

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

**Identifikation des optimalen Zeitpunkts zur Durchführung  
der Radiojoddiagnostik bei Patienten mit einem  
differenziertem Schilddrüsenkarzinom**

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

vorgelegt von  
Yuri Victor Cramm

aus  
Oldenburg

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrei Todica  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christine Spitzweg

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2025

Für meine Mutter und meinen Vater

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Hintergründe der Untersuchung.....	5
1.2 Das Schilddrüsenkarzinom .....	6
1.2.1 Ätiologie .....	6
1.2.2 Epidemiologie .....	7
1.2.3 Klassifikation .....	8
1.3 Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom.....	9
1.3.1 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) .....	9
1.3.2 Das papilläre Mikrokarzinom (PTMC) .....	10
1.3.3 Das Follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC).....	11
1.4 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms .....	12
1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	13
1.4.2 Laborchemische Untersuchung .....	13
1.4.3 Sonographie.....	13
1.4.4 Szintigrafie .....	14
1.4.5 Feinnadelpunktion.....	15
1.4.6 Stadieneinteilung.....	15
1.5 Therapie des Schilddrüsenkarzinoms .....	16
1.5.1 Chirurgische Therapie.....	17
1.5.2 Radioiodtherapie .....	18
1.5.3 Schilddrüsenhormonsubstitution .....	20
1.5.4 Nachsorge.....	21
1.5.5 Diagnostische Ganzkörperszintigraphie.....	22
1.6 Prognose des Schilddrüsenkarzinoms.....	22
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	24
2.2 Material .....	25
2.2.1 Erhebung der Parameter.....	25
2.2.2 TNM-Klassifikation .....	26
2.2.3 Therapeutische Parameter.....	26
2.2.4 Posttherapeutische Parameter.....	27
2.2.5 Responder .....	28

2.2.6 Gruppenanalyse.....	28
2.2.7 Subgruppenanalyse .....	29
2.3 Methoden .....	30
2.3.1 Statistische Analyse und verwendete Programme .....	30
2.3.2 Region-of-interest und Target-to-Background-Ratio .....	30
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1 Allgemeine Analyse der Parameter.....	32
3.1.1 Demographische Daten .....	32
3.1.2 Klinische Daten .....	33
3.2 Gruppenanalyse.....	35
3.2.1 6m-RID vs 9m-RID .....	35
3.2.2 Ausgangsdaten .....	35
3.2.3 Therapie .....	37
3.2.4 Radioioddiagnostik.....	38
3.3 Subgruppenanalyse .....	41
3.3.1 6m-RID-endo vs. 6m-RID-exo.....	41
3.3.2 Ausgangsdaten .....	42
3.3.3 Therapie .....	44
3.3.4 Radioioddiagnostik.....	44
3.4 Analyse Target-to-Background-Ratio.....	47
3.4.1 6m-RID vs. 9m-RID.....	47
3.4.2 6m-RID-endo vs. 6m-RID-exo.....	49
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>66</b>
<b>Affidavit.....</b>	<b>67</b>
<b>Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung .....</b>	<b>68</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens [47].....	12
Abb. 2-1: Flowchart zur Erstellung des endgültigen Patientenkollektivs ....	25
Abb. 2-2: Beispielbild zum Erstellen von Regions-of-interest.....	31
Abb. 3-1: Geschlechterverteilung im gesamten Patientenkollektiv .....	32
Abb. 3-2: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv.....	32
Abb. 3-3: Geschlechterverteilung in den Gruppen .....	35
Abb. 3-4: Altersverteilung in den Gruppen .....	36
Abb. 3-5: Tg-Wert nach TSH-Stimulation in den Gruppen .....	39
Abb. 3-6: Anteil Patient:innen ohne relevante Restspeicherung im WBS in den Gruppen.....	40
Abb. 3-7: Anteil Patient:innen ohne Re-Therapie in den Gruppen .....	40
Abb. 3-8: Anteil Therapieresponder der jeweiligen Cut-off-Werte für das Tg in den Gruppen.....	41
Abb. 3-9: Geschlechterverteilung in den Subgruppen.....	42
Abb. 3-10: Tg-Wert nach TSH-Stimulation in den Subgruppen.....	45
Abb. 3-11: Anteil Patient:innen ohne relevante Restspeicherung im WBS in den Subgruppen .....	45
Abb. 3-12: Anteil Patient:innen ohne Re-Therapie in den Subgruppen.....	46
Abb. 3-13: Anteil Therapieresponder der jeweiligen Cut-off-Werte für das Tg in den Subgruppen .....	47

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: TNM-Klassifikation, 8. Version [57] .....	15
Tab. 1.2: Risikogruppen [3, 55, 56] .....	16
Tab. 2.1: Anpassung TNM 8. Version auf 7. Version [34] .....	26
Tab. 3.1: Ausgangsdaten gesamte Patientenkollektiv..... <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
Tab. 3.2: Ausgangsdaten in den Gruppen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tab. 3.3: Auswertung prätherapeutischer und therapeutischer Daten in den Gruppen.....	38
Tab. 3.4: Ausgangsdaten in den Subgruppen .....	43
Tab. 3.5: Analyse Radioiod-Uptake in den Gruppen .....	48
Tab. 3.6: Analyse Target-to-Background-Ratio in den Gruppen .....	48
Tab. 3.7: Analyse Radioiod-Uptake in den Subgruppen .....	49
Tab. 3.8: Analyse Target-to-Background-Ratio in den Subgruppen.....	50

---

## Abkürzungsverzeichnis

ATA: American thyroid association

ATC: Undifferenzierte (Anaplastische) Schilddrüsenkarzinom

DTC: Differenzierte Schilddrüsenkarzinom

FNA: Feinnadelpunktion

FTC: Follikuläre Schilddrüsenkarzinom

GKS: Ganzkörperszintigrafie

LK: Lymphknoten

MTC: Medulläre Schilddrüsenkarzinom

PDTC: Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom

PMTC: Papilläre Mikrokarzinom

PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom

rhTSH: Rekombinantes humanes TSH

RIT: Radioiodtherapie

RID: Radioioddiagnostik

Tg: Thyreoglobulin

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

T/B-Ratio: Target-to-Background-Ratio

WBS: Whole-body-scan

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergründe der Untersuchung

Die relative 5-Jahres Überlebensrate mit Schilddrüsenkarzinom liegt in Deutschland bei 94% für Frauen und 88% für Männer.[1]. Um eine so gute Prognose weiterhin zu erreichen, jedoch gleichzeitig einen bestmöglichen Umgang für die Patient:innen mit dieser Erkrankung und eine höhere Lebensqualität zu ermöglichen, entwickeln sich in der Therapie der Schilddrüsenkarzinome zunehmend personalisierte und patientenorientierte Therapiemöglichkeiten. Dadurch soll auch eine potenziell unnötige Übertherapie vermieden werden. Besonders im Hinblick auf Rezidive eines Schilddrüsenkarzinoms, welche noch Jahre nach Primärtherapie auftreten können, sollte der Stellenwert einer optimalen und kontrollierten Nachsorge nicht unterschätzt werden [2]. Jedoch ist vor allem der Zeitpunkt einer Radioioddiagnostik (RID) zur Verlaufskontrolle nach abgeschlossener Primärtherapie in den gängigen deutschen, amerikanischen und britischen Leitlinien nicht einheitlich geregelt [3-5]. Eine verfrühte Nachsorge mittels RID könnte der Primärtherapie eventuell nicht genug Zeit zum Wirken gegeben haben, wodurch es zu unnötigen Übertherapien käme. Ein zu spät gewählter Zeitpunkt hingegen könnte prolongiert emotionalen Stress auf den Patienten auswirken und seine Lebensqualität über einen unnötig langen Zeitraum einschränken. Zudem wird in den Leitlinien empfohlen, nach Radioiodtherapie (RJT) eine Schwangerschaft für einen gewissen Zeitraum zu vermeiden [3]. Vor allem in Anbetracht des deutlich erhöhten Risikos für Frauen, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, sollte es auch ein Ziel nach Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms sein, den Patientinnen so früh wie möglich die Möglichkeit zu bieten, mit der Familienplanung beginnen zu können. Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Zeitpunkte der Radioioddiagnostik zu vergleichen und herauszufinden, welcher zum Einen der primären Radioiodtherapie ausreichend Zeit zum Wirken lässt, zum Anderen jedoch auch den Patient:innen so früh wie möglich Sicherheit und emotionale Entlastung bieten kann. Hierfür wurde aus einer neu erstellten Datenbank von Patient:innen mit Schilddrüsenkarzinom, die zwischen



2013 und 2018 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Großhadern eine Radioiodtherapie bekamen, ein Patientenkollektiv für unsere Studie erstellt. Dieses Patientenkollektiv bestand aus low-Risk Patient:innen, die mit einer Radioiodtherapie-Zieldosis von 2000 MBq therapiert wurden. Aus diesem Patientenkollektiv wurden zwei Gruppen gebildet, um den Erfolg der primären RJT mittels RID nach 6 Monaten (RID-6m) und nach 9 Monaten (RID-9m) zu vergleichen und um festzustellen, ob eine Übertherapie mittels ausreichend spät gewähltem RID-Zeitpunkt verhindert werden kann.

## **1.2 Das Schilddrüsenkarzinom**

### **1.2.1 Ätiologie**

Die genauen Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind noch weitestgehend unbekannt. Ein geringer Teil dieser Malignome lässt sich auf familiäre ätiologische Faktoren zurückführen, wobei der Großteil sporadisch auftritt [6]. Als gesicherter ätiologischer Faktor jedoch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome gilt eine Exposition zu ionisierender Strahlung in den ersten 20 Lebensjahren. Vor allem das Alter zum Zeitpunkt der Strahlenexposition beeinflusst das Risiko. Kinder unter 5 Jahren zum Zeitpunkt der Exposition haben somit das größte Risiko ein Karzinom zu entwickeln, im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen das Risiko vernachlässigbar ist [7, 8]. Nach Exposition beträgt die Latenzzeit bis zur Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms mindestens 5 Jahre und das Risiko ein Karzinom zu entwickeln ist für mehrere Jahrzehnte erhöht [9]. Der Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und der Ausbildung eines papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) konnte sowohl bei Patient:innen nach zahlreichen iatrogenen Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich aufgrund verschiedener medizinischer Indikationen als auch nach den Atombombenabwürfen 1945 in Japan und dem Reaktor Unfall in Tschernobyl 1986 nachgewiesen werden [10-12]. Es zeigten sich deutliche Inzidenzsteigerungen für differenzierte Schilddrüsenmalignome in diesen Gebieten, wobei die Inzidenzsteigerung in der Altersgruppe von Kindern unter 5 Jahren am höchsten

war [8-10]. Weitere Faktoren, die in der Literatur mit der Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms in Verbindung gebracht werden, sind unter anderem: Hormonhaushalt, Rauchen, Übergewicht, Diabetes und Nitratzufuhr [13, 14].

Die Iodversorgung ist ein anderer Umweltfaktor, der zwar nicht die absolute Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome beeinflusst, jedoch die Verteilung der histologischen Typen der auftretenden Karzinome verändert [8]. Es zeigte sich, dass in Iodmangel-Gebieten eine erhöhte Rate an follikulären und anaplastischen Karzinomen vorlag. In Gebieten mit ausreichender Iodversorgung war die Inzidenz dieser histologischen Typen weitaus niedriger, es traten dafür vermehrt die prognostisch günstigeren differenzierten Schilddrüsenkarzinome vom papillären Typ auf [10, 15-17].

### **1.2.2 Epidemiologie**

Das Schilddrüsenkarzinom ist mit einem Anteil von 1% aller Krebsarten selten [10]. Es ist jedoch die häufigste maligne Neoplasie des endokrinen Systems [18]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 6100 Menschen an einem Schilddrüsenkarzinom, damit liegt es auf dem 14. bzw. 15. Platz der häufigsten Krebserkrankungen für Frauen bzw. Männern in Deutschland [1]. Die Inzidenz ist für Frauen 2-3 mal höher als für Männer [19]. Die häufigste vorkommende Unterform ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom, gefolgt von follikulären, medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen [1]. Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms, und vor allem der des papillären Schilddrüsen Karzinoms, ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen [20]. Diese Inzidenzsteigerung ist zumindest teilweise auf den verbesserten diagnostischen Mitteln, mit denen vorher unbekannt gebliebene Schilddrüsenkarzinome besser diagnostiziert werden können, zurückzuführen [21, 22]. Jedoch wird angenommen, dass dies nicht der einzige Grund für diese Inzidenzsteigerung ist, und es zusätzlich auch zu einer vermehrten Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen gekommen ist, aufgrund von bisher unbekannten Risikofaktoren und Karzinogenen [13]. Die Sterbensrate ist in den letzten Jahrzehnten rückläufig und die 5-Jahres- Überlebensrate ist mit 88-94% im Vergleich zu anderen Karzinomen sehr hoch [1].

### 1.2.3 Klassifikation

Schilddrüsenkarzinome werden anhand ihrer morphologischen, klinischen und molekulargenetischen Aspekte in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zum einen unterscheidet man zwischen Karzinomen mit Follikelzelldifferenzierung, Karzinomen mit C-Zelldifferenzierung und seltenen primären Schilddrüsenkarzinomen. Zum anderen werden die Karzinome mit Follikelzelldifferenzierung weiterhin anhand ihres malignitätsgrades in differenzierte, gering differenzierte (PDTC) und undifferenzierte (anaplastische) (ATC) Karzinome eingeteilt. [19, 23]

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) kommen mit Abstand am häufigsten vor, zu dieser Gruppe gehören das papilläre (PTC) und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC). Zudem gibt es eine kleine Gruppe von Karzinomen die histologisch sowohl den papillären als auch den follikulären Karzinomen angehört. Man bezeichnet diese als Schilddrüsenkarzinome NOS (not-otherwise-specified). [23]

Undifferenzierte Karzinome (ATC) machen in Deutschland nur 2-3 % der Schilddrüsenkarzinome aus, haben jedoch eine sehr schlechte Prognose mit einer Mortalität von über 90%. [19]

Die Gruppe der Tumore, die von den parafollikulären C-Zellen ausgehen, besteht aus dem medullären Schilddrüsenkarzinom und ist mit einem Auftreten von ca. 5% der Schilddrüsenkarzinome ein seltener Schilddrüsentumor [18].

Zu den primären Schilddrüsenkarzinomen zählen unter anderem das Plattenepithelkarzinom und das muzinöse Karzinom der Schilddrüse. Diese sind jedoch Raritäten. [19]

Da in dieser Arbeit der Fokus auf dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom liegt, soll dieses im Folgenden genauer beschrieben werden.

## 1.3 Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

### 1.3.1 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist das mit Abstand am häufigsten vorkommende Malignom der Schilddrüse (65% der Schilddrüsenkarzinome). Es kommt zwar insgesamt seltener im Kindesalter vor, ist jedoch der häufigste Tumor der Schilddrüse im pädiatrischen Bereich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 20-50 Jahren [24]. Das PTC ist sowohl innerhalb von Struma-Endemiegebieten als auch außerhalb von Endemiegebieten das häufigste Schilddrüsenkarzinom[25].

Makroskopisch zeigen sich papilläre Schilddrüsentumore meist als solide oder auch zystische Knoten mit einer grau-weißen Schnittfläche. Sie kommen zumeist nicht gekapselt und mit irregulärer Begrenzung vor, können sich aber auch komplett gekapselt zeigen. Ihre Größe variiert hauptsächlich von <1mm bis zu 2-3 cm [19].

Das ausschlaggebende Kriterium zur Diagnose eines PTC ist laut WHO-Klassifikation das Vorhandensein von charakteristischen Zellkernveränderungen in der histologischen Morphologie des Tumors[18]. Diese Zellkernveränderungen zeigen sich durch vergrößerte und elongierte Kerne im Vergleich zu normalen Follikel-epithelzellkernen [19, 24]. Die Kerne sind dachziegelartig überlappend angeordnet und zeigen eine zentrale Aufhellung (sog. Milchglaskerne). Zudem bildet die Kernmembran Einkerbungen und Pseudoinklusionen aus [19, 24].

Bei nicht klassischen oder eindeutig darstellbaren Kernveränderungen des Tumors können zur diagnostischen Entscheidung auch weitere typische histologische Kriterien des PTC hilfreich sein [19, 23]. Dazu zählt unter anderem die Ausbildung sogenannter Psammonkörperchen, welche in ca. 50% aller papillären Schilddrüsentumore vorkommen. Hierbei handelt es sich um runde, konzentrisch geschichtete Kalkablagerungen in der Umgebung des Tumorgewebes [19, 24]. Außerdem zählen zu den zusätzlichen Kriterien unter anderem intratumorale Sklerose, Plattenepithelmetaplasien und verzweigte papilläre Strukturen [19, 23].

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom zeigt durch Immunhistochemie eine Reaktion auf Zytokeratine, Thyreoglobulin und TTF-1. Die PTC reagieren weiterhin

noch mit verschiedenen anderen Markern, wobei sich jedoch keiner davon zum Beweis der Diagnose des PTC eignet [19].

Unter den papillären Schilddrüsenkarzinomen weisen ca.80% charakteristische genetische Veränderung auf. Eine somatische Punktmutation (V600E) des BRAF-Gens kann bei bis zu 50% der PTCs nachgewiesen werden, und kommt vor allem bei älteren Patient:innen vor [26, 27]. Ein RET/PTC-Rearrangement findet sich dagegen vornehmlich bei PTCs von Kindern und Jugendlichen sowie bei strahleninduzierten papillären Schilddrüsenkarzinomen. 10-20% aller papillären Tumore der Schilddrüse zeigen ein solches RET/PTC-Rearrangement [19, 27].

Das PTC metastasiert hauptsächlich lymphogen in die regionären Lymphknoten. Seltener und später kann es auch hämatogen und dann vor allem in die Lunge metastasieren [25, 28].

### **1.3.2 Das papilläre Mikrokarzinom (PTMC)**

Das papilläre Mikrokarzinom ist ein papillärer Schilddrüsentumor mit einer Größe von <1cm. Der Großteil dieser Karzinome wird inzidentell bei der histologischen Aufarbeitung von Schilddrüsenoperationspräparaten ohne klinischen Malignitätsverdacht nach einer Schilddrüsenoperation anderer Indikation gefunden [19, 29]. Ein anderer großer Teil der PTMC wird im Rahmen einer Autopsie bei Verstorbenen ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert. Die Prävalenz des Mikrokarzinoms wird anhand der Auswertung von Autopsiestudien je nach geographischer Lage und Intensität der Aufarbeitung der Präparate mit 6 - 36% angegeben [2]. Nur jedes 100.000ste Mikrokarzinom wird klinisch relevant [19, 23]. 20-50% der papillären Mikrokarzinome weisen zwar regionäre Lymphknotenmetastasen auf, jedoch liegt die Überlebensrate des Mikrokarzinoms bei fast 100%. Die Lebenserwartung der Normalbevölkerung und der von Patient:innen mit papillärem Mikrokarzinom unterscheidet sich folglich kaum [19, 23, 30].

Auch das PTC an sich hat eine exzellente Prognose, bei adäquater Therapie liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei über 90% [8, 19]. Lymphknotenmetastasen im lateralen Halskompartiment zum Zeitpunkt der Diagnose scheinen die Prognose nicht besonders zu verschlechtern [19]. Ein Patientenalter von über 55 Jahren zum Diagnosezeitpunkt sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen senken die Prognose drastisch [31-34]. Patient:innen im Alter von über 60 Jahren zeigten

anhand von Studien die schlechteste Überlebensrate im Vergleich zu Patient:innen mit einem PTC in jüngeren Altersgruppen [32, 35]. Weitere Faktoren, die die Prognose des PTC beeinflussen, sind das Tumorstadium und die Tumorgöße sowie der histologische Typ des Karzinoms, das Geschlecht der Patient:innen und die Art der durchgeführten Primärtherapie [8, 18, 36].

### **1.3.3 Das Follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC)**

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind Tumore mit Follikeldifferenzierung, jedoch ohne das Vorhandensein der charakteristischen Zellkernveränderungen des PTC [18, 19]. Insgesamt sind nur 10-30% aller Schilddrüsenkarzinome der follikulären Gruppe zuzuordnen, somit kommt das FTC deutlich seltener vor als das PTC [19]. Der Altersgipfel des follikulären Schilddrüsenkarzinoms liegt bei 50-60 Jahren und Frauen sind ca. 5-mal häufiger von dieser Tumorart betroffen als Männer [37, 38].

In Iodmangelgebieten besitzt das FTC seine höchste Inzidenz. In Deutschland zeigte sich aufgrund der verbesserten Iodversorgung das Vorkommen des FTC rückläufig [28]. Neue Daten zeigen jedoch einen erneuten Negativtrend bezüglich der Iodversorgung in Deutschland [39]. Inwiefern sich dies auf die Inzidenz der FTC auswirken wird, wird sich noch zeigen.

Die Unterscheidung zwischen einem follikulärem Adenom und einem FTC kann erst durch den histopathologischen Nachweis einer Kapselinvasion oder eines Gefäßeinbruchs erfolgen [40]. Molekularpathogenetisch lässt sich nicht eindeutig zwischen einem follikulärem Adenom und einem Karzinom unterscheiden [23].

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert charakteristischerweise bevorzugt hämatogen vor allem in die Lunge und in das Skelett. Lymphogen metastasiert das FTC seltener als das PTC und vor allem erst ab einer Größe von 2 cm Tumordurchmesser [23].

Bei der Prognose des FTC muss zwischen der gekapselten (minimal-invasiven) und der breit-invasiven Variante differenziert werden, da erhebliche prognostische Unterschiede zwischen diesen bestehen. Das gekapselte FTC ohne Angioinvasion, welches etwa 30-50% aller FTC ausmacht, zeigt mit einer tumorfreien Überlebensrate von bis zu 97% eine sehr gute Prognose. Beim minimal invasiven FTC mit mehr als 3 Gefäßeinbrüchen besteht ein Risiko der Metastasierung zu etwa 18% und eine rezidivfreie Überlebensrate von etwa 81% [19, 37, 41]. Beim

breit-invasivem FTC ist die Prognose deutlich schlechter. Hier versterben ca. 50% der Patient:innen an ihrem Tumorleiden [37, 42]. Fernmetastasen lassen sich zum Diagnosezeitpunkt bei 66% der breit-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinome diagnostizieren und tragen somit erheblich zur schlechten Prognose des breit invasiven FTC bei [19].

## 1.4 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms

Das Schilddrüsenkarzinom wird meist erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt symptomatisch. Schilddrüsenknoten kommen jedoch in Deutschland bei bis zu 30% der Bevölkerung vor [43, 44], wobei darin bei etwa 5% durch weitere Abklärung Schilddrüsenkarzinome gefunden werden [44, 45]. Eine große Herausforderung in der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms stellt sich nun darin dar, aus der Vielzahl an Schilddrüsenknoten die wenigen mit maligner Genese herauszufiltern. Eine gründliche Diagnostik bei Verdacht auf Schilddrüsenkarzinom sollte dementsprechend das Ziel sein [46].

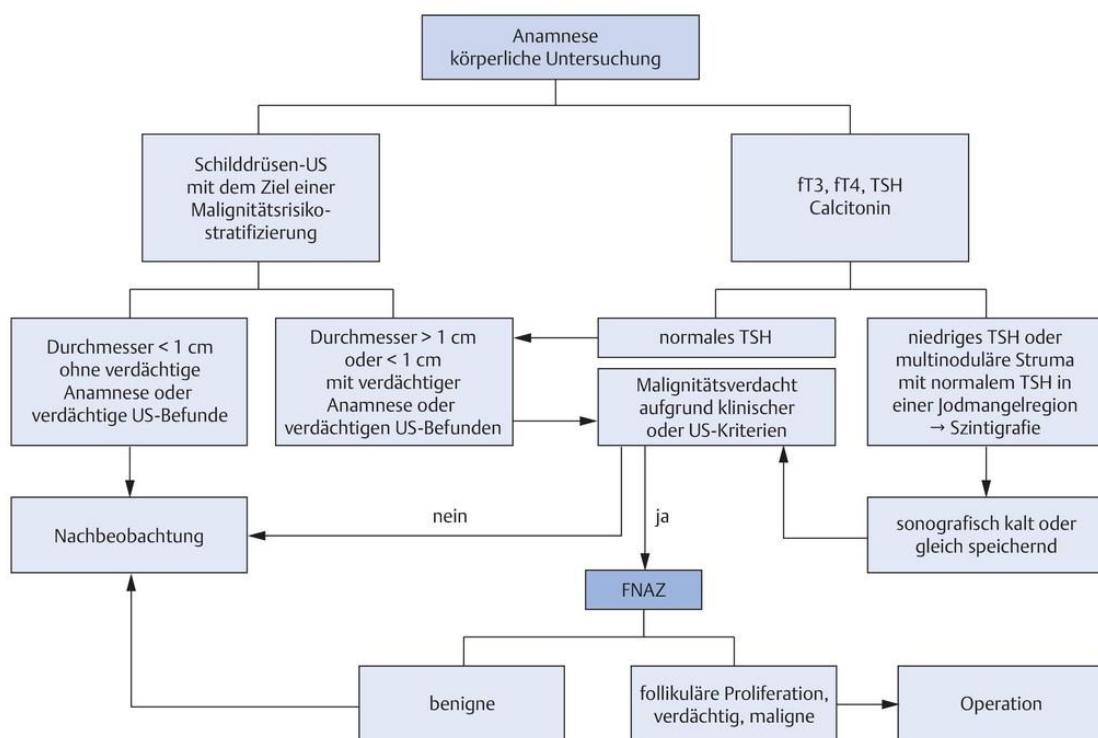


Abb. 1-1: Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens [47]

### **1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Bei der Anamnese sollte gezielt nach möglichen Risikofaktoren gefragt werden. Vor allem eine potenzielle Strahlenexposition in der Vergangenheit des:der Patient:in sollte eruiert werden [28, 43]. Obwohl die meisten Schilddrüsenkarzinome sporadisch auftreten, sollte anamnestisch dennoch nach einer familiären Häufung gefragt werden, da unter anderem das seltene medulläre Schilddrüsenkarzinom zum Großteil familiär vorkommt [46]. Schilddrüsenknoten sind bei Kindern und Jugendlichen sowie bei älteren Patient:innen über 60 Jahren wesentlich häufiger auf ein malignes Geschehen zurückzuführen [8].

Weitere Warnsymptome, die auf eine maligne Genese hinweisen können und eine Abklärung nach sich ziehen sollten, sind vergrößerte Halslymphknoten, Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Atemnot [28, 43].

Neben einer ausführlichen Anamnese stellt die körperliche Untersuchung und hier vor allem die Palpation eine weitere Basisuntersuchung in der Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomen dar. Läsionen von maximal 2 cm Größe werden bei der Palpation laut einer Studie zwar nur zur Hälfte erkannt, doch bei tastbaren Knoten der Schilddrüse ermöglicht die Palpation eine erste Einschätzung bezüglich der Dignität [48, 49]. Derbe Schilddrüsenknoten mit unregelmäßigen Konturen und fehlender Schluckverschieblichkeit sowie gleichzeitig das Vorliegen vergrößert tastbare Halslymphknoten, sind verdächtig für einen malignen Tumor der Schilddrüse [28, 43].

### **1.4.2 Laborchemische Untersuchung**

Eine laborchemische Untersuchung spielt in der Detektion von Schilddrüsenkarzinomen eine eher untergeordnete Rolle. Lediglich beim Screening auf das seltene medulläre Karzinom (MTC) sowie für eine erste Einschätzung der Schilddrüsenfunktion sollten das Calcitonin sowie der TSH- Wert bestimmt werden [37].

### **1.4.3 Sonographie**

Jede:r Patient:in mit Verdacht auf Schilddrüsenkarzinom sollte sonographisch am Hals und der Schilddrüse untersucht werden [5], da hier bereits Millimeter-große knotige Läsionen dargestellt werden können [43]. Durch die Ultraschalluntersuchung ist es zwar nicht möglich, sicher zwischen malignen und benignen Befunden zu differenzieren, jedoch stellt die Untersuchung eine schnelle und kosten-



günstige Methode dar, um das Malignitätsrisiko einzuschätzen. Bei der Ultraschalluntersuchung eines Schilddrüsenknotens sind die typischen Anzeichen für Malignität die folgenden: Echoarmut, unscharfe Begrenzung, ein echoarmer Randsaum (Halozeichen) und Mikrokalzifikation [48, 50]. Die Aussagekraft eines einzelnen Malignitätskriteriums bezüglich des Tumorrisikos bleibt dennoch gering [50]. Bei der Kombination von mindestens zwei Malignitätskriterien sollte der Schilddrüsenknoten mittels weiterer diagnostischer Mittel abgeklärt werden [37]. Eine in der Farbduplexsonographie dargestellte erhöhte zentrale Vaskularisation des Schilddrüsenknotens kann ebenfalls für ein malignes Geschehen sprechen [43, 50]. Zusätzlich kann mittels Ultraschall-Elastographie die Härte eines Schilddrüsenknotens beurteilt werden; härteres Gewebe ist dabei häufiger in Karzinomen zu finden und ist somit ein weiterer Malignitätshinweis [37, 51]. Weiterhin lassen sich Lymphknotenmetastasen in der Ultraschalluntersuchung im Bereich der Schilddrüse oder entlang der großen Halsgefäße mit einer vergrößerten und rundlicheren Form darstellen, statt der physiologischen ovalären [28, 43].

#### **1.4.4 Szintigrafie**

Die Szintigrafie mittels Technetium-99m-Per technetat wird vor allem als Screening Verfahren angewendet, um bei palpabel oder sonographisch auffälligen Schilddrüsenknoten die differentialdiagnostisch relevanten Schilddrüsenautonomien zu identifizieren [37, 43]. Diese in der Szintigrafie aufgrund einer Mehranreicherung des Tracers als sogenannte heiße Knoten darstellbaren autonome Areale benötigen keine weitere Malignitätsabklärung, da das Risiko für ein Karzinom in diesem Areal sehr gering ist [52].

In der Szintigrafie dargestellte hypofunktionelle – sogenannte kalte – Knoten sollten weiter diagnostisch auf Malignität abgeklärt werden durch eine sonografische Untersuchung auf Malignitätskriterien sowie bei Vorhandensein dieser durch eine fogende Feinnadelpunktion, da in einer solchen Läsion das Risiko eines Schilddrüsenkarzinoms bei 2-5% liegt [48, 53]. Zu beachten gilt jedoch, dass Läsionen von unter 1 cm Größe aufgrund der technischen Limitationen nicht in der Szintigrafie dargestellt werden können.

### 1.4.5 Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion (FNA) ist eine komplikationsarme und kostengünstige Untersuchung und gilt, wenn durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt, als die sicherste Methode um zwischen einem benignen und malignen Schilddrüsenknoten zu unterscheiden [8, 43]. Die amerikanischen und europäischen Leitlinien empfehlen eine FNA bei Knoten von über 1 cm Durchmesser durchzuführen. In Deutschland sollte jedoch aufgrund der hohen Inzidenz an Schilddrüsenknoten zunächst eine klinisch und diagnostische Vorselektion durchgeführt werden, um die Punktionsnotwendigkeit besser einschätzen zu können [48]. Zudem hängt die Aussagekraft der Untersuchung von der Erfahrung des punktierenden Arztes sowie des Untersuchers der Zytopathologie ab [37]. Bei 10-20% der Untersuchungen ist das Ergebnis nicht diagnostisch verwertbar und die Untersuchung sollte wiederholt werden [54]. Um die Rate dieser nicht verwertbaren sowie die Raten von falsch negativen Untersuchungen zu minimieren, empfiehlt es sich die FNA ultraschallgesteuert durchzuführen [52, 55]. Probleme bereitet hierbei immer noch die Unterscheidung zwischen einer malignen follikulären Neoplasie und einem benignen follikulärem Adenom, weshalb im entsprechenden Zweifelsfall zu einer histologischen Abklärung mittels Operation geraten werden sollte [43, 54]. Um einer möglicherweise falschen Diagnose durch Verwechslung einer malignen follikulären Neoplasie und einem benignen follikulärem Adenom zu vermeiden sollte daher in szintigrafisch heiße Knoten nicht punktiert werden. Ca. 5% der Punktate werden als zytologisch maligne eingestuft [56].

### 1.4.6 Stadieneinteilung

Tab. 1.1: TNM-Klassifikation, 8. Version [57]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1a	Tumorausdehnung < 1cm, begrenzt auf Schilddrüse
T1b	Tumorausdehnung 1cm – 2cm, begrenzt auf Schilddrüse
T2	Tumorausdehnung 2cm – 4cm, begrenzt auf Schilddrüse
T3a	Tumorausdehnung > 4cm, begrenzt auf Schilddrüse
T3b	Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur

T4a	Tumorausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Infiltration eines der folgenden Strukturen: Subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus und Nervus laryngeus recurrens
T4b	Tumorinfiltration der prävertebralen Faszie, mediastinaler Gefäße oder Ummauerung der A. carotis communis
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenmetastasen in Level VI oder in vordere mediastinale Lymphknoten
N1b	Lymphknotenmetastasen in anderen unilateral, bilateral oder kontralateralen zervikalen oder retropharyngealen Lymphknoten
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

[57]

Tab. 1.2: Risikogruppen [3, 55, 56]

Very Low Risk	pT1a, cN0, pN0, M0
Low Risk	pT1b, pT2, cN0, pN0, M0
High Risk	pT3, pT4, jedes N1, jedes M1

[3, 58, 59]

## 1.5 Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

Die Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms sollte stets durch ein auf solche Tumore spezialisiertes und erfahrenes, multidisziplinäres Team, bestehend aus endokrinen Chirurgen, Endokrinologen, Onkologen, Nuklearmediziner, Pathologen und Radiologen durchgeführt werden [59, 60]. Die Standardtherapie der meisten differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist aktuell die totale Thyreoidektomie mit

Entfernung des zentralen Lymphknotenkompartiments sowie die anschließende ablative Radioiodtherapie mit risikoadaptierter TSH-Suppression.

### 1.5.1 Chirurgische Therapie

Beim differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird in der Regel eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Eine totale Thyreoidektomie beim PTC von über 1 cm Größe vermindert die Rate an Lokalrezidiven und ist mit einem verbesserten outcome im Vergleich zu weniger radikalen operativen Vorgehensweisen assoziiert [61, 62]. Zudem sollte die Thyreoidektomie beim Verdacht auf LK-Metastasen durch eine Lymphknotendisektion des jeweiligen Kompartiments ergänzt werden [37].

Aufgrund der hohen Rate an Mikrolymphknotenmetastasen im zentralen Kompartiment und der verbesserten Möglichkeit für ein genaueres Staging des Tumors, besteht die Empfehlung auch zur prophylaktischen Entfernung der zentralen Lymphknoten beim PTC > 1cm [59], wobei ein besseres *outcome* einer solchen Lymphknotendisektion noch nicht sicher belegt ist. Zudem besteht eine höhere Komplikationsrate bei der Durchführung eines solchen Eingriffs, weshalb diese prophylaktische Lymphknotendisektion nur bei vorhandener operativer Expertise durchgeführt werden sollte [28, 63].

Wird erst nach einer Operation die Diagnose eines malignen Schilddrüsentumors gestellt, so ist eine Komplettierungsoperation indiziert, sofern die durchgeführte Operation nicht bereits dem für den diagnostizierten Tumor angemessenem Resektionsausmaß entsprach. Diese Restthyreoidektomie sollte bis zum 4. postoperativen Tag oder aber frühestens 3 Monaten nach Ersteingriff erfolgen, da die Komplikationsrate aufgrund von Vernarbungsprozessen im Zeitraum dazwischen erhöht ist [37].

Zu den häufigsten Komplikationen einer Thyreoidektomie zählen die Verletzung des in der Nähe der Schilddrüse verlaufenden Nervus laryngeus recurrens sowie eine postoperative Hypokalzämie. Eine einseitige Verletzung des Nervus laryngeus recurrens führt zu einer einseitigen Lähmung eines Stimmbandes und somit zu Heiserkeit und Stimmproblemen welche sich meistens innerhalb von 6 Monaten spontan bessern [59]. Zu schwerwiegenden Komplikationen kann es

durch eine beidseitige Verletzung des Nerven kommen, da die daraus resultierende beidseitige Parese der Stimmlippen zu schwerer Atemnot führen kann.

Durch Verletzung oder Entfernen der Nebenschilddrüsen während einer Schilddrüsenoperation kann es zu Hypokalzämien kommen, weshalb das Serum-Kalzium der Patient:innen ab dem ersten postoperativen Tag kontrolliert werden und eventuell bei Bedarf Kalzium substituiert werden sollte [59]. Diese Nebenwirkungen sind jedoch, wenn die Operation von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird, sehr selten (<1-2%) [64].

Bei einem unifokalen papillären Mikrokarzinom ohne Organüberschreitung und ohne Metastasierung kann auf eine totale Thyreoidektomie aus onkologischer Sicht verzichtet werden. Aufgrund der exzellenten Prognose kann in solchen Fällen die Entfernung des Tumors mittels Lobektomie als ausreichende Therapie angesehen werden [37]. Bei Patient:innen mit einem Mikrokarzinom mit bestimmten Risikofaktoren wie Organkapselüberschreitung, Multifokalität, Halsbestrahlung in der Anamnese, prognostisch ungünstigen histologischen Varianten, geringer Differenzierung des Tumors, und/oder 6-10mm Größe kann eine Komplettierungsthyreoidektomie sowie anschließende Radioiodtherapie in Betracht gezogen werden [5, 37].

### **1.5.2 Radioiodtherapie**

Eine postoperative Radioiodtherapie verfolgt mehrere Ziele. Zum einen soll durch die Bestrahlung mit I-131 eine Ablation von postoperativ übrigem Schilddrüsengewebe durchgeführt werden, um dadurch verbliebenes Tumorgewebe oder okkulte (Mikro-)Lymphknotenmetastasen zu eliminieren und somit lokoregionäre Rezidive verhindern.

Zum anderen wird erst durch die vollständige Ablation jeglicher Schilddrüsenzellen eine Nachsorge mit sowohl sensitiveren als auch spezifischeren Untersuchungsmethoden ermöglicht.

Außerdem bietet die Bestrahlung mit I-131 die Möglichkeit zur Detektion von vorher unbekannten Metastasen durch eine posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie [5, 37, 48].

Die Indikationen für eine postoperative Radioiodtherapie werden aktuell in den verschiedenen Fachgesellschaften nicht einheitlich definiert. In Deutschland gilt

die Indikation zur postoperativen Radioiodtherapie für alle DTC > 1 cm Tumordurchmesser [65]. Internationale Fachgesellschaften wie die American Thyroid Association (ATA) dagegen empfehlen in ihren Leitlinien bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit 1-4 cm Tumordurchmesser nicht uneingeschränkt eine RJT, stattdessen soll in solchen Fällen individuell risikoadaptiert entschieden werden [66, 67].

Für das medulläre Schilddrüsenkarzinom besteht keine Indikation zur Radioiodtherapie, da dieser Tumor nicht von den Thyreozyten, sondern von den C-Zellen abstammt und somit nicht die Fähigkeit besitzt Radioiod zu speichern. Auch das (undifferenzierte) anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist nicht in der Lage Radioiod zu speichern, weshalb dort eine Radioiodtherapie ebenfalls keinen Sinn macht [65].

Anhand mehrerer Studien zur ablativen Radioiodtherapie konnte eine verminderte Rate an lokoregionären Rezidiven sowie eine gesenkte krankheitsassoziierte Mortalitätsrate im Zeitraum von über 10 Jahren gezeigt werden [68-71].

Um eine genügende Anreicherung von I-131 in Tumorrestgewebe, Rezidiven, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen zu ermöglichen, sollte vor Beginn der Radioiodtherapie das gesamte Schilddrüsengewebe möglichst vollständig mittels Thyreoidektomie entfernt werden, da Karzinomgewebe im Vergleich zu gesundem Schilddrüsengewebe nur in geringerem Maße Iod aufnimmt [65]. Zudem sollte für eine maximal mögliche Iodaufnahme des Schilddrüsengewebes bzw. Tumorgewebes und somit für die bestmögliche Wirksamkeit einer RJT zuvor eine TSH-Stimulation erfolgen. Diese kann sowohl durch Hormonentzug (endogen; TSH-Spiegel > 30 mU/l) als auch durch eine zweimalige Injektion mittels rekombinantes humanes TSH (rhTSH, exogen) erfolgen [2, 5]. Bei einer endogenen Stimulation sollte eine Hormonkarenz mit resultierender Hypothyreose nach Thyreoidektomie 3-4 Wochen vor RJT erfolgen. Bei der exogenen Stimulation können Schilddrüsen substitutionshormone weiterhin eingenommen werden und somit auf einen hypothyreotischen Zustand der Patient:innen verzichtet werden, da hier die Stimulation durch Injektion von rhTSH erreicht wird [5]. Beide Verfahren zur TSH-Stimulation erzielen in der Literatur gleichwertige Erfolgsraten der darauffolgenden ablativen Radioiodtherapie [3, 72], wobei die exogene Stimula-

tion mit rekombinantem TSH nicht für Patient:innen mit Fernmetastasen zugelassen ist. Da bei Durchführung einer exogenen Stimulation, im Gegensatz zur endogenen Stimulation, ein hypothyreoter Zustand vermieden wird, kann eine höhere Lebensqualität der Patient:innen sowie eine geringere Strahlenexposition des Restkörpers durch normalbleibender Nierenfunktion erreicht [3, 45, 73, 74].

Die Sensitivität eines szintigraphischen Ganzkörperscans mittels I-131 kann unter anderem mit der Erhöhung der applizierten I-131 Aktivität gesteigert werden [75]. Bei der Radioiodtherapie mit I-131 werden nicht nur therapeutisch wirksame Betastrahlen, sondern auch die diagnostisch wertvollen Gammastrahlen emittiert. Aus diesem Grund sollte für ein genaueres Staging 3-8 Tage nach einer Radioiodtherapie eine posttherapeutische Szintigraphie erfolgen [37]. Posttherapeutische Ganzkörperszintigraphien besitzen aufgrund der bei der Therapie applizierten höheren I-131-Aktivität auch eine höhere Sensitivität im Vergleich zu Szintigraphien mit I-131 Aktivitäten im diagnostischen Bereich [76], [3, 48]. Die Sensitivität kann zusätzlich mit Hilfe einer SPECT/CT Untersuchung gesteigert werden [37]. Mit der gesteigerten Detektionsrate eines solchen posttherapeutischen Ganzkörperscans (GKS) können zum Beispiel bis dahin noch unerkannt gebliebene Lymphknotenmetastasen oder Restgewebe des Tumors ausfindig gemacht werden und das weitere Prozedere kann den neuen Erkenntnissen angepasst werden [37].

Aufgrund beschriebener erhöhter Abort- und Frühgeburtsraten wird es nach durchgeführter ablativer Radioiodtherapie Patientinnen empfohlen für 6-12 Monate eine Schwangerschaft zu vermeiden. Ebenso sollte eine Stillperiode 3 Monate vor Anwendung des Radiopharmakons Iod-131 beendet sein [3, 5, 77, 78].

### **1.5.3 Schilddrüsenhormonsubstitution**

Nach erfolgter kompletter Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie ist eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution mittels L-Tyroxin erforderlich als Ausgleich der von den Patient:innen selbst nicht mehr produzierten Schilddrüsenhormone. Bei High-risk- Patient:innen sowie Patient:innen mit persistierendem Resttumor wird zudem eine TSH-Suppression ( $\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$ ) empfohlen, um den Wachstumsreiz potenziell verbliebener Tumorzellen zu unterdrücken und Rezidivraten zu minimieren [79]. Bei Low-Risk Patient:innen ist der Nutzen

einer TSH-Suppression nicht belegt, weshalb hier niedrig normale TSH-Werte zwischen 0,2 und 1,0 mU/l empfohlen werden [48]

#### **1.5.4 Nachsorge**

Trotz guter Prognose und niedriger tumorassoziierter Mortalitätsrate des Schilddrüsenkarzinoms nach optimaler operativer Therapie und darauffolgender Radioiodtherapie ist eine konsequente und strukturierte lebenslange Nachsorge von großer Bedeutung, insbesondere um lokoregionäre Rezidive sowie Metastasen frühzeitig erkennen zu können. In den ersten 5 Jahren sollten halbjährliche und daraufhin jährliche Nachsorgekontrollen erfolgen [3].

Zu jeder Nachsorgekontrolle sollten folgende Basisuntersuchungen durchgeführt werden [2, 48]:

- eine Messung der Schilddrüsenparameter zur optimalen Einstellung und Kontrolle der Substitutions- bzw. Suppressionstherapie
- eine palpatorische und sonographische Untersuchung der Halsweichteile zum Ausschluss von lokoregionären Rezidiven und Lymphknotenmetastasen
- eine Messung des Thyreoglobulin (Tg) zusammen mit Anti-Tg-Antikörper und Tg-Wiederfindung als Tumormarker

Das nur von Schilddrüsenzellen und Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome produzierte Tg gilt nach ablativer Radioiodtherapie als sensitiver und spezifischer Tumormarker für differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Die Sensitivität kann durch Stimulation mittels rhTSH noch gesteigert werden [48]. Anstiege des Tg-Spiegels bei Verwendung eines sensitiven Thyreoglobulin-Assays im Verlauf sollten weiter abgeklärt werden, da Hinweise auf Tg-produzierende Rezidiv-Tumorzellen oder Metastasen bestehen. Zu falsch negativen Tg-Werten können Tg-Antikörper sowie eine gestörte Tg-Wiederfindung führen, weshalb bei jeder Nachsorgekontrolle zusätzlich zur Messung des Tg-Spiegels auch eine Messung der Anti-Tg-Antikörper sowie Tg-Wiederfindung erfolgen sollte [48, 79].



### **1.5.5 Diagnostische Ganzkörperszintigraphie**

Um den Therapieerfolg nach ablativer RJT beurteilen zu können gehört in Deutschland eine diagnostische Iod-131 Ganzkörperszintigraphie zum Standardprozedere. Nur unter genau definierten Bedingungen kann bei Low-Risk-Patient:innen auf eine solche Untersuchung verzichtet werden [80]. Diese Erfolgskontrolle der RJT sollte kombiniert mit einer Messung des Thyreoglobulinspiegels nach endogener oder exogener Stimulation erfolgen [81]. Der genaue Zeitpunkt zur Durchführung dieser Radioioddiagnostik ist nicht einheitlich geregelt, jedoch wird sowohl in den deutschen, als auch in den europäischen und amerikanischen Leitlinien ein Zeitpunkt zwischen 6-12 Monaten nach ablativer Radioiodtherapie empfohlen [3-5]. Um einer RJT ausreichend Zeit zur Elimination des restlichen Schilddrüsengewebes zu ermöglichen, sollte eine Evaluation mittels RID nicht zu früh erfolgen, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Eine szintigrafische Kontrolle in einem Zeitraum vor 3 Monaten nach der RJT bringt das Risiko mit sich, noch nicht komplett eliminiertes Schilddrüsengewebe szintigrafisch darzustellen und von diesem Restgewebe noch ausgehendes Tg zu messen und somit eventuell eine Übertherapie einzuleiten [81]. Vor Durchführung einer I-131 Szintigraphie sollte entweder eine endogene Stimulation mit einem Ziel-TSH-Wert  $\geq 30$  mU/l oder eine exogene Stimulation mittels rhTSH erfolgen. Hierbei wird zur Detektion von restlichem Gewebe eines Schilddrüsenkarzinoms oder iodavider Metastasen, das Radiopharmakon I-131 Jod in einer erniedrigten diagnostischen Dosis zwischen 150 und 370 MBq eingesetzt [81].

## **1.6 Prognose des Schilddrüsenkarzinoms**

Die 10 Jahres Überlebensrate bei Schilddrüsenkarzinom lag laut Robert Koch Institut bei 94 Prozent für Frauen und 88 Prozent für Männer [1]. Bei Patient:innen mit dem deutlich häufigeren gut differenzierten Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1-3, pN0-1 und ohne Metastasierung unterscheidet sich die Lebenserwartung nicht von der der normalen Bevölkerung [32]. Die Lebenserwartung der Patient:innen sinkt erst bei T4 und/oder M1-Stadium sowie histologischer Zuordnung

zum wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinom deutlich. Das wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat lediglich eine 10 Jahres Überlebensrate von 25-35 Prozent [65, 82].

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden Daten eines Patientenkollektivs retrospektiv ausgewertet, das aus Patient:innen mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom besteht, die im Zeitraum von Mai 2013 bis Dezember 2018 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Uniklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München nach totaler Thyreoidektomie eine adjuvante Radioiodtherapie bekommen haben.

Es wurde eine Primärdatenbank aus Daten von insgesamt 1693 Patient:innen erstellt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Low-Risk- Patient:innen eines histologisch gesicherten papillären Schilddrüsenkarzinoms. Aus diesem Grund wurden zunächst alle Patient:innen aus der Primärdatenbank ausgeschlossen, die bei der Radioiod-Ersttherapie mit einer höheren Therapiedosis als 2000 MBq behandelt wurden (siehe Abb. 2.1). Weiterhin wurden Patient:innen mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, welches histopathologisch nicht der Low Risk-Gruppe (pT1b/2, N0, M0, R0) entsprach und histologisch einer anderen Variante als dem papillären Schilddrüsenkarzinom zuzuordnen ist, ausgeschlossen. Aus dieser Arbeit ausgeschlossen wurden zudem Patient:innen, die ihre Radioiod-Ersttherapie in einer anderen Einrichtung bekommen haben, Patient:innen, bei denen keine weitere Nachsorge durchgeführt wurde und Patient:innen, die nach Ersttherapie eine Direkttherapie anstatt einer diagnostischen Nachsorgeuntersuchung bekamen. Das endgültige Patientenkollektiv wurde aus 353 Patient:innen gebildet.

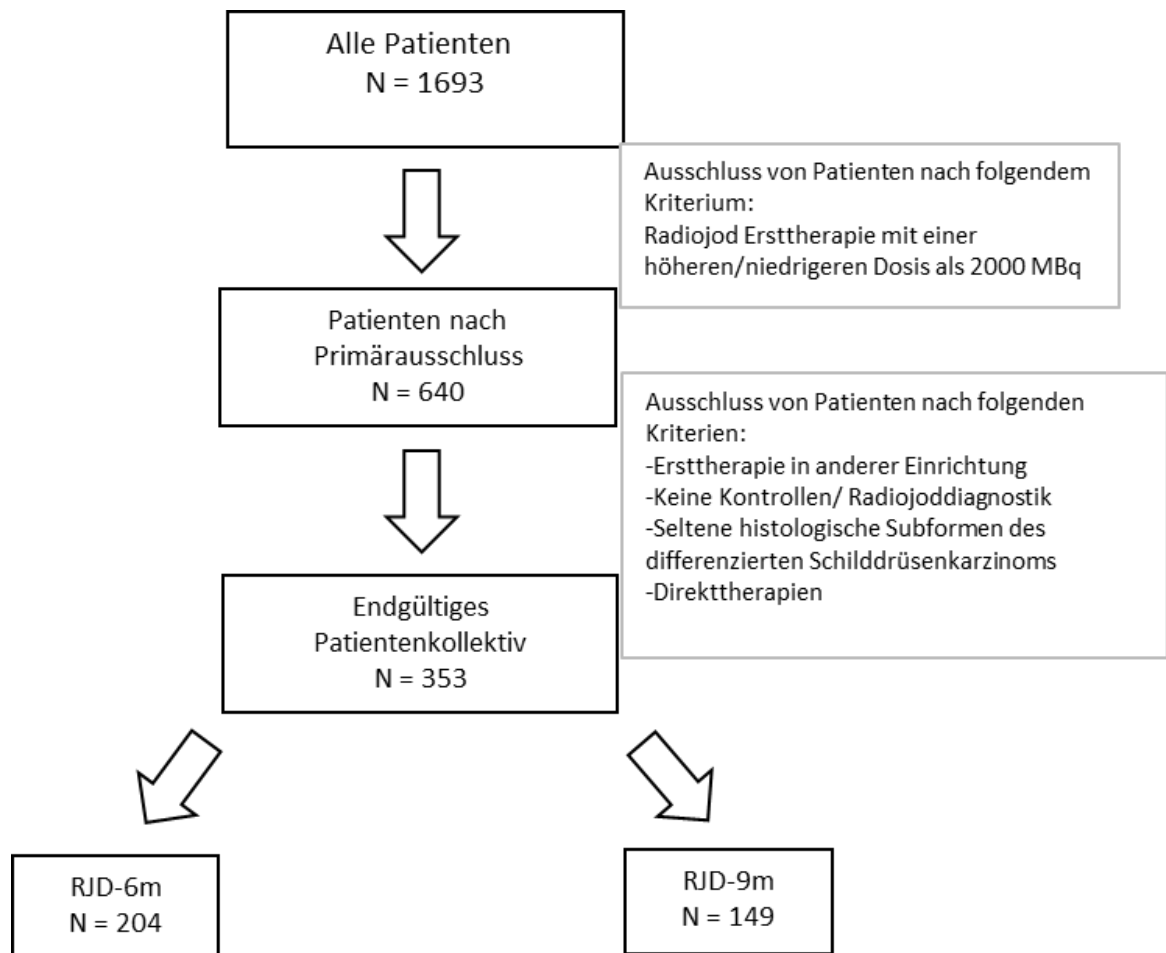


Abb. 2-1: Flowchart zur Erstellung des endgültigen Patientenkollektivs

## 2.2 Material

### 2.2.1 Erhebung der Parameter

Für die Primärdatenbank wurden demographische, histopathologische sowie prä-, intra- und posttherapeutische Daten gesammelt. Hierfür wurden diese Daten anhand der Patientenakten, und den darin befindlichen Entlassungsbriefen, histopathologischen Befunden, Befunden diagnostischer Verfahren und laborchemische Befunde, aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin oder aus dem Zentralarchiv des Klinikums Großhadern sowie dem klinischen Informationssystem LAMP-IS gesammelt und in einer Microsoft Excel-Tabelle dokumentiert.

### 2.2.2 TNM-Klassifikation

Das TNM-Stadium aller Patienten des für diese Studie verwendeten Patientenkollektivs wurde anhand der 7. Edition der TNM-Klassifikation der UICC klassifiziert [83].

Die primären adjuvanten Radioiodtherapien der Patient:innen befanden sich in einem Zeitraum zwischen Mai 2013 und Dezember 2018. In diesem Zeitraum wurden in den histopathologischen Befunden die TNM-Klassifikation der UICC der 7. sowie der 8. (ab dem Erscheinungsdatum im Jahre 2017) Edition verwendet [57, 83]. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde demnach die Histologie der Patient:innen, die nach der 8. Edition klassifiziert wurde, an das TNM-Stadium der 7. Edition angepasst.

Tab. 2.1: Anpassung TNM 8. Version auf 7. Version [34]

TNM 7. Auflage		TNM 8. Auflage	
pT3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse, oder Tumor mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)	pT3a	Tumorausdehnung > 4cm, begrenzt auf Schilddrüse
		pT3b	Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur

[34]

### 2.2.3 Therapeutische Parameter

Bevor sich die Patient:innen zur adjuvanten Radioiodtherapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern vorstellten, wurde bei ihnen bereits eine ein- oder zweizeitige totale Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphadenektomie durchgeführt.

Eine adäquate Stimulation vor einer RJT wurde entweder durch eine Schilddrüsenhormonkarenz oder durch Stimulation mittels zweimaliger intramuskulärer Injektion von rekombinanten humanem TSH (rhTSH, Thyrogen®, Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, United States) erreicht.

Anschließend wurde bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen eine primäre RJT mit einer mittleren Dosis von  $2042,45 \pm 44.95$  MBq durchgeführt. Während des Klinikaufenthalts wurden laborchemisch TSH, fT3, fT4, Tg prä- und posttherapeutisch sowie Tg mit Wiederfindung gemessen.

#### **2.2.4 Posttherapeutische Parameter**

Posttherapeutische Kontrolluntersuchungen wurden im ersten Jahr in Abständen von 3 Monaten durchgeführt. Im darauffolgenden Jahr betrug der Abstand zwischen den Nachsorgeuntersuchungen 6 Monate und nach 2 Jahren posttherapeutisch wurden die Patient:innen einmal jährlich zur Kontrolle einbestellt. Bei diesen Kontrollen in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wurde eine sonographische Untersuchung der Halsorgane durchgeführt und laborchemisch das TSH, fT4, Tg und Tg mit Wiederfindung gemessen. Bei in diesen Kontrolluntersuchungen eruierten anamnestischen, klinischen, sonographischen oder laborchemischen Auffälligkeiten konnten bei Verdacht auf Tumorrezidiv oder Tumormetastasen weitere bildgebende Verfahren (z. B. MRT der Halsorgane, CT-Thorax, FDG-PET-CT) durchgeführt werden.

Die Nachsorgeuntersuchung 6 oder 9 Monaten nach Ende der primären RJT bestand zusätzlich zur sonographischen Untersuchung der Halsorgane und laborchemischen Kontrollen aus einer diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigrafie. Die Patient:innen unterzogen sich vor der diagnostischen Ganzkörperszintigrafie einer Schilddrüsenhormonkarenz oder ihnen wurde zweimal rhTSH injiziert um eine adäquate Stimulation zu erreichen. 72 Stunden nach Gabe von 370 MBq I-131 wurde bei den Patient:innen in der nuklearmedizinischen Abteilung eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt und anhand der Befunde konnte das Ansprechen der ablativen Primärtherapie bewertet werden. Eine laborchemische Bestimmung von Tg und Tg mit Wiederfindung fand zwei Tage nach TSH-Stimulation statt.

Für diese Studie wurde der I-131-Uptake der diagnostischen Ganzkörperszintigraphien retrospektiv durch Expert:innenmeinung beurteilt. Vier erfahrene Nuklearmediziner:innen des Uniklinikums Großhadern werteten die Szintigramme aller in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen erneut aus. Hierfür wurden die Szintigramme den Expert:innen präsentiert und es erfolgte eine visuelle Einteilung der I-131-Speicherung dieser Ganzkörperszintigramme in relevant und nicht relevant.

### **2.2.5 Responder**

In dieser Studie wurde das Ansprechen der primären RIT reevaluiert und die einzelnen Patient:innen des endgültigen Patientenkollektivs wurden in Therapie-Responder und non-Responder eingeteilt. Als Responder und somit Patient:innen mit erfolgreichem Ansprechen auf die Primärtherapie, zählten Patient:innen mit einem stimulierten Tg-Wert von unter 0,5 ng/ml, die in der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie keine relevante I-131-Speicherung im Schilddrüsenbett aufzeigten und sowohl in der sonographischen Untersuchung der Halsorgane als auch im Ganzkörperszintigramm keine Anzeichen für Lymphknoten- oder Fernmetastasierung aufwiesen. Um weitere Auswertungen zu ermöglichen und sich an anderen internationalen Leitlinien zu orientieren, wurden zusätzliche Auswertungen erstellt, bei denen die Patient:innen mit einem stimulierten Tg-Wert von unter 1,0 ng/ml und 2,0 ng/ml als Responder angesehen wurden. Sobald bei einem Patient:innen eine zweite RIT durchgeführt werden musste, wurde das Ansprechen auf die Primärtherapie als nicht erfolgreich gewertet und die Patient:innen zählten somit zu den Non Respondern.

### **2.2.6 Gruppenanalyse**

Das endgültige Patientenkollektiv wurde zur weiteren Auswertung in verschiedene Gruppen eingeteilt. Bis zum Jahr 2017 wurde in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU eine diagnostische I-131 Ganzkörperszintigraphie 6 Monate nach Ende einer primären RIT durchgeführt. Danach änderte sich der Zeitpunkt dieser diagnostischen Untersuchung auf 9 Monate posttherapeutisch. Um das Ansprechens von Patient:innen mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom auf die primäre Radioiodtherapie zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichen zu können, wurden daher zunächst die Patienten in zwei Gruppen, je

nach Zeitpunkt der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie, eingeteilt. Die erste Gruppe (6m-RJT) bestand aus Patient:innen, die ihre erste diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphie nach 6 Monaten bekamen und die zweite Gruppe (9m-RJT) aus den Patient:innen, bei denen die diagnostische Kontrolle nach 9 Monaten erfolgte. Um bei der Auswertung der Gruppenanalyse nur den Einfluss der für die Fragestellung dieser Studie relevanten Parameter auf das Ansprechen auf eine RIT zwischen den beiden Gruppen analysieren zu können, wurden beide Gruppen hinsichtlich verschiedener Grundparameter der Patienten gematched. Zu diesen Parametern zählten: Alter, Geschlecht und TNM-Stadium des Schilddrüsenkarzinoms. Zwischen beiden Gruppen lag nach dem Gruppenmatching noch ein signifikanter Unterschied bezüglich der Art der TSH-Stimulation (endogen vs. exogen) während der primären RIT vor.

### **2.2.7 Subgruppenanalyse**

Aufgrund des nach dem Gruppenmatching noch bestehenden signifikanten Unterschiedes hinsichtlich der TSH-Stimulation zwischen der 6m-RJT- und der 9m-RJT Gruppe, wurden die Patient:innen beider Gruppen in weitere Subgruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte nach Art der TSH-Stimulation, welche vor primärer RJT durchgeführt wurde, in exogene Subgruppen (Patient:innen, die mittels zweimaliger Injektion von rhTSh stimuliert wurden) und endogene Subgruppen (Patient:innen, die mittels Schilddrüsenhormonkarenz stimuliert wurden). Da die 9M Gruppe ausschließlich aus Patient:innen bestand, welche exogen stimuliert wurden, bildeten sich die folgenden beiden neuen Subgruppen:

- Eine Subgruppe, bei der die Patient:innen sich nach 6 Monaten zur diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigraphie vorstellten und eine Schilddrüsenhormonkarenz vor primärer RIT zur Stimulation durchgeführt wurde (6m-RJT-endo).
- Eine Subgruppe, bei der die Patient:innen sich nach 6 Monaten zur diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigraphie vorstellten und durch rhTSH vor primärer RIT stimuliert wurden (6m-RJT-exo).



## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Statistische Analyse und verwendete Programme**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des IBM SPSS Statistics Programm (Version 25.0, IBM). Ziel der Auswertung war es, statistisch signifikante Unterschiede in den Daten zwischen den Gruppen bzw. Subgruppen herauszufinden. Hierfür wurde, um den Zusammenhang von kategorialen Variablen zu überprüfen, der Chi-quadrat-Test verwendet. Um Mittelwerte bei unabhängigen Stichproben ordinalskalierten Variablen zu vergleichen, wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U, bei gegebener Normalverteilung der Gruppen ohne gleiche Varianz der Welch Test und bei Normalverteilung mit gleichen Varianzen zwischen beiden Gruppen der Student-t-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis gewertet, wenn der p Wert  $<0,05$  war.

### **2.3.2 Region-of-interest und Target-to-Background-Ratio**

Um eine objektivere Auswertung der RID zu ermöglichen, wurden die Whole Body Scans nach RID von jedem Patient:innen mithilfe von Hermia GoldLx, einer Software zur Darstellung und Analyse nuklearmedizinischer Bildgebungen, ausgewertet. Hierbei wurde manuell die Region eingezeichnet, welche dem Schilddrüsenbett entspricht, um den durchschnittlichen Radioiod-Uptake in der Einheit Counts in dieser Region zu messen. Zum weiteren Vergleich wurde der Uptake in weiteren Regionen (Oberarm, Oberschenkel, Speicheldrüsen, Magen und Mediastinum) gemessen und verglichen. Um eine Aussage zum Verhältnis des Radioiod-Uptakes im Schilddrüsengebiet zum restlichen Körper treffen zu können, wurde mit diesen Uptake-Werten eine Target-to-Background-Ratio (T/B) für die einzelnen Patient:innen erstellt und ausgewertet. Die Target-to-Background-Ratio wurde definiert als durchschnittlicher Uptake im Schilddrüsenbett (SD mean) in Relation zu den durchschnittlichen Uptake-Werten jeweils im Oberarm, Oberschenkel und Mediastinum (OA mean, OS mean, Med mean). Die Target-to-Background-Ratio der Patient:innen in den verschiedenen Gruppen wurde daraufhin verglichen und ausgewertet.



Abb. 2-2: Beispielbild zum Erstellen von Regions-of-interest

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Analyse der Parameter

#### 3.1.1 Demographische Daten

Die Ergebnisse der folgenden Arbeit beziehen sich auf ein Patientenkollektiv, welches aus 353 Patient:innen bestand. Davon waren 276 (78,2%) weiblich und 77 (21,8%) männlich. Das Geschlechterverhältnis lag somit bei über 3:1. Das durchschnittliche Alter zum Beginn der Radioiodtherapie betrug 48,5 Jahre, mit einer Standardabweichung von  $\pm 13,7$  Jahren, wobei die jüngste Person 13 und die Älteste 83 Jahre alt war.

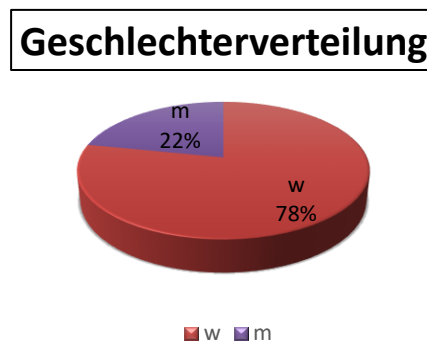


Abb. 3-1: Geschlechterverteilung im gesamten Patientenkollektiv

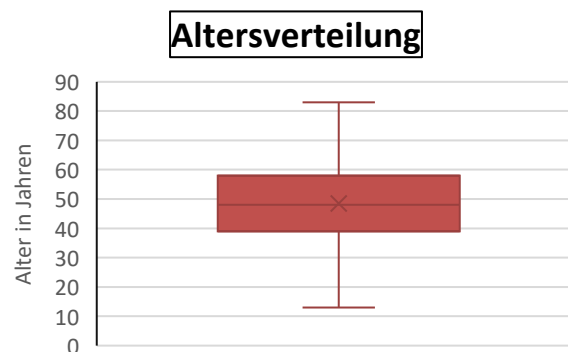


Abb. 3-2: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv

### 3.1.2 Klinische Daten

Bei dieser Arbeit wurden aus dem gesamten Patientenkollektiv ausschließlich die Daten von Patient:innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ausgewertet. Bei 245 (69%) dieser Patient:innen lag die histologische Untergruppe eines klassischen papillären Schilddrüsenkarzinoms vor. Bei 108 (31%) hingegen fand sich die follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms als histologische Untergruppe.

Vor Beginn der Radioiodtherapie erfolgte bei 303 (87%) Patient:innen eine ein- oder zweizeitige Thyreoidektomie. Bei 47 (13%) Patient:innen wurde zusätzlich zur Thyreoidektomie eine Lymphadenektomie durchgeführt.

Anhand der TNM-Klassifikation wurde das Tumorstadium der Patient:innen postoperativ eingeteilt. Bei 79 % der Patient:innen (n=279/353) lag entweder ein pT1a- oder pT1b-Stadium vor. Bei den restlichen 74 (21%) Patient:innen lag ein pT2 Stadium vor. Da das Patientenkollektiv in dieser Arbeit nur aus low-risk Patient:innen erstellt wurde, bestand bei allen 353 (100%) Patient:innen sowohl ein N0/NX- als auch ein M0/MX- sowie ein R0/RX-Stadium.

Die durchschnittliche Tumorgröße betrug  $13,8 \pm 8,3$  mm. Der größte Tumor wies eine Größe von 40 mm und der kleinste eine Größe von unter 1 mm auf. Bei 12 Patient:innen wurde die Tumorgröße nicht dokumentiert. Multifokalität des Tumors zeigte sich in 48%, also bei 161 Patient:innen. Bei den restlichen 185 Patient:innen (52%) wurde lediglich ein Tumorherd festgestellt. Bei 7 Patient:innen hingegen war die Herdanzahl des Tumors unbekannt.

Vor der Durchführung der Radioiodtherapie wurde der TSH Wert bei 263 (75%) der Patient:innen durch Injektion mit rhTSH exogen stimuliert. Bei 90 Patient:innen wurde ein TSH-Wert  $>30$  mittels endogener Stimulation durch Schilddrüsenhormonkarenz erreicht.

Bei allen 353 Patient:innen wurde eine adjuvante Radioiodtherapie mit I-131 durchgeführt. Die durchschnittliche initiale Therapiedosis des Patientenkollektivs betrug  $2042,5 \pm 45,0$  MBq.

Tab. 3.1: Ausgangsdaten gesamte Patientenkollektiv

Gesamte Patienten Kollektiv N=353	
Alter bei Therapiebeginn (Jahren)	48,5±13,7
Weibliches Geschlecht (%)	276 (78.2%)
Therapiedosis (MBq)	2042,5±45,0
Histologische Untergruppen (%): Papilläres Schilddrüsen CA	353 (100%)
Histologischer Subtyp: klassisches papilläres Schilddrüsen CA	245
papillär follikuläres Schilddrüsen CA	108
Multifokalität:	
1 Herd	185
2 Herde	111
3 Herde	28
>3 Herde	22
Herdanzahl nicht bekannt	7
Tumorgroße (mm)	13,8±8,3
Tumorgroße nicht bekannt	N=12
T1-Stadium (%)	279 (79%)
T2-Stadium (%)	74 (21%)
N0-Stadium (%)	353 (100%)
M1-Stadium (%)	0 (0%)
R1-Stadium (%)	0 (0%)
Prätherapeutische Stimulation mit Thyrogen (%)	263 (74.5%)
Speicherung im prätherapeutischen 2MBq Test in %	1,8±1,5

## 3.2 Gruppenanalyse

### 3.2.1 6m-RID vs 9m-RID

Im nächsten Abschnitt wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Zeitpunktes der ersten posttherapeutischen diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigrafie in zwei Gruppen eingeteilt und statistisch verglichen. 204 (58%) der insgesamt 353 Patient:innen des Patientenkollektivs befanden sich in der Gruppe, bei der die diagnostische Ganzkörperszintigrafie nach 6 Monaten durchgeführt wurde (6m-RID). Die zweite Gruppe bestand aus den übrigen 149 (42%) Patient:innen, die nach 9 Monaten eine RID bekamen (9m-RID).

### 3.2.2 Ausgangsdaten

Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters, Geschlechts sowie des TNM-Stadiums gematched, sodass sich dort keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Die 6m-RID-Gruppe beinhaltete mit 81,9% ( $n=167/204$ ) einen höheren Anteil weiblicher Patient:innen ( $p=0,05$ ) als die 9m-RID Gruppe mit 73,2% ( $n=109/149$ ) und hatte im Durchschnitt etwas ältere Patient:innen ( $49,4 \pm 13,3$  Jahre in 6m-RID vs.  $47,4 \pm 14,2$  Jahre in 9m-RID,  $p=0,181$ ).

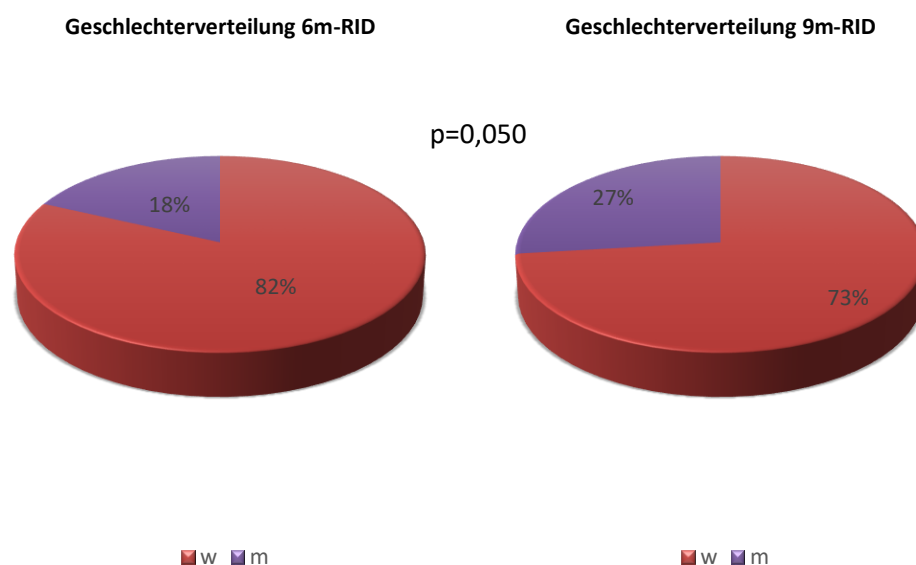


Abb. 3-3: Geschlechterverteilung in den Gruppen

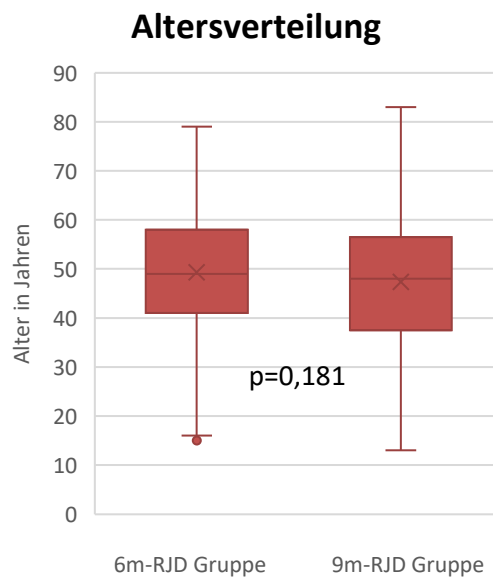


Abb. 3-4: Altersverteilung in den Gruppen

Hinsichtlich der TNM-Klassifikation zeigten sich bei 79,9% (n=163/204) der Patient:innen der 6m-RID-Gruppe pT1a oder pT1b Tumore, vergleichbar mit 77,9% (N=116/149) der Patient:innen in der 9m-RID-Gruppe (p=0,640). 139 (68,1%) der Tumore aus der 6m-RID Gruppe und 106 (71,1%) der Tumore aus der 9m-RID Gruppe gehörten dem histologischen Subtyp eines klassischen papillären Schilddrüsenkarzinoms an (p=0,545).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand weder bezüglich einer Multifokalität des Tumors (47,5% Patient:innen mit mehr als 1 Herd in 6m-RID vs. 47,7% Patient:innen mit mehr als 1 Herd in 9m-RID, p=0,568), noch hinsichtlich der durchschnittlichen Tumorgroße (13,4±8,3 mm in der 6m-RID Gruppe vs. 14,4±8,3 mm in der 9m-RID Gruppe, p=0,271).

Tab. 3.2: Ausgangsdaten in den Gruppen

	<b>RID nach 6 Monaten</b>	<b>RID nach 9 Monaten</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl Patient:innen	N=204	N=149	
Alter bei Therapiebeginn in Jahren	49,3±13,3	47,4±14,2	0,181
Weibliches Geschlecht (%)	167 (81.9%)	109 (73.2%)	0,050

T-Stadium (%)			0,640
T1	163 (79,9%)	116 (77,9%)	
T2	41 (20,1%)	33 (22,1%)	
Histologischer Subtyp (%):			0,545
klassisches papilläres Schilddrüsen CA	139 (68,1%)	106 (71,1%)	
papillär follikuläres Schilddrüsen CA	65 (31,9%)	43 (28,9%)	
Multifokalität (%):			0,568
1 Herd	107 (52,5%)	78 (52,3%)	
2 Herde	69 (33,8%)	42 (28,2%)	
3 Herde	14 (6,9%)	14 (9,4%)	
>3 Herde	10 (4,9%)	12 (8,1%)	
Herdanzahl nicht bekannt	4 (2,0%)	3 (2,0%)	
Tumorgroße (mm)	13,4±8,3	14,4±8,3	0,271
Tumorgroße nicht bekannt	N=4	N=8	

### 3.2.3 Therapie

Die I-131-Radioiodtherapie wurde in der 6m-RID-Gruppe mit einer durchschnittlichen Therapiedosis von 2045 MBq ( $\pm 43,4$ ) behandelt. In der 9m-RID-Gruppe betrug die Therapiedosis im Durchschnitt 2039 MBq ( $\pm 47,0$ ). Beide Gruppen erhielten somit eine ähnliche initiale Therapiedosis ( $p=0,213$ ).

Ein deutlicher Unterschied beider Patientengruppen zeigte sich hinsichtlich der Methode zur Stimulation des TSH-Wertes der Patient:innen vor durchgeführter ablativer Radioiodtherapie ( $p=0,000$ ). Während in der 9m-RID Gruppe bei allen 149 (100%) Patient:innen eine exogene TSH-Stimulation mittels rhTSH (Thyrogen) durchgeführt wurde, war dies in der 6m-RID-Gruppe bei 114 (56%), also in etwas mehr als der Hälfte der Patient:innen, der Fall. Die restlichen 90 (44%) Patient:innen erreichten die gewünschte Erhöhung des TSH-Spiegels durch eine



endogene Stimulation mittels Schilddrüsenhormonentzug und konsekutiver manifester Hypothyreose. Bezüglich der prätherapeutischen Tg-Werte vor Radioiodtherapie der Patient:innen zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich beider Gruppen ( $2,7 \pm 3,9$  ng/mL in der 6m-RID-Gruppe und  $4,1 \pm 10,9$  ng/mL in der 9m-RID-Gruppe;  $p=0,105$ ).

Tab. 3.3: Auswertung prätherapeutischer und therapeutischer Daten in den Gruppen

	RID nach 6 Monaten	RID nach 9 Monaten	p-Wert
Speicherung im prätherapeutischen 2MBq Test in %	$1,9 \pm 1,7$	$1,6 \pm 1,1$	0,100
Prätherapeutische Stimulation mit Thyrogen (%)	114 (55,9%)	149 (100%)	0,000
Tg Wert prätherapeutisch in ng/mL	$2,7 \pm 3,9$	$4,1 \pm 10,9$	0,105

### 3.2.4 Radioioddiagnostik

Vor RID wurde bei allen Patient:innen der 9m-RID-Gruppe eine exogene Stimulation durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur 6m-RID-Gruppe, in welcher nur bei 88% der Patient:innen eine exogene Stimulation mithilfe rhTSH durchgeführt wurde.

#### 3.2.4.1 Tg-Level

Der Tg-Wert nach TSH-Stimulation zu Zeitpunkt der Radioioddiagnostik wurde in beiden Gruppen anhand verschiedener cut off-Werte, ab welchen eine pathologische Erhöhung des Tg Wertes besteht, verglichen, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen und internationalen Leitlinien ermöglichen zu können. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Bei einem cut off-Wert von  $< 0,5$  ng/mL des Tg nach TSH-Stimulation zeigten in der 6m-RID Gruppe 184 (90%) Patient:innen keinen erhöhten Tg-Wert, während dies bei 131 (88%) Patient:innen der 9m-RID der Fall war und

somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand ( $p=0,495$ ). Ein Tg-Wert von  $<1,0$  ng/mL nach TSH-Stimulation zeigte sich in der 6m-RID-Gruppe bei 195 (95%) Patient:innen und in der 9m-RID-Gruppe bei 139 (93%) Patient:innen ( $p=0,468$ ). Wurde der cut off für ein erhöhtes Tg auf  $<2$  ng/mL festgelegt, war bei 98% der 6m-RID Gruppe und 97% der 9m-RID Gruppe kein erhöhtes Tg messbar ( $p=0,412$ ).

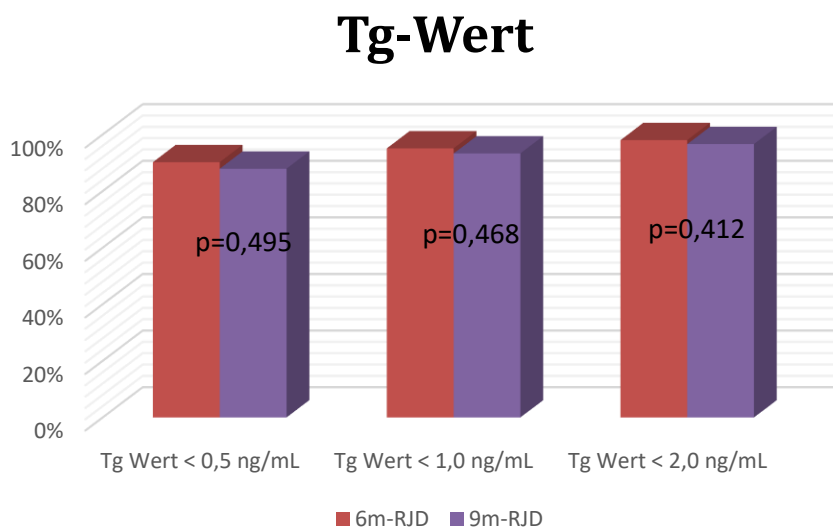


Abb. 3-5: Tg-Wert nach TSH-Stimulation in den Gruppen

#### 3.2.4.2 Restspeicherung

Bei der durch Experten reevaluierten Auswertung der Whole-body-scans (WBS) wertete das Team – bestehend aus 5 Nuklearmediziner:innen –, dass in der 6m-RID-Gruppe bei 172 (84%) Szintigrammen der 204 Patient:innen keine relevante Restspeicherung mehr vorhanden war. In der 9m-RID traf dies bei 116 (78%) der 149 Patient:innen zu. Es zeigte sich jedoch keine statistische Relevanz in diesem Unterschied ( $p=0,122$ ).

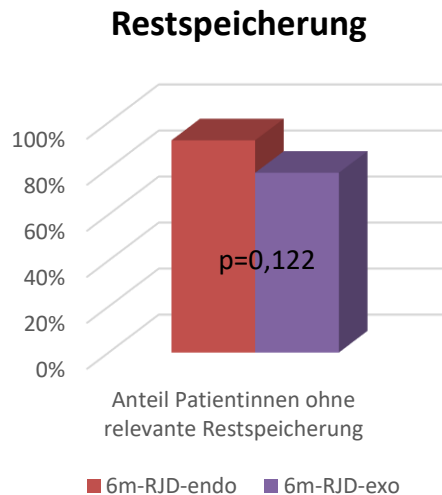


Abb. 3-6: Anteil Patient:innen ohne relevante Restspeicherung im WBS in den Gruppen

### 3.2.4.3 Re-Therapie

Der Anteil der Patient:innen, bei denen keine ablative Re-Therapie mit I-131 Radioiod benötigt wurde und durchgeführt werden musste war in der 6m-RID-Gruppe mit 176/204 (86%) Patient:innen höher als in der 9m-RID-Gruppe mit 118/149 (79%) Patient:innen, jedoch ohne auch hier einen statistisch signifikanten Unterschied zu erreichen ( $p=0,078$ ).

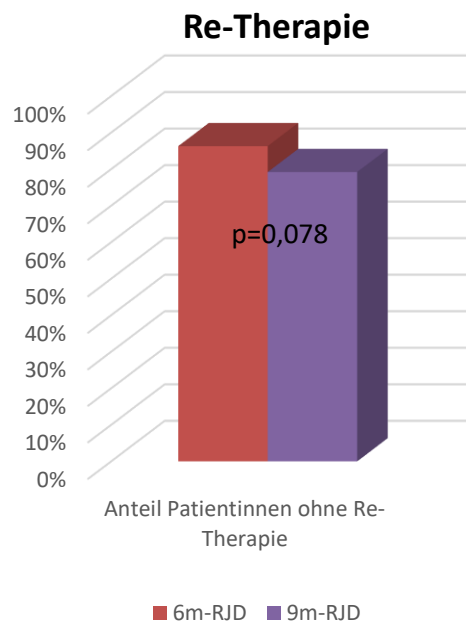


Abb. 3-7: Anteil Patient:innen ohne Re-Therapie in den Gruppen

### 3.2.4.4 Therapieresponder

Bei den Therapierespondern zeigte sich bei der Auswertung unter Anwendung aller 3 verschiedenen Cut-off-Werte für das Tg kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bei einem cut-off Wert von Tg < 0.5 ng/mL gehörten 152 von 204 Patient:innen (75%) in der 6m-RID-Gruppe und 100 der 149 Patient:innen (67%) in der 9m-RID-Gruppe zu den Therapierespondern ( $p=0,129$ ). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei einem cut off-Wert von Tg-Wert <1,0 ng/mL bei dem 76% der 6m-RID-Gruppe und 69% der 9m-RID aus Therapierespondern bestand ( $p=0,152$ ). Auch bei einem cut off-Wert von Tg-Wert <2,0 ng/mL lag die Rate an Therapierespondern in der 6m-RID mit 156/204 (76%) höher als die in der 9m-RID mit 104/149 (70%), erneut ohne einen signifikanten Unterschied aufzuweisen ( $p=0,160$ ).

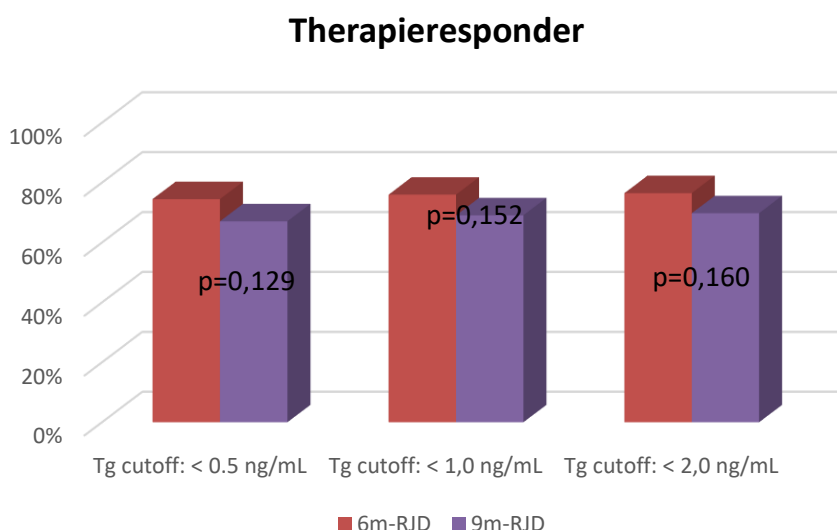


Abb. 3-8: Anteil Therapieresponder der jeweiligen Cut-off-Werte für das Tg in den Gruppen

## 3.3 Subgruppenanalyse

### 3.3.1 6m-RID-endo vs. 6m-RID-exo

Der folgende Abschnitt widmet sich einer Subgruppenanalyse, bei der die beiden RID-Gruppen weiter unterteilt wurden nach Art der TSH-Stimulation vor RJT in eine endogene Gruppe und eine exogene Gruppe. Da alle Patient:innen der 9m-RID-Gruppe eine exogene Stimulation mittels rhTSH vor RJT bekamen, wurde nur die 6m-RID-Gruppe weiter aufgeteilt. Es entstand eine 6m-RID-endo-Gruppe

mit 90 der 204 Patient:innen und eine 6m-RID-exo-Gruppe mit 114 der 204 Patient:innen der 6m-RID-Gruppe.

### 3.3.2 Ausgangsdaten

Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und TNM-Stadium gematched, sodass sich dort keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Beide Gruppen zeigten einen ähnlichen Anteil weiblicher Patient:innen, mit 81% (73/90) in der 6m-RID-endo und 82% (94/114) in der 6m-RID-exo Gruppe ( $p=0,804$ ) sowie ein ähnliches Durchschnittsalter der Patient:innen, welches in der endogen stimulierten Gruppe  $49,2\pm 12,0$  Jahre und in der exogen stimulierten Gruppe  $49,4\pm 14,5$  Jahre betrug ( $p=0,920$ ).

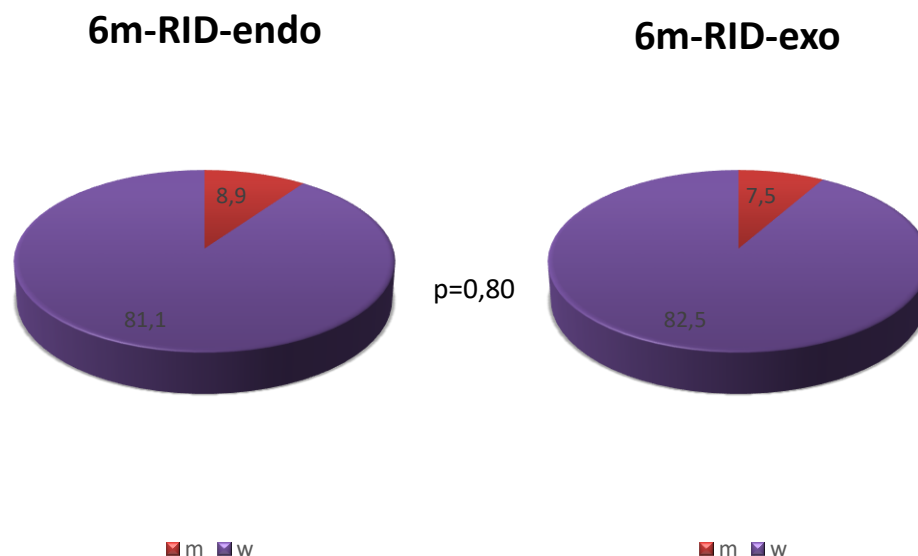


Abb. 3-9: Geschlechterverteilung in den Subgruppen

Der Anteil an Patient:innen, die ein Karzinom mit T1a- oder T1b-Stadium hatten, lag in der 6m-RID-endo-Gruppe bei 79% (71/90) und bei 81% (92/114) in der 9m-RID-exo-Gruppe ( $p=0,748$ ).

68 der 114 Patient:innen (60%) der exogen stimulierten Gruppe hatten einen solitären Tumor. Im Gegensatz dazu hatte mit 39 der 90 Patient:innen (43%) der endogen stimulierten Gruppe ein geringerer Anteil nur einen Tumorherd, jedoch

zeigte sich hier genauso wenig ein statistisch relevanter Unterschied ( $p=0,153$ ), wie in Bezug auf die Tumorgröße (6m-RID-endo:  $13,0\pm 8,4$  cm vs. 6m-RID-exo:  $13,7\pm 8,2$  cm;  $p=0,531$ ).

Tab. 3.4: Ausgangsdaten in den Subgruppen

	<b>RID nach 6 Monaten endogen stimuliert</b>	<b>RID nach 6 Monaten exogen stimuliert</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl Patient:innen	N=90	N=114	
Alter bei Therapiebeginn in Jahren	$49,2\pm 12,0$	$49,4\pm 14,5$	0,920
Weibliches Geschlecht (%)	73 (81.1%)	94 (82.5%)	0,804
T-Stadium (%)			0,748
T1	71 (78,9%)	92 (80,7%)	
T2	19 (21,1%)	22 (19,3%)	
Histologischer Subtyp (%):			0,315
klassisches papilläres Schilddrüsen CA	58 (64,4%)	81 (71,1%)	
papillär follikuläres Schilddrüsen CA	32 (35,6%)	33 (28,9%)	
Multifokalität (%):			0,153
1 Herd	39 (43,3%)	68 (59,6%)	
2 Herde	34 (37,8%)	35 (30,7%)	
3 Herde	9 (10,0%)	5 (4,4%)	
>3 Herde	6 (6,7%)	4 (3,5%)	
Herdanzahl nicht bekannt	N=2	N=2	
Tumorgröße (mm)	$13,0\pm 8,4$	$13,7\pm 8,2$	0,531
Tumorgröße nicht bekannt	N=2	N=2	

### 3.3.3 Therapie

Beide Subgruppen erhielten eine ähnliche I-131-Therapiedosis (6m-RID-endo:  $2039 \pm 45,1$  MBq vs. 6m-RID-exo:  $2050 \pm 41,5$  MBq;  $p=0,092$ ). Auch die prätherapeutischen Tg-Werte beider Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (6m-RID-endo:  $3,2 \pm 3,9$  ng/mL vs. 6m-RID-exo:  $2,4 \pm 3,9$  ng/mL;  $p=0,150$ ).

### 3.3.4 Radioioddiagnostik

#### 3.3.4.1 Tg-Level

Es zeigten sich Unterschiede beim Vergleich der Tg Werte nach TSH-Stimulation beider Gruppen unter Verwendung der 3 verschiedenen cut off-Werte, ohne jedoch eine Signifikanz zu erreichen. Bei einem cut off-Wert von  $<0,5$  ng/mL zeigten in der 6m-RID-endo-Gruppe 85 Patient:innen (94,4%) keine auffälligen Tg-Werte während dies in der 6m-RID-exo-Gruppe nur bei 99 Patient:innen (86,8%) zutraf ( $p=0,070$ ). Wenn der cut off-Wert für das Tg nach Stimulation mit TSH auf  $<1,0$  ng/mL gesteigert wurde, waren die Werte von 97,8% (88 Patient:innen) der 6m-RID-endo-Gruppe und 93% (106 Patient:innen) der 6m-RID-exo-Gruppe unauffällig ( $p=0,115$ ). Alle 90 Patientinnen (100%) der 6m-RID-endo-Gruppe und 110 Patient:innen (96,5%) der 6m-RID-exo Gruppe zeigten Tg-Werte nach TSH-Stimulation von  $<2$  ng/mL ( $p=0,073$ ).

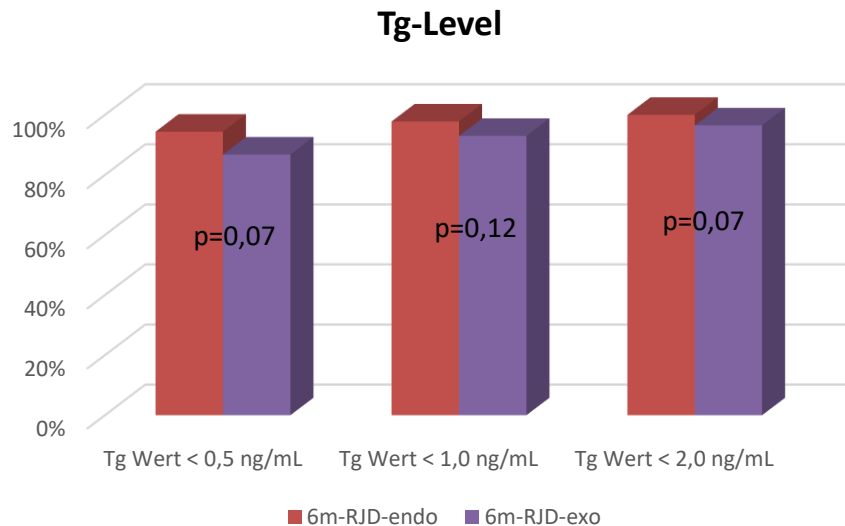


Abb. 3-10: Tg-Wert nach TSH-Stimulation in den Subgruppen

### 3.3.4.2 Restspeicherung

Ein deutlicher und zudem signifikanter Unterschied ( $p=0,006$ ) zwischen beiden Subgruppen zeigte sich nach Reevaluation der WBS durch Expertenmeinung. Während 83 Patient:innen (92,2%) der 6m-RID-endo-Gruppe ein unauffälliges WBS aufwiesen, zeigte sich nur bei 89 Patient:innen (78,1%) der 6m-RID-exo-Gruppe ein unauffälliges WBS ohne relevante Restspeicherung.

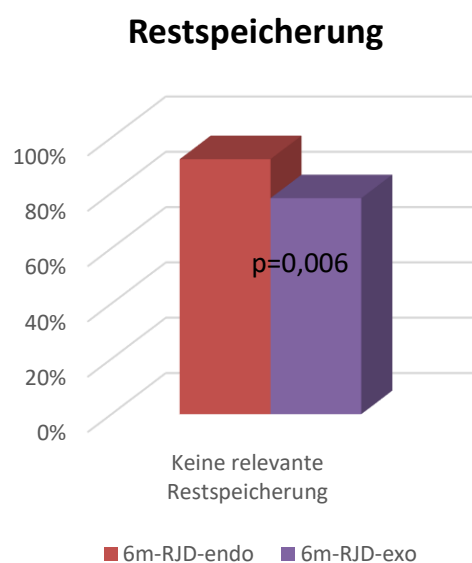


Abb. 3-11: Anteil Patient:innen ohne relevante Restspeicherung im WBS in den Subgruppen



### 3.3.4.3 Re-Therapie

Ein Vergleich der Häufigkeit einer durchgeführten ablativen Re-Therapie mit Iod-131 in den beiden Subgruppen zeigte ein ähnliches und ebenso signifikant unterschiedliches Ergebnis ( $p=0,028$ ). Bei 83 der 90 Patient:innen (92,2%) in der 6m-RID-endo-Gruppe wurde auf eine Re-Therapie verzichtet. Im Vergleich dazu wurde in der 6m-RID-exo-Gruppe bei 93 der 114 Patient:innen (81,6%) der Patient:innen keine Re-Therapie mit I-131 durchgeführt.

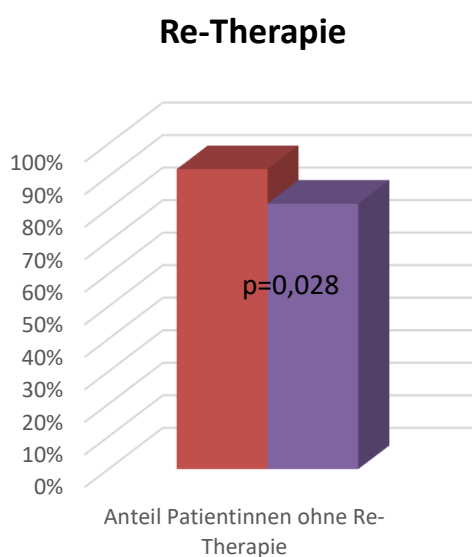


Abb. 3-12: Anteil Patient:innen ohne Re-Therapie in den Subgruppen

### 3.3.4.4 Therapieresponder

Dementsprechend fand sich in der 6m-RID-endo-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an Therapierespondern unter Anwendung der 3 verschiedenen Tg cut off-Werte im Vergleich zur 6m-RID-exo-Gruppe. Unter Verwendung eines cut off-Wertes für Tg von  $<0,5$  ng/mL sprachen 86,7% (78 Patient:innen) in der endogen stimulierten Gruppe und nur 64,9% (74 Patient:innen) der exogen stimulierten Gruppe auf die initiale ablativ Radioiodtherapie an ( $p=0,001$ ). Ein ähnliches Ergebnis konnte unter Verwendung eines cut off-Wertes von  $<1,0$  ng/mL festgestellt werden (6m-RID-endo: 87,8% vs. 6m-RID-exo: 66,7%;  $p=0,001$ ). Auch unter Verwendung eines cut off-Wertes von  $<2,0$  ng/mL stellte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an Therapierespondern dar ( $p=0,001$ ), mit besserem

Ergebnis in der 6m-RID-endo-Gruppe (79 Therapieresponder von 90 Patient:innen (87,8%)) im Vergleich zur 6m-RID-exo-Gruppe (77 Therapieresponder bei 114 Patient:innen (67,5%)).

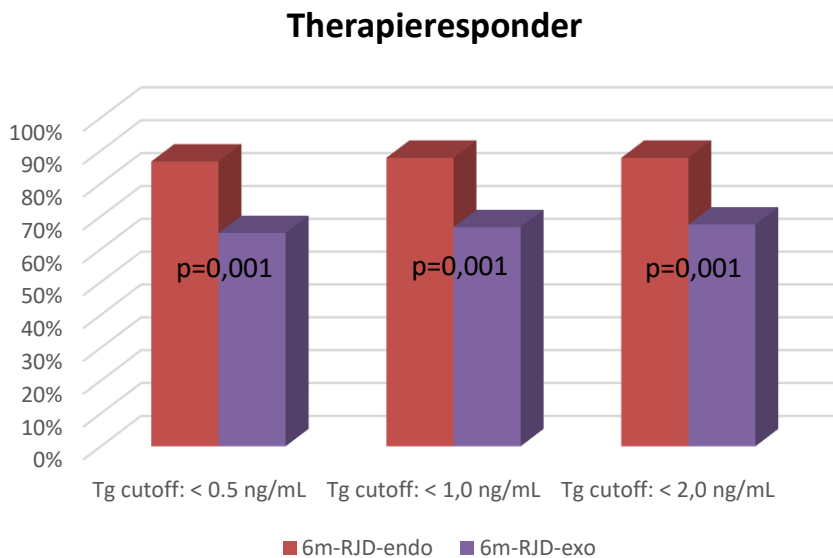


Abb. 3-13: Anteil Therapieresponder der jeweiligen Cut-off-Werte für das Tg in den Subgruppen

### 3.4 Analyse Target-to-Background-Ratio

#### 3.4.1 6m-RID vs. 9m-RID

##### 3.4.1.1 Analyse Radioiod-Uptake

Zunächst wurden die durchschnittlichen Uptake-Werte der Patient:innen in der 6m-RID- und 9m-RID-Gruppen miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass die Patient:innen in der 6m-RID-Gruppe durchschnittlich einen höheren Radioiod-Uptake im Schilddrüsenbett haben ( $3,9 \pm 4,3$  counts) im Vergleich zur 9m-RID-Gruppe ( $3,6 \pm 4,2$  counts), jedoch ohne eine statistische Signifikanz in diesem Unterschied zu erlangen ( $p=0,494$ ). Auch in den drei weiteren Regionen (Oberarm, Oberschenkel und Mediastinum) wurde in der 6m-RID-Gruppe ein durchschnittlich höherer Uptake-Wert im Vergleich zur 9m-RID-Gruppe gemessen, wiederum

ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (Oberarm:  $p=0,276$ ; Oberschenkel:  $p=0,264$ ; Mediastinum:  $p=0,550$ ).

Tab. 3.5: Analyse Radioiod-Uptake in den Gruppen

	<b>RID nach 6 Monaten</b>	<b>RID nach 9 Monaten</b>	<b>p-Wert</b>
Schilddrüsen Mean (counts)	3,9±4,3	3,6±4,2	0,494
Mediastinum Mean (counts)	3,0±3,9	2,7±4,2	0,550
Oberarm Mean (counts)	1,4±1,6	1,2±1,5	0,276
Oberschenkel Mean (counts)	1,7±2,1	1,5±2,0	0,264

### 3.4.1.2 Analyse Target-to-Background-Ratio

Aus den jeweiligen Uptake-Werten der Patient:innen wurde eine Target-to-Background-Ratio für die Regionen Mediastinum, Oberarm und Oberschenkel errechnet. Die durchschnittlichen Target-to-Background-Werte beider Gruppen wurden daraufhin verglichen und ausgewertet. Die Durchschnittswerte der T/B-Ratios aller 3 Regionen zeigten im Vergleich der beiden Gruppen einen Unterschied. Die Target-to-Background-Werte der 9m-RID- war in den Regionen Mediastinum, Oberarm und Oberschenkel jeweils höher als im Durchschnitt der 6m-RID-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für alle 3 Regionen jedoch nicht.

Tab. 3.6: Analyse Target-to-Background-Ratio in den Gruppen

	<b>RID nach 6 Monaten</b>	<b>RID nach 9 Monaten</b>	<b>p-Wert</b>
SDMean/MediastinumMean	1,5±0,9	1,7±2,0	0,198
SDMean/OberarmMean	3,0±1,9	3,5±3,9	0,104

SDMean/OberschenkelMean	2,4±1,6	3,1±3,9	0,064
-------------------------	---------	---------	-------

### 3.4.2 6m-RID-endo vs. 6m-RID-exo

Die durchschnittlichen Uptake-Werte und Target-to-Background-Werte wurden auch verwendet, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen.

#### 3.4.2.1 Analyse Radioiod-Uptake

Zunächst wurden die durchschnittlichen Uptake-Werte der Patient:innen in der 6m-RID-endo- mit denen der 6m-RID-exo-Gruppe verglichen. Es zeigte sich im Schilddrüsenbett durchschnittlich ein erhöhter Radioiod-Uptake in der endogen stimulierten Gruppe im Vergleich zur exogen stimulierten Gruppe (6m-RID-endo: 4,0, 6m-RID-exo: 3,7), ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,670$ ). Auch in den restlichen Regionen (Oberarm, Oberschenkel, Mediastinum) zeigte sich ein höherer durchschnittlicher Uptake-Wert der Patient:innen in der 6m-RID-endo-Gruppe verglichen mit der 6m-RID-exo-Gruppe ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Oberarm:  $p=0,185$ ; Oberschenkel:  $p=0,248$ ; Mediastinum:  $p=0,270$ ).

Tab. 3.7: Analyse Radioiod-Uptake in den Subgruppen

	RID nach 6 Monaten endo- gen stimuliert	RID nach 6 Monaten exo- gen stimuliert	
Schilddrüsen Mean (counts)	4,0±5,0	3,7±3,6	0,670
Mediastinum Mean (counts)	3,3±4,8	2,8±3,0	0,270
Oberarm Mean (counts)	1,6±2,1	1,3±1,2	0,185
Oberschenkel Mean (counts)	1,9±2,6	1,6±1,6	0,248

### 3.4.2.2 Analyse Target-to-Background-Ratio

Eine Target-to-Background-Ratio wurde für die Regionen Mediastinum, Oberarm und Unterarm aus den durchschnittlichen Uptake-Werten für die beiden Subgruppen erstellt und ausgewertet. Hier zeigte sich beim Vergleich der Target-to-Background-Ratios, welche für die Region des Mediastinums errechnet wurden, ein signifikant kleinerer Wert in der 6m-RJT-endo-Gruppe als in der 6m-RJT-exo-Gruppe ( $p=0,009$ ). Die T/B-Ratios in der 6m-RJT-endo-Subgruppe für die Region Oberarm und für die Region Oberschenkel zeigten auch hier niedrigere Werte verglichen mit den T/B-Ratios in der Subgruppe 6m-RJT-exo (Oberarm:  $p=0,026$ ; Oberschenkel:  $p=0,019$ ).

Tab. 3.8: Analyse Target-to-Background-Ratio in den Subgruppen

	<b>RID nach 6 Monaten endogen stimuliert</b>	<b>RID nach 6 Monaten exogen stimuliert</b>	<b>p Wert</b>
SDMean/MediastinumMean	1,3±0,5	1,6±1,1	0,009
SDMean/Oberarm-Mean	2,6±1,2	3,2±2,3	0,026
SDMean/OberschenkelMean	2.15±0.87	2.64±1.95	0.019

## 4. Diskussion

Die Nachsorge ist ein sehr wichtiger Teil in der Therapie von Karzinomen und so sollte auch die Nachsorge nach Schilddrüsenkarzinom optimal durchgeführt werden, um das bestmögliche outcome aber auch den bestmöglichen Umgang mit einer solchen Erkrankung für die Patient:innen zu ermöglichen.

Vor allem der Zeitpunkt der Durchführung eines diagnostischen Ganzkörperszintigramms mit Iod 131 kann eine entscheidende Rolle für die Patient:innen spielen. In den deutschen, europäischen sowie amerikanischen Leitlinien wird ein Zeitpunkt zwischen 6 und 12 Monaten zur Durchführung einer RID empfohlen [3, 5, 67]. Es gibt unseres Wissens bisher noch keine Studie, die explizit die Auswirkungen des Zeitpunkts einer RID auf konsekutive Therapien bei Patient:innen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen der Low-Risk Risikogruppe untersucht hat.

Bei Patient:innen mit einem Low-Risk differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München eine therapeutische I-131-Dosis von 2000 MBq verabreicht. Unsere Annahme war es, dass ein zu früh gewählter Zeitpunkt einer RID nach RJT mit einer solch niedrigen initialen Therapiedosis der Therapie noch nicht ausreichend Zeit gegeben haben könnte, um das Tumor- und Schilddrüsenrestgewebe vollständig zu abladien. Dies würde zu einer erhöhten Anzahl an scheinbaren non-Respondern unter den Patient:innen nach initialer ablativer Radioiodtherapie führen, und somit eben auch zu einer erhöhten Rate an nicht notwendig durchgeführten Übertherapien. So vermuteten wir, dass eine RID nach 9 Monaten anstatt bereits nach 6 Monaten nach initialer ablativer RJT einen geeigneteren Zeitpunkt zur Durchführung einer RID darstellen könnte.

Diese Vermutung konnte anhand unserer Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Es ließ sich zwischen den beiden Patientengruppen, bei denen eine RID nach 6 respektive 9 Monaten durchgeführt wurde, kein signifikanter Unterschied bezüglich der wichtigsten verglichenen Parameter nachweisen. Weder die Rate an Patient:innen mit relevantem Restgewebe im Ganzkörperszintigramm, noch die Rate an auffälligen und erhöhten Tg-Werten, die Rate an Retherapien oder

Rate an Therapie-Respondern zeigten beim Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied.

Somit zeigt sich anhand unserer Arbeit, dass eine frühe RID „nur“ 6 Monaten nach initialer RJT ausreichend Zeit zum Wirken der Therapie lässt, verglichen mit einer späteren RID nach 9 Monaten. Dieses Zeitersparnis kann den Patient:innen eine deutliche emotionale Entlastung verschaffen und ängstliche Anspannung lösen, da das Ergebnis und der Erfolg der initialen Therapie früher bekannt wird und somit früher damit umgegangen werden kann. Studien zeigen, dass insbesondere junge Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, unter deutlich mehr emotionalem Stress leiden, während sie eine Schilddrüsenkrebstherapie durchlaufen [84, 85]. Besonders diese Patientinnen könnten davon profitieren zu einem früheren Zeitpunkt eine RID zu bekommen, um so früh wie möglich mit einer Familienplanung beginnen zu können.

Unsere beiden Hauptgruppen waren vor der statistischen Auswertung gematched, sodass ein besserer Vergleich der beiden Gruppen möglich war. Hinsichtlich eines Parameters war ein matching beider Gruppen nicht möglich: die Methode zur TSH-Stimulation vor initialer RJT war in der 6m-RID-Gruppe nicht einheitlich verteilt und es zeigte sich ein deutlicher, signifikanter Unterschied zur 9m-RID-Gruppe. Aus diesem Grund führten wir eine Subgruppen-Analyse durch, in der wir die 6m-RID-Gruppe nach der Methode der TSH-Stimulation vor RJT-Therapie in eine endogene (6m-RID-endo) und eine exogene Gruppe (6m-RID-exo) aufteilten und verglichen. Es zeigte sich einen signifikant geringeren Anteil an Patient:innen mit relevanter I-131-Restspeicherung im diagnostischen Whole-Body-Scan in der 6m-RID-endo-Gruppe verglichen mit der 6m-RID-exo-Gruppe. Somit beinhaltete die 6m-RID-endo-Gruppe auch einen geringeren Anteil an Patient:innen, die eine Re-Therapie bekamen und dementsprechend ebenfalls ein höherer Anteil an Therapierespondern verglichen mit der 9m-RID-Gruppe. Es wird angenommen, dass der Erfolg einer Radioiodtherapie auch vom TSH-Level der Patient:innen abhängt und, dass eine TSH-Stimulation die Iod I-131-Aufnahme im Zielgebiet bei den jeweiligen Patient:innen erhöht und somit eine Radioiodtherapie entscheidend beeinflussen kann. Die exogene TSH-Stimulation mittels rhTSH ist seit Jahren in der Radioiodtherapie bei Patient:innen mit einem differenzierten und nicht metastasiertem Schilddrüsenkarzinom zur Erhöhung des I-131-Uptakes etabliert und seit 2005 durch die europäische Medicines

Agency sowie seit 2007 auch durch die United States Food and Drug Administration genehmigt. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass die Ergebnisse der RJT nach exogener Stimulation vergleichbar mit denen nach endogener Stimulation sind [72, 86, 87]. Unsere Ergebnisse zeigten einen Vorteil bezüglich des Therapieerfolges in der 6m-RID-endo-Gruppe, welcher durch die geringere Nierenfunktion bei Patient:innen mit manifester Hypothyreose nach Hormonentzug erklärt werden könnte. Die geringere Nierenfunktion führt zu einer geringeren Clearance und somit einer längeren biologischen Halbwertszeit des I-131 im Blut der Patient:innen und dementsprechend zu einer höheren Dosis an wirksamem I-131 im zu abladierenden Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinom-Restgewebe [73, 88, 89].

Zudem scheint das Verhältnis von wirksamer I-131-Therapiedosis im Restgewebe zu Strahlenbelastung des restlichen Körpers der Patient:innen zwischen den Subgruppen unterschiedlich, und in der endogen stimulierten Gruppe vorteilhafter für das Therapieoutcome zu sein als nach Stimulation mittels rhTSH. Dies zeigte sich bei der Auswertung der Target-to-Background-Ratios, welche für die 6m-RID-endo-Gruppe signifikant niedrigere Werte zeigte im Vergleich zu den exogen stimulierten Gruppen.

Die Studie HiLo trial von Mallick et al. zeigte einen vergleichbaren Erfolg von endogener Stimulation mittels Hormonentzug und exogener Stimulation mittels rhTSH bei Patient:innen mit low-dose (1,1 GBq) gegenüber high-dose (3,7GBq) Radioiodtherapie, wobei die Erfolgsraten sowohl in der exogen stimulierten Gruppe (87%) als auch in der endogen stimulierten Gruppe (87%) höher waren verglichen mit unseren Ergebnissen [90]. Dieser Unterschied könnte sich anhand des unterschiedlichen Studiendesigns erklären lassen. Ein negatives Therapieergebnis wurde als ein Uptake von unter 0,1% im diagnostischen I-131-Ganzkörperzintigramm definiert, während in unserer Studie die Ganzkörperzintigramme visuell in relevante Restspeicherung vs. keine Restspeicherung eingeteilt wurde. Zudem wurde in der Studie für den Tg-Wert ein cut off-Wert von 2,0 nl/mL gewählt, während in unserer Studie der Wert bei 0,5 lag und somit einem etwas strikteren Studiendesign entsprach. Bei Verwendung desselben cut off-Wertes wie in der HiLo-Studie zeigte sich eine leichte Annäherung unserer Ergebnisse. Für weitere Auswertungen maßen wir I-131-Uptake der Schilddrüsen-



region in den Ganzkörperszintigrammen mittels einer Region-of-Interest-Software und verglichen die durchschnittlichen Uptakes der Ganzkörperszintigramme der jeweiligen Gruppen untereinander. Hier zeigte sich, dass die durchschnittlichen I-131-Uptakes der Schilddrüsenregionen in der 6m-RID-Gruppe höher waren im Vergleich zu den 6m-RID-exo- und 9m-RID-Gruppen, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Dementsprechend können die geringeren Erfolgsraten der Patient:innen in unserer Studie (6m-RID-endo: 87%; 6m-RID-exo: 65%) verglichen mit der HiLo-Studie (rhTSH: 87,1%; Hormonentzug: 86,7%) durch die höhere Rate an relevantem restlichen I-131-Uptake und somit höherer Rate an Re-Therapien erklärt werden.

Eine Studie von Carvalho et al. zeigte, dass es nur ein geringes Risiko eines Rezidivs bei 1420 Patient:innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom gab, nachdem das diagnostische Ganzkörperszintigramm keine relevante Restspeicherung zeigte und der Tg-Wert 13 Monate nach initialer Radioiodtherapie unauffällig war [91].

Nach einer TSH-Stimulation mittels Hormonentzug können jedoch deutliche Nebenwirkungen und Symptome eintreten, welche die Lebensqualität der Patient:innen deutlich einschränken. Durch die manifeste Hypothyreose, die nach endogener Stimulation erzeugt wird, können Symptome wie schnelle Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, emotionale Dysfunktion und unzufriedenstellende physische Veränderungen entstehen. Diese Symptome können durch den Einsatz von rhTSH zur Stimulation von TSH vermieden werden. Zudem lässt sich auch der Krankenhausaufenthalt und der Aufwand sowie die Dauer der Vorbereitung vor RJT für den einzelnen Patient:innen bei exogener Stimulation mittels rhTSH verkürzen. Insbesondere in Hinblick auf die höhere Anzahl an weiblichen Patientinnen mit einem Schilddrüsenkarzinom stellt rhTSH eine vorteilhaftere Methode zur TSH-Stimulation dar. Frauen mit Kindern profitieren deutlich davon, Symptome einer manifesten Hypothyreose zu vermeiden, um somit mit der Erkrankung im Alltag mental, sozial und physisch ausreichend im Beruf sowie im Privaten Leistung erbringen zu können [92]. In einer Studie von Schroeder et al. wurden die Auswirkungen einer (kurzfristigen) Hypothyreose auf die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden der Patient:innen nach Stimulation mittels rhTSH und Hormonentzug verglichen [93]. Bei der endogen stimulierten Gruppe, bei der eine

manifeste Hypothyreose entstand, zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Lebensqualität der Patient:innen und die HiLo Studie besagt, dass eine RJT mit niedriger Therapiedosis zusammen mit exogener TSH-Stimulation mittels rhTSH aufgrund der deutlich erhöhten Lebensqualität für die Patient:innen bevorzugt werden sollte [90]. Zudem ist unter exogener Stimulation die Strahlenbelastung für den Restkörper niedriger, aufgrund der höheren Nierenfunktion und daraus resultierenden Clearance im Vergleich zur endogenen Stimulation mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Hypothyreose [2]. Die erhöhte Strahlenbelastung bei erniedrigter Nierenfunktion nach endogener TSH-Stimulation durch manifeste Hypothyreose zeigte sich auch bei den objektiveren Auswertungen unserer Daten in den Region-of-Interest- und Target-to-Background-Werten. Sowohl die durchschnittlichen Uptake-Werte, welche in der 6m-RID-endo-Subgruppe im Vergleich zu der 6m-RID-exo-Gruppe in allen durch die Region-of-Interest gemessenen Körperregionen höher lag, als auch die signifikant niedrigeren Target-to-Background-Werte in der 6m-RID-endo-Subgruppe verglichen mit der 6m-RID-exo-Subgruppe, können durch die erniedrigte Nierenfunktion nach endogener Stimulation und der damit verbundenen langsameren Ausscheidung des wirksamen I-131 erklärt werden. Radioaktives I-131 ist dementsprechend länger im Körper nachweisbar und kann dadurch länger im Schilddrüsengebiet wirken; es kann dadurch jedoch auch länger Nebenwirkungen im Rest des Körpers verursachen.

In Bezug auf die Tg-Werte zeigten unsere Ergebnisse beim Vergleich der Subgruppen 6m-RID-endo und 6m-RID-exo in beiden Gruppen eine vergleichbar ähnlich hohe Rate an erhöhten Tg-Werten, mit etwas geringeren auffälligen Tg-Werten in der endogen stimulierten Gruppe (6m-RID-endo: 94% vs 6m-RID-exo: 87%). Langzeitstudien belegten jedoch, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, die Überlebensraten bei Patient:innen nach TSH-Stimulation mittels rhTSH und Hormonentzug ähnlich waren, und die Methode der TSH-Stimulation vor Radioiodtherapie somit keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

In dieser Studie wurden nur Patient:innen mit low risk differenziertem Schilddrüsenkarzinom (multifokal T1N0M0 und T2N0M0) einbezogen, und die Therapie wurde gemäß den deutschen Leitlinien mittels totaler Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie durchgeführt [3]. Hierbei ist anzumerken, dass in den amerikanischen und europäischen Leitlinien für die Therapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine weniger aggressive Therapie empfohlen wird [4, 5].

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die Problematik in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Besonders der optimale Zeitpunkt eines diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigramms nach primärer ablativer Radioiodtherapie bei low-risk Patient:innen mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sollte anhand der Auswertung der vorliegenden Daten dieser Arbeit eruiert werden.

Es wurden zunächst prä-, intra- und postoperative Daten aller Patient:innen, die in dem Zeitraum von Mai 2013 bis 2018 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Großhadern eine ablative Radioiodtherapie bekamen, in einer neu erstellen Datenbank gesammelt. Aus den 1693 Patient:innen dieser Datenbank entstand das endgültige Patientenkollektiv (n=353), welches aus low-risk-Patient:innen, die mit einer Zieldosis von rund 2000MBq primärtherapiert wurden, bestand. Dieses Patientenkollektiv wurde je nach Zeitpunkt der ersten Radioioddiagnostik nach Primärtherapie in eine 6-Monats-Gruppe (6m-RID; n=204) und eine 9-Monats-Gruppe (9m-RID; n=149) aufgeteilt. Diese beiden Gruppen wurden bezüglich der Grundparameter Alter, Geschlecht und TNM-Stadium gematched. Die 6m-RID-Gruppe wurde weiterhin in 2 Subgruppen aufgeteilt - je nach Art der TSH-Stimulation vor Primärtherapie - in eine endogen stimulierte (6m-RID-endo; n=90) und eine exogen stimulierte Gruppe (6m-RID-exo; n=114) aufgeteilt. Therapieresponder (Patient:innen, bei denen die Therapie als erfolgreich bewertet wurde) mussten folgende Kriterien während diagnostischer Radioiod-Kontrolle erfüllen: keine relevante Restspeicherung im Ganzkörperszintigramm, keine relevante Tg-Erhöhung auf über 0,5 ng/ml und keine weitere Re-Therapie.

Von allen Patient:innen des Kollektivs wurden retrospektiv die Radioiod-Ganzkörperszintigraphien durch 5 erfahrene Nuklearmediziner:innen erneut auf Restspeicherung im Schilddrüsengebiet untersucht. Zudem wurden die Uptake-Werte im Schilddrüsengebiet, um eine bessere Objektivierung der Ergebnisse zu erreichen, mittels einer Region-of-Interest-Software auf den Ganzkörperszintigraphien gemessen, gesammelt und hieraus eine Target-to-Background-Ratio für jeden Patient:innen errechnet.

Aus allen gesammelten Daten wurden die ermittelten statistischen Werte wie prozentuale Anteile, Mittelwerte und Standardabweichungen zwischen den Gruppen verglichen und anhand des p-Wertes die statistische Signifikanz der jeweiligen Unterschiede bestimmt. Hier zeigte sich zwar ein besseres Outcome in der 6m-RID-Gruppe bezüglich der Rate an Patient:innen ohne persistierender Restspeicherung im Ganzkörperszintigramm (6m-RID: 84,3%, 9m-RID: 77,9%;  $p=0,122$ ), der Rate an Patient:innen mit nicht erhöhten Tg-Werten (6m-RID: 90,2%, 9m-RID: 87,9%;  $p=0,495$ ), der Rate an Patient:innen ohne Re-Therapien (6m-RID: 86,3%, 9m-RID: 79,2%;  $p=0,078$ ) und dementsprechend der Rate an Therapierespondern (6m-RID: 74,5%, 9m-RID: 67,1%;  $p=0,129$ ), jedoch erreichten diese Unterschiede bei keinen dieser Parameter statistische Signifikanz. Ebenso wenig zeigte sich beim Vergleich der Uptake-Werte oder der Target-to-Background-Ratios ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Beim Vergleich der Subgruppen zeigten sich in der 6m-RID-endo-Gruppe weniger Patient:innen mit einem erhöhten TG-Wert ( $>0,5$  ng/ml), ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (6m-RID-endo: 5,6%, 6m-RID-exo: 13,2%;  $p=0,070$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings beim Vergleich der Subgruppen bezüglich des Anteils an Patient:innen ohne relevante Restspeicherung im Ganzkörperszintigramm mit besserem Outcome in der endogen stimulierten Gruppe (6m-RID-endo: 92,2%, 6m-RID-exo: 78,1%;  $p=0,006$ ). Beim Vergleich der Rate an Re-Therapien in den beiden Subgruppen zeigten sich zudem statistisch signifikant weniger Re-Therapien in der 6m-RID-endo-Gruppe (6m-RID-endo: 17,8%, 6m-RID-exo: 18,4%;  $p=0,028$ ). Die 6m-RID-endo-Subgruppe beinhaltete außerdem signifikant mehr Therapieresponder nach diagnostischer Radioiodkontrolle im Vergleich zur 6m-RID-exo-Gruppe (6m-RID-endo: 86,7%, 6m-RID-exo: 64,9%;  $p=0,000$ ). Diese signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen lassen sich dadurch erklären, dass die endogene TSH-Stimulation mittels Schilddrüsenhormonentzug und dadurch die manifeste Hypothyreose konsekutiv zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führt. Durch die eingeschränkte Clearance der Niere erhöht sich die Halbwertszeit von I-131 im Blut und somit kommt es zu einer Erhöhung der wirksamen I-131-Dosis im verbliebenen Schilddrüsen- und Tumorgewebe. Dieser Erklärungsansatz spiegelt sich auch in unserer objektiveren Datenanalyse wider. Es zeigte sich in allen gemessenen Regionen bei den Patient:innen der 6m-RID-endo-Gruppe ein

signifikant höherer Uptake-Wert als in der 6m-RID-exo-Gruppe. Gleichzeitig waren die Target-to-Background-Ratios in der endogenen Gruppe signifikant niedriger als die in der exogen stimulierten Gruppe.

Abschließend lassen sich in Zusammenschau unserer Studienergebnisse mit der aktuellen Studienlage folgende Schlüsse ziehen: Eine diagnostische Kontrolle mittels Radioiod-Ganzkörperszintigraphie sollte 6 Monate nach Primärtherapie und nach exogener TSH-Stimulation mittels rhTSH durchgeführt werden. Hierdurch wird einerseits der primären ablativen Radioiodtherapie ausreichend Zeit zum Wirken gegeben und gleichzeitig kann Patient:innen unter Umständen früh eine mentale Entlastung ermöglicht werden. Zudem werden den Patient:innen die belastenden Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion nach Schilddrüsenhormonentzug erspart. Besonders in Hinblick auf die Lebensqualität und den mentalen Zustand der Patient:innen, entspricht eine frühe Radioioddiagnostik nach Stimulation mit rhTSH einer angenehmeren und ausreichend wirksamen Methode um den Erfolg der Primärtherapie beurteilen zu können.

## Summary

This work addresses the issue of follow-up in patients with differentiated thyroid carcinomas, particularly focusing on the optimal timing of a diagnostic I-131 whole-body scan after primary ablative radioiodine therapy in low-risk patients. The goal was to determine this timing based on the analysis of the data collected in this study. Initially, pre-, intra-, and postoperative data from all patients who received ablative radioiodine therapy at the Nuclear Medicine Department of Klinikum Großhadern between May 2013 and 2018 were collected in a newly created database. From the 1,693 patients in this database, the final patient cohort (n=353) was formed, consisting of low-risk patients who were primarily treated with a target dose of approximately 2000 MBq. This cohort was divided into two groups based on the timing of their first radioiodine diagnostic scan after therapy: a 6-month group (6m-RID; n=204) and a 9-month group (9m-RID; n=149). These groups were matched for key parameters such as age, gender, and TNM stage.

The 6m-RID group was further subdivided into two subgroups based on the type of TSH stimulation prior to therapy: an endogenous stimulation group (6m-RID-endo; n=90) and an exogenous stimulation group (6m-RID-exo; n=114). Patients were considered therapy responders (i.e., those for whom therapy was deemed successful) if they met the following criteria during diagnostic radioiodine control: no significant residual uptake in the whole-body scan, no relevant increase in

thyroglobulin (Tg) levels above 0.5 ng/ml, and no need for further therapy. Retrospectively, five experienced nuclear medicine physicians re-evaluated all radioiodine whole-body scans for residual thyroid tissue. Additionally, uptake values in the thyroid region were measured using region-of-interest software on the scans to obtain a more objective assessment. From these measurements, a target-to-background ratio was calculated for each patient.

All collected data were statistically analyzed, comparing percentages, means, and standard deviations between groups, and the significance of differences was determined using p-values. Although the 6m-RID group showed a trend toward better outcomes—such as a higher percentage of patients without residual uptake in the scan (84.3% vs. 77.9%;  $p=0.122$ ), lower Tg levels (90.2% vs. 87.9%;  $p=0.495$ ), fewer re-therapies (86.3% vs. 79.2%;  $p=0.078$ ), and a higher rate of therapy responders (74.5% vs. 67.1%;  $p=0.129$ )—none of these differences reached statistical significance. Similarly, no significant differences were observed in uptake values or target-to-background ratios between the two main groups. When comparing subgroups, the endogenous stimulation group (6m-RID-endo) had fewer patients with elevated Tg levels ( $>0.5$  ng/ml), but this difference was not statistically significant (5.6% vs. 13.2%;  $p=0.070$ ). However, a significant difference was found regarding the proportion of patients without relevant residual uptake in the scan, favoring the endogenous stimulation group (92.2% vs. 78.1%;  $p=0.006$ ). Additionally, fewer re-therapies were performed in the endogenous group (17.8% vs. 18.4%;  $p=0.028$ ), and a significantly higher percentage of therapy responders was observed in this subgroup (86.7% vs. 64.9%;  $p=0.000$ ).

These differences can be explained by the fact that endogenous TSH stimulation—achieved through thyroid hormone withdrawal—leads to a state of manifest hypothyroidism, which consequently causes a reduction in renal function. This impaired renal clearance results in an increased half-life of I-131 in the blood, thereby elevating the effective dose of I-131 in the remaining thyroid and tumor tissue. This explanation is also reflected in our more objective data analysis: in all measured regions, patients in the 6m-RID-endo group showed significantly higher uptake values compared to the 6m-RID-exo group. At the same time, the target-to-background ratios were significantly lower in the endogenous stimulation group than in the exogenously stimulated group.

In conclusion, based on our study results and the current state of research, the following can be summarized: a diagnostic control using radioiodine whole-body scintigraphy should be performed six months after primary therapy and after exogenous TSH stimulation with recombinant human TSH (rhTSH). This timing allows sufficient time for the primary ablative radioiodine therapy to take effect and

may also provide patients with early psychological relief. Moreover, it spares patients the distressing symptoms of hypothyroidism caused by thyroid hormone withdrawal. Especially considering quality of life and mental well-being, early radioiodine diagnostics after stimulation with rhTSH represents a more comfortable and sufficiently effective method to assess the success of primary therapy.

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft*  
der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021. 2021. **13. Ausgabe.**
2. Dietlein, M., *Fachaufsatz „Differenziertes Schilddrüsenkarzinom“*  
Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für NUnlearned. 2015.
3. Dietlein M, E.W., Grünwald F, et al., *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)*  
*Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4).* 2015.
4. Haugen, B.R., 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): p. 1-133.
5. Perros, P., et al., *Guidelines for the management of thyroid cancer.* Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81 Suppl 1**: p. 1-122.
6. Schmid, K.W., et al., *Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms.* Der Onkologe, 2005. **11**(1): p. 29-39.
7. Saad, A.G., et al., *Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2672-7.
8. Schlumberger, M.J., *Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma.* New England Journal of Medicine, 1998. **338**(5): p. 297-306.
9. Ron, E., et al., *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies.* Radiat Res, 1995. **141**(3): p. 259-77.
10. Busnardo, B. and D. De Vido, *The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2000. **54**(6): p. 322-326.
11. Furukawa, K., et al., *Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure.* Int J Cancer, 2013. **132**(5): p. 1222-6.
12. Pacini, F., et al., *Post-Chernobyl Thyroid Carcinoma in Belarus Children and Adolescents: Comparison with Naturally Occurring Thyroid Carcinoma in Italy and France 1.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1997. **82**: p. 3563-9.
13. Liu, Y., L. Su, and H. Xiao, *Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic.* International journal of endocrinology, 2017. **2017**: p. 5308635-5308635.
14. Pellegriti, G., et al., *Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors.* Journal of Cancer Epidemiology, 2013. **2013**: p. 965212.
15. Feldt-Rasmussen, U., *Iodine and cancer.* Thyroid, 2001. **11**(5): p. 483-6.
16. Williams, E.D., et al., *Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study.* Cancer, 1977. **39**(1): p. 215-22.
17. Farahati, J., et al., *Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995.* Thyroid, 2004. **14**(2): p. 141-7.
18. DeLellis, R.A., et al., *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* 2004: IARC Press.
19. Schmid, K.W. and S.-Y. Sheu-Grabellus, *Schilddrüse*, in *Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*, K. Amann, R. Kain, and G. Klöppel, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 631-712.
20. Wiltshire, J.J., et al., *Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer.* Thyroid, 2016. **26**(11): p. 1541-1552.



21. Leenhardt, L., et al., *Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France*. Eur J Endocrinol, 2004. **150**(2): p. 133-9.
22. Morris, L.G., et al., *The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care*. Thyroid, 2013. **23**(7): p. 885-91.
23. Schmid, K.W., *Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen*. Der Onkologe, 2010. **16**(7): p. 644-656.
24. DeLellis, R.A., *Pathology and genetics of thyroid carcinoma*. Journal of Surgical Oncology, 2006. **94**(8): p. 662-669.
25. Böcker, W., et al., *Lehrbuch Pathologie*. 2019: Elsevier Health Sciences.
26. Xu, X., et al., *High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines*. Cancer Res, 2003. **63**(15): p. 4561-7.
27. Schmid, K.W., *Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren*. Der Pathologe, 2010. **31**(2): p. 229-233.
28. Weber, T., *Update zu differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*. Im Focus Onkologie, 2015. **18**(9): p. 48-53.
29. Roti, E., et al., *Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study*. 2008. **159**(6): p. 659.
30. Feldkamp, J., et al., *Schilddrüse*, in *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*, J.R. Siewert, M. Rothmund, and V. Schumpelick, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 29-227.
31. Gilliland, F.D., et al., *Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991*. Cancer, 1997. **79**(3): p. 564-73.
32. Verburg, F.A., et al., *Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients  $\geq$  45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. 172-80.
33. Vrachimis, A., et al., *Peace of mind for patients with differentiated thyroid cancer?* Nuklearmedizin, 2013. **52**(4): p. 115-20.
34. Dralle, H., *Die neue TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome*. Der Chirurg, 2018. **89**(5): p. 389-389.
35. Cho, J.S., et al., *Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups*. J Korean Surg Soc, 2012. **83**(5): p. 259-66.
36. Konturek, A., et al., *Prognostic factors in differentiated thyroid cancer--a 20-year surgical outcome study*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(5): p. 809-15.
37. Anlauf, M., et al., *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 2015, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
38. Reiners, C., et al., *Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe, 2005. **11**(1): p. 11-19.
39. Ott, C., *Negativtrend bei der Jodversorgung*. AerzteZeitung, 2020.
40. Schmid, K.W. and N.R. Farid, *How to define follicular thyroid carcinoma?* Virchows Archiv, 2006. **448**(4): p. 385-393.
41. Riede, U.-N. and N. Freudenberg, *Schilddrüse*, in *Allgemeine und Spezielle Pathologie*, U.-N. Riede and M. Werner, Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 745-753.
42. O'Neill, C.J., et al., *Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2011. **37**(2): p. 181-185.
43. Mann, K., *Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome*. Der Internist, 2002. **43**(2): p. 174-185.

44. Paschke, R., et al., *Diagnostik des Schilddrüsenknotens*. Dtsch Arztebl International, 2001. **98**(38): p. A-2427.
45. Perros, P., *Thyroid Nodules*, in *Practical Management of Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach*, E.L. Mazzaferri, et al., Editors. 2006, Springer London: London. p. 75-81.
46. Raue, F. and K. Frank-Raue, *Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe, 2005. **11**(1): p. 50-57.
47. 3.4 *Struma diffusa und Knotenstruma*, in *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 2015, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
48. Pfestroff, A., M. Dietlein, and M. Luster, *Nuklearmedizinische Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe, 2015. **21**(7): p. 597-610.
49. Wiest, P.W., et al., *Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules*. J Ultrasound Med, 1998. **17**(8): p. 487-96.
50. Feldkamp, J., et al., *Feinnadelpunktion in der Abklärung von Schilddrüsenknoten*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(20): p. 353-359.
51. Friedrich-Rust, M., et al., *Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study*. Ultraschall Med, 2016. **37**(3): p. 262-70.
52. Paschke, R., *Gutartig oder bösartig?* MMW - Fortschritte der Medizin, 2013. **155**(21): p. 50-56.
53. Reiners, C., M. Dietlein, and M. Luster, *Struma maligna – Schilddrüsenkarzinome*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(43): p. 2215-2228.
54. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations*. Journal of Endocrinological Investigation, 2010. **33**(5): p. 287-291.
55. Redman, R., et al., *The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 2006. **16**(1): p. 55-60.
56. Paschke, R., et al., *Epidemiologie, Pathophysiologie, leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenknotens*. Medizinische Klinik, 2010. **105**(2): p. 80-87.
57. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2017: Wiley.
58. Pacini, F., et al., *Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report*. European Journal of Endocrinology eur j endocrinol, 2005. **153**(5): p. 651-659.
59. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(6): p. 787-803.
60. Fürst, H., *Chirurgische Behandlung des differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinoms entsprechend internationaler Leitlinien*. Der Onkologe, 2015. **21**(7): p. 577-583.
61. Bilimoria, K.Y., et al., *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer*. Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 375-81; discussion 381-4.
62. Pelizzo, M.R., et al., *Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients*. Clin Nucl Med, 2007. **32**(6): p. 440-4.
63. Schmidbauer, B., et al., *Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(6).
64. Pacini, F., et al., *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2010. **21**: p. v214-v219.

65. Dietlein, M., K. Kopka, and M. Schmidt, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 2017: Schattauer GmbH.
66. Todica, A., R. Ladurner, and C. Spitzweg, *Schilddrüsenkarzinom – ist weniger (Therapie) mehr?* DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2018. **143**(07): p. 453-458.
67. Haugen, B.R., 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): p. 1-133.
68. Verburg, F.A., et al., *Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients*. Eur J Endocrinol, 2005. **152**(1): p. 33-7.
69. Sawka, A.M., et al., *An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(2): p. 457-80, x.
70. Sawka, A.M., et al., *Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3668-76.
71. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med, 1994. **97**(5): p. 418-28.
72. Tu, J., et al., *Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis*. Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 25-30.
73. Hänscheid, H., et al., *Iodine Biokinetics and Dosimetry in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer: Procedures and Results of a Prospective International Controlled Study of Ablation After rhTSH or Hormone Withdrawal*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(4): p. 648-654.
74. Reiners, C., M. Lassmann, and M. Luster, *Recombinant human thyrotropin: safety and quality of life evaluation*. Journal of Endocrinological Investigation, 2012. **35**(6 Suppl): p. 30-35.
75. Hänscheid, H., et al., *The limit of detection in scintigraphic imaging with I-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Phys Med Biol, 2014. **59**(10): p. 2353-68.
76. Němec, J., et al., *Comparison of the distribution of diagnostic and thyroablative I-131 in the evaluation of differentiated thyroid cancers*. J Nucl Med, 1979. **20**(2): p. 92-7.
77. Schlumberger, M., et al., *Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients*. J Nucl Med, 1996. **37**(4): p. 606-12.
78. Hammami, M.M. and S. Bakheet, *Radioiodine breast uptake in nonbreastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics*. J Nucl Med, 1996. **37**(1): p. 26-31.
79. McGriff, N.J., et al., *Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer*. Ann Med, 2002. **34**(7-8): p. 554-64.
80. Luster, M., T. Weber, and F.A. Verburg, *Differentiated thyroid cancer-personalized therapies to prevent overtreatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(9): p. 563-74.
81. F. A. Verburg, M.S., M. C. Kreissl et al., *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 5)*  
Stand: 1/2019 – AWMF-Registernummer: 031-013. 2019.
82. Volante, M., et al., *Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients*. Cancer, 2004. **100**(5): p. 950-7.
83. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2011: Wiley.

- 
84. Bresner, L., et al., *Cancer-related worry in Canadian thyroid cancer survivors*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(3): p. 977-85.
  85. Driouich, Y., et al., *Impact of pregnancy on papillary thyroid carcinoma prognosis*. Pan Afr Med J, 2021. **38**: p. 261.
  86. Tsai, H.C., et al., *Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(1).
  87. Luster, M., et al., *rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review*. Endocr Relat Cancer, 2005. **12**(1): p. 49-64.
  88. Luster, M., et al., *Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003. **30**(10): p. 1371-1377.
  89. Han, Y.H., et al., *Radioiodine ablation in thyroid cancer patients: renal function and external radiation dose rate at discharge according to patient preparation*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **64**(1): p. 124-130.
  90. Mallick, U., et al., *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1674-85.
  91. Gonzalez Carvalho, J.M., et al., *Evaluation of (131)I scintigraphy and stimulated thyroglobulin levels in the follow up of patients with DTC: a retrospective analysis of 1420 patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(5): p. 744-756.
  92. Dehbi, H.M., et al., *Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(1): p. 44-51.
  93. Schroeder, P.R., et al., *A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 878-84.

## **Danksagung**

Bei Prof. Dr. Andrei Todica, meinem Doktorvater, bedanke ich mich für seine exzellente fachliche Expertise und kontinuierliche Betreuung während der gesamten Arbeit.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin, PD Dr. Freba Grawe, für ihre fundierten Ratschläge und ihr stets hilfsbereites Engagement.

Dem gesamten Team der Klinik für Nuklearmedizin danke ich herzlich für die angenehme Zusammenarbeit.

Danke an meine Familie und meinen Freunden, allen voran Theodor Schönwälder. Eure Unterstützung und euer beständiger Rückhalt haben diese Arbeit möglich gemacht.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Kollegin und beste Freundin, Dr. Katarina Radić, dessen unermüdliche Unterstützung und Motivation, sowohl auf fachlicher als auch auf persönlicher Ebene, zum Beenden dieser Arbeit unverzichtbar waren. Ihre Intelligenz, ihre Geduld und ihre Freundschaft haben diese Arbeit maßgeblich geprägt und mir durch jede Herausforderung geholfen.

## Affidavit



Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Cramm, Yuri Victor

Name, Vorname

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

Identifikation des optimalen Zeitpunkts zur Durchführung der Radiojoddiagnostik bei Patienten mit einem differenziertem 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, 15.07.2025

Ort, Datum

Yuri Victor Cramm

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

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



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



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

Cramm, Yuri

Name, Vorname

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

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

München, 15.07.2025

Ort, Datum

Yuri Victor Cramm

Unterschrift Yuri Cramm

## **Publikationsliste**

Grawe F, Cramm Y, Fabritius MP, et al. Initial Evaluation of Therapy Response after Adjuvant Radioiodine Therapy in Patients with Early-Stage Papillary Thyroid Cancer-Does Time Matter?. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):501. Published 2022 Jan 20. doi:10.3390/cancers14030501