m

modifiziert nach Haugen et al. (20)

Die Klassifikationssysteme zielen auf eine Vereinfachung, Verbesserung und Vereinheitlichung von Therapieentscheidungen und Nachsorgekonzepten ab (33).

1.6 Therapie

Die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms orientiert sich in erster Linie an der histologischen Klassifikation sowie der Einteilung des Schweregrads. Die gängigen Therapieprotokolle der DTC umfassen die Thyreoidektomie, die postoperative Radioiodtherapie und die Einstellung mit Schilddrüsenhormonen. In der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms hat sich gezeigt, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem multimodalen Therapiekonzept zu vielversprechenden Resultaten führt und als wegweisendes Beispiel hierfür betrachtet wird(37).

1.6.1 Thyreoidektomie

Die Thyreoidektomie bezeichnet die chirurgische Entfernung der Schilddrüse, welche durch einen erfahrenen endokrinen Chirurgen durchgeführt wird. Die Indikation wird in der Regel auf Basis von auffälligen Befunden in der Sonographie oder der FNP gestellt. In Übereinstimmung mit den Leitlinien erfolgt die Entscheidung über das Ausmaß der Resektion auf der Grundlage der zytologischen Ergebnisse der FNP(38) und/ oder des Schnellschnitt-Verfahrens perioperativ(39).

Bei Befall der Schilddrüse mit einem solitären Knoten und Nachweis einer Bethesda-III-Kategorie (s. Tabelle 5) in der Feinnadelpunktion wird eine Lobektomie empfohlen(31). Sofern im Verlauf der Diagnostik ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen wird, kann die Operation in den darauffolgenden Tagen zur totalen Thyreoidektomie ausgeweitet werden(38). Eine Alternative hierzu ist, dass bereits perioperativ ein Schnellschnitt erfolgt und somit eine einzeitige Thyreoidektomie durchgeführt werden kann (39).

Für das PTC gilt, dass die Prognose bei einem Tumordurchmesser > 1cm die Überlebenszeit durch eine totale Thyreoidektomie verbessert wird. Dies impliziert, dass bei allen PTC mit einem Durchmesser > 1 cm grundsätzlich eine totale Thyreoidektomie empfohlen wird. Sofern dies im ersten Schritt nicht erfolgt ist, ist eine Restthyreoidektomie indiziert. Eine Ausnahme bildet das papilläre Mikrokarzinom (Tumordurchmesser < 1 cm), welches bei Organbegrenzung (intrathyreoidale Lage) und Fehlen von Metastasen keine weitere Komplettierungsoperation erfordert(9, 38, 40). Bei einem PTC mit einem Durchmesser von über einem Zentimeter gilt die Empfehlung, eine prophylaktische zentrale Lymphknotendisektion vorzunehmen(41-43). Sind

über fünf Lymphknoten im zentralen Bereich befallen, wird darüber hinaus die Durchführung einer lateralen Lymphknotendisektion angeraten(40).

Die Radikalität des operativen Vorgehens bei einem minimal-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) ist von der Ausdehnung der Angioinvasion abhängig. Sofern eine solche vorhanden ist, wird eine totale Thyreoidektomie empfohlen. Kann histopathologisch keine Angioinvasionen nachgewiesen werden, ist unabhängig von der Tumorgroße keine totale Thyreoidektomie erforderlich. Im Falle des breit-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinoms (WIFTC) wird aufgrund des signifikanten Risikos einer Fernmetastasierung eine direkte totale Thyreoidektomie empfohlen(9, 40).

Im Falle eines MIFTC kann auf die prophylaktische Lymphknotendisektion verzichtet werden, da kein Risiko für eine lymphogene Metastasierung besteht. Demgegenüber nimmt die Lymphknotendisektion beim WIFTC eine entscheidende Rolle ein, da bei nachgewiesenen Fernmetastasen mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % auch Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind(9, 40).

Der Nachweis pathologischer Halslymphknoten erfordert eine therapeutische Lymphknotendisektion, da die postoperative Radioiodtherapie kein Ersatz für die chirurgische Intervention ist(38).

Bei der seltenen Gruppe der onkozytären Tumorvarianten des papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion (bei prä- oder intraoperativer Diagnose) aufgrund der ungünstigen Tumorbilologie klar empfohlen(9).

Auch bei den gering differenzierten Tumorvarianten soll (auch bei M1-Status oder organüberschreitendem Wachstum) eine radikale Tumorentfernung angestrebt werden, dies beinhaltet die totale Thyreoidektomie und mindestens die zentrale Lymphknotendisektion(9, 40).

1.6.2 Postoperative Substitutionstherapie

Im Anschluss an die Thyreoidektomie ist eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen abhängig vom weiteren Prozedere erforderlich. Eine Ausnahme stellt beispielsweise eine anschließende Radiojodtherapie unter endogener Stimulation dar(17).

Die Initialaktivität entspricht in etwa 1,5-2,0 µg Levothyroxinnatrium pro Kilogramm Körpergewicht. Eine erneute Kontrolle der Einstellung sollte nach einem Zeitraum von ca. 4-6 Wochen erfolgen, um eine etwaige Anpassung zu ermöglichen(17). Das Ziel der postoperativen Substitution ist nicht nur die Wiederherstellung eines regelhaften Hormonspiegels, sondern auch ein therapeutischer Nutzen. Die Einstellung des TSH-Spiegels erfolgt risikoadaptiert und somit auf den Patienten angepasst.

Das von der Schilddrüse produzierte TSH ist ein entscheidender Wachstumsstimulator. Eine adäquate Hormonsubstitution unterdrückt die Ausschüttung von TSH, wodurch kein Wachstumsreiz initiiert wird. Dies hat positive Auswirkungen auf das progressionsfreie Überleben. Die Levothyroxindosis sollte in der Regel so eingestellt werden, dass das TSH vollständig supprimiert ist (entspricht einem Wert von < 0,1 mU/L). Bei geringem Risikoprofil ist eine Einstellung des TSH im niedrigen Normalbereich möglich. Supprimiertes TSH können jedoch mit bekannten Nebenwirkungen einhergehen, darunter Herzrhythmusstörungen und ein Verlust der Knochendichte(18, 20).

1.6.3 Radioiodtherapie

Die erste Radioiodtherapie eines metastasierten Schilddrüsenkarzinoms wurde im Jahre 1946 durchgeführt. Sie stellt einen der wichtigsten Bestandteile der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms dar und ist bis heute ohne nennenswerte Alternative(44, 45).

Die Radioiodtherapie erfolgt in einem Zeitraum von etwa vier bis zwölf Wochen nach der Operation, kann aber unter exogener Stimulation mit rhTSH bereits nach 10 Tagen durchgeführt werden. Das Ziel der Therapie besteht in der selektiven Bestrahlung von möglicherweise zurückgebliebenem Schilddrüsengewebe oder Mikrometastasen. Zu diesem Zweck wird I^{131} -Natriumiodid, ein Beta- und Gammastrahler, oral verabreicht. Die Aufnahme des Radioiods erfolgt über den Natrium-Iodid-Symporter (hNIS). In der Folge gelangt das Iodid in die Thyreozyten, wo es durch die Thyreoperoxidase in Tyrosinreste eingebaut und somit in einem potenziellen Schilddrüsengeweberest fixiert wird(45-48). Ebenso wird der hNIS von differenzierten Karzinomzellen des Schilddrüsenkarzinoms exprimiert, wenn auch in geringerer Dichte als bei normalem Schilddrüsengewebe(44, 48).

Die therapeutische Wirkung basiert auf der emittierten Betastrahlung mit einer mittleren Reichweite von 0,5 mm, welche durch Induktion von Doppelstrangbrüchen in der Zell-DNA zum Zelltod führt. Die geringe Reichweite der emittierten Betastrahlung hat zudem den Vorteil, dass das umliegende gesunde Gewebe geschont wird(19, 48). Das Ziel der Behandlung ist die vollständige Elimination von Schilddrüsenzellen. Auch Lokalrezidive, Fernmetastasen oder inoperable Tumore können mit der RIT behandelt werden, wobei unterschiedliche medizinische Ansätze zum Tragen kommen können, sei es kurativ oder palliativ(49).

Die Verabreichung von Radioiod ermöglicht zudem die Durchführung einer posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie, da das Präparat ebenfalls Gammastrahlung emittiert(6, 48, 49).

Eine hinreichende Aufnahme des radioaktiven Iodids setzt eine optimale Stimulation des hNIS voraus. Dies bedingt einen stimulierten TSH-Spiegel von >30 U/l. Die Stimulation kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erreicht werden.

Die endogene TSH-Stimulation stellt eine Methode dar, bei der die Einnahme der Schilddrüsenhormonmedikation durch den Patienten vor der Therapie pausiert wird, um eine manifeste Hypothyreose mit entsprechendem TSH-Anstieg zu induzieren. Eine mindestens vier- bis fünfwöchige Medikamentenpause ist hierfür erforderlich. Als Alternative besteht die Möglichkeit, postoperativ auf die Substitutionstherapie zu verzichten. In der Regel wird zwei bis drei Wochen nach einer Thyreoidektomie ein entsprechender TSH-Wert erreicht(17, 44, 49-51).

Als zweite Möglichkeit kann die exogene TSH-Stimulation mittels rhTSH in Erwägung gezogen werden. Dabei kann die vorherige Gabe der gewohnten Schilddrüsenhormonsubstitution beibehalten werden. Infolgedessen befindet sich der Patient bis zur Verabreichung von rhTSH in einem euthyreoten Stoffwechselbereich. Dies resultiert in einer höheren Lebensqualität vor der RIT. Im Rahmen der Behandlung erfolgt die Injektion von zwei Dosen des rhTSH (0,9 mg) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, wobei ein Abstand von 24 Stunden zwischen den Injektionen einzuhalten ist. Die Radioiodtherapie erfolgt 24 Stunden nach der letzten Injektion(17, 43, 44, 49, 52-54). In Bezug auf den Erfolg beider TSH-Stimulationsvarianten konnte kein Unterschied festgestellt werden, weshalb rhTSH zur Ablation mit I^{131} bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium T1-4, N0-1, M0 zugelassen ist.

Der Vorteil der Therapie mit rTSH besteht jedoch nicht nur in der besseren Lebensqualität, sondern auch in der geringeren Strahlenexposition des restlichen Körpers aufgrund einer normalen Nierenfunktion. Bei einer Hypothyreose besteht die Möglichkeit einer Einschränkung der Nierenclearance, was zu einer erhöhten Blutaktivität führen kann(17, 49). Zudem kann eine

Hypothyreose andere Komorbiditäten beeinflussen, weshalb diese gegebenenfalls vermieden werden muss und auf eine exogene TSH-Stimulation zurückgegriffen werden sollte(49).

Es ist von essenzieller Bedeutung, eine hohe Jod-Zufuhr über einen Zeitraum von etwa acht bis zwölf Wochen vor der ablativen RIT zu vermeiden. Dies umfasst jodhaltige Kontrastmittel, Nahrungsergänzungsmittel, jodhaltige Medikamente sowie jodreiche Nahrungsmittel, wie beispielsweise Seefisch. Eine diätetische Restriktion der Iodaufnahme wird für einen Zeitraum von ca. zwei Wochen vor der RIT empfohlen, auch wenn bislang kein Nachweis einer verbesserten Erfolgsrate erbracht werden konnte. Des Weiteren wird empfohlen, die Levothyroxin-Einnahme bestenfalls zwei Tage vor der rhTSH-Injektion zu pausieren(49, 50).

Vor Therapiebeginn ist bei weiblichen Patienten sicherzustellen, dass eine Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen werden kann, da dies eine absolute Kontraindikation darstellt. Zudem ist es erforderlich, alle Patienten mit Kinderwunsch darüber zu informieren, dass eine konsequente Kontrazeption einzuhalten ist. Bei Frauen beträgt die empfohlene Zeitspanne hierfür sechs bis zwölf Monate, bei Männern vier Monate. Des Weiteren wird empfohlen, dass Frauen acht Wochen vor Beginn der Therapie abstillen sollten, um eine erhöhte Strahlenexposition der Mammæ zu vermeiden(2, 48-50).

Bei Patienten, bei denen zerebrale Metastasen bekannt sind, sollte eine Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet werden, um eine mögliche Kompression zu vermeiden(49, 50).

Vor Beginn der Therapie wird bei den Patientinnen und Patienten ein Radioiodtest mit I^{131} in niedriger Testaktivität (0,4-4,0 MBq) durchgeführt. Die nachfolgende Uptake-Messung findet Berücksichtigung bei der Entscheidung über die Therapieaktivität. Bei einem Uptake von $\geq 5\%$ sollte die geplante Aktivität vermindert werden. Ab einem Uptake von $\geq 20\%$ ist gegebenenfalls eine Reoperation indiziert(17, 44, 49).

Die Radioiodtherapie muss in Deutschland stationär durchgeführt werden. Gemäß den Richtlinien des Strahlenschutzes darf diese zudem nur in spezialisierten Zentren erfolgen(2, 48-50). Gefordert wird außerdem eine Mindestaufenthaltsdauer auf der Therapiestation von 48 Stunden.

Das Ziel der Radioiodtherapie besteht in der vollständigen Elimination von Restgewebe der Schilddrüse. Die Therapieaktivität ist daher so zu wählen, dass der vollständige Ablationserfolg gewährleistet ist. Die Höhe der Aktivität ist Gegenstand kontroverser Diskussionen und orientiert sich am Ausmaß der Erkrankung, wobei insbesondere das Tumorstadium, die Histologie sowie das Schilddrüsenrestgewebe zu berücksichtigen sind. Die Standardaktivität liegt in der Regel zwischen 1,1 und 3,7 GBq, wobei im Falle einer ungünstigen Risikokonstellation eine Erhöhung auf 7,4 GBq möglich ist. Die Aktivität wird oral verabreicht, wobei eine Nahrungskarenz von mindestens vier Stunden vor und einer Stunde nach der Applikation einzuhalten ist(2, 17, 18, 48-50).

In der Literatur findet sich eine Spannbreite der empfohlenen Standardaktivität bei Nachweis von Fernmetastasen vor Therapiebeginn zwischen 4 und 11 GBq(17, 50).

In der Regel erfolgt die Entlassung der Patientinnen und Patienten nach zwei bis vier Tagen. Im Anschluss an die Therapie erfolgt eine I^{131} -Ganzkörperszintigraphie mit SPECT/CT (nicht früher als 72 Stunden nach Applikation). Diese Untersuchung dient als definitives Staging für die Erfolgskontrolle und stellt eine äußerst sensitive Methode der Diagnostik dar, da sie eine hohe Therapieaktivität aufweist, die deutlich höher ist als bei diagnostischen Aktivitäten(17, 48-50). Zusätzlich wird eine Kontrolle des Tumormarkers Thyreoglobulin im Verlauf empfohlen(49).

Es wird empfohlen, eine hohe Flüssigkeitszufuhr zu gewährleisten, da das Radioiod über den Urin ausgeschieden wird. Des Weiteren kann die Gabe von Laxantien eine verbesserte Ausscheidung über den Stuhlgang zur Folge haben. Um Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, vor der Therapie einen Magenschutz (beispielsweise Protonenpumpeninhibitoren) einzunehmen und nach der Therapie den Speichelfluss zu stimulieren (beispielsweise durch

saure Drops)(44, 49).

Zu den nennenswerten frühen Nebenwirkungen zählen lokale Schwellungen/Schmerzen, kurzzeitige Gastritis mit Übelkeit, Knochenmarksveränderungen, Entzündung der Speicheldrüsen sowie neurologische Symptome bei zerebralen Metastasen. Erst ab einer höheren kumulierten Gesamttaktivität sind Spätfolgen und Langzeitnebenwirkungen zu erwarten. Dazu zählen Xerostomie, Knochenmarksdepression, Leukämie, Zweitmalignome (Latenz >5 Jahre), Lungenfibrose (nach Lungenmetastasen), Azoospermie und ein früher einsetzendes Menopause-ähnliches Syndrom(44, 49).

1.6.4 Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI)

Sorafenib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, dessen Zulassung zur Therapie eines metastasierten und progressiven RAIR DTC durch die FDA im Oktober 2013 erteilt wurde. Lenvatinib wurde zum gleichen Zweck im Februar 2015 in den USA zugelassen(18).

Die Therapie mit TKI führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Gesamtüberlebens, auch bei palliativer Intention der Therapie.

Eine Behandlung mit TKI ist nur indiziert, wenn der Patient von einer systemischen Therapie profitiert. In allen übrigen Fällen sind lokale Verfahren, wie beispielsweise eine Bestrahlung oder eine Operation, zu präferieren(18).

Im Falle einer Therapie mit TKI ist eine kontinuierliche Einnahme des Präparats erforderlich, weshalb regelmäßige Kontrollen unerlässlich sind, um gegebenenfalls Dosisanpassungen bei schwerwiegenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen vorzunehmen. Zu den häufig beobachteten Nebenwirkungen zählen Durchfall, Müdigkeit, Bluthochdruck, Gewichtsverlust sowie die Hand-Fuß-Syndrom. Zudem ist eine Kontrolle des TSH in vierwöchigen Abständen erforderlich, da eine Therapie mit TKIs zu einem Anstieg des TSH-Spiegels führen kann. Des Weiteren ist eine Kontrolle der Thyreoglobulin-Spiegel alle drei bis sechs Monate sowie eine Korrelation mit der Bildgebung erforderlich, da die Thyreoglobulin-Spiegel bei RAIR-DTC nicht immer aussagekräftig sind(18, 19).

Gemäß der aktuellen Leitlinien wird bei progressiven, metastasierten Schilddrüsenkarzinomen, die radioiodrefraktär sind und auf eine konventionelle Therapie nicht mehr adäquat ansprechen, eine Therapie mit den aktuell zugelassenen TKIs (Sorafenib oder Lenvatinib) empfohlen(19, 20).

In einer weiteren Studie wurde der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Dabrafenib (BRAF-Inhibitor) untersucht, der zur Redifferenzierung bei BRAF-V600E-positiven, radioiodrefraktären, metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt wurde. Im Rahmen der Behandlung konnten positive Ergebnisse erzielt werden. In der vorliegenden Untersuchung konnte bei sechs von zehn Patienten ein erneuter Radioiod-Uptake nachgewiesen werden, wobei zuvor negative Scans vorlagen(55). Die Erfolge dieser Therapien verdeutlichen die Relevanz eines tiefgreifenden Verständnisses der Funktionsweise der TKI-Therapie. Der Funktionsgewinn des MAP-Kinasesignalwegs und die daraus resultierende BRAF-Mutation demonstrieren den Einfluss auf den NIS, der die Iodaufnahme in der Schilddrüsenzelle reguliert. Die Mutation führt zu einer verminderten Expression des NIS, was eine unzureichende Iodaufnahme und folglich eine insuffiziente RIT zur Folge hat. Die Wiederherstellung der Expression des NIS stellt das Ziel einer Redifferenzierungstherapie bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom ohne adäquates Ansprechen auf eine RIT dar(56). Im Rahmen der Studie

bei fortgeschrittenem, therapieresistentem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom können molekulare Untersuchungen wegweisend für die weitere Therapie sein(57). Die Studien von Chakravarty et al. belegen in diversen Experimenten, dass die Aktivierung der BRAF-V600E-Mutation eine Reduktion der Radioiodaufnahme zur Folge hat. Demgegenüber führt die Inaktivierung, beispielsweise mittels eines MEK- oder BRAF-Inhibitors oder einer Kombination aus beiden, zu einer Wiederherstellung der Radioiodsensitivität. Diese Erkenntnisse bildeten die Grundlage für die Durchführung weiterführender Studien, wie die oben genannte(55, 57, 58).

Die Redifferenzierung radioiodrefraktärer metastasierter DTC stellt weiterhin einen wichtigen Therapieversuch dar, um erneut eine Radioiodtherapie durchzuführen. Hierbei handelt es sich um die einzige bekannte Therapie, die zu einer vollständigen Genesung eines fernmetastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (distant metastatic differentiated thyroid cancer; DMDTC) führt(57).

1.6.5 Redifferenzierungstherapie mit Rosiglitazon

Rosiglitazon gehört zur Klasse der Glitazone, die als Antidiabetikum beim Typ-2-Diabetes zum Einsatz kommen. Im Gegensatz zu anderen Antidiabetika bewirkt Rosiglitazon keine Erhöhung des Insulinspiegels, sondern eine Verbesserung der Insulinsensitivität. In der Konsequenz kann die physiologische Insulinwirkung wiederhergestellt werden. Die Wirkung wird über einen nukleären Hormonrezeptor (PPAR- γ) vermittelt, welcher die Signalblockade des Insulinrezeptors teilweise wieder aufheben kann(59). Zudem spielt dieser Rezeptor eine wesentliche Rolle bei der Tumorentstehung. Die Aktivierung des PPAR- γ -Rezeptors kann antiproliferative Effekte oder den Zelltod induzieren, wodurch ein Schutz vor der Entstehung von Tumoren gewährleistet wird.

Eine veränderte Expression von PPAR- γ konnte in einigen Tumorentitäten nachgewiesen werden, darunter differenzierte Schilddrüsenkarzinome. In Studien konnte ein positiver Effekt von Glitazonen als Agonisten des Rezeptors auf die Tumorzellen des Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen werden, sofern ein entsprechender Effekt vorhanden war. Die Substanzen zeigten eine antineoplastische, antiproliferative Wirkung sowie eine redifferenzierende Wirkung mit entsprechender Verbesserung des Radioiod-Uptakes(60-62). Allerdings konnte bislang kein Nachweis erbracht werden, dass sich eine Behandlung mit Glitazonen auch prognostisch günstig auswirkt(62).

Aufgrund der Vermutung, dass unter Rosiglitazon kardiale Ereignisse zunehmen, wurde es 2010 vom deutschen Markt genommen(63).

1.7 Prognose

Die Prognose ist in erster Linie von der Risikostratifizierung der Patienten abhängig, wobei diese in die Kategorien „Low-Risk“, „Intermediate-Risk“ und „High-Risk“ eingeteilt werden (s. Tabelle 9)(64). Die Prognose von Schilddrüsenkarzinomen mit guter Differenzierung ist in der Regel sehr gut(64). Das papilläre Karzinom zeichnet sich durch ein langsames Wachstum aus, was zu einer exzellenten Prognose führt. So liegt die Zehnjahresüberlebensrate bei 85-90 %. Das follikuläre Karzinom weist ein Zehnjahresüberleben von 75-80 % auf, wobei die Patienten ein deutlich höheres Erkrankungsalter aufweisen. Die Bildung von Fernmetastasen führt zu einer Reduktion des Zehnjahresüberlebens auf unter 50 %. Dieser Zusammenhang ist für alle differenzierten Schilddrüsenkarzinome belegt(6, 20, 56, 65). Insbesondere radioiodrefraktäre

Metastasen führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose (10-Jahresüberleben von lediglich 10 %)(66).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom weist eine Zehnjahresüberlebensrate von 50 % auf. Die niedrigste mittlere Überlebensrate ist beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom zu verzeichnen, welches eine Spanne von 3 bis 6 Monaten aufweist. Dies ist auf die hohe Aggressivität mit schnellem Wachstum und der entsprechenden schlechten Therapierbarkeit zurückzuführen(6).

Im Rahmen der sekundären Risikostratifizierung findet eine Betrachtung des Tumormarkers Thyreoglobulin statt. Sofern dieser über einen Zeitraum von 12 Monaten unter stimulierten Bedingungen mittels rekombinantem TSH (rTSH) bzw. einem endogenem TSH >30 mU/l nicht nachweisbar ist, kann von einem niedrigen Risiko für ein Tumorrezidiv ausgegangen werden(6).

1.8 Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge erfolgt eine Kontrolle des Therapieerfolgs. Von entscheidender Bedeutung ist zudem, dass in den ersten fünf Jahren alle sechs Monate eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wird, um eine Fernmetastasierung oder ein Rezidiv frühzeitig zu detektieren. Bei anhaltender Remission folgt die Nachsorge im jährlichen Intervall lebenslang(2, 67).

1.8.1 Thyreoglobulin

Thyreoglobulin ist ein von der Schilddrüse gebildetes Protein, welches die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen ermöglicht, sofern dies erforderlich ist. Die Relevanz von Tg als Tumormarker ist nach erfolgter Thyreoidektomie sowie ablativer Radioiodtherapie gegeben, da es auch in gesundem Schilddrüsengewebe gebildet wird. Ein Anstieg des Tg-Spiegels nach durchgeführter Therapie kann auf das Vorliegen einer Metastase oder eines Rezidivs eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms hindeuten(6). Die Freisetzung des Tg erfolgt unter der Stimulation durch TSH. Die durch die Hormonsubstitution bedingte, häufige posttherapeutische TSH-Suppression von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom kann entsprechend zu einer Maskierung eines Rezidivs führen. In unklaren Fällen wird eine Tg-Überprüfung in der Nachsorge daher nach TSH-Stimulation empfohlen(67). Diese Vorgehensweise wird gegenwärtig jedoch ausschließlich bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die ein biochemisch oder strukturell inkomplettes Ansprechen auf eine Radioiodtherapie zeigen(20).

Ein Serum-Tg-Wert von < 0,5-1 ng/ml unter rTSH-Stimulation (ohne Anti-Tg-Antikörper) erlaubt mit einer Wahrscheinlichkeit von 98-99,5 % die Identifikation eines tumorfreien Patienten. In diesem Fall ist eine Tg-Wert-Messung unter rTSH-Stimulation nicht erforderlich, sofern die weiteren Nachsorgeuntersuchungen unauffällig sind (Sonographie und Tg im Serum unter der Nachweisgrenze; Tg < 0,1 ng/ml)(20).

1.8.2 Posttherapeutische Schilddrüsenszintigraphie mit ¹³¹I-Iodid

Im Anschluss an die Radioiodtherapie erfolgt die obligatorische Ganzkörper-Szintigraphie (GKS) unter Ausnutzung der hohen therapeutischen Aktivität mit I¹³¹-Iod. Posttherapeutisch können auf diese Weise gegebenenfalls weitere Informationen gewonnen werden, die für die Therapie von Relevanz sind, beispielsweise zu bisher unbekannten Metastasen. Allerdings erlaubt die

Ganzkörper-Szintigraphie zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussage zum Therapieerfolg.

Der Therapieerfolg wird neben der Kontrolle des Thyreoglobulins, der Tg-Antikörper und der Sonographie durch die diagnostische Ganzkörper-Szintigraphie bestimmt. Des Weiteren ermöglicht die Ganzköperszintigraphie mit diagnostischer Aktivität (dxGKS) die Detektion regionärer Metastasen oder Fernmetastasen sowie die Feststellung der Speicherung von Radioiod durch diese(57).

Nach erfolgter ablativer Therapie wird die dxGKS mit einem Abstand von sechs bis zwölf Monaten empfohlen. Hierzu wird I^{123} oder eine niedrige I^{131} -Aktivität verwendet(20). I^{131} zeigte sich in einer Vergleichsstudie jedoch als sensitiver in der Diagnostik von Fernmetastasen(68). Die applizierte Aktivität beträgt 150-370 MBq und ist somit ca. 10-mal geringer als die verwendete therapeutische Aktivität von 1,1-7,4 GBq(69). Die Durchführung des dxGKS erfolgt gemäß Strahlenschutzgesetz unter stationären Bedingungen. Die Aufnahmen werden mittels Großfeld-Gammakamera mit Hochenergiekollimator oder in Kombination mit einem CT (planare Szintigraphie oder SPECT/CT) durchgeführt(69).

Die Sensitivität der Detektion regionaler und distanter Metastasen mittels ^{131}I -Ganzköperszintigraphie mit diagnostischer Aktivität (dxGKS) beträgt ca. 60%. Trotz dessen hat die dxGKS einen hohen Stellenwert, da das Speicherverhalten von ^{131}I -Iod in Metastasen oder Tumorrezidiven entscheidend für die erneute Therapierbarkeit mit Radioiod ist. Bei persistierend erhöhten Tg-Spiegeln kann von einer unvollständigen Ablation oder einer Metastasierung ausgegangen werden und somit eine erneute RIT ohne vorherige dxGKS indiziert sein(6, 20, 70).

1.8.3 18F-FDG-PET/CT

Bei Patienten, bei denen erhöhte Tg-Werte und ein negativer Radioiod-Scan (TENIS) festgestellt werden, besteht die Möglichkeit, dass eine nicht iodavide Metastase vorliegt. Zur bildgebenden Diagnostik eignet sich hierbei das FDG-PET/CT zur Identifizierung stoffwechselaktiver Herde(67). Tumorherde, die sich durch eine verminderte hNIS-Expression auszeichnen und folglich die Fähigkeit zur Iodakkumulation verlieren oder verloren haben, weisen eine erhöhte Proliferationsrate sowie einen erhöhten Energiestoffwechsel auf. Dies resultiert in einer erhöhten Glukose-Metabolisierung und folglich auch in einer erhöhten Aufnahme des ^{18}F -markierten Glukoseanalogons FDG, was als „Flip-Flop-Phänomen“ bezeichnet wird. Die funktionelle Komponente der Untersuchung wird durch die morphologische Komponente des CT ergänzt, sodass auch suspekte Herde ohne ^{18}F -FDG-Avidität lokalisiert werden können(2, 50, 71). Der ^{18}F -FDG Uptake wird mittels SUV_{max} quantifiziert, wobei höhere Werte mit einer schlechteren Prognose korrelieren(71).

1.8.4 Nachsorge nach Risikostratifizierung

Gemäß der aktuellen ATA-Richtlinie aus dem Jahr 2015 (Haugen et al.) wird eine Kontrolle der Tg-Werte alle sechs bis zwölf Monate empfohlen. Bei Hochrisiko-Patienten kann eine häufigere Tg-Messung indiziert sein und sollte über mehrere Jahre erfolgen. Für Patienten dieser Kategorie oder mit einem strukturellen oder biochemischen Residuum wird eine posttherapeutische Einstellung mit einem komplett supprimierten TSH empfohlen, wobei der TSH-Wert unter 0,1 mU/l liegen sollte. Eine Ultraschalluntersuchung der zervikalen Lymphknoten sollte nach sechs und nach zwölf Monaten erfolgen. In der Folge sind periodische Kontrollen in Abhängigkeit vom individuellen Risiko des Patienten erforderlich. Nach einem

Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten sollte unter Absetzen der Hormonsubstitution oder unter Verwendung von rekombinantem Thromboplastin Typ II (rhTSH) ein dxGKS durchgeführt werden. Bei Patienten, die der Risikogruppe „high risk“ zugeordnet werden und bei denen der Serum-Tg-Wert > 10 ng/ml beträgt sowie bei denen das dxGKS negativ ausfällt, sollte die Durchführung eines 18FDG-PET/CT in Erwägung gezogen werden. Die Durchführung eines 18FDG-PET/CT ist zusätzlich indiziert bei Patienten mit einem gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom oder einem invasiven Hürthle-Zellkarzinom mit erhöhten Tg-Werten sowie bei Patienten mit bereits bekannter Metastasierung zur Identifizierung von Läsionen oder zur Überprüfung des Therapieansprechens. Des Weiteren wird bei Patienten mit einer Hochrisikokonstellation und erhöhten Tg-Werten (> 10 ng/ml), erhöhten Tg-Antikörpern sowie auffälligem oder unauffälligem dxGKS die Durchführung eines CT zur Beurteilung des Lungenparenchyms oder des Mediastinums empfohlen. Bei Patienten, die Symptome in den zuvor beschriebenen Bereichen aufweisen oder bei denen Komplikationen durch die geplante RIT zu erwarten sind, wird die Durchführung eines cMRT (craniale Magnet-Resonanz-Tomographie), MRT der Knochen oder MRT/CT des Abdomens empfohlen.

Bei Patienten, die dem Low-Risk-Stadium zugeordnet werden und bei denen das Tg nicht stimulierbar ist, wird ein Ziel-TSH von 0,1-0,5 mU/l angestrebt. Bei Patienten der Low-Risk-Kategorie, welche nach Primärablation eine unauffällige zervikale Sonographie, ein niedriges Tg unter Hormonsubstitutionstherapie (Tg $< 0,2$ ng/ml) oder nach TSH-Stimulation (< 1 ng/ml) aufweisen, ist eine Nachsorgeuntersuchung mit körperlicher Untersuchung und Tg-Bestimmung unter Hormontherapie ausreichend. Das Risiko des individuellen Patienten kann sich im Laufe der Erkrankung verändern, weshalb eine regelmäßige Risikostratifizierung erforderlich ist, um die Nachsorge jedes Patienten entsprechend seines aktuellen Risikoprofils zu optimieren(72).

Zusätzlich sind bei der Einstellung des TSH weitere Faktoren zu berücksichtigen. Zu den tumorunabhängigen Faktoren, die es zu berücksichtigen gilt, zählen die Menopause, Tachykardie, Osteopenie, ein Alter von über 60 Jahren, Osteoporose sowie Vorhofflimmern(20, 73). Insbesondere bei langjährigen Nachkontrollen ist ein besonderes Augenmerk auf Komplikationen der RIT-Therapie zu legen. Zu den empfohlenen Untersuchungen gehören Lungenfunktionstests bei Lungenfibrose sowie die Suche nach Zweitmalignomen, beispielsweise Leukämie(73).

Bei auffälligen Kontrollen kann eine erneute RIT in Erwägung gezogen werden. Die Aktivität ist dabei von der Tumorlast und dem Risikoprofil des Patienten abhängig (s. Kapitel 1.6.3. Radioiodtherapie)(73).

2 Zielsetzung

Das Ziel unserer Untersuchung war es Risikofaktoren mit Auswirkung auf die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem, gut differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu ermitteln, um daraus allgemeine Schlüsse zur Prognose dieses Patientenkollektivs ziehen zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden retrospektiv klinisch-pathologische Daten aller Patienten mit histopathologisch gesicherter Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinom erfasst, die von 2002 bis 2017 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU behandelt wurden.

Die Daten wurde mit Hilfe der Patientenakten aus dem medizinischen Zentralarchiv der LMU (Großhadern), des klinischen Informationssystems „LAMP“, der digitalen Patientenakte im Betriebssystem „SAP“, der internen Schilddrüsendatenbank und den Daten aus dem Tumorregister München erhoben.

Primär wurden 2809 Patienten identifiziert. Für die Auswertung dieser Arbeit wurden aus diesem Patientenkollektiv jedoch lediglich die Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen dem 1.1.2002 und dem 31.12.2017 ihre 1. Radioiodtherapie erhielten. Patienten ohne Radioiodtherapie wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit einer unvollständigen Akte bzw. einem nicht reproduzierbaren Krankheitsverlauf ausgeschlossen. Das entsprechende Kollektiv umfasste somit 2266 Patienten.

In einem zweiten Schritt wurde das Kollektiv auf Patienten mit initialer Metastasierung oder im Verlauf aufgetretenen Metastasen reduziert. Außerdem wurden nur Patienten mit posttherapeutisch mindestens einer Nachsorgeuntersuchung in der Klinik und Poliklinik der Nuklearmedizin der Universitätsklinik München und einem Nachsorgezeitraum von ≥ 12 Monate berücksichtigt. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen der Zeitraum zwischen OP und 1. Radioiodablation mehr als 24 Monate betrug. Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien blieben insgesamt $n = 84$ Patienten übrig (s. Abbildung 1).

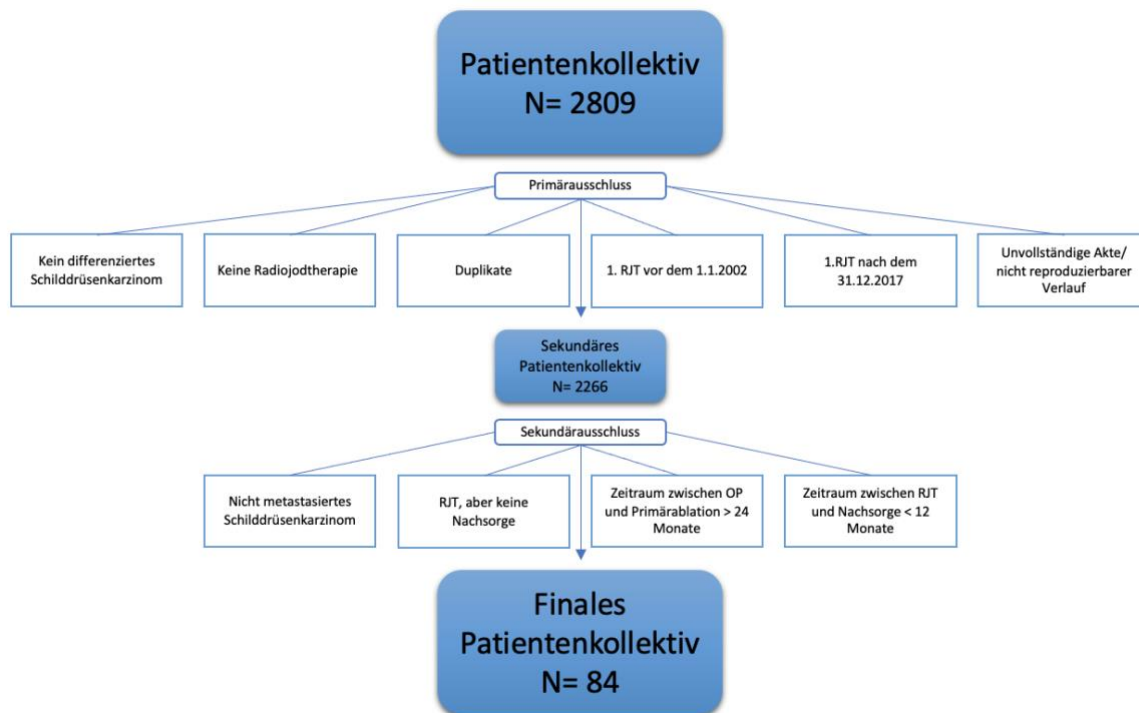


Abbildung 1: Patientenkollektiv (Einschluss-/Ausschlusskriterien)

3.2 TNM-Klassifikation (Pathologie)

Aufgrund des langen Zeitraums, auf den sich die Studiendaten beziehen, wurden TNM-Klassifikationssysteme aus verschiedenen Auflagen verwendet. Für eine bessere Vergleichbarkeit und Auswertung der Daten, wurden die ältere Auflagen mit Hilfe der vorhandenen Histologien an die 7. Auflage (Tabelle 10) der TNM-Klassifikation angepasst. Diese entspricht der neusten Auflage für den gewählten Zeitraum (2002-2017). Die Altersgrenze zur Stadieneinteilung bei Diagnose liegt unter Anwendung der 7. Auflage bei < 45 Jahre (s. Tabelle 11), in der 8. Auflage wurde die Altersgrenze zwischenzeitlich auf 55 Jahre angehoben.

Tabelle 10: TNM-Klassifikation, 7.Auflage (2009)

T – Primärtumor		N – Lymphknotenmetastasen	
T1a	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	NX	Keine Lymphknoten zur Beurteilung vorliegend
T1b	Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung	N1a	Metastasen in prä- bzw. paratrachealen Lymphknoten
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion benachbarter Strukturen (außer Gefäße)	N1b	Metastasen in anderen (inkl. mediastinalen) Lymphknoten
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis	Multifokale Tumoren werden als (m) bezeichnet, der größte Tumor bestimmt die T-Kategorie	
M – Fernmetastasen		M0	Keine Fernmetastasen
		M1	Fernmetastasen

modifiziert nach Sobin et al.(74)

Tabelle 11: Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (7.Auflage)

Stadieneinteilung	Kriterien		
Papillär oder follikulär (< 45 Jahre)			
Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1
Stadium III			
Stadium IV			
Papillär und follikulär (> 45 Jahre) – und medullär			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1
Undifferenziert (alle Fälle sind Stadium IV)			
Stadium IVA	T4a	jedes N	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

modifiziert nach Sobin et al.(74)

3.3 Therapie der Patienten

Alle in die Studie einbezogenen Patienten stellten sich initial zur Thyreoidektomie vor. Von 84 Patienten erhielten 83 Patienten eine totale/subtotale Thyreoidektomie vor der ablativen Radioiodtherapie. Eine Patientin wurde intraoperativ als nicht operabel eingestuft. Gemäß der Einschlusskriterien erhielten alle Patienten eine adjuvante ablativ Radioiodtherapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU. Das prätherapeutische Prozedere beinhaltete bei jedem Patienten eine Kontrolle der Tg, fT3, fT4 und TSH-Werte, die Bestimmung der Tg-Wiederfindung, sowie eine Sonografie des Schilddrüsenbettes und dessen Umgebung, das Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution und die Stimulation des TSH mittels rTSH (alternativ endogene Stimulation durch frühzeitiges Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution). Außerdem wurden alle Patienten im Vorhinein über die Therapie und ihre Komplikationen aufgeklärt. Am Applikationstag wurde unter endogener Stimulation (Hypothyreose: TSH >30) oder unter exogener Stimulation (rTSH) entsprechend der Risikokonstellation eine Aktivität von 1000Mbq-11000 MBq ($\pm 10\%$) appliziert.

3.4 Follow up

Nach der Primärablation erfolgte zur Nachsorge in der Regel eine Wiedervorstellung in der nuklearmedizinischen Schilddrüsenambulanz nach 3 und 6 Monaten. Im Zeitraum von 6 - 12 Monaten nach der Primärablation wurde die posttherapeutische I¹³¹-Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose zur Kontrolle des Therapieansprechens durchgeführt. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurden die Tg, TSH, fT3 und fT4-Werte kontrolliert und eine cervikale Sonografie durchgeführt. Die Bestimmung der Tg-Antikörper wurde erst im Verlauf der Studie eingeführt und hier nicht berücksichtigt, da dieser Wert nicht bei allen Patienten vergleichbar war. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten ihre I¹³¹-Ganzkörperszintigraphie mit einer kalkulierten Aktivität von ca. 370 MBq oder wurden erneut therapiert. Dies betraf vor allem Patienten, die im rxGKS bereits eine Fernmetastasierung zeigten oder nach RIT mit gutem Therapieansprechen und in der Nachsorge weiterhin erhöhter Tg-Werte hatten.

Als Nachbeobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen dem Datum der Erstdiagnose bis zum letzten datierten Kontrolltermin verwendet, um die Zeitspanne zu berechnen.

3.5 Endpunkte der Studie

Die Untersuchung des Überlebens der Patienten erfolgte mit zwei definierten Zeiträumen.

Es wurde der Zeitraum ab Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms und der Zeitraum ab Metastasierung des Schilddrüsenkarzinoms unterschieden. Hierdurch war es möglich, Unterschiede einer metachronen oder synchronen Metastasierung besser herauszuarbeiten und den Krankheitsverlauf ab Metastasierung genauer zu untersuchen.

Als Ende des Untersuchungszeitraums wurde entweder der Tod des Patienten oder der letzte nachvollziehbare Nachsorgetermin gewählt.

Anhand der klinikinternen Dokumentation war es in einigen Fällen möglich, die Ursache des Todes zu eruieren, weshalb das krankheitsspezifische Überleben ab Beginn der Metastasierung bis zum tumorabhängigen Tod definiert wurde.

Um die Korrelation verschiedener Risikofaktoren auf das Überleben herauszuarbeiten, wurde Merkmale wie das Alter der Patienten, Geschlecht, Histologie, Radioiodtherapien, Tumorgröße und Thyreoglobulin-Werte untersucht.

Als einflussreicher Faktor auf das Überleben bei metastasierten Schilddrüsenkarzinomen stellte sich in vorherigen Studien die Radioiodrefraktärität heraus. Ein Kriterium der Definition der Radioiodrefraktärität ist die kumulative Radioiodaktivität (s. Tabelle 2). Um die Vergleichbarkeit der Patienten zu garantieren, erfolgte zur Auswertung der Daten die Definition eines Radioiodrefraktären DMDTC, wenn Patienten eine kumulative Aktivität von $\geq 22,2$ GBq erreichten.

Des Weiteren sollte mit dieser Arbeit der Einfluss der Lokalisation der Metastasen auf das Überleben untersucht werden. Untersucht wurde hierbei die Lokalisationen Knochen, Lunge, ZNS, Lymphknoten, Leber, Haut, Pleura, Niere und Muskel. In der Auswertung wurden Lunge und Pleura in eine Kategorie zusammengefasst und es erfolgte die Einordnung von Niere, Haut, Muskel, Leber, Gehirn in die Kategorie Sonstige.

3.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics (Version 29.0, IBM North America) verwendet. Für die deskriptive Statistik wurden kategoriale Variablen als Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben, dabei wurde ab der ersten Dezimalstelle ≥ 5 auf einen glatten Wert aufgerundet, sonst abgerundet. Metrische Variablen, die normalverteilt oder annähernd normalverteilt waren, wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (MW $\pm$ SD), nicht normalverteilte als Median mit Minimum/Maximum (Min; Max) angegeben. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk Test wurde auf Normalverteilung getestet. Bei normalverteilten parametrischen Variablen wurden die Mittelwerte bei zwei Gruppen anhand des Student t-Tests verglichen und bei mehr als zwei Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für nicht-parametrische Daten wurde zum Mittelwertvergleich der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Kategoriale Variablen wurden mittels Fisher-Exakt-Test oder Qui-Quadrat-Test ausgewertet.

Anhand der ROC-Kurve (receiver operating characteristic) oder auch Grenzwertoptimierungskurve wurden geeignete Schwellenwerte (Cut -off) zur Unterscheidung zweier Gruppen mit dem Youden-Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) und dem Closest-top-Left bestimmt.

Um das Gesamtüberleben oder das krankheitsspezifische Überleben zu vergleichen, wurde die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test verwendet. Die zu vergleichenden Überlebenszeiten wurden mit dem Mittelwert und dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Ereignis auftrat, wurden zensiert. Zur Überprüfung bestimmter Variablen auf das Überleben wurde die Cox-Regression verwendet. Hierbei wurden Variablen verwendet, die einen signifikanten Unterschied in der univariaten Analyse aufwiesen. Mit diesen Variablen wurde dann eine multivariate Analyse durchgeführt, die Prognosefaktoren detektieren sollte, die Einfluss auf das spezifische Überleben oder Gesamtüberleben hatten. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Kollektiv der Studiengruppe

4.1.1 Patientendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von 84 Patienten ausgewertet. Eine Übersicht der Patientendaten bei Diagnose ist in Tabelle 12 zu finden.

Insgesamt wurden 49 (58,3%) weibliche und 35 (41,7%) männliche Patienten eingeschlossen. Das Alter bei Diagnose lag im Median bei 63,5 Jahren und bei Metastasierung bei 65 (15; 88). 72,6% Patienten (N = 61) waren bei Erstdiagnose ≥ 55 Jahre alt. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 13 Jahre und der älteste Patient 88 Jahre alt. Zwischen der Operation und der 1. Radioiodablation lagen im Median 1,27 Monate (0,2; 13,5). Der Median der initialen Radioiodtherapie lag bei einer Aktivität von 3.846 MBq. Die höchste Aktivität bei der 1. Ablation betrug 11.100 MBq und die niedrigste Aktivität 994 MBq. Kumulativ erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Aktivität von 23.502 ± 11.570 MBq mit einer kumulativen Höchstaktivität von 56.983 MBq. Hiervon erreichten insgesamt 47 (56%) der Patienten eine kumulative Gesamtaktivität von $\geq 22,2$ GBq.

Bei 29 (34,5 %) Patienten konnte ein Tumor mit der Größe ≥ 4 cm nachgewiesen werden, im Median entsprach der Tumor einer Größe von 3,0 cm mit einer maximalen Größe von 11 cm und einer minimalen Größe von 0,4 cm.

Der Nachbeobachtungszeitraum ab Diagnose betrug im Median 5,3 Jahre.

Bei 76,2 % (64 Patienten) der Patienten wurde initial ein Tg out of proportion (Tg > 10ng/ml) festgestellt.

Tabelle 12: Patientendaten bei Diagnose

	Gesamt N = 84
Alter bei Diagnose (Jahre); Median (Min; Max)	63,5 (13; 88)
Alter bei Metastasierung (Jahre); Median (Min; Max)	65 (15; 88)
≥ 55 Jahre	61 (72,6%)
Weiblich	49 (58,3%)
Initiale I-131-Aktivität (MBq); Median (Min; Max)	3.846 (994; 11.100)
Kumulative I-131-Aktivität (MBq); Median (Min; Max)	24.098,5 (2.037; 56.983)
Anzahl RIT Median (Min; Max)	3 (1;7)
Beobachtungszeitraum (Jahre); Median (Min; Max)	5,3 (1,4; 18,8)
Zeit zwischen OP und RIT (Monate); Median (Min; Max)	1,27 (0,2; 13,5)
Tumorgröße (mm), Median (Min; Max)	30 (4; 110)
Mittlere Tumorgröße ≥ 4cm (15,5% unbekannt)	29 (34,5%)
Tg out of proportion initial	64 (76,2%)
RAIR (kumulative I-131-Aktivität ≥ 22,2 GBq)	47 (56%)

4.1.2 Histologie

In Tabelle 13 sind die verschiedenen Histologien aufgeführt, die bei den Patienten der Studiengruppe diagnostiziert wurden. Am häufigsten lag hierbei das klassische FTC vor, gefolgt von der klassischen Variante des PTC.

Tabelle 13: Übersicht Histologie der Studienpatienten

Histologie	Häufigkeiten	In Prozent (%)
PTC	22	26,2
PTC mit follikulärer Variante	9	10,7
PTC-Mikrokarzinom mit follikulären Anteilen	2	2,4
PTC invasive Variante	1	1,2
PTC vom Zylindertyp epithel	1	1,2
FTC	33	39,3
FTC invasive Variante	2	2,4
OFTC	9	10,7
PDTC	1	1,2
Gemischte Histologien/ multifokale Tumore mit unterschiedlichen Histologien	4	4,8

4.1.3 TNM-Klassifikation (7. Auflage)

In Tabelle 14 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Einteilungen in das TNM-System aufgeführt. Das Stadium T3b wird in der folgenden Tabelle nicht aufgeführt, da keiner der Patienten, dieses Stadium bei Primärdiagnose erreichte. Die häufigste Klassifikation der Primärdiagnose entsprach dem pT3a Stadium. Bei ca. einem Drittel der Patienten wurden bei initialer Diagnostik keine auffälligen Lymphknoten gefunden (dies entspricht dem Stadium pN0).

Zudem wurde bei 51,2% der Patienten bei Ersttherapie ein Resektionsstadium R0 erreicht.

Tabelle 14: TNM-Klassifikation der Studienpatientengruppe

TNM – Klassifikation	Gesamt (N = 84)	In Prozent (%)
pT1a	3	3,6
pT1b	9	10,7
pT2	11	13,1
pT3a	35	41,7
pT4a	11	13,1
pTX	15	17,9
pN0	30	35,7
pN1, pN1a, pN1b	29	34,5
pNX	25	29,8
pR0	43	51,2
pR1	16	19
pRX	25	29,8

4.2 Ergebnisse Überlebenszeitanalyse

Zum Vergleich der Überlebensdaten der Patienten mit initialer Metastasierung und Metastasierung im Verlauf wurde für die Überlebenszeitanalyse der Beobachtungszeitraum ab dem Beginn der Diagnose oder der Metastasierung bis zum Eintreten des Todes definiert. Zensiert wurden alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum kein Ereignis aufwiesen. Die Darstellung der Überlebenszeitanalysen erfolgt durch Kaplan-Meier Kurven.

Die Patienten überlebten im Median 6,4 Jahre (3,0;15,0) ab dem Zeitpunkt ihrer Primärdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms bis zum Tod. Das Überleben ab Diagnose der Metastasierung lag im Median bei 4,5 Jahren (1,0; 14,8).

4.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Im Rahmen der Stadieneinteilung wurde beim Wechsel von der 7. auf die 8. Version der TNM-Klassifikation das Alter von 45 Jahre auf 55 Jahre angehoben. Aufgrund des Zeitraums, aus dem die Daten der Studiengruppe stammen, wurde zur besseren Auswertbarkeit die 7. Auflage der TNM-Klassifikation verwendet. Hier wurde der Cut-off 45 Jahre für die Stadieneinteilung verwendet.

Mit Hilfe der ROC-Kurve (s. Abbildung 2) wurden für diese Arbeit die optimalen cut-off-Werte für das Alter, bei Patienten mit DMDTC definiert. Hier ergab sich als „closest-top-left“ Wert das Alter 64,5 Jahre, welches von 52,4% der Patienten (N = 44) zum Diagnosezeitpunkt überschritten wurde. Der Youden-Index als zweite Methode ergab einen cut-off für das Alter von $\geq 66,5$ Jahre, welches 60,7% (N = 51) Patienten inkludierte.

In den Abbildungen 3-6 wird der Einfluss des Alters (bei Diagnose) auf das Überleben analysiert. Hierbei wurde schrittweise der Grenzwert des Alters angepasst, um den Einfluss von Veränderungen des Alters auf das Überleben deutlicher darzustellen. Der Beobachtungszeitraum entspricht hier ab Diagnose bis zum letzten Ereignis (Tod oder letzter Nachsorgetermin).

Man erkennt in allen in diesem Kapitel dargestellten Überlebenszeitkurven ein deutlich besseres Überleben der jüngeren Patienten.

In Abbildung 3 zeigt sich mit einem p-Wert von 0,011 ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten jünger 45 Jahre im Vergleich zu den Patienten, die bei Diagnose älter als 45 Jahre waren. Vergleichbare Ergebnisse werden in Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

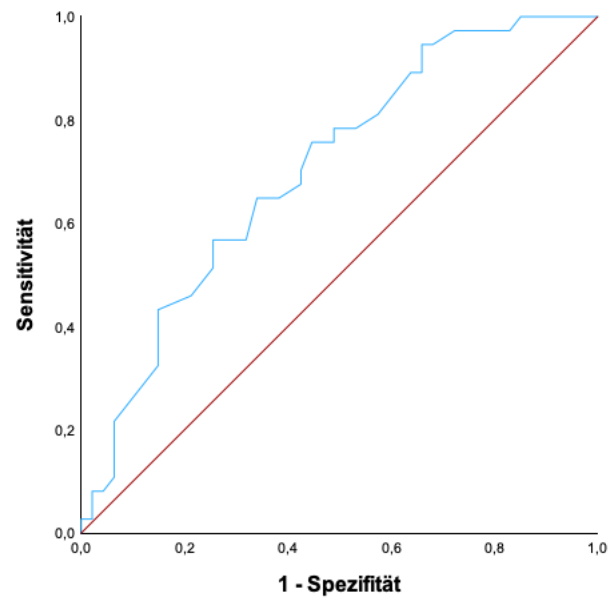


Abbildung 2: ROC-Kurve (Alter bei Diagnose; Verstorben)

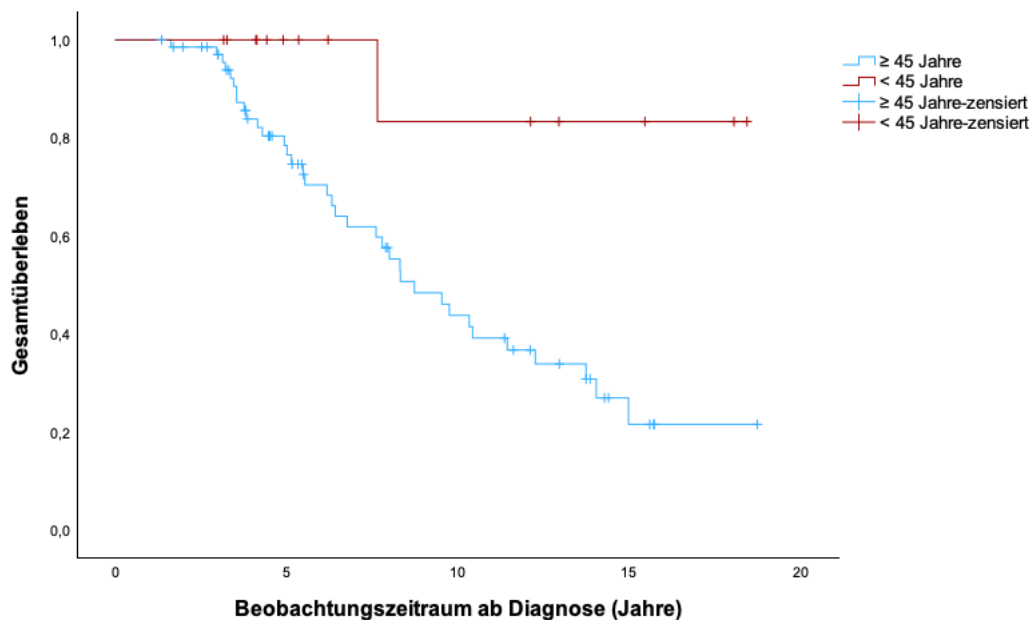


Abbildung 3: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 45 Jahre, $p = 0,011$)

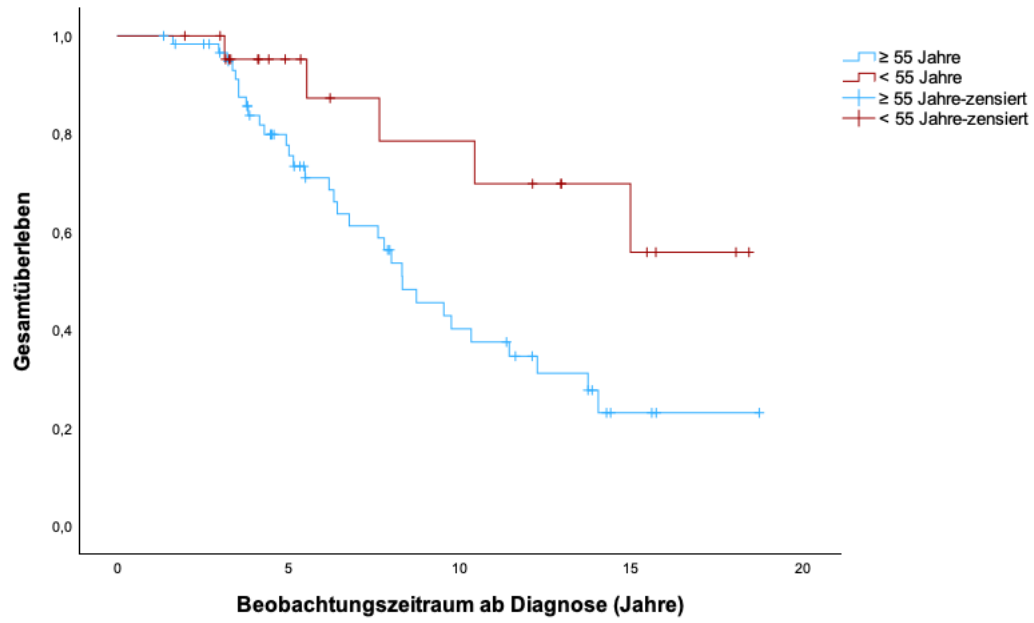


Abbildung 4: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 55 Jahre, $p = 0,020$)

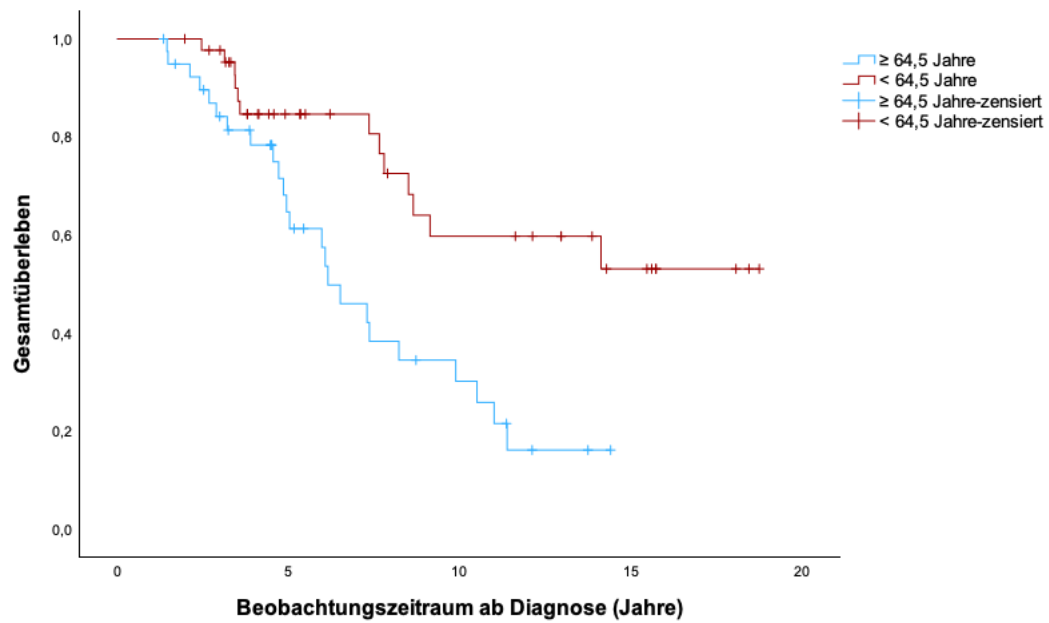


Abbildung 5: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 64,5 Jahre; $p = 0,001$)

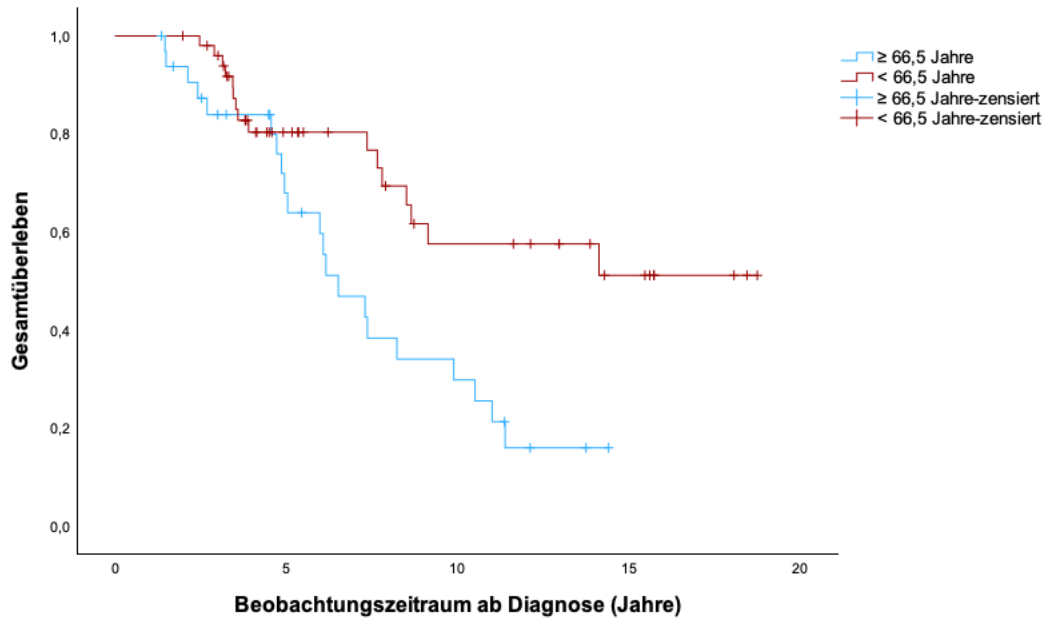


Abbildung 6: Gesamtüberleben ab Diagnose (Alter 66,5 Jahre; $p = 0,004$)

4.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Metastasierung

Um den Einfluss der Metastasierung genauer zu untersuchen, erfolgte zusätzlich eine Überlebenszeitanalyse der vorherigen Grenzwerte bezogen auf das Alter bei Metastasierung. Gewertet wurde die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Metastasierung. In Abbildung 8 zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Überleben der Patienten, die < 55 Jahre alt waren. Hier zeigt sich ein besseres Überleben als bei den Patienten, die älter als 55 Jahre sind ($p = 0,023$). Im Mittel zeigte sich bei den über 55-jährigen ein Gesamtüberleben ab Metastasierung von 8,6 Jahren (7,1;10,1) wohingegen die unter 55-jährigen im Mittel 14,3 Jahre (11,0;17,6) nach Metastasierung lebten. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich im Überleben der Patienten mit einem Cut-off 45 Jahre ($p = 0,002$). Patienten, die jünger als 45 Jahre bei der Diagnose ihrer Metastasierung waren, zeigte im Beobachtungszeitraum kein Ereignis (s. Abbildung 7). Zusätzlich erfolgte ebenfalls eine Grenzwertbestimmung mittels ROC-Kurve unter Verwendung des Alters bei Metastasierung und ob die Patienten verstorben sind. Hier zeigte übereinstimmend bei Youden-Index und beim „closest-top-left“ der Grenzwert $\geq 66,5$ Jahre. In Abbildung 9 zeigt sich auch hier ein besserer Überleben der unter 66,5-jährigen ($p = 0,005$). Das 5- und 15-Jahres Gesamtüberleben ab Metastasierung bei den unter 55-jährigen betrug 79% und 52% und bei den über 55-jährigen 60% und 21%. Das 10-Jahresüberleben der über 55-jährigen betrug 39%. Das 10-Jahres Überleben der unter 55-jährigen konnte nicht bestimmt werden, da zwischen dem 5- und 15-Jahres Überleben kein Ereignis auftrat.

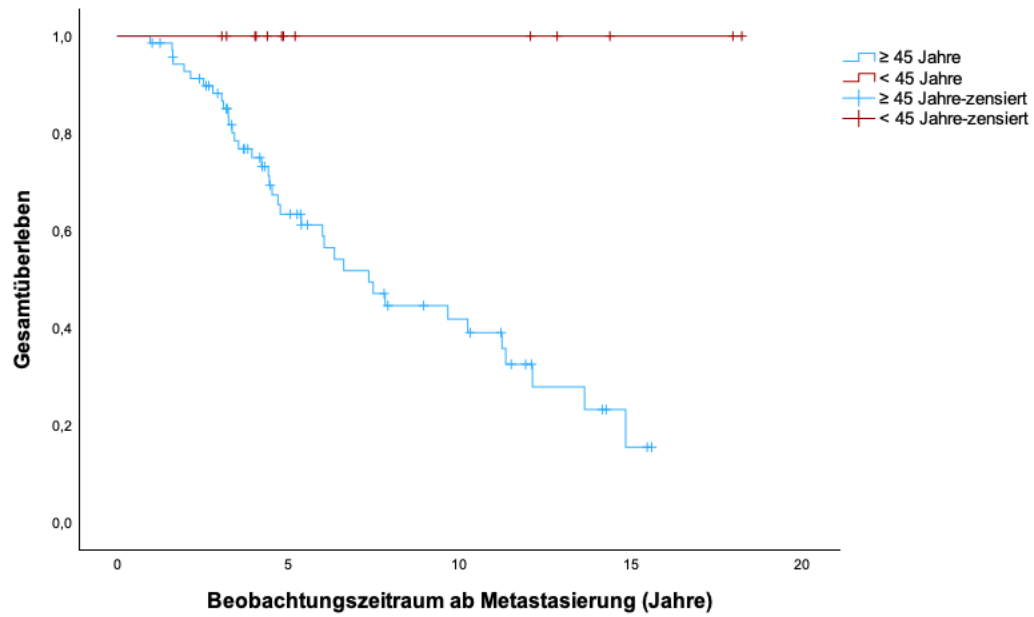


Abbildung 7: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 45 Jahre; $p = 0,002$)

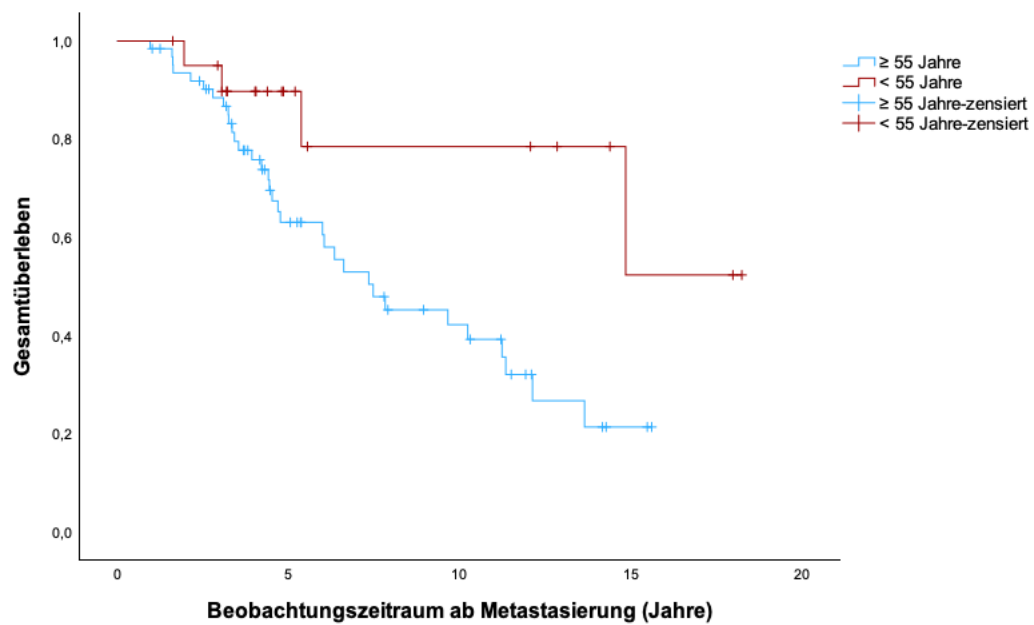


Abbildung 8: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 55 Jahre; $p = 0,023$)

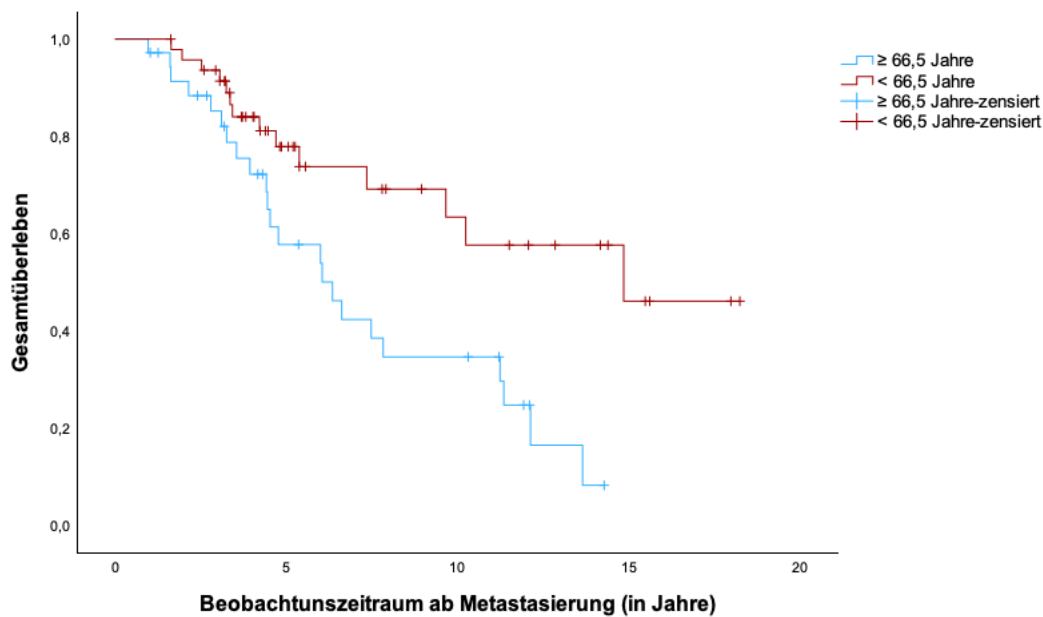


Abbildung 9: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Alter 66,5 Jahre; $p = 0,005$)

4.2.3 Histologien

In der hier untersuchten Kohorte fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den initialen Histologien in Bezug auf die Überlebenszeit ($p = 0,815$). Ausgehend von der initialen histologischen Beurteilung des Tumors erfolgte eine Gruppierung in aggressive (gering-differenziert, papillär onkozytär und follikulär onkozytär) und nicht-aggressive (papilläre, papilläre mit follikulärer Variante und follikuläre Tumore) Subtypen, die ohne Metastasierung Unterschiede in der Überlebenstendenz aufweisen würden. Um zu untersuchen, ob der initiale Subtyp (gruppiert) Einfluss auf das Überleben hat, erfolgte eine Überlebenszeitanalyse, um dies zu vergleichen und zeigte keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten (s. Abbildung 10; $p = 0,270$).

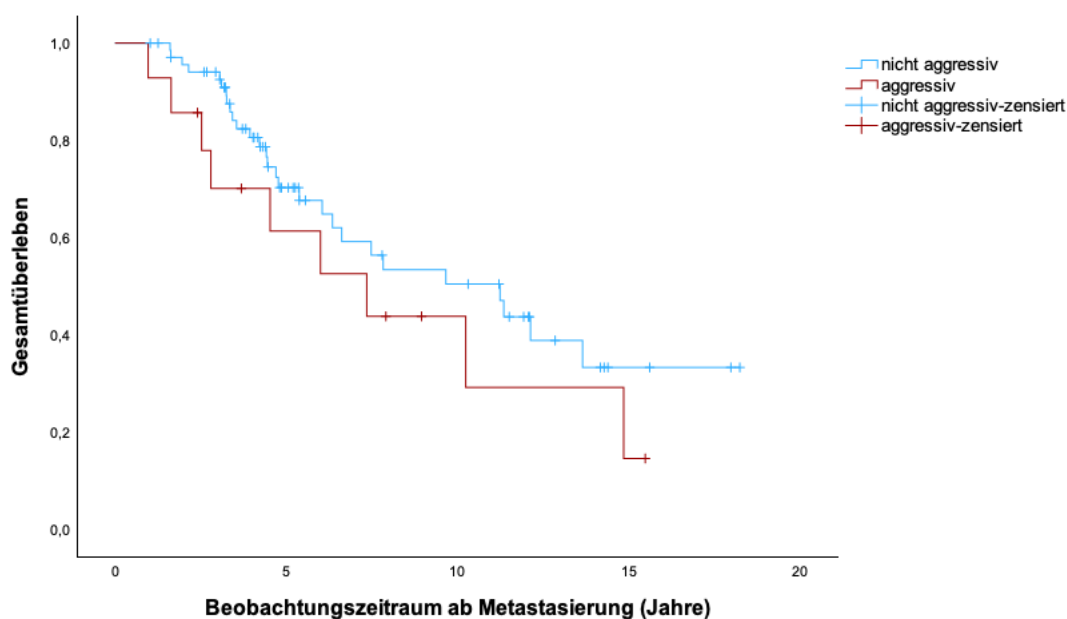


Abbildung 10: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Aggressive Histologien; $p = 0,270$)

4.2.4 T-Stadium

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium ($p = 0,883$). Hierfür wurden sowohl die einzelnen T-Stadien in die Analyse einbezogen als auch ein Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Stadium pT1a/b und Stadium $> pT1b$ durchgeführt. Auch im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben (s. Abbildung 11; $p = 0,573$).

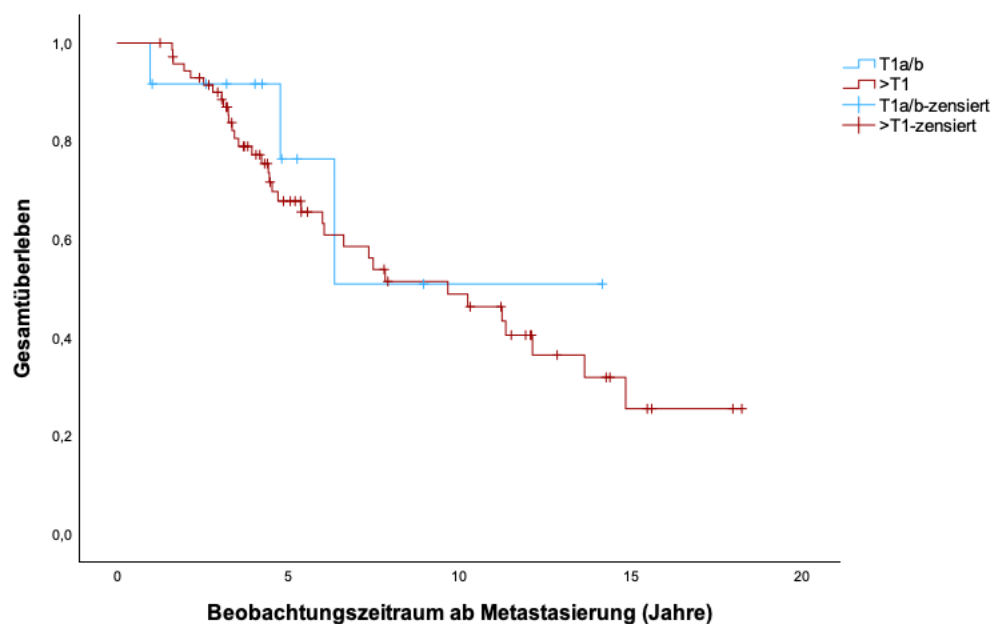


Abbildung 11: Gesamtüberleben ab Metastasierung (T-Stadium modifiziert; $p = 0,573$)

4.2.5 Lokalisationen der Metastasen

Die Hälfte der Patienten der Studiengruppe ($N = 42$) zeigte initial oder im Verlauf eine nicht-regionäre Lymphknotenmetastasierung, die sich in der Überlebenszeitanalyse signifikant von den Patienten unterschied, die keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen (s. Abbildung 12; $p = 0,043$). Zur Vereinfachung wurde in dieser Auswertung nur betrachtet, ob Patienten im gesamten Krankheitsverlauf eine Metastasierung der entsprechenden Lokalisation entwickelten. Bei den Lokalisationen Lunge/ Pleura ($p = 0,287$), Knochen ($p = 0,298$) und Sonstige ($p = 0,424$) zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied im Überleben.

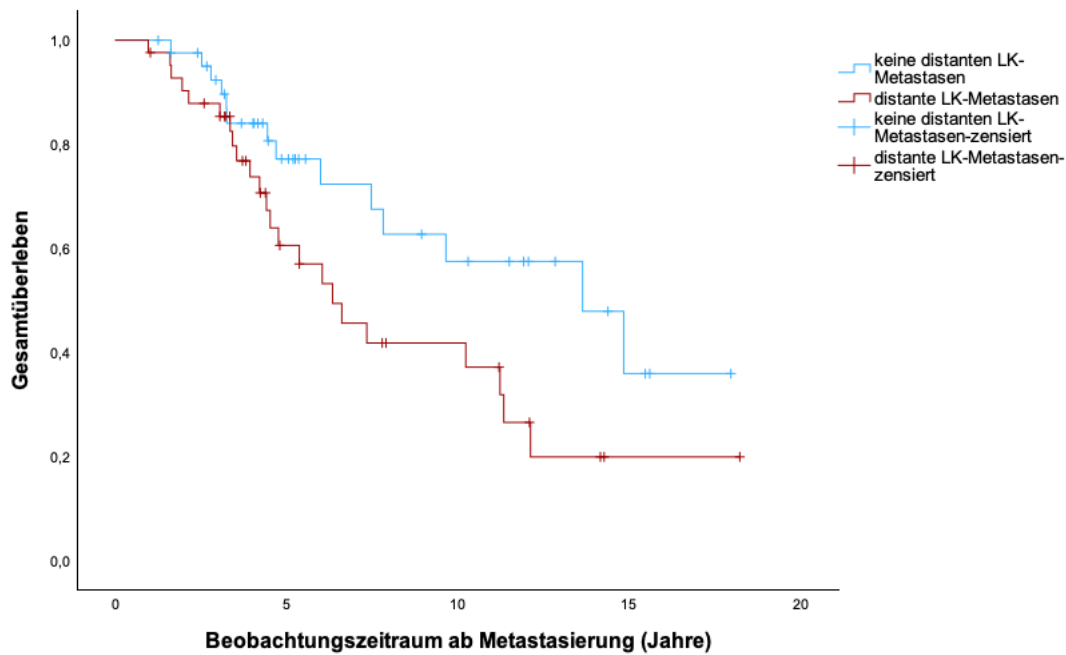


Abbildung 12: Gesamtüberleben ab Metastasierung (LK-Metastasen; $p = 0,043$)

4.2.6 RIT gesamt

Die Überlebenszeit der Patienten unterschied sich nicht signifikant in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien ($p = 0,125$)

4.2.7 RAIR

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,006$) zwischen den Gruppen mit einer Gesamtaktivität $\geq 22,2$ GBq und denen mit $< 22,2$ GBq (s. Abbildung 13).

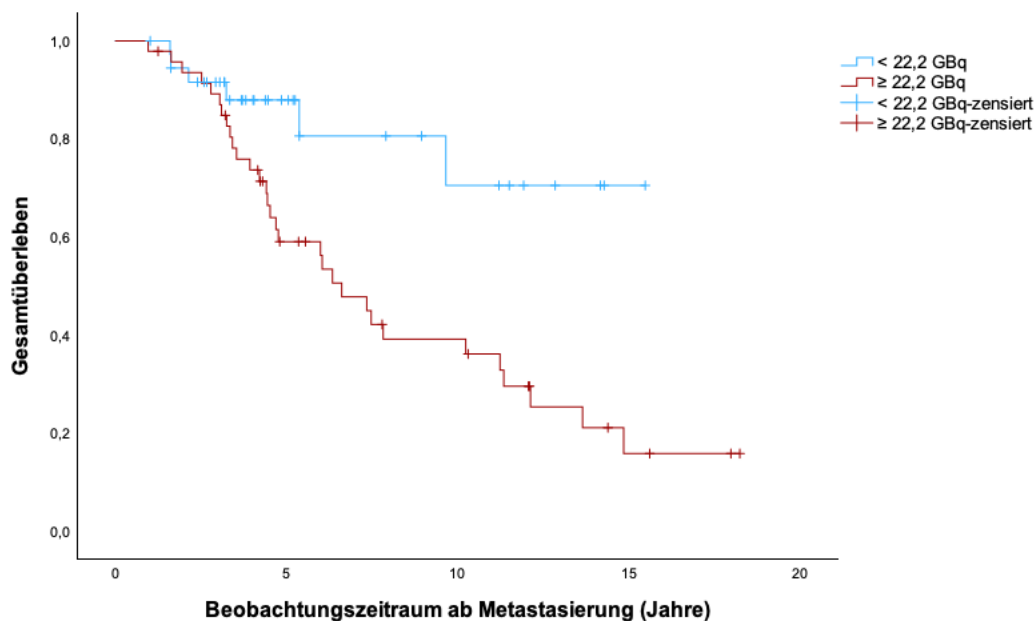


Abbildung 13: Gesamtüberleben ab Metastasierung (RAIR; $p = 0,006$)

4.2.8 Andere Therapien

Neben der Durchführung von Radioiodtherapien erhielten viele Patienten dieser Studiengruppe weitere Therapien. Hierzu zählten weitere Operationen, Durchführung einer Radiatio oder einer Systemtherapie. Unterschiedliche Systemtherapie wurden im Verlauf der Studie angewendet. Neben klassischer Chemotherapien (z.B. Eporubicin) wurden Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (z.B. Sorafenib, Levantinib, Sunitinib), Redifferenzierungstherapien (z.B. Rosiglitazone) oder Radiopeptidtherapien (^{177}Lu -DOTA-TATE) eingesetzt.

Patienten, die keine, eine oder mehrere der oben genannten Therapien erhielten, wurden hinsichtlich des Einflusses dieser auf das Überleben untersucht. Dies zeigte sich mit $p = 0,040$ als signifikant.

Es erfolgte eine weitere Untersuchung, ob die Anzahl der Therapien Einfluss auf das Überleben hat. Unterschiedliche Gruppierungen hinsichtlich der Anzahl wurden untersucht. Lediglich der Vergleich von Patienten ohne eine „andere Therapie“ im Vergleich zu denen mit einer dieser Therapien (Gruppiert: 1-8) konnte ein signifikantes Ergebnis erzielen (s. Abbildung 14; $p = 0,031$).

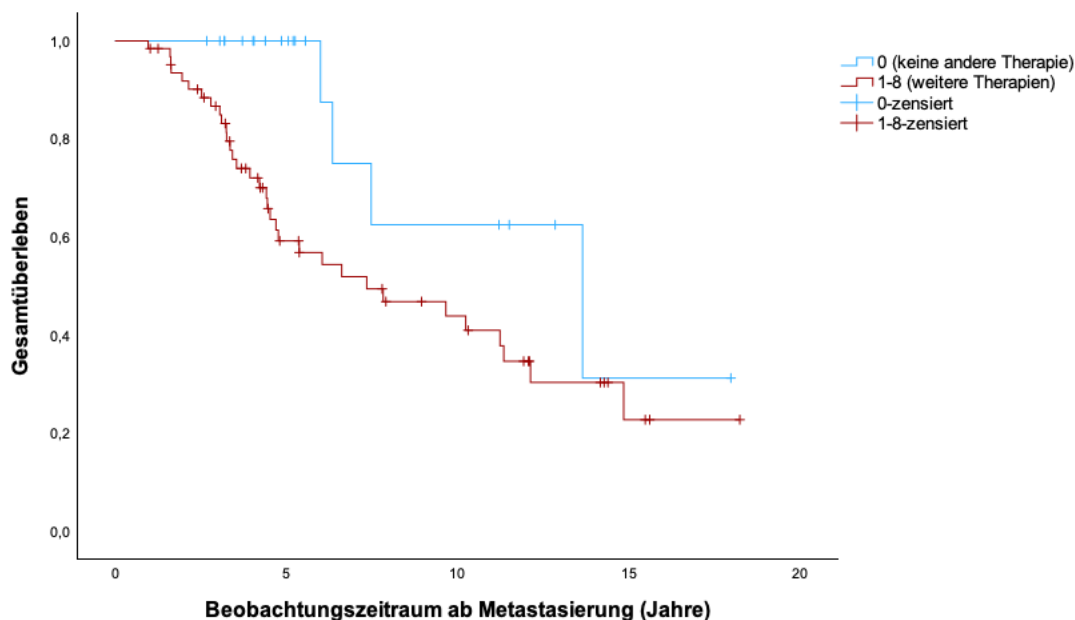


Abbildung 14: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Andere Therapien kat.; $p = 0,031$)

4.2.9 Initiales Tg

Eine initiale Tg-Erhöhung (Cut-off $\geq 10\text{ng/ml}$) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,521$) im Überleben der Studiengruppe (s. Abbildung 15).

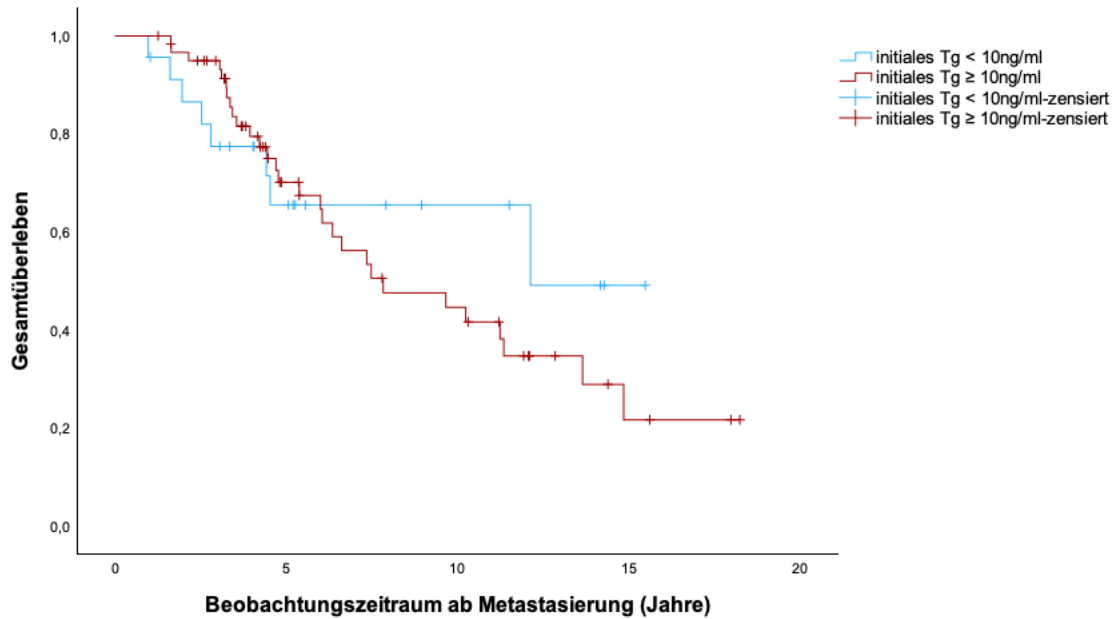


Abbildung 15: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Initiales Tg; $p = 0,521$)

4.2.10 Zeit OP bis RIT (≥ 3 Monate)

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$) zwischen der Gruppe, deren RIT innerhalb von 3 Monaten nach der Operation erfolgte und der Gruppe, in der das Intervall zwischen Operation und RIT über 3 Monate betrug. (s. Abbildung 16).

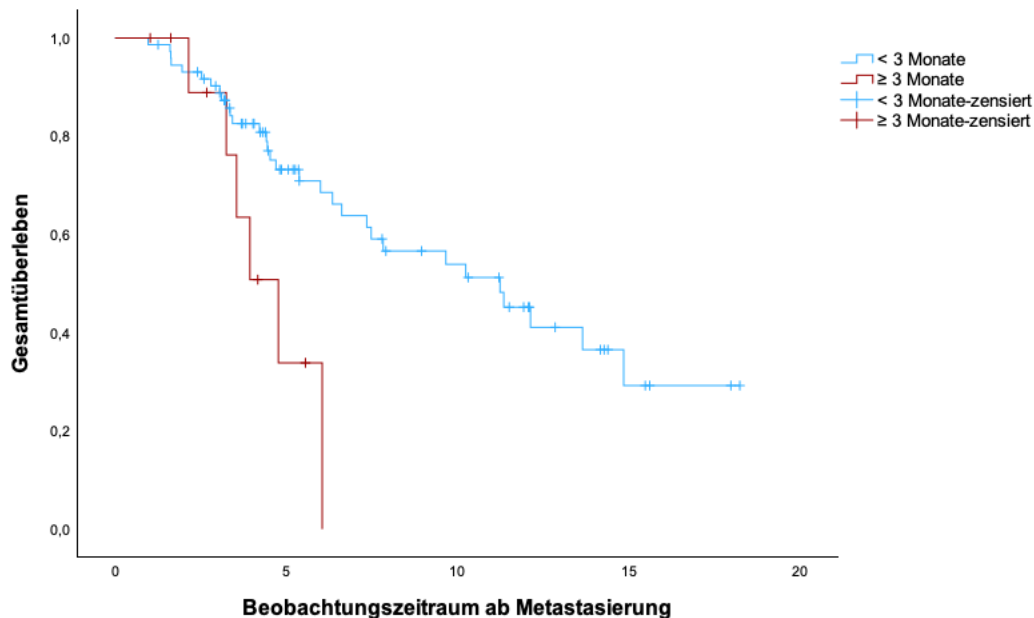


Abbildung 16: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Zeitraum RIT bis OP; $p = 0,009$)

4.3 Risikofaktoren

In der univariaten Analyse zeigten sich die Variablen Alter bei Metastasierung, Lymphknoten-Metastasierung, das initiale Metastasierungsstadium, ob eine Radioiodtherapie vor Metastasierung durchgeführt wurde, Radioiodrefraktarität, andere Therapie (kategorisiert) und die Zeit zwischen Operation und 1. RIT als signifikante Faktoren, die das Überleben

beeinflussen. In der multivariaten Analyse stellte sich nur das Alter bei Metastasierung als einziger unabhängiger Risikofaktor heraus (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Risikofaktoren für die Gesamtmortalität

		Gesamtmortalität			
Kovariable	Ausprägung	Univariat		Multivariat	
		HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	Ref			
	männlich	0,832 (0,429-1,615)	0,588		
Alter (Jahre) bei M	Mittelwert	1,056 (1,022-1,091)	0,001	1,043 (1,009-1,078)	0,014
Histologie	PTC	Ref			
	FTC	0,921 (0,368-2,308)	0,861		
T-Stadium	T1	Ref			
	> T1	1,404 (0,429-4,597)	0,575		
N-Stadium	N0	Ref			
	N1/X	0,851 (0,438-1,653)	0,634		
Tumorgroße	< 4cm	Ref			
	≥ 4cm	0,881 (0,436-1,777)	0,723		
LK-M	nein	Ref			
	ja	1,973 (1,009-3,855)	0,047	1,293 (0,617-2,711)	0,497
M1	initial	Ref			
	Verlauf	2,156 (1,088-4,273)	0,028	1,217 (0,144-10,289)	0,857
RIT vor M	nein	Ref			
	ja	2,309 (1,175-4,535)	0,015	1,308 (0,152-11,234)	0,807
RIT (Anzahl)	Mittelwert	1,322 (1,037-1,685)	0,125		
RAIR	nein	Ref			
	ja	3,188 (1,328-7,654)	0,009	2,182 (0,869-5,483)	0,097
Andere Therapien	Keine	Ref			
	1-8	2,964 (1,049-8,376)	0,040	1,728 (0,570-5,243)	0,334
Initiales Tg	< 10	Ref			
	> 10	1,292 (0,590-2,830)	0,522		
Zeit OP-RIT	< 3 Monate	Ref			
	≥ 3 Monate	3,202 (1,266-8,099)	0,014	1,943 (0,726-5,203)	0,186

4.4 Mortalität

Die Patienten wurden im Median über 5,3 Jahre (1,36; 18,75) nachbeobachtet. Im Beobachtungszeitraum verstarben 44% (N = 37) der Patienten. Bei dieser Patientengruppe ließ sich mittels klinikinterner Dokumentation oder durch das Tumorregister nachweisen, dass 73% (N = 27) aufgrund ihres Schilddrüsenkarzinoms verstorben waren.

In der Studiengruppe wurden 63 Patienten (75%) initial mit einem pM1/cM1 Stadium diagnostiziert. Zum Ende des Beobachtungszeitraums sind 38% (N = 24) dieser Gruppe verstorben. Im Gegensatz dazu wurden bei 21 Patienten (25%) erst im Verlauf Metastasen

diagnostiziert. In dieser Gruppe sind zum Ende des Beobachtungszeitraums 13 Patienten (62%) verstorben. Hier zeigte sich im Vergleich statistisch kein signifikanter Unterschied in den Gruppen ($p = 0,057$), jedoch lässt der Wert eine Tendenz erahnen.

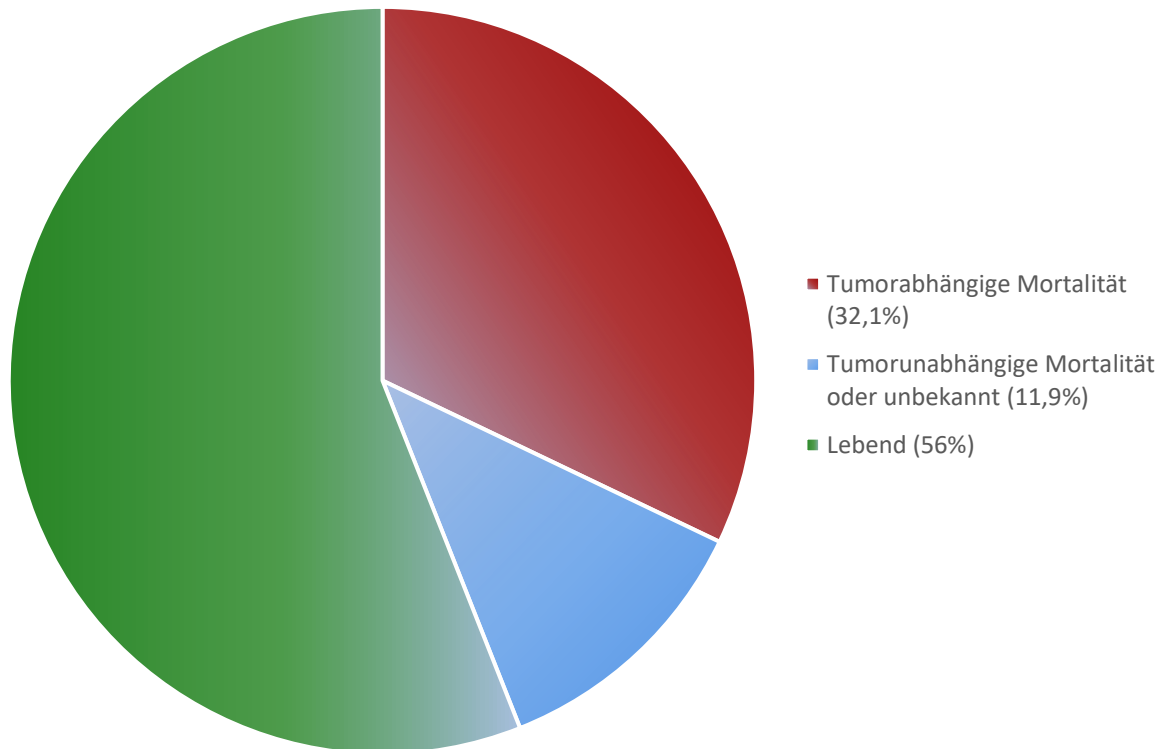


Abbildung 17: Diagramm tumorabhängige - und unabhängige Mortalität der Gesamtgruppe

4.5 Synchrone Metastasierung vs. metachrone Metastasierung

4.5.1 Synchrone Metastasierung

Metastasen wurden als synchron gewertet, wenn diese innerhalb des Zeitraums bis zum 1. Posttherapiescan diagnostiziert wurden.

Bei der Studiengruppe wiesen bereits 75% der Patienten eine synchrone Metastasierung auf, wie aus Tabelle 16 ersichtlich ist. Am häufigsten präsentierten sich Patienten initial mit Lungenmetastasen (47,6%), siehe Tabelle 17.

Tabelle 16: Synchrone Metastasierung

M-Status synchron	Häufigkeit (N)	In Prozent (%)
	63	75

Tabelle 17: Lokalisation der synchronen Metastasen

Synchrone Metastasen Lokalisation	Häufigkeit (N)	In Prozent (%)
Knochen	22	26,2
Lunge	40	47,6
ZNS	3	3,6
Lymphknoten (nicht regionär)	8	9,5
Leber	3	3,6
Haut	1	1,2
Pleura	2	2,4

4.5.2 Metachrone Metastasierung

Die Patienten, die im Krankheitsverlauf Metastasen entwickelten, entsprachen 25% der Studiengruppe (Tabelle 18). Als metachrone Metastasen wurden solche gewertet, die im Rahmen der Nachsorge nach der 1. RIT detektiert wurden. Auch hier präsentierte der Großteil der Patienten (65,5%) Metastasen im Bereich der Lunge. Zudem lässt sich der Tabelle entnehmen, dass Patienten, die bereits initial Metastasen zeigten im Verlauf Metastasen mit neuen Lokalisationen aufwiesen (s. Tabelle 19). Tabelle 19 zeigt alle im Verlauf detektierten Metastasen der gesamten Studiengruppe. Metastasen, die bereits unter Therapie nicht mehr nachweisbar waren, werden nicht mehr aufgeführt.

Tabelle 18: Metachrone Metastasierung

M-Status metachron	Häufigkeit (N)	In Prozent (%)
	21	25

Tabelle 19: Lokalisation der metachronen Metastasen

Metachrone Metastasen Lokalisation	Häufigkeit (N)	In Prozent (%)
Knochen	34	40,5
Lunge	55	65,5
ZNS	5	6
Lymphknoten (nicht regionär)	37	44
Leber	6	7,1
Haut	3	3,6
Pleura	10	11,9
Niere	2	2,4
Muskel	1	1,2

4.5.3 Vergleich synchrone und metachrone Metastasierung

Tabelle 20: Patientendaten kategorisiert nach Zeitpunkt der Metastasierung

	M1 (synchron)	M1 (metachron)	p-Wert
Alter bei Diagnose (Jahre); MW ± SD	59,9 ± 15,3	57,6 ± 14,4	0,355
Alter bei Metastasierung (Jahre); MW ± SD	60,1 ± 15,3	61,5 ± 14,7	0,844
≥ 45 Jahre	52 (61,9%)	18 (21,4%)	0,737
Weiblich	35 (41,7%)	14 (16,7%)	0,449
Initiale I-131-Aktivität (MBq); Median (Min; Max)	7304 (994;11100)	3723 (1921;7500)	0,001*
Kumulative I-131-Aktivität (MBq); MW ± SD	22306,0 ± 11303,0	27091,1 ± 11895,1	0,101
Anzahl RIT Median (Min; Max)	3 (1;6)	4 (1;7)	0,001*
Beobachtungszeitraum (Jahre); Median (Min; Max)	4,7 (1,4;18,5)	7,8 (2,4;18,8)	0,040*
Zeit zwischen OP und RIT (Monate); Median (Min; Max)	1,3 (0,47;12,17)	1,17 (0,2;13,5)	0,071
Tumorgröße (mm), Median (Min; Max)	31 (4;110)	30 (18;90)	0,773
Mittlere Tumorgröße ≥ 4cm (15,5% unbekannt)	19 (26,8%)	10 (14,1%)	0,171
Tg out of proportion initial	49 (58,3%)	12 (14,3%)	0,068

*statistisch signifikanter Unterschied

Im Folgenden werden die Daten der Studiengruppe, die initial oder erst im Verlauf Metastasen entwickelt haben, miteinander verglichen (s. Tabelle 20). Im Vergleich des Alters bei Diagnose ($p = 0,355$; Abbildung 18) und bei Metastasierung ($p = 0,844$) konnte jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Weiterhin zeigten sich bei der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede bei Vergleich des Geschlechts, der kumulativen Radioiodaktivität, des Zeitraums zwischen Operation und 1. RIT, der Tumorgroße, der mittleren Tumorgroße und des initialen Tg's (Tg out of proportion).

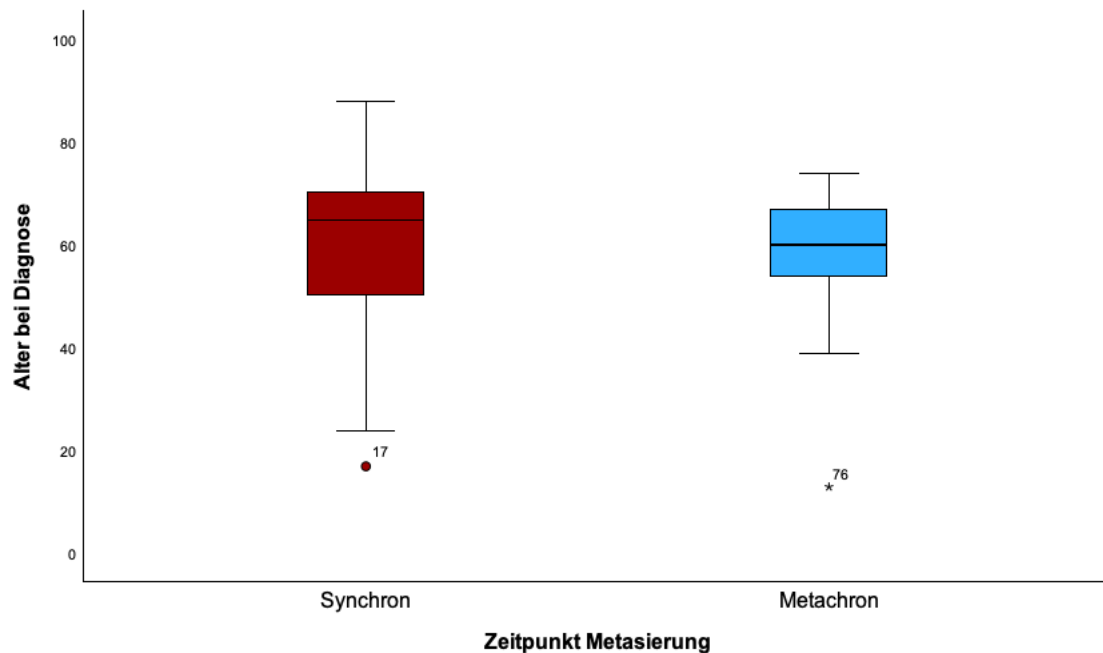


Abbildung 18: Boxplot Alter ($p = 0,355$)

Einen signifikanten Unterschied ($p = 0,040$) ergab sich im Vergleich des Nachbeobachtungszeitraumes (s. Abbildung 20). Hier zeigte sich eine deutlich längerer Beobachtungszeitraum bei den Patienten, die die Diagnose einer Fernmetastasierung erst im Verlauf ihrer Erkrankung erhalten haben. In der Gruppe der synchron diagnostizierten Fernmetastasierung zeigt sich zudem eine initial signifikant höhere Radioiodaktivität im Rahmen der ersten ablativen Therapie (s. Abbildung 19; $p = 0,001$) im Vergleich erhielt die Gruppe der Patienten mit erst im Verlauf diagnostizierten Metastasen mehr Radioiodtherapien ($p = 0,001$) über den beobachteten Zeitraum, wie in Abbildung 21 zu sehen ist.

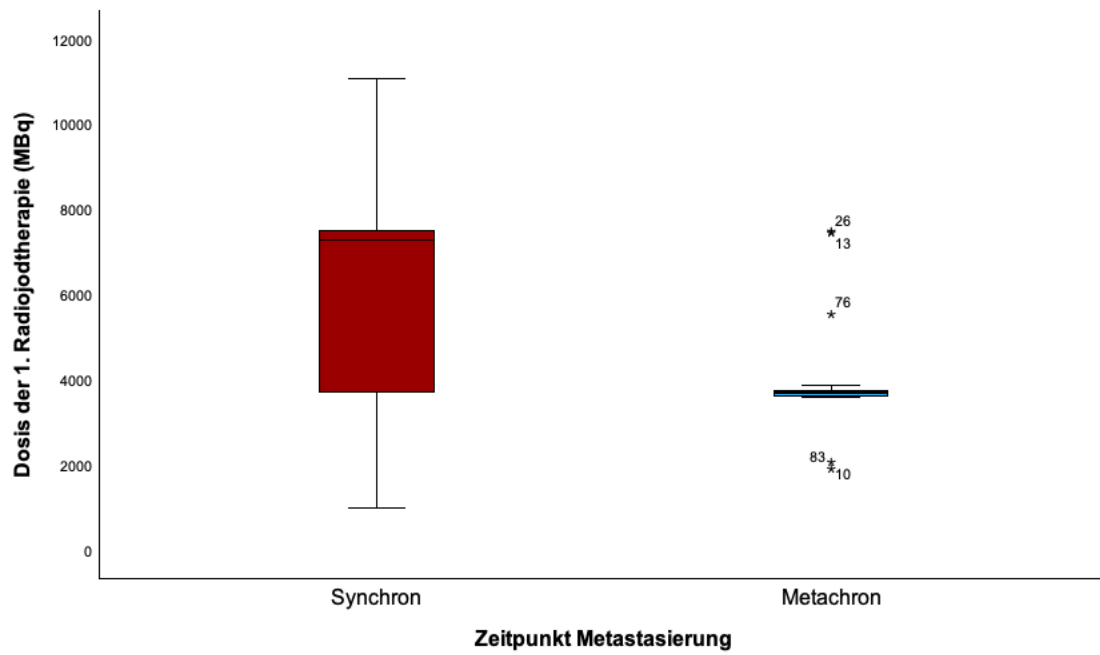


Abbildung 19: Boxplot Aktivität 1. Radioiodtherapie ($p = 0,001$)

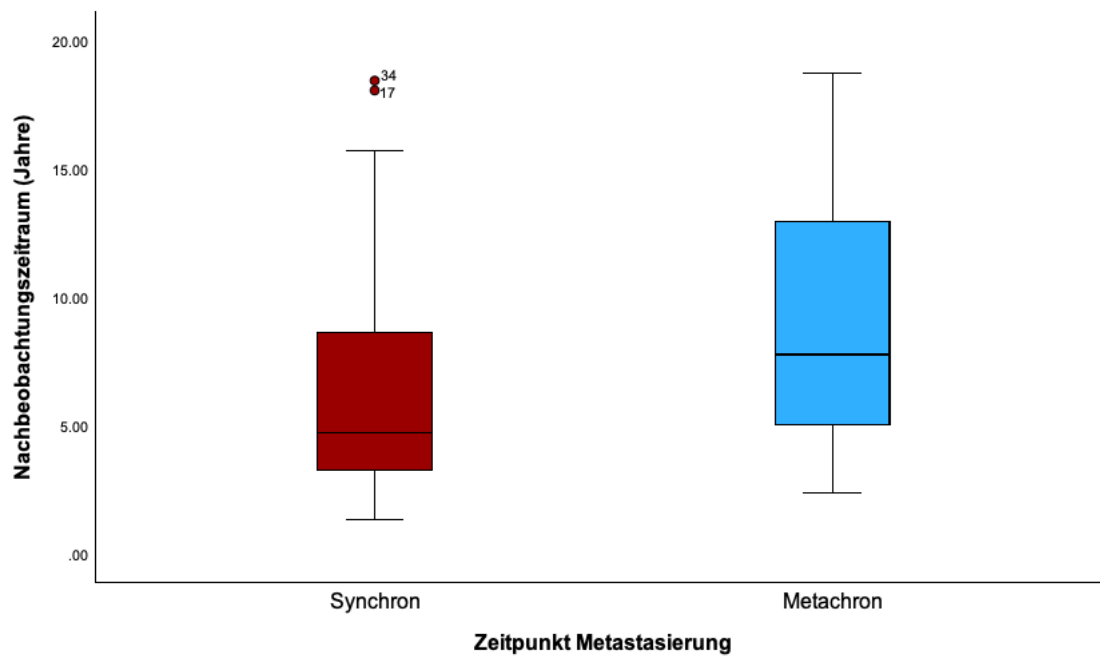


Abbildung 20: Boxplot Nachbeobachtungszeitraum ($p = 0,040$)

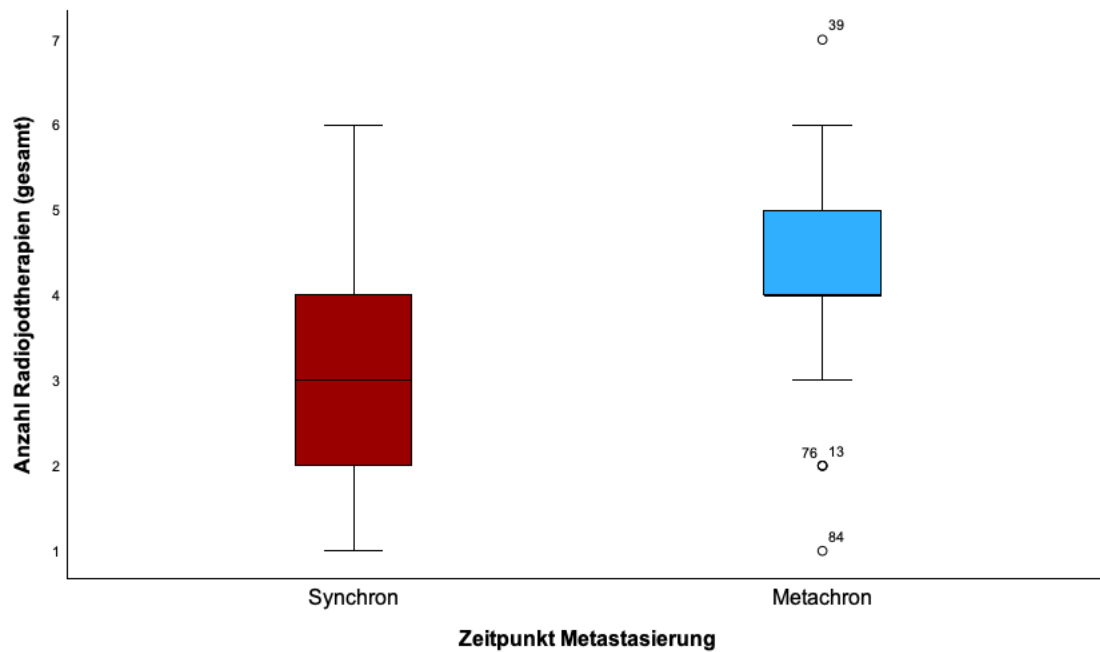


Abbildung 21: Boxplot Anzahl der kumulativen Radiojodtherapien ($p = 0,001$)

4.5.4 Überleben synchrone vs. metachrone Metastasierung

In der Studiengruppe zeigten 63 Patienten bereits bei Diagnose ihres Schilddrüsenkarzinoms Fernmetastasen. In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten, bei denen erst metachron eine Metastasierung detektiert wurden (s. Abbildung 22; $p = 0,024$).

Das 5-,10- und 15-Jahresüberleben für Patienten mit synchroner Metastasierung betrug 80%, 50% und 29%, für Patienten mit metachroner Metastasierung 76%, 38% und 29%.

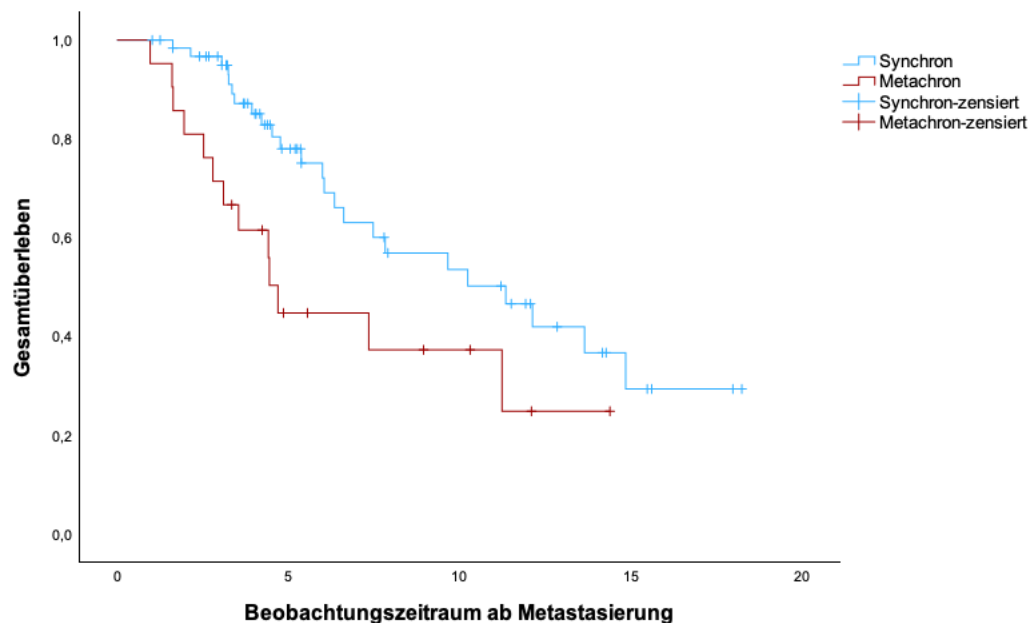


Abbildung 22: Gesamtüberleben ab Metastasierung (Synchron vs. metachron; $p = 0,024$)

4.6 Ergebnisse Patienten mit FDG-speichernden Metastasen

Im Verlauf erhielten insgesamt 64 Patienten (76%) eine Untersuchung mit ^{18}F -FDG zur Evaluation hinsichtlich stoffwechselaktiver Metastasen. Im Median wurde die erste stoffwechselaktive Metastase nach 1,6 Jahren (0,08; 10) detektiert. Eine Patientin der Studiengruppe erhielt die Diagnose ihres Schilddrüsenkarzinoms erst nachdem sich eine pathologische Glucosespeicherung im PET/CT mit Verdacht auf eine Metastase zeigte. Im Rahmen der PET/CT- Untersuchungen im Krankheitsverlauf zeigte sich bei 4 Patienten (6,25% bei N = 64) keine relevante Stoffwechselspeicherungen.

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, das Gesamtüberleben sowie Risikofaktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Fernmetastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zu ermitteln.

Insgesamt wurden hierfür 84 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom und einer synchronen oder metachronen Fernmetastasierung untersucht.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Alter unserer Kohorte bei Erstdiagnose des DTC betrug im Median 63,5 Jahre. 72,6% der Patienten waren bei Diagnose älter als 55 Jahre, der Altersgrenze der Stadieneinteilung in der aktuellen TNM-Klassifikation. Unser Patientenkollektiv hatte somit ein insgesamt höheres Alter als vergleichbare Studienkohorten von Ma et al. (62,5% $\geq$ 55 Jahre), Al-Qurayshi et al. (64,4% $\geq$ 55 Jahre) und Jung et al. (63% $\geq$ 55 Jahre)(75-77).

In einer Veröffentlichung von González-Clavijo et al. wurde in einem ähnlichen Studiendesign aus den Jahren 2010-2015 ein Durchschnittsalter von 49 Jahren bei Diagnose erreicht(78).

Das mediane Alter unserer Patienten bei Metastasierung betrug 65 Jahre, ähnlich zum Kollektiv von Jung et al., welches ein medianes Alter von 59 Jahren aufwies(77).

Man erkennt, dass es insgesamt große Unterschiede in den Altersangaben der unterschiedlichen Studien gibt und Vergleiche hier erschwert sind. Genaue Ursachen für die Unterschiede in den beschriebenen Altersspannen sind schwer zu identifizieren und sprechen für eine zufällige Altersvariabilität in den Studiengruppe. Da in jedem Studiendesign Patienten aus anderen wissenschaftlichen Gründen ausgeschlossen wurde, verändert dies natürlich die Kohorte. Beispielhaft gibt es Studien, in denen Patienten unter 18 Jahren komplett ausgeschlossen worden sind oder nur Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden(75, 76, 78, 79).

In dieser Studie wurden zwei Patienten, die die Altersgrenze von 18 Jahren nicht überschritten, eingeschlossen (entspricht 2% der Studienkohorte). Der jüngste Patient der hier untersuchten Kohorte war bei Diagnose 13 Jahre alt und bei der Diagnose der Metastasierung 15 Jahre alt.

In der hier vorgelegten Studie betrug der Anteil an erkrankten Frauen 58,3%. In einer vergleichbaren Studie von Wilhelm et al. zeigte sich ein ähnlicher Anteil von weiblichen Patienten mit 58%(80). Weitere Studien bestätigten ebenfalls einen insgesamt höheren Frauenanteil unter den Patienten(75, 76, 78, 81-83).

Die initiale Radioiodaktivität der Patienten, die bereits bei Primärdiagnose Metastasen präsentierten betrug im Median 7304 MBq, während die Medianaktivität der Patienten, die erst im Verlauf metastasierten, 3723 MBq betrug. Dies entspricht der dem in der aktuellen Leitlinie genannten, risikoadaptierten Aktivitätsspektrum, welches für die adjuvanten Therapie 3,7-5,6 GBq ^{131}I und für Patienten mit Fernmetastasierung $\geq$ 7,4 GBq vorsieht(57, 73).

Trotz der leitliniengerechten applizierten Aktivitätsmenge entwickelten die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten ohne initiale Metastasierung im Verlauf Fernmetastasen, weswegen bei diesen Patienten von einem Versagen der Radioiodtherapie im Verlauf ausgegangen werden muss. Offensichtlich war die gewählte Radioiodaktivität, respektive die Aktivität auf die Tumorzellen bei diesen Patienten nicht ausreichend. Eine Schlüsselrolle kommt hier ggf. dem BRAF-Status zu. So führt die V600E-Mutation in papillären Schilddrüsenkarzinomen zu einer verminderten Expression von in den Iodstoffwechsel

involvierten Schlüsselgenen, was zu einer verminderten Iodaufnahme in die Tumorzellen führt (84).

Das Ziel, ausreichend Doppelstrangbrüche in den Tumorzellen zu induzieren, hängt insbesondere bei Strahlung mit einer höheren Reichweite, wie der beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eingesetzten Betastrahlung des I^{131} auch mit der Größe der Tumorerkrankung zusammen. Befinden sich mehr Iod-aufnehmende Zellen in der Nachbarschaft wird die DNA einer Tumorzelle potenziell auch durch das „Kreuzfeuer“ aus den benachbarten Zellen mitgeschädigt, weswegen man hier vom Cross-fire Effekt spricht. Bei Mikrometastasen hingegen ist es möglich, dass die aufgenommene Betastrahlung nicht ausreicht, um die DNA in einem Maße zu schädigen, die den Zelltod bedingt. Einzelne Zellen können somit die Radioiodtherapie überleben und zu einem späteren Zeitpunkt metastasieren.

Die Patienten der Studie erhielten im Median 3.846 MBq als Initialaktivität ihrer ersten Radioiodablation. Die Kumulativaktivität betrug im Median 24 GBq. In der Studie von Durante et al. wurde bei 378 Patienten mit DMDTC unter Radioiodtherapie eine mediane kumulative Aktivität von nur 13 GBq erreicht und nur ca. 4% der Patienten erreichte eine kumulative Aktivität von $\geq 22,2$ GBq, bei der definitionsgemäß von einer Radioiodrefraktärität ausgegangen wird (85).

Eine mögliche Erklärung, der sich sehr unterscheidenden Werte, ist die Verbesserung der Diagnostik im Verlauf der Beobachtungszeiträume und dadurch die Therapiegenauigkeit. Ab 1999 wurde die SPECT/CT Diagnostik eingeführt (86), die eine anatomische Genauigkeit und sensitivere Darstellungen von I^{131} -markierten Herde erlaubt. Es konnte gezeigt werden, dass die Diagnostik mit SPECT/CT eine Behandlungsänderung der Patienten zur Folge hatte, da z.B. eine Unterscheidung zwischen Schilddrüsenrestgewebe und cervikalen Lymphknotenmetastasen möglich war(86). Hieraus resultiert, dass potenziell weitere RIT eingeleitet wurden und dadurch eine höhere kumulative Gesamtdosis zu erwarten ist. Dieses Verfahren war zum Zeitpunkt der Studie von Durante et al. noch nicht eingeführt (85).

Patienten, die initial bereits Metastasen zeigten, erhielten in der untersuchten Studiengruppe im Durchschnitt 22,3 GBq kumulative Radioiodaktivität. Im Vergleich dazu erhielten Patienten, die erst im Verlauf metastasierten, eine kumulative durchschnittliche Gesamtaktivität von 27,1 GBq. Im Vergleich beschreibt González-Clavijo et al. in einem ähnlichen Studiendesign bei synchron bestehender Metastasen eine kumulative Gesamtaktivität von nur 13,4 GBq und bei metachron beschriebener Metastasen eine kumulative Gesamtaktivität von 15 GBq(78). Obwohl die Gesamtaktivität in der beschriebenen Studie insgesamt deutlich geringer ist als die der hier untersuchten Patienten, zeigt sich dennoch, dass Patienten, die erst im Verlauf Metastasen entwickelten, eine deutlich höhere kumulative Gesamtaktivität aufweisen. Einen möglichen Erklärungsansatz liefert González-Clavijo et al. hierfür selbst. Aufgrund der längeren Latenzzeit bei einer metachronen Metastasierung kommt es im Verlauf häufiger zu iod-aviden Metastasen, die insgesamt schlechter auf Radioiod ansprechen, weshalb mehr Radioiodzyklen durchgeführt werden und daraus eine erhöhte kumulative Gesamtaktivität resultiert. Die im Vergleich niedrige Gesamtaktivität lässt sich wiederum, analog zu Durante et al., durch den deutlich kürzen Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2015 erklären(78).

Die mediane Tumorgöße unserer Studienkohorte betrug 30 mm und ca. 35% der Patienten überschritten die Tumorgöße von 4 cm. Ähnliche Ergebnisse zeigten Wilhelm et al. in ihren Daten von 2009-2018. Ma et al. zeigten ebenfalls vergleichbare Werte der Tumorgöße im Median bei einer deutlich größeren Studiengruppe(76). González-Clavijo et al. berichtet von einer mittleren Tumorgöße von 3,1cm, die sich ebenfalls mit dem Ergebnissen der hier untersuchten Studienkohorte vergleichen lässt(78).

Eine große Herausforderung im Rahmen der Tumorthherapie bei bereits metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom stellt die Radioiodrefraktärität dar. In der Literatur wird beschrieben, dass ca. 5-15% der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom im Verlauf der Radioiodtherapie, die Fähigkeit ausreichend Radioiod zu speichern, verlieren(87).

Bei DMDTC zeigen sich einige Kriterien, die Einfluss auf das vermindertes Ansprechen der Radioiodtherapie haben(57, 87, 88). Eine einheitliche Definition existiert jedoch nicht.

Die Patienten dieser Studiengruppe wurden vereinfacht als radioiodrefraktär klassifiziert, wenn sie summiert eine Radioiodaktivität von $>22,2$ GBq ohne Remission erhielten, da dieses Kriterium bereits bekannt ist und am besten zu quantifizieren war und bildgebende Diagnostik im Nachhinein nicht erneut begutachtet wurde (s. Tabelle 2)(20).

Liu et al. zeigte in einer Studiengruppe mit 404 Patienten, dass 55,2% der Patienten als RAIR definiert wurden(88). Kriterien der Studie, Patienten als radiorefraktär zu deklarieren, waren: 1. bereits initial keine Radioiodspeicherung, 2. keine Radioiodspeicherherde im Verlauf, 3. heterogene Radioiodspeicherung mit nicht speichernden Herden, 4. Metastasenprogress innerhalb eines Jahr nach erfolgter RIT und 5. kumulative Radioiodaktivität $>600\text{mCi}$ ($\triangleq 22,2$ GBq). Auch in der hier untersuchten Studienkohorte zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis mit 56%. Hier zeigt sich deutlich, wie das Risiko der Entwicklung einer Radioiodrefraktärität mit der Metastasierung steigt und damit maßgeblichen Einfluss auf das Überleben hat.

Auch die neue Leitlinie der EANM gibt keine genau Definition der Radioiodrefraktärität an. Eine Einteilung ermöglicht hier die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines RAIR-DMDTC anhand drei Kriterien. Patienten, die kurz nach einer korrekt durchgeführter Radioiodtherapie eine Progression ihrer Erkrankung zeigten, wurden in die Kategorie mit großer Wahrscheinlichkeit radioiodrefraktär eingeteilt. Ein negative rxGKS nach erfolgter RIT wurde als mittlere Wahrscheinlichkeit und ein negativer dxGKS als niedrige Wahrscheinlichkeit eingestuft(57). Diese Daten wurden in dieser Studie nicht erhoben, weshalb die oben beschriebene Definition für die Einteilung gewählt wurde.

Eine Studie von Yang et al. untersuchte Patienten auf eine Mutation des Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT)-Promotors. Es konnte gezeigt werden, dass sich eine Mutation des TERT-Promotors als prädiktiver Faktor einer Radioiodrefraktärität eignet(89). Eine generelle Untersuchung der Patienten dieser Studiengruppe auf eine Mutation des TERT-Promotors erfolgte nicht, weshalb hier kein Bezug zu den hier aufgeführten Ergebnissen hergestellt werden kann.

Im Median erhielten Patienten unserer Kohorte drei Radioiodtherapien, mit einer Spannweite zwischen einer und sieben Therapien. Oh et al. verglichen in ihrer Studie unterschiedliche bildgebende Diagnostik bei der Diagnose von Fernmetastasierung eines Schilddrüsenkarzinoms. Hier zeigte sich, dass nach einmaliger Radioiodtherapie die SPECT/CT Diagnostik den höchsten diagnostischen Wert zeigt, da sie im Vergleich zur dxGKS (ohne SPECT/CT) falsch-positive Ergebnisse reduziert und Radioiod-Uptake an unüblichen Lokalisationen präzisiert. Zudem konnte gezeigt werden, dass das SPECT/CT Läsionen detektiert, die in der planaren Aufnahme der GKS nicht detektiert wurden. Bei mehr als zwei Radioiodtherapie zeigte das FDG-PET/CT den höchsten diagnostischen Wert zur Identifizierung metastatischer Läsionen. Begründet wird dies, durch die Tumor-Dedifferenzierung unter stattgefundener Radioiodtherapie (sog. „Flip-Flop-Phänomen“). Es ist bekannt, dass vor allem Tumorgewebe einen hohen Energieverbrauch aufweist. Die Untersuchung von Grubellus et. al konnte zeigen, dass es neben den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen auch in DTC zu einer Hochregulation des GLUT1-Rezeptors kommt, um den erhöhten Glucosebedarf zu decken (90). 18F-FDG-PET/CT werden dann eingesetzt, wenn erhöhtes Serum-Tg nachgewiesen wird, der dxGKS jedoch negativ verläuft(57, 83, 91). Dieses Phänomen wird vor allem bei älteren

Patienten beobachtet, was eine zusätzliche Erklärung für den Einfluss des Alters auf das Überleben geben könnte(92). Im Verlauf der Nachsorge erhielten 64 der 84 (76%) der hier untersuchten Patienten mindestens ein 18F-FDG-PET/CT. Bei 60 Patienten (71,4%) konnte mindestens eine stoffwechselaktive Metastase diagnostiziert werden. Die restlichen vier Patienten zeigten keine FDG-speichernden Fernmetastasen. Eine Vergleichsstudie von Hong et al. berichtet von 64 Patienten, bei denen 57,8% stoffwechselaktive Metastasen im FDG-PET/CT zeigten. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug hier jedoch nur 38,5 Monate ($\pm$ 3,2 Jahre)(83). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der hier vorliegenden Arbeit lag hingegen bei 5,25 Jahren ($\pm$ 63 Monate) und damit einer höheren Wahrscheinlichkeit im Verlauf weitere Patienten mit Fernmetastasierung zu detektieren und eine Radioiodrefraktarität zu entwickeln.

Der Tumormarker Thyreoglobulin wurde in der vorliegenden Studie untersucht. Bei 64 (76,2%) der Patienten der Studiengruppe zeigte sich bereits initial ein erhöhtes Serum-Tg $\geq$ 10ng/ml. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte Manohar et. al., bei denen 69,4% einen bereits bei Diagnose erhöhtes Serum-Tg von $\geq$ 10ng/ml aufzeigten(87). Thyreoglobulin ist als Tumormarker nicht nur relevant für die Nachsorge, sondern zeigt auch einen unabhängigen prädiktiven Wert bei der Identifizierung von einer Fernmetastasierung. Es ist bekannt, dass ein Tg- Wert über $\geq$ 10ng/ml mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Es ist jedoch bisher kein Wert bekannt, der Aufschluss über ein erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung gibt. Die Studie von Couto et al. untersuchte einen möglichen Cut-off für die Identifizierung von DMDTC. Mit Hilfe einer AUC ermittelten sie einen Grenzwert von 117,5 ng/ml, der mit einem hohen negativen prädiktiven Wert assoziiert ist. Untersucht wurden hier jedoch nur Patienten mit einer ossären und pulmonalen Metastasierung(93). Hieraus zeigt sich, dass weitere Studien notwendig sind, um einen Cut-off Wert bzgl. initialer Fernmetastasierung festzulegen und dadurch klinische Entscheidungen zu vereinfachen.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome lassen sich in weitere histologische Subtypen unterscheiden. In der vorliegenden Studie zeigte sich hier mit 52,4% der follikuläre Typ (+ Subtypen) am häufigsten vertreten. Das PTC (+ Subtypen) folgte mit 41,7%. Mischtypen und gering differenzierte Subtypen machten die restlichen Anteile aus. Ein ähnliches Ergebnis in der Verteilung der histologischen Typen zeigte die Studie von Durante et al.(85). In weiteren Studien zeigt sich jedoch insgesamt eine hohe Diskrepanz der Ergebnisse in Bezug auf die Verteilung der histologischen Typen. Die Veröffentlichungen zeigen unter den DMDTC einen höheren Anteil (58-82%) des papilläre Schilddrüsenkarzinoms als in der hier vorliegenden Studie (75, 76, 80, 83). Auch hier ist zu erkennen, dass es starke Schwankungen gibt, die diese Werte betreffen und hiermit keine generelle Aussage bzgl. der histologischen Verteilung bei DMDTC gemacht werden kann. In der Studie von Nies et al. zeigte sich bei den jüngeren Patienten unter 18 Jahren ein erheblicher Anteil von 97,3% der papillären Variante, was durch den insgesamt hohen Anteil an PTC (~80-90%) bei Kindern zu erklären ist(79, 94). Auch in der hier untersuchten Studie, konnte bei beiden Patienten, die < 18 Jahre waren, der papilläre Subtyp nachgewiesen werden und unterstützt die Untersuchungen von Nies et. al.

Obwohl das follikuläre DTC mit einer höheren Wahrscheinlichkeit metastasiert, sind papilläre Schilddrüsenkarzinome in ihrer absoluten Zahl häufiger vertreten(75). Daraus resultiert, dass der relative Anteil an Patienten mit FTC einer Studienkohorte mit DMDTC höher ist. Bestätigt wird dies durch die Metaanalyse von Vuong et al.(95).

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich DMDTC-Patienten betrachtet. Hierbei wurde zwischen synchroner und metachroner Metastasierung unterschieden. In der Untersuchung

der unterschiedlichen Lokalisationen zeigte sich der Anteil an Patienten, die während ihrer Erkrankung Lungenmetastasen entwickelten bei 65,5% und ist somit in der vorliegenden Studie die am häufigsten vorkommende Lokalisation. Dies entspricht dem Konsens der Literatur. Hier wird eine Metastasierung in Lungen als häufigste Lokalisation einer Fernmetastasierung beschrieben(57, 78, 79, 96-101). Weitere häufige Lokalisationen der Fernmetastasierung in unserer Studiengruppe, waren nicht regionäre Lymphknotenmetastasen (~ 44%) und ossäre Metastasen (~ 40%). Das Auftreten ossärer Metastasen wird in der Literatur sehr variabel beschrieben (beispielhaft: Durante et al. ~26% verglichen mit González-Clavijo et al. ~3%). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich bei Shoup et. al. mit 33% (80 von 242 Patienten). Es muss zudem unterschieden werden, ob im Studiendesign Metastasenlokalisationen einzeln betrachtet werden oder gruppiert werden. Hierdurch können Abweichungen entstehen, die die unterschiedlichen Angaben erklären (78, 85, 102).

Weitaus seltener werden Metastasen der Leber oder des ZNS (Zentrales Nervensystem) beschrieben. González-Clavijo et al. beschrieben vier Fälle (~ 4% bei 4 von 101 Patienten), in denen Metastasen der Leber auftraten und vier Fälle, in denen es zu einer Metastasierung im ZNS kam(78). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit. Hier entwickelten im Verlauf 7,1% der Patienten hepatische Metastasen und 6% zerebrale Metastasen.

Hautmetastasen als Folge eines DTC sind sehr selten und sind meistens mit einer bereits disseminierten Metastasierung assoziiert(103). Hautmetastasen können jedoch als primär detektierte Manifestation auftreten, woraus die Diagnose eines unbekannten DTC resultieren kann(98-100). In der hier untersuchten Studiengruppe zeigte ein Patient bereits bei initialer Diagnose Hautmetastasen (1,2%). Im Verlauf konnten bei insgesamt drei Patienten Hautmetastasen detektiert werden (3,6%). In einer Studie von Hoie et al. wurden Patienten mit ausschließlich papillärem metastasiertem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Hier zeigte sich bei 91 Patienten mit Fernmetastasen, die Entwicklung von kutanen Metastasen. Dies entspricht 6,6%, was doppelt so viele Patienten sind, die betroffen sind. Hier muss man jedoch differenzieren, dass die Studie von Hoie et al. nur PTC-Patienten involviert hat. Kutane Metastasen werden laut der Literatur vor allem bei PTC erwartete. Dies könnte den höheren Wert erklären(104).

Ebenfalls als Rarität wird die Metastasierung in die Niere beschrieben. Dies konnte im Verlauf bei zwei Patienten der Studiengruppe (2,4%) diagnostiziert werden. Der Case-Report von Darshan et al. berichtet über einen Fall, bei dem es zu einer Radioiodaufnahme im Bereich der Niere in der ersten Verlaufskontrolle kam. Hier konnte histologisch bestätigt werden, dass es sich um einen seltenen Fall einer Metastase eines DTC handelte(105). Im Verlauf zeigte sich zudem ein Patient, bei dem eine Metastase im Bereich des Muskels (1,2%) diagnostiziert wurde. Muskelmetastasen eines DTC zählen ebenfalls zu den sehr seltenen Lokalisationen. Ren et al. beschreiben einen Fall, bei dem ein Patient mit bereits multiplen Metastasen in verschiedenen Regionen (Pankreas und Leber) eine Metastase im Diaphragma entwickelte(106). In der Metaanalyse von Hitu et al. konnten 13 Case Reports identifiziert werden, die zwischen 2006 und 2016 publiziert wurden und Fälle einer muskuloskelettalen Metastasierung eines DTC nachwiesen. Das Ergebnis der Analyse ergab, dass vor allem Patienten mit dem histologischen Subtypen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms und Männer häufiger als Frauen (9/4) betroffen sind. Der aus der hier vorliegenden Studiengruppe erwähnte Patient, bestätigt die getroffenen Annahmen. Es handelt sich um einen männlichen Erkrankten mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom(100). In Der Studie von Yoon et al. wurden vor allem untypische Metastasenlokalisationen untersucht. Hier wurde die Problematik diskutiert, dass es im Falle von untypischen Metastasenlokalisationen hauptsächlich Case Reports oder sehr kleine Patientenkollektive gibt(107, 108). Yoon et al. untersuchte eine

Studiengruppe, in der 411 Patienten ein DMDTC aufwiesen. Daraus konnte ein Vergleich zu der hier vorliegenden Studie gezogen werden. 4 Patienten der Studie von Yoon et al. zeigten Metastasen des muskuloskeletalen Systems. Dies entspricht ~1% und ist somit annähernd identisch, zu dem der hier untersuchten Studiengruppe (1,2%)(108).

Farina et al. beschreiben weitere Fälle von seltenen Lokalisationen einer Fernmetastasierung. Diese in der Literatur beschriebene Tumorlokalisationen sind: Nebenniere, Auge, Pankreas, Spinalkanal, Bronchial, Brustdrüse, Dura, gastrointestinal, Ovarien, Gefäße, Thymus, Parotis, Milz, Mundraum, Penis(99). Die aufgezählten Lokalisationen, konnten in der Studiengruppe, die hier untersucht wurde, nicht detektiert werden. Dies lässt sich möglicherweise durch den kleinen Umfang der Studiengruppe und den gewählten Untersuchungszeitraum erklären.

Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes verstarben insgesamt 37 Patienten (44%). Bei 27 der verstorbenen Patienten konnte die Todesursache auf das Schilddrüsenkarzinom zurückgeführt werden. Drei weitere Patienten starben an kardiovaskulären Ursachen. Aufgrund mangelnder Dokumentation konnte die Todesursache für die restlichen Patienten nicht nachvollzogen werden. In der Gruppe der metachron metastasierten Patienten war die Sterberate mit 62% (13/21) dabei höher als in der Gruppe der synchron metastasierten Patienten mit 38% (24/63).

In der Studie von Durante et al. verstarben bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes etwa 70% der eingeschlossenen Patienten, der Großteil hiervon (199 Patienten, 64%) tumorabhängig(85), während in einer vergleichbaren Studie von Wilhelm et al. die Sterberate von Patienten mit DMDTC mit 43% ähnlich zu unserem Patientenkollektiv war(80).

Die wesentlich höhere Sterberate von Durante et al. hat dabei, auch gemäß eigener Aussage der Autoren, mit neuen Entwicklungen während des durch sie ausgewerteten Beobachtungszeitraumes von 1953 bis 1994 zu tun, so wurde im Verlauf die ergänzende Diagnostik mittels dxGKS und routinemäßigem Serum-Tg-Wert eingeführt, welche in den Beobachtungszeiträumen der von uns durchgeführten Studie von 2002 bis 2017 sowie von Wilhelm et al. von 1992 bis 2018 bereits als Standardverfahren etabliert war. Durante et al. stellten durch die ergänzende Diagnostik bereits im Vergleich der Zeiträume vor und nach deren Einführung eine erheblich verbesserte Prognose durch das frühere Erkennen einer Fernmetastasierung fest(85). Eine Fernmetastasierung zählt weiterhin zu den Hauptursachen eines krankheitsspezifischen Todes beim Schilddrüsenkarzinom(76).

Der Median des Gesamtüberlebens lag in unserer Patientenkohorte bei 6,3 Jahren. Bei Definition des Gesamtüberlebens als Zeit ab Diagnose einer Fernmetastasierung bis zum Exitus lag der Median bei 4,5 Jahren. Im Vergleich dazu berichten Wilhelm et al. ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten ($\pm 3,4$ Jahre) bei Patienten mit DMDTC. Eine Differenzierung zwischen dem Überleben „ab Primärdiagnose“ bzw. „ab Metastasierung“ erfolgte bei Wilhelm et al. nicht. Hier wurde lediglich das Überleben ab Diagnose ausgewertet. Eine mögliche Erklärung hierfür gibt Wilhelm et al. selbst. In der Studie zeigt sich eine deutliche Zunahme an Therapien pro Jahr (nicht chirurgische Therapien und Systemtherapien), die Einfluss auf das Überleben haben. Zudem beschreibt er die Problematik der Zugänglichkeit der Therapien, die einen Effekt auf die Effektivität des Therapieschemas haben könnte. Dies ist als länderspezifisches Problem zu werten und zeigt, dass es auch hier einen Einfluss auf das Überleben haben kann(80).

Ein direkter Vergleich des Überlebens ist mit der Studiengruppe von González-Clavijo et al. möglich, da hier ebenfalls Patienten, die initial metastasiert waren mit denen, die im Verlauf Metastasen entwickelten, verglichen wurden. Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 11 von 101 Patienten (~ 11%), davon 8 Patienten (14,5%) mit synchroner Metastasierung und 3 Patienten mit metachroner Metastasierung (6,5%)(78). Diese Ergebnisse weichen deutlich von

denen der hier untersuchten Studiengruppe ab (44% Verstorbene der hier untersuchten Studiengruppe vs. 11% González-Clavijo et al.). Bei González-Clavijo et al. ist der relative Anteil der Patienten mit initialer Metastasierung, die im Nachbeobachtungszeitraum verstorben sind, mehr als doppelt so hoch, im Vergleich zur Anzahl der Patienten mit initialer Metastasierung(78). Unsere Untersuchung erbrachte gegenteilige Ergebnisse: Unter den Patienten mit einer metachronen Metastasierung war die Sterberate im Nachbeobachtungszeitraum fast doppelt so hoch wie unter Patienten mit initialer, synchroner Metastasierung. Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse kann durch die Selektion der Patienten bedingt sein. Beispielsweise zeigt sich in der Studiengruppe von González-Clavijo et al. ein deutlich geringeres Durchschnittsalter von 49 Jahren und somit einer insgesamt jüngeren Studiengruppe, von der man weiß, dass ein besseres Überleben zu erwarten ist (siehe im Folgenden) (78).

Es erfolgte in dieser Studie eine Einteilung der Histologien in Gruppen, um herauszufinden, ob eine initial aggressiver Tumorvariante, das Überleben der Patienten beeinflusst. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Tumorvarianten festgestellt werden, was als Rückschluss zulässt, dass Patienten mit DMDTC per se als aggressive Tumorvariante zu werten sind und hier keine Abstufung mehr möglich ist und somit kein Einfluss auf das Überleben zeigt oder anhand der Histologie nicht zwingend die Identifizierung einer aggressiven Tumorvariante möglich ist ($p = 0,270$).

Bei der Analyse des Überlebens in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen zeigte sich sowohl in der vorliegende Studiengruppe ($p = 0,024$) als auch bei Sabet et al. und González-Clavijo et al. ein besseres Überleben bzw. einen deutlich längeren Zeitraum bis zum Tumorprogress bei synchroner Metastasierung(78, 109). González-Clavijo et al. spekuliert bereits über den möglichen Einfluss einer Dedifferenzierung auf das Outcome der Patienten. Die von González-Clavijo et al. untersuchten Patienten zeigten bei einer metachronen Metastasierung im Vergleich zur synchronen Metastasierung deutlich seltener Iod-averse Metastasen, was mit der längeren Latenzzeit zusammenhängen könnte und folglich einer Dedifferenzierung (78). In der hier untersuchten Studiengruppe konnte bei der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier einer signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit Radioiodrefraktärität nachgewiesen werden ($p = 0,006$; Abbildung 13). In der Studien von Hirsch et al. konnte neben einem signifikantem Ergebnis in der univariaten Analyse auch ein signifikantes Ergebnis bzgl. des Überlebens bei Radioiodrefraktärität in der multivariaten Analyse gezeigt werden und konnte somit die vorherigen Ergebnisse, der hier untersuchten Studiengruppe grundlegend bestätigten. Hirsch et al. identifizierte in seiner Studiengruppe somit die RAIR als unabhängigen Risikofaktor. Dies konnte in dieser Studiengruppe nicht bestätigt werden (110).

Als signifikantes Einflusskriterium auf das Überleben stellte sich das Alter heraus. Hier zeigte sich, dass Patienten, die bei Diagnosestellung 45 Jahre oder älter waren, ein signifikant schlechteres Überleben zeigten (Kaplan-Meier, $p = 0,007$). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Überlebenszeitanalysen von Sabet et al. (109) sowie Hirsch et al. (110) und Shoup et al. (102). Neben wenigen Ausnahmen ist allgemein bekannt, dass jüngere Patienten eine höhere Überlebenschance bei einer Tumorerkrankung haben (111). Ein wesentlicher Bestandteil und damit maßgeblich beeinflussender Anteil der Tumorthherapie bei DTC ist die RIT. Es konnte gezeigt werden, dass junge Patienten eine signifikant höhere Akkumulation von Radioiod in Metastasen nachwiesen. Dies führt automatisch zu einem besseren Therapieansprechen und beeinflusst so das Überleben (111).

Weiterhin wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt, bei der untersucht wurde, welchen Einfluss die Durchführung weiterer Therapie auf das Überleben haben. Die untersuchten Patienten, die keine weitere Therapie neben der Radioiodtherapie erhielten, zeigten ein

signifikant besseres Überleben gegenüber der Vergleichsgruppe, die im Verlauf andere Therapie erhielten (Kaplan-Meier, $p = 0,031$). Hierzu zählten weitere Operationen, Radioiod oder Systemtherapien. Dieses Ergebnis erklärt sich unter anderem dadurch, dass der Einsatz von weiteren Therapie z.B. speziell Tyrosin-Kinase-Inhibitoren erst dann erwogen wird, wenn andere Therapien keinen Erfolg mehr zeigen. Hieraus schließt sich, dass diese Therapien erst späten Einsatz in der Tumorthherapie des metastasierten Schilddrüsenkarzinoms finden und sich die Prognose an diesem Punkt bereits deutlich verschlechtert hat(112, 113).

Untersucht wurde zudem der Einfluss des initialen Serum-Tg Wertes mit einem Cut-Off ≥ 10 ng/ml. Dieser Wert wurde für alle Patienten mit der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms festgelegt. Es konnte kein signifikanter Einfluss auf das Überleben durch das initiale Serum-Tg mit diesem Cut-off-Wert festgestellt werden (Kaplan-Meier, $p = 0,521$). Maohar et al. zeigte in seiner Studie, dass bei einem Ausgangswertes des Tg's mit einem Cut-Off Wert von >100 ng/ml ein signifikanter Einfluss aufs Überleben dargestellt werden kann und Patienten, die diesen Wert überschritten, eine kürze Überlebenszeit aufwiesen(87).

Im Median vergingen 1,27 Monate zwischen der Operation und der ersten RIT. Patienten, der untersuchten Studiengruppe, die die erste RIT innerhalb der ersten drei Monate (< 3 Monate) nach Operation erhielten, zeigten ein besseres Überleben ($p = 0,009$) als Patienten, bei denen mehr Zeit zwischen Operation und Radioiodtherapie verging. Dies bestätigt die Ergebnisse von Hui et al., die gezeigt haben, dass das Zeitintervall von 3 Monaten ein unabhängiger Risikofaktor ist und die Zeit von Operation bis RIT einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose haben kann. Eine einheitliche Empfehlung in den Leitlinien existiert bisher nicht (114).

Zusammenfassend ergeben sich verschiedene Risikofaktoren, die Einfluss auf das Überleben von Patienten mit DMDTC haben. In der univariaten Analyse dieser Arbeit zeigte sich das Alter bei Metastasierung, positive Lymphknoten, der Zeitpunkt der Metastasierung (initial vs. Verlauf), Radioiodtherapie vor Metastasierung, Radioiodrefraktärität, Durchführung weiterer Therapien und der Zeitraum zwischen Operation und 1. Radioiodablation als Risikofaktoren für eine kürzere Überlebenszeit. Das Alter wurde auch in anderen Studien als Risikofaktor identifiziert(85, 110, 115). Durante et al führte zusätzlich das Geschlecht, die Histologie des Primärtumors, das Radioiod-Uptake, das Serum-Tg bei Metastasierung, den Zeitpunkt der Diagnose sowie die Lage und Ausdehnung der Metastasierung als Risikofaktoren auf(85). In der Untersuchung von Hirsch et al. zeigten sich neben dem Alter, auch die Histologie des Primärtumors sowie die Ausdehnung der Metastasierung als Risikofaktor. Zusätzlich wurden das T3/T4-Stadium und extrathyreoidale Ausbreitung als Risikofaktoren aufgeführt. Knochenmetastasierung und Zeitpunkt der Metastasierung (Knochen Metastasen und diffuse Metastasierung) zeigten sich auch bei Jung et al. als signifikante Einflussfaktoren in der univariaten Analyse(77). Hirsch et al. und Jung et al. bestätigten anhand ihrer Kollektive zudem, analog zu unseren Daten, dass radioiodrefraktäre Tumore einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben(77, 110).

In der multivariaten Analyse dieser Arbeit zeigte sich als alleiniger unabhängiger Risikofaktor das Alter. Bestätigt wird dies durch Studien von Durante et al., Wilhelm et al., Ma et al. Saber et al. und Hirsch et al.(76, 80, 85, 109, 110). Hong et al. und Jung et al. konnten in ihren Untersuchungen das Alter nicht als unabhängigen Risikofaktor feststellen(77, 83).

Unabhängige Risikofaktoren, die in dieser hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnten, waren beispielsweise der Zeitpunkt der Metastasierung. Dies konnte bei Sabet et al. (109)und Jung et al. (77) gezeigt werden. Diese stellten ein schlechteres Überleben von Patienten mit metachron aufgetretenen Fernmetastasen (>5 Jahre nach Erstdiagnose bei Jung et. al) fest. Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor gemäß Literatur ist die Histologie des Primärtumors. Durante et al. untersuchten dabei follikulär (gering differenziert) im Vergleich

zu papillären Schilddrüsenkarzinomen, Wilhelm et al. onkozytäre im Vergleich zu papillären Schilddrüsenkarzinomen. Der papilläre Subtyp war jeweils mit einem besseren Überleben assoziiert(80, 85). Ein Vergleich zwischen follikulär (gut differenziert) und papillär konnte bei Durante et al. hingegen kein signifikantes Ergebnis erzielen(85). Lokalisation und Ausdehnung der Metastasierung wird in vielen Studien als weiterer unabhängiger Risikofaktor beschrieben. Durante et al. zeigte, dass eine geringer Ausdehnung der Metastasierung prognostisch günstig für das Überleben ist(85). Eine Fernmetastasierung, die nicht nur die Lunge betrifft, ist gemäß Hirsch et al. ebenfalls als Risikofaktor anzusehen(110). Jung et al. zeigte zudem, dass speziell Knochenmetastasen mit einem höheren Sterberisiko verbunden sind(77). Bei Betrachtung der Therapie konnten Wilhelm et al. und Ma et al. zudem zeigen, dass die initiale Thyreoidektomie (im Vergleich zu keiner vorherigen Operation) sowie eine Radiatio oder Systemtherapie (im Vergleich zu ausschließlich Thyreoidektomie) ein erhöhtes Risiko zu Versterben zur Folge hat. Die Ursache für das schlechtere Überleben von Patienten ohne initiale Thyreoidektomie wird mit einer inoperablen Ausbreitung erklärt und damit deutliche schwierigere Therapierbarkeit (76, 80). Wilhelm et al. konnte zudem zeigen, dass die Radioiodtherapie nach erfolgreicher Operation prognostisch günstig war(80).

Ein weiterer prädiktiver Faktor der multivariaten Analyse von Durante et al. zeigte, dass die Iodavidität der Metastasen die Prognose der Patienten verbessert bzw. das Mortalitätsrisiko deutlich senkt(85). Dies konnte in der hier vorliegenden Arbeit nur in der univariaten Analyse bestätigt werden.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die genaue Definition von Risikofaktoren, die auf jeden Patienten zutrifft, schwierig ist und das durch die Heterogenität und sicherlich auch durch unterschiedliche Diagnostik und Therapiestandards in entsprechenden Ländern/ Kliniken unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten sind.

In der Studie von González-Clavijo et al., in der ein direkter Vergleich zwischen synchroner und metachroner Metastasierung erfolgte, zeigte sich eine bessere Prognose bei Patienten mit einer synchronen Metastasierung im Vergleich zur metachronen Metastasierung. Dies konnte anhand der hier untersuchten Studiengruppe bestätigt werden, bei der Patienten mit einer synchronen Metastasierung ein signifikant besseres Überleben gezeigt werden konnte. González-Clavijo et al. bietet hierfür bereits einen Ansatz, der dies erklären könnte. Aufgrund der langen Latenzzeit können sich Tumorzellen entdifferenzieren und verlieren die Möglichkeit Iod zu speichern. Synchronen Metastasen sind dahingegen radioiodnaiv und haben dadurch ein möglicherweise besseres Ansprechen auf bisher nicht erfolgte Radioiodtherapien. Dies wurde durch die Studie von González-Clavijo et. al. nachgewiesen(78).

5.2 Limitation

Die Arbeit weist einige Limitationen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse über einen langen Zeitraum. Hierdurch ergab sich unter anderem durch die zunehmenden Digitalisierung und der teils veralteten Datenarchivierung das Problem, dass bei der Datenerhebung, da nicht alle Daten verfügbar, teils auch nicht mehr verfügbar waren. Einzelne Akten waren nicht vollständig und Befunde konnten aufgrund des langen Zeitraums nicht erneut beschafft werden. Hierdurch mussten einige Patienten aus der Kohorte ausgeschlossen werden.

Eine erneute Begutachtung der histologischen Schnitte konnte aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes ebenfalls nicht durchgeführt werden, die Beurteilung der Histologie

musste daher auf Grundlage des pathologischen Berichts oder des vorliegenden Arztbriefes erfolgen.

Zudem ergaben sich Einschränkungen aus der im Beobachtungszeitraum geänderten TNM-Klassifikation, Patienten mussten teilweise Anhand des pathologischen Befundes oder des Arztbriefes auf eine einheitliche Klassifikation angepasst werden.

Zusätzlich verbesserten sich im Verlauf der Jahre die Diagnostikmöglichkeiten, was veränderte Abläufen in der Behandlung und Nachsorge zur Folge hatte. Die daraus resultierende Heterogenität der Daten erschwerte ebenfalls die Vergleichbarkeit zwischen den Patienten.

Der technische Fortschritt machte es im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zudem möglich den Tumormarker Tg mit deutlich erhöhter Sensitivität zu bestimmen. Zusätzlich erfolgte die Hinzunahme des Tg-Antikörpers als Laborwert, mit dem die Wertbarkeit des Serum-Tg als Tumormarker besser einzuordnen ist. Auch durch eine zwischenzeitliche Anpassung der Normwerte wurde die Vergleichbarkeit der Patientendaten erschwert.

Alle Daten wurden zudem an einem Institut erhoben, eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Patientenkohorten kann hierdurch eingeschränkt sein.

5.3 Konklusion

Die Ergebnisse der hier untersuchten Studiengruppe zeigen die weiterhin bestehenden Probleme und Herausforderungen nach Diagnose eines metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Trotz insgesamt guter Prognose bei DTC erweisen sich Patienten mit einem DMDCT oft als schwer therapierbar und mit einem deutlich schlechteren Überleben.

Es wurde ein insgesamt langer Beobachtungszeitraum (2002-2017) gewählt, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen und eine statistisch relevante Kohorte zu etablieren.

Die univariate Analyse dieser Arbeit ergab unterschiedliche Risikofaktoren hinsichtlich des Überlebens. Eine Fernmetastasierung in Lymphknoten (nicht-regionäre Lymphknoten) zeigte eine signifikant schlechtere Prognose zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (nicht-regionär). Hieraus resultiert, dass bei Patienten mit DMDTC eine Sonographie der Halsweichteile nicht ausreichend ist und in einer erweiterten Diagnostik (z.B. PET/CT) ein Augenmerk auf Metastasen in Lymphknoten gerichtet werden muss. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit einer metachronen Metastasierung ein schlechteres Outcome hatten. Hieraus kann man den Schluss ziehen, dass „high-risk“-Patienten, die initial keine Metastasierung aufwiesen, zu regelmäßigen und standardisierten Kontrollen verpflichtet sind, um eine metachrone Metastasierung zeitnah zu diagnostizieren.

Das Kriterium der Radioiodrefraktärität konnte ebenfalls zumindest in der univariaten Analyse als Risikofaktor definiert werden. Mit der Radioiodtherapie als optimale Therapiemöglichkeit der iodaviden Schilddrüsenkarzinome, ist die Therapie der nicht-iodaviden Schilddrüsenkarzinomen oder ihrer Metastasen eine große Schwierigkeit. Es gibt weiterhin keine genau definierten Kriterien der Radioiodrefraktärität, die die Einteilung im klinischen Alltag vereinfachen und Patienten, die mittlerweile vermehrt zugelassenen Systemtherapien zukommen zu lassen. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann man schließen, dass es auch hier in Zukunft weiterer Forschung bedarf und eine standardisierte Definition notwendig ist, um den klinischen Alltag zu optimieren und Patienten geeigneter Therapie zuzuführen.

Die Möglichkeiten der Diagnostik sind im Verlauf der Jahre deutlich zunehmend und ermöglicht bereits jetzt eine frühere Diagnose einer Fernmetastasierung und nicht iodavider Metastasen. Dies ist nötig um Patienten vor nicht mehr zweckmäßiger Radioiodtherapien (und ihrer Nebenwirkungen bei hoher kumulativer Aktivität) zu bewahren und schneller eine gezielte Systemtherapie zu beginnen. Hier wären unter anderem Mutationsanalysen empfehlenswert,

die in dieser Arbeit nicht ausgewertet werden. Hier konnten bereits Prognose bei bestimmten Mutationen gestellt werden. Letztlich sollte dies in die Primärdiagnostik mit einfließen, um auch hier besondere Nachsorgeschemata zu entwickeln.

Ebenfalls zeigte sich das Alter als Risikofaktor in der hier vorliegenden Studie. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse konnte ein signifikantes besseres Überleben der jüngeren Patienten festgestellt werden, sodass diese Studie das Alter als einzigen unabhängigen Risikofaktor herausgearbeitet hat.

Es zeigte sich, dass Patienten, die jünger als 45 Jahre bei Metastasierung waren, ein deutlich geringeres Risiko hatten zu versterben. In dieser Überlebenszeitanalyse konnte gezeigt werden, dass kein Patient < 45 Jahren im Beobachtungszeitraum ab Metastasierung ein Ereignis (= Versterben) hatte. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Patienten >45 Jahre besonders gefährdet sind und engmaschig nachkontrolliert werden müssen. Grundsätzlich zeigt sich, dass eher ältere Patienten betroffen sind, aber Patienten jeder Altersklasse ein DMDCT entwickeln können und somit das Risiko einer Metastasierung besteht. Entscheidend ist hier weitere Untersuchungen durchzuführen, die spezifische Faktoren jüngerer Patienten von älteren unterscheidet und wie man diese maßgeblich durch Therapie und Diagnostik beeinflussen kann (z.B. Tumorbilogie, Lifestyle).

Die hier vorgelegte Arbeit zeigte zudem das schlechtere Gesamtüberleben der Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickelten. Auch hier sollte eine entsprechende Anpassung der Nachkontrolle und ggfs. Etablierung weiterer Therapiemöglichkeiten, wie der Einsatz von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, bedacht werden.

Obwohl in dieser Studie kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der gemessenen Tg-Werte (mit Cut-off >10ng/ml) erzielt werden konnte, lassen die Ergebnisse anderer Studien vermuten, dass hier eine Anpassung an Patienten mit DMDTC notwendig ist und andere Grenzwerte zur besseren Überwachung festgelegt werden müssen.

Um das Eintreten der Metastasierung oder den Verlauf der Metastasierung besser beurteilen zu können, sind regelmäßige Nachsorge Termine und eine Bildgebung auch mit alternativen Methoden neben der dxGKS zu empfehlen. Da eine Metastasierung in jedem Alter vorkommt, sollte eine Anpassung der Nachsorge bei Metastasierung in jeder Altersklasse erfolgen.

Bei weiterhin sehr unterschiedlichen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit DMDTC ist es entscheidend, dass bei langen Beobachtungszeiträumen die genauen Ursachen des Versterbens dokumentiert werden, um aus Langzeitstudien genauere Schlüsse ziehen zu können. Zudem zeigen die weiterhin schlechten Prognosen bei metastasierten Patienten, dass individuelle und engmaschig kontrollierte Behandlungskonzepte notwendig sind.

6 Abstract/ Zusammenfassung

Schilddrüsenkarzinome zählen zu den am häufigsten vorkommenden endokrinen Tumoren. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom stellt hiervon den größten Anteil dar. In seltenen Fällen kommt es zu einer Fernmetastasierung, die häufig mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Trotz der Zunahme an diagnostizierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und insgesamt höheren Überlebenswahrscheinlichkeiten, sind die Überlebenschancen von Patienten mit metastasiertem differenzierte Schilddrüsenkarzinom über die Jahre gleichgeblieben.

Ziel dieser Arbeit war es, Langzeitdaten auszuwerten und prognostische Faktoren bei metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen herauszuarbeiten. Hierfür wurde die Patientengruppe auf potenzielle Risikofaktoren untersucht und das Überleben innerhalb bestimmter Subgruppe untersucht.

Es wurden insgesamt 84 Patienten eingeschlossen. Die Daten wurden anhand der Primärpräsentation, der folgenden Nachsorgeuntersuchungen und durchgeführten Radioiodtherapien ausgewertet. Zur Berechnung und Beurteilung des Gesamtüberlebens wurden Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Mit Hilfe der Cox-Regression konnten Risikofaktoren der Studiengruppe herausgearbeitet werden. Hier wurde eine univariate und eine multivariate Analyse zur Bestimmung der Risikofaktoren und der unabhängigen Risikofaktoren durchgeführt.

Die Patienten zeigt ein Durchschnittsalter von 59,3 Jahren ($\pm 15,0$) bei Diagnose und geringfügig höheres Alter mit 60,5 Jahren ($\pm 15,1$) bei Eintritt der Metastasierung. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Alter zwischen Patienten mit synchroner und metachroner Metastasierung ($p = 0,355$). Signifikante Unterschiede konnten im Vergleich der initialen Radioiodaktivität, der Anzahl der Radioiodtherapien und der Nachbeobachtungszeiträume gezeigt werden.

In der multivariaten Analyse konnte als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben das Alter definiert werden (HR 1,043; 95% KI 1,009-1,078). Weitere Kriterien, die sich in der univariaten Analyse als Risikofaktoren zeigten, waren nicht regionäre Lymphknotenmetastasen, Metastasierung im Verlauf, Durchführung einer Radioiodtherapie vor Metastasierung, Radioiodrefraktärität, Durchführung anderer Therapien, Zeitfenster zwischen Operation und Radioiodtherapie über 3 Monate.

Am Ende der Studie waren 37 Patienten verstorben, hiervon 27 tumorabhängig. Das 5-Jahresüberleben der Patienten mit initialer Metastasierung lag bei 80%, Patienten mit Metastasierung im Verlauf lagen bei 76%. Das 15-Jahresüberleben beider Gruppe war identisch mit 29% ($p = 0,024$). Signifikante Unterschiede im Überleben konnte für die Cut-off-Werte 45 Jahre, 55 Jahre und 61 Jahre festgestellt werden

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Alter als einziger unabhängiger Risikofaktor Einfluss auf das Überleben der Patienten mit Fernmetastasierung zeigt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten jünger 45 Jahren ein deutlich besseres Überleben haben als Patienten, die älter waren. Faktoren wie Tumorgröße und Histologie des Primärtumors zeigten keinen Einfluss auf das Überleben.

Es zeigt sich, dass die Fernmetastasierung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinom weiterhin eine große Herausforderung bei einem in der Regel prognostisch günstigen Tumor darstellt.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. Der Onkologe. 2005;11(1):11-9.
2. Malle P KS, Matschnig S, Sorschag M, Gomez-Segovia I, Gallowitsch HJ, Lind P. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012(1):11-8.
3. Kraywinkel K. Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland. Der Onkologe. 2018;24(2):99-106.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut. Schilddrüsenkrebs 2019 [updated 2019, Dezember 17. Available from: https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2019/kid_2019_c73_schilddruese.pdf?blob=publicationfile.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut. Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2015-2016. 2019, 17 Dezember.
6. Zechmann CM, Haufe S. Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Der Radiologe. 2012;52(8):761-74.
7. Raue F, Frank-Raue K. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. Der Onkologe. 2005;11(1):50-7.
8. Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Der Onkologe. 2010;16(7):644-56.
9. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen - interdisziplinäre Leitlinie 2012 [Available from: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf.
10. Tumorzentrum München. Endokrine Tumoren. 4. ed: Zuckschwerdt Verlag; 2017 08.11.2017. 312 p.
11. Schmid KW. Lymphknoten- und Organmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms. Der Pathologe. 2015;36(S2):171-5.
12. Amann K, Kain R, Klöppel G. Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett: Springer-Verlag; 2016.
13. Schmid KW. Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren. Der Pathologe. 2010;31(S2):229-33.
14. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Der Pathologe. 2019;40(3):227-34.
15. Theurer S, Rawitzer J, Ting S, Schmid KW. Diagnostische Grundlagen von Schilddrüsentumoren in der Pathologie. Der Pathologe. 2021;42(1):125-39.
16. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. European Thyroid Journal. 2022;11(2).
17. Pfestroff A, Dietlein M, Luster M. Nuklearmedizinische Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Der Onkologe. 2015;21(7):597-610.
18. Kreissl MC, Janssen MJR, Nagarajah J. Current Treatment Strategies in Metastasized Differentiated Thyroid Cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2019;60(1):9-15.

19. Aashiq M, Silverman DA, Na'Ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers*. 2019;11(9):1382.
20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26(1):1-133.
21. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*. 2010;16(7):657-65.
22. Blank W, Schuler A. Sonografie der Schilddrüse – Update 2017. *Praxis*. 2017;106(12):631-40.
23. Russ G, Steen, Murat, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal*. 2017;6(5):225-37.
24. Huang EYF, Kao NH, Lin SY, Jang IJH, Kiong KL, See A, et al. Concordance of the ACR TI-RADS Classification With Bethesda Scoring and Histopathology Risk Stratification of Thyroid Nodules. *JAMA Network Open*. 2023;6(9):e2331612.
25. Li F, Pan D, He Y, Wu Y, Peng J, Li J, et al. Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC Surgery*. 2020;20(1).
26. Tong Y, Li J, Huang Y, Zhou J, Liu T, Guo Y, et al. Ultrasound-Based Radiomic Nomogram for Predicting Lateral Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Academic Radiology*. 2021;28(12):1675-84.
27. Yim Y, Park HS, Baek JH, Yoo H, Sung JY. Parenchymal microcalcifications in the thyroid gland: Clinical significance and management strategy. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(32):e34636.
28. Lu G, Chen L. Cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: Preoperative staging with ultrasound and/or computed tomography. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(9):e28909.
29. Schäffer R, Schmid KW, Tötsch M. Bethesda-Klassifikation der Feinnadelpunktion der Schilddrüse. *Der Pathologe*. 2012;33(4):324-30.
30. Jung SM, Koo HR, Jang KS, Chung MS, Song CM, Ji YB, et al. Comparison of core-needle biopsy and repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules with inconclusive initial cytology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;278(8):3019-25.
31. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
32. Dietlein M, Luster M, Reiners C. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte; Update 2013/2014: Thieme; 2013.
33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Brierley JD. TNM Classification of Malignant Tumours. Chichester, UNITED KINGDOM: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017.
34. Dralle H. 30 % Downstaging durch neue TNM-Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. *Der Chirurg*. 2019;90(5):415-.
35. Dralle H. Die neue TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome. *Der Chirurg*. 2019;90(S2):101-.
36. Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, Brauckhoff M. Aktuelles TNM-System der UICC/AJCC. *Der Chirurg*. 2012;83(7):646-51.

37. Schwaiger M, Scheidhauer K, Bamberg M. Multidisziplinärer Überblick über Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2015;21(7):574-6.
38. Fürst H. Chirurgische Behandlung des differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinoms entsprechend internationaler Leitlinien. *Der Onkologe*. 2015;21(7):577-83.
39. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2013;398(3):347-75.
40. Dralle H, Lorenz K, Machens A, Brauckhoff M, Nguyen Thanh P. Tumortyp- und tumorstadienorientiertes chirurgisches Konzept bei Karzinomen der Schilddrüse. *Der Onkologe*. 2010;16(7):666-77.
41. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical Significance of Metastasis to the Central Compartment from Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World Journal of Surgery*. 2006;30(1):91-9.
42. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical Significance of Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma Located in One Lobe. *World Journal of Surgery*. 2006;30(10):1821-8.
43. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140(6):1000-5; discussion 5-7.
44. Steinert HC, Aberle S. [CME: Radioactive iodine therapy in thyroid cancer]. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(23):1235-43; quiz 44-5.
45. Kratochwil C, Giesel FL. Nuklearmedizinische Therapie endokriner Tumoren. *Der Radiologe*. 2014;54(10):1007-15.
46. Schmutzler C, Köhrle J. Wie kommt Jod in die Schilddrüse? *Der Internist*. 1998;39(6):560-5.
47. Gärtner R. Jodstoffwechsel und Einflüsse auf Erkrankungen der Schilddrüse. *Ernährungs Umschau*. 2015.
48. Rottenburger C, Lutz T. Die ablative Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Therapeutische Umschau*. 2020;77(9):427-31.
49. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4]. *Nuklearmedizin*. 2016;55(3):77-89.
50. Riemann B. Indikationen und Ergebnisse der Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg*. 2020;91(12):1013-6.
51. Farahati J, Reiners C. Postoperative Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*. 1997;3(1):28-31.
52. Bischoff M. Schilddrüsenkarzinom: Rekombinantes TSH für die Nachsorge. *Dtsch Arztebl International*. 2000;97(30):A-2053.
53. Duntas L, Tsakalakos N, Grab-Duntas B, Kalarritou M, Papadodima E. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *HORMONES*. 2003;2(3):169-74.
54. GmbH S-AD. Thyrogen®. 2023.
55. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(5):1028-35.
56. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(10):3698-705.

57. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Nostrand DV, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(6):15N-35N.
58. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(12):4700-11.
59. Janka HU. Glitazone. *Der Internist*. 2001;42(4):587-96.
60. Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140(6):960-7.
61. Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T. Ligands for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Inhibit Growth and Induce Apoptosis of Human Papillary Thyroid Carcinoma Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):2170-7.
62. Paeng JC, Kang KW, Park DJ, Oh SW, Chung J-K. Alternative Medical Treatment for Radioiodine-Refractory Thyroid Cancers. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;45(4):241-7.
63. Motz W, Kerner W. Kardiale Endorganschäden bei Diabetes. *Der Internist*. 2011;52(5):505-17.
64. Gillanders SL, O'Neill JP. Prognostic markers in well differentiated papillary and follicular thyroid cancer (WDTC). *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(3):286-96.
65. Kim K, Kim JK, Lee CR, Kang S-W, Lee J, Jeong JJ, et al. Comparison of long-term prognosis for differentiated thyroid cancer according to the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020;11:204201882092101.
66. O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and Emerging Therapies for Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *The Oncologist*. 2010;15(2):146-56.
67. Eilsberger F, Pfestroff A, Librizzi D, Luster M. Nachsorge beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2020;145(17):1236-44.
68. Sarkar SD, Kalappambath TP, Palestro CJ. Comparison of (123)I and (131)I for whole-body imaging in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2002;43(5):632-4.
69. Verburg FA, Schmidt M, Kreissl MC, Grünwald F, Lassmann M, Hänscheid H, et al. Verfahrensanweisung für die Iod-131 Ganzkörperszintigrafie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 5). *Nuklearmedizin*. 2019;58(03):228-41.
70. Verburg F, Grünwald F, Lassmann M, Hänscheid H, Luster M, Dietlein M. Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin*. 2018;57(04):124-36.
71. Ekmekçioğlu Ö. The Use of ^{18}F -FDG PET/CT in Patients with Recurrent Differentiated Thyroid Cancer. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2021;30(3):137-43.
72. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

73. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN). DGN-Handlungsempfehlung S1 Leitlinie: Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4), 2015 06.01.2021 [cited 2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-002l_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10-abgelaufen.pdf.
74. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sobin LH. TNM Classification of Malignant Tumours. Hoboken, UNITED KINGDOM: John Wiley & Sons, Incorporated; 2009.
75. Al-Qurayshi Z, Sullivan CB, Pagedar N, Lee GS, Tufano R, Kandil E. Prevalence and Risk of Metastatic Thyroid Cancers and Management Outcomes: A National Perspective. *The Laryngoscope*. 2021;131(1):237-44.
76. Ma Q, Chen Z, Fang Y, Wei X, Wang N, Zhou X, et al. Development and validation of survival nomograms for patients with differentiated thyroid cancer with distant metastases: a SEER Program-based study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023.
77. Jung CK, Lee S, Bae JS, Lim D-J. Late-onset distant metastases confer poor prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Gland Surgery*. 2020;9(5):1857-66.
78. González-Clavijo AM, Cuellar AA, Triana-Urrego J, Barrero JA, Fierro-Maya LF. Metastatic differentiated thyroid cancer: worst prognosis in patients with metachronous metastases. *Endocrine*. 2023;81(1):90-7.
79. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant Metastases From Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Course and Mutational Landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1683-e97.
80. Wilhelm A, Conroy PC, Calthorpe L, Shui AM, Kitahara CM, Roman SA, et al. Disease-Specific Survival Trends for Patients Presenting with Differentiated Thyroid Cancer and Distant Metastases in the United States, 1992–2018. *Thyroid*. 2023;33(1):63-73.
81. Talebpour M, Zabihi Mahmoudabadi H, Najjari K, Hajebi R, Rahimpour E, Bahreini M. Distant Metastasis as the First Presentation of Thyroid Carcinoma. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2023;75(2):1020-3.
82. Alzahrani AS, Mukhtar N. Incomplete response to therapy in intermediate- and high-risk thyroid cancer. *Endocrine*. 2022;78(3):531-42.
83. Hong CM, Ahn BC, Jeong SY, Lee SW, Lee J. Distant metastatic lesions in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin - NuclearMedicine*. 2013;52(04):121-9.
84. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R, Moretti S, Bruno R, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2840-3.
85. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2892-9.
86. Schmidt D, Kuwert T. SPECT/CT bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Der Nuklearmediziner*. 2011;34(01):45-53.
87. Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, Worden FP, Avram AM. Prognostic Value of FDG-PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018;43(9):641-7.
88. Liu Y, Wang Y, Zhang W. Scoring system and a simple nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a retrospective study. *EJNMMI Research*. 2022;12(1).

89. Yang X, Li J, Li X, Liang Z, Gao W, Liang J, et al. *TERT* Promoter Mutation Predicts Radioiodine-Refractory Character in Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(2):258-65.
90. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37(2):121-7.
91. Oh J-R, Byun B-H, Hong S-P, Chong A, Kim J, Yoo S-W, et al. Comparison of ¹³¹I whole-body imaging, ¹³¹I SPECT/CT, and ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38(8):1459-68.
92. Isoda T, BaBa S, Maruoka Y, Kitamura Y, Tahara K, Sasaki M, et al. Impact of patient age on the iodine/FDG "flip-flop" phenomenon in lung metastasis from thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2016;30(8):518-24.
93. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53(11).
94. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes*. 2019;10(9):723.
95. Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, Tran HM, Oishi N, Mochizuki K, et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2018;42(4):1005-17.
96. Hei H, Gong W, Zheng C, Zhou B, Qin J. Macroscopic extranodal extension is an independent predictor of lung metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2022;77(1):73-9.
97. Jiang Q, Zhai M, Lin X, Ren C, Li Y, Ye F, et al. Case Report: A papillary thyroid microcarcinoma patient with skip lymph node metastasis and multiple distant metastasis. *Front Surg*. 2022;9:1019846.
98. Tanal M, Aygun N, Uludag M. Papillary Thyroid Cancer Presenting with Incidental Skin Lesion: Critical Management of Distant Metastasis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022;56(2):299-302.
99. Farina E, Monari F, Tallini G, Repaci A, Mazzarotto R, Giunchi F, et al. Unusual Thyroid Carcinoma Metastases: a Case Series and Literature Review. *Endocrine Pathology*. 2016;27(1):55-64.
100. Hitu, Cainap, Apostu, Gabora, Bonci, Badan, et al. Skeletal Muscle Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma Evaluated by F18-FDG PET/CT. *Diagnostics*. 2020;10(2):100.
101. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical Endocrinology*. 2005;63(1):87-93.
102. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(2):191-7.
103. Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: A cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(4):531-7.
104. Høie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer*. 1988;61(1):1-6.

105. Patel DR, Kamat BH, Farwell MD. Renal Metastasis From Primary Thyroid Cancer on 131I and MRI Imaging. *Clinical Nuclear Medicine*. 2017;42(1):70-2.
106. Ren H, Ke N, Tan C, Wang X, Cao W, Liu X. Unusual metastasis of papillary thyroid cancer to the pancreas, liver, and diaphragm: a case report with review of literature. *BMC Surgery*. 2020;20(1).
107. Portela RA, Choby GW, Manni A, Campbell D, Crist H, Goldenberg D. Unusual sites of metastasis of papillary thyroid cancer: Case series and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(8):E43-7.
108. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Hong AR, Kim HK, Shin DY, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0238207.
109. Sabet A, Binse I, Dogan S, Koch A, Rosenbaum-Krumme SJ, Biersack H-J, et al. Distinguishing synchronous from metachronous manifestation of distant metastases: a prognostic feature in differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(2):190-5.
110. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Gorshtein A, Slutzky-Shraga I, Akirov A, et al. Long-term Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Distant Metastases. *Endocrine Practice*. 2017;23(10):1193-200.
111. Keegan THM, Abrahão R, Alvarez EM. Survival Trends Among Adolescents and Young Adults Diagnosed With Cancer in the United States: Comparisons With Children and Older Adults. *J Clin Oncol*. 2024;42(6):630-41.
112. Fukuda N, Takahashi S. Clinical Indications for Treatment with Multi-Kinase Inhibitors in Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021;13(9):2279.
113. Ferrari C, Santo G, Ruta R, Lavelli V, Rubini D, Mammucci P, et al. Early Predictive Response to Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Refractory Radioactive-Iodine Differentiated Thyroid Cancer: A New Challenge for [18F]FDG PET/CT. *Diagnostics*. 2021;11(8):1417.
114. Li H, Zhang YQ, Wang C, Zhang X, Li X, Lin YS. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):601-6.
115. Huang IC, Chou F-F, Liu R-T, Tung S-C, Chen J-F, Kuo M-C, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2012;76(3):439-47.



Eidesstattliche Versicherung

Kern, Maike

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Auswirkung verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom

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

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

München, 03.10.2025

Ort, Datum

Maike Kern

Unterschrift Maike Kern



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Kern, Maike

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Auswirkung verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit
metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 03.10.2025

Ort, Datum

Maike Kern

Unterschrift Maike Kern

12 Publikationsliste

1. Franzmeier N, Brendel M, Beyer L, Slemann L, Kovacs GG, Arzberger T, et al. Tau deposition patterns are associated with functional connectivity in primary tauopathies. *Nature Communications*. 2022;13(1).
2. Song M, Scheifele M, Barthel H, Van Eimeren T, Beyer L, Marek K, et al. Feasibility of short imaging protocols for [18F]PI-2620 tau-PET in progressive supranuclear palsy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(12):3872-85.
3. Song M, Beyer L, Kaiser L, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, et al. Binding characteristics of [(18)F]PI-2620 distinguish the clinically predicted tau isoform in different tauopathies by PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(11):2957-72.
4. Palleis C, Brendel M, Finze A, Weidinger E, Bötzel K, Danek A, et al. Cortical [18F]PI-2620 Binding Differentiates Corticobasal Syndrome Subtypes. *Movement Disorders*. 2021;36(9):2104-15.