

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Zentrum für Radiologie der Universität Rostock  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Joachim Krause

---

# **Ergebnisse eines Niedrigdosiskonzeptes zur Radioiodablation beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom**



Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von  
Andrea Pawelzig, geboren am 10.05.1985 in Wismar

Wismar,  
September 2012

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Privatdozentin Dr. med. Simone Dunkelmann

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Rostock

2. Gutachter: Professorin Dr. med. Bettina M. Rau

Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Rostock

3. Gutachter: Professor Dr. med. Markus Luster

Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Giessen und Marburg

Tag der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 29.10.2012

Tag der Disputation: 29.01.2014

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einführung.....</b>	<b>10</b>
1.1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome.....	10
1.2 Ätiologie.....	12
1.3 Diagnostik.....	13
1.4 Therapie.....	14
1.5 Nachsorge.....	16
<b>2 Ziel der Arbeit.....</b>	<b>17</b>
<b>3 Patienten und Methodik.....</b>	<b>18</b>
3.1 Patienten und Untersuchungszeitraum.....	18
3.2 Methodik.....	19
3.2.1 Datenerfassung.....	19
3.2.2 Laboruntersuchung.....	19
3.2.3 I-131-Ganzkörperszintigraphie in der Nachsorge.....	20
3.2.4 Statistische Auswertung.....	21
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.1 Verteilung von Tumorart, Geschlecht und Alter.....	22
4.2 Verteilung von Tumorgröße, TNM-Klassifikation und Einteilung in Risikogruppen.....	24
4.3 Therapie.....	27
4.4 Therapieerfolg.....	29
4.4.1 Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodablationstherapie (2,0 GBq I-131).....	30
4.4.2 Vergleich von Patienten mit 2,0 GBq und 3,0 bis 5,5 GBq I-131-Ablationsaktivität.....	33

<b>4.5</b> Erfolgsraten nach niedrig-dosierter Radioiodablation in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern.....	34
4.5.1 Risikogruppe.....	34
4.5.2 Alter.....	36
4.5.3 Geschlecht.....	38
4.5.4 Histologie.....	39
4.5.5 TSH-Stimulation.....	41
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>44</b>
<b>5.1</b> Tumorart, Geschlecht und Alter.....	44
<b>5.2</b> Tumorgröße, TNM-Klassifikation und Einteilung in Risikogruppen.....	45
<b>5.3</b> Therapie.....	49
5.3.1 Thyreoidektomie.....	49
5.3.2 I-131-Ablation.....	49
<b>5.4</b> Therapieerfolg und Nachsorge.....	54
<b>5.5</b> Risikofaktoren für eine unzureichende einmalige Radioiodablationstherapie.....	58
5.5.1 Risikogruppe.....	59
5.5.2 Alter.....	60
5.5.3 Geschlecht.....	61
5.5.4 Histologie.....	61
5.5.5 TSH-Stimulation.....	62
<b>6 Schlussfolgerung.....</b>	<b>64</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>8 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>89</b>
<b>Thesen.....</b>	<b>91</b>
<b>Erklärung.....</b>	<b>94</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>95</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>96</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee against Cancer
Ak	Antikörper
AMES	Risikoklassifizierung nach Alter, Metastasierung, Ausdehnung und Tumorgröße
ap	anterior-posterior
ATA	American Thyroid Association
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d	Tag
d.h.	das heißt
ETA	European Thyroid Association
et al.	und andere
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
I	Iod
kDa	Kilodalton
l	Liter
M	Fernmetastasierung
m	multifokal
MBq	Megabecquerel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mU	Milli-Unit
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenmetastasierung
n	Anzahl
ng	Nanogramm
p	Irrtumswahrscheinlichkeit

## Abkürzungsverzeichnis

---

pa	posterior-anterior
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
RAS	Rat sarcoma (Proto-Onkogen)
rhTSH	rekombinantes humanes TSH
RIT	Radioiodtherapie
SPSS	Superior Performing Software System
T	Tumorausdehnung
Tab.	Tabelle
Tg	Thyreoglobulin
TSH	Thyreozyten-stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
zw.	zwischen

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1 Verteilung der Histologie des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ )
- Abb. 2 Altersverteilung des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ ) nach Histologie
- Abb. 3 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ ) nach Histologie
- Abb. 4 Verteilung der Tumorgröße des Gesamtkollektivs ( $n = 234$ ) nach Histologie
- Abb. 5 Verteilung der I-131-Therapieaktivitäten des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ )
- Abb. 6 Vergleich des Therapieergebnisses ( $Tg \leq 0,2$  ng/ml) in Abhängigkeit von der Risikogruppe

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 2010
- Tab. 2 Risikoklassifizierung der ETA
- Tab. 3 Verteilung der TNM-Stadien nach Histologie
- Tab. 4 Verteilung der T- und N-Stadien von Patienten mit Fernmetastasen
- Tab. 5 Gegenüberstellung der Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodtherapie in Abhängigkeit der Therapiehäufigkeit
- Tab. 6 Thyreoglobulinspiegel der 204 Patienten mit einmaliger RIT mit 2,0 GBq I-131
- Tab. 7 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit der Therapieaktivität (2,0 vs. 3,0 bis 5,5 GBq)
- Tab. 8 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der Risikogruppe (Low-risk vs. High-risk)
- Tab. 9 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit Low- und High-risk-Schilddrüsenkarzinom
- Tab. 10 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Alter ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  Jahre)
- Tab. 11 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom  $\leq 45$  und  $> 45$  Jahre
- Tab. 12 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Tab. 13 Thyreoglobulinspiegel von Männern und Frauen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom
- Tab. 14 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der Histologie (PTC vs. FTC vs. PTC + FTC)
- Tab. 15 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom unterschiedlicher Histologie
- Tab. 16 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der TSH-Stimulation (endogen vs. exogen)
- Tab. 17 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit endogener und exogener TSH-Stimulation



## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 18 Risikoklassifizierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Tab. 19 Erfolgsraten nach einer niedrig-dosierten Radioiodablationstherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Tab. 20 Ergebnisübersicht

# 1 Einführung

## 1.1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne endokrine Tumor [AMBROSETTI 2009, FELDT-RASMUSSEN 2001, PACINI 2001]. Im Vergleich zu Malignomen anderer Organe ist er eher selten [BUSNARDO 2000, PACINI 2006 b]. Lediglich 1% aller bösartigen Tumore betreffen die Schilddrüse [REINERS 2006 a]. Die Inzidenz beträgt etwa 3 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen pro Jahr [HEROLD 2007].

Etwa 95% der Schilddrüsenkarzinome gehen vom Follikelepithel aus und gehören zu den differenzierten Karzinomen. Es dominieren die papillären Karzinome (50-80%) mit überwiegend lymphogener Ausbreitung über die follikulären (20-30%) mit überwiegend hämatogener Metastasierung [MANN 2002].

Differenzierte Karzinome treten bei Frauen etwa viermal häufiger auf als bei Männern [DRALLE 2010].

Das papilläre Karzinom tritt bevorzugt im Alter zwischen 40 und 60 Jahren (Median 50 Jahre) auf [REINERS 2006 b]. Die Altersverteilung des follikulären Karzinoms ist im Vergleich etwas spitzer mit einem Maximum zwischen 50 und 60 Jahren (Median 55 Jahre) [REINERS 2005].

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist gut [AMBROSETTI 2009, MANN 2002, VERBURG 2009 a]. Die Zehnjahresüberlebensraten betragen beim papillären Karzinom 95% und beim follikulären Karzinom 82% [REINERS 2005]. Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen können, sind Tumorgröße (> 4 cm), männliches Geschlecht, fortgeschrittenes T-Stadium und eine umfangreiche vaskuläre und kapsuläre Infiltration [BURCH 2006]. Inwieweit das Patientenalter, der primäre Lymphknotenbefall und die Höhe der Radioiodablationsaktivität Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat, wird in der Literatur noch diskutiert [FISH 2010, KRÄMER 2010, KUNA 2009, PELTTARI 2010, SIPOS 2010].

Zur Beurteilung der Tumorgröße, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasen dient die überarbeitete 7. Auflage der TNM-Klassifikation von 2010 (**Tabelle 1**) [WEBER 2010, WITTEKIND 2010]:

**Tab. 1 TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 2010**

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1a</b>	Tumor kleiner 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
<b>T1b</b>	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
<b>T2</b>	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
<b>T3</b>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
<b>T4a</b>	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Arteria carotis
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N1a</b>	Metastasen in Lymphknoten des Levels IV (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
<b>N1b</b>	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Die European Thyroid Association (ETA) unterteilt mit Hilfe der TNM-Klassifikation die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in 3 Risikogruppen.

Zur Very-low-risk-Gruppe gehören Patienten mit einem unifokalen papillären Mikrokarzinom ohne Lymphknoten- und Fernmetastasierung (pT1a c/pN0 c/pM0), bei denen keine Radioiodablationstherapie empfohlen wird.

Zur Low-risk-Gruppe zählen Patienten mit T1b- und T2-Tumoren, bei denen keine Lymphknoten- oder andere Organmetastasen vorliegen. Auch Patienten mit multifokale

papilläre pT1a-Tumoren ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen lassen sich in die Low-risk-Gruppe einordnen.

In die High-risk-Gruppe gehören alle Patienten mit T3- und T4-Stadium sowie alle Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasierung (**Tabelle 2**) [PACINI 2006 b]:

**Tab.2 Risikoklassifizierung der ETA**

Very low-risk	Low-risk	High-risk
pT1a cN0 M0 (papillär, unifokal)	pT1b pN0/cN0 M0 pT1am pN0/cN0 M0 pT2 pN0/cN0 M0	jedes pT3, jedes pT4 jedes pN1/cN1 jedes M1

## 1.2 Ätiologie

Die meisten differenzierten Schilddrüsentumore treten sporadisch auf. In 2 bis 6% der Fälle sind familiäre Häufungen anzutreffen [KÖRBER 2000, DIETLEIN 2010 b]. Schilddrüsenkarzinome können gelegentlich mit kolorektalen Tumoren und Mammatumoren [REINERS 2006 a] oder mit erblichen Syndromen, wie zum Beispiel Gardner-Syndrom oder Morbus Cowden [BUSNARDO 2000, DRALLE 2010], assoziiert auftreten.

Eine Ursache für die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms ist unter anderem ionisierende Strahlung [DIETLEIN 2010 b, REINERS 2006 a]. Ein erhöhtes relatives Risiko zeigte sich beispielsweise bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki [HEROLD 2007]. Auch nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl im Jahre 1986 kam es zu einem deutlichen Anstieg des Schilddrüsenkarzinoms in Weißrussland und in der Ukraine. Die relative Inzidenz stieg um den Faktor 10 [REINERS 1998].

Eine Bestrahlung der Kopf- und Halsregion vor allem im Kindesalter führt zu einer Erhöhung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms [ACHARYA 2003] mit einer Latenz von 5 Jahren bis Jahrzehnten nach Exposition [INSKIP 2001].

Schon geringe Dosen ab 0,3 Gy erhöhen das relative Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom [WEIGEL 1996].

Iodmangel als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von differenzierten Karzinomen ist Gegenstand gegenwärtiger wissenschaftlicher Diskussionen [MANN 2002, REINERS 2006 b]. In Regionen mit ausreichender Iodversorgung sind papilläre Karzinome häufiger (hohes PTC/FTC-Verhältnis), wohingegen in Iodmangelgebieten relativ mehr follikuläre Karzinome (geringeres PTC/FTC-Verhältnis) auftreten [BUSNARDO 2000]. Lediglich das Verhältnis zwischen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen verschiebt sich zugunsten des follikulären Karzinoms bei verbesserter Iodversorgung [REINERS 2005]. Hingegen ist die Inzidenz von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht von der Iodversorgung der Bevölkerung abhängig [FELDT-RASMUSSEN 2001, REINERS 2006 a].

Als weitere Risikofaktoren werden chronische TSH-Stimulation [WEIGEL 1996] sowie genetische Ursachen durch Mutationen der RAS-Onkogene und andere Tumorsuppressorgene [BUSNARDO 2000, GORETZKI 1998] diskutiert.

### 1.3 Diagnostik

Die meisten Schilddrüsenkarzinome weisen keine charakteristischen Symptome auf. Sie werden oftmals im Rahmen einer Abklärung eines Schilddrüsenknotens [KARGES 2010] oder als Zufallsbefund bei einer Schilddrüsenresektion aufgrund einer Struma nodosa gefunden [RAUE 2005].

Symptomatisch werden die meisten Karzinome der Schilddrüse erst in einem späten Stadium [MANN 2002] durch organüberschreitendes Wachstum und Infiltration von Nachbarorganen [WARTOFSKY 2006]. Globusgefühl, Schluckstörungen, Hustenreiz, Heiserkeit, Dyspnoe und vergrößerte Lymphknoten können Symptome sein [HEROLD 2007, LIND 2005, MAZZAFERRI 2006].

Bei der Diagnostik eines Schilddrüsenkarzinoms sollte während der Anamnese und der klinischen Untersuchung auf die oben genannten Symptome geachtet werden. Anamnestisch ist weiterhin abzuklären, ob der Patient vor allem im Kindes- und Jugendalter an der Halsregion bestrahlt wurde [MANN 2002] oder einer erhöhten Belastung von radioaktiven Substanzen ausgesetzt war [KARGES 2010].

Bei der klinischen Untersuchung sind besonders tastbare, meist derbe [DRALLE 2010], nicht schluckverschiebliche und schnell wachsende Knoten der Schilddrüse [RAUE 2005] suspekt.

Jeder verdächtige Tastbefund sollte mittels Sonographie abgeklärt werden. Echoarme und unscharf begrenzte Knoten [REINERS 2006 b], aber auch echokomplexe Knoten [SCHICHA 2003] sowie eine zentral verstärkte Vaskularisation [MANN 2002] können im Ultraschall auf ein Schilddrüsenkarzinom hinweisen. Die Karzinomwahrscheinlichkeit eines echoarmen Schilddrüsenknotens liegt zwischen 2 und 8% und eines echogleichen oder echodichten Knotens sogar unter 1% [LIND 2005].

Eine weitere Abklärung sollte bei Knoten, die sich vor allem szintigraphisch kalt und sonographisch größer 1 cm darstellen, mittels Feinnadelaspirationszytologie erfolgen [RAUE 2005]. Die Feinnadelaspiration hat sich als zuverlässige und kostengünstige Methode mit geringen Komplikationen etabliert [TÖTSCH 2005]. Aus dem zytologischen Ergebnis der Feinnadelpunktion kann sich die Indikation für eine operative Intervention zur histologischen Abklärung, aber auch zur definitiven Therapie bei gesicherter Malignität stellen [KARGES 2010].

Bildgebende Verfahren wie CT und MRT spielen in der Primärdiagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nur eine untergeordnete Rolle. Sie werden zum Metastasenausschluss und zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt [REINERS 2006 b].

## 1.4 Therapie

Die Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Chirurgen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Internisten.

Die erste Säule der Therapie bildet die chirurgische Behandlung mit der vollständigen Entfernung der Schilddrüse (totale Thyreoidektomie) und der Ausräumung des zentralen Lymphknotenkompartiments [DRALLE 2010]. Sind metastatisch befallene regionäre Lymphknoten vorhanden, so erfolgt zusätzlich eine systemische Neck-Dissektion [SIEWERT 2006]. Eine Ausnahme stellt das unifokale papilläre Mikrokarzinom dar. In

diesem Fall reicht eine Hemithyreoidektomie oder subtotale Resektion aus [LAUTERMANN 2010, REINERS 2006 a].

Häufig wird erst postoperativ nach histologischer Untersuchung festgestellt, dass ein Schilddrüsenkarzinom vorliegt. Innerhalb einer Woche soll hier aufgrund der sonst deutlich höheren postoperativen Morbidität eine komplettierende Zweitoperation stattfinden [DIETLEIN 2010 b]. Ist dies nicht möglich, erfolgt eine Komplettierungsoperation erst nach 6 bis 12 Wochen [VOGELSANG 2005].

Die zweite Säule der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bildet die Radioiodtherapie mit einer Aktivität von 2,0 bis 3,7 GBq I-131. Sie wird zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe durchgeführt [DIETLEIN 2007]. Bei Lokalrezidiven, Lymphknoten- oder Fernmetastasen können auch höhere I-131-Aktivitäten zwischen 4 und 11 GBq verwendet werden [DIETLEIN 2010 b].

Die Radioiodeliminationsbehandlung erfolgt circa 3 bis 5 Wochen nach der Thyreoidektomie [DRALLE 2010]. Der Patient soll vor der Radioiodtherapie kein Schilddrüsenhormon einnehmen, um eine ausreichende TSH-Stimulation ( $> 30$  mU/l) zu gewährleisten [REINERS 2006 a]. Eine alternative Möglichkeit ist die zweimalige intramuskuläre Gabe von rhTSH ohne Unterbrechung der Schilddrüsenhormontherapie [BIERMANN 2005].

Nebenwirkungen der Behandlung mit I-131 können eine akute Sialoadenitis, Xerostomie und Nausea sein [HALDEMANN 1999, VAN NOSTRAND 2009].

High-risk-Patienten erhalten eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution in TSH-suppressiver Dosierung ( $TSH < 0,1$  mU/l), um einen möglichen Stimulus des TSH zu verringern [HAQ 2006, REINERS 2006 a].

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind die perkutane Bestrahlung und Chemotherapie, die eine untergeordnete Rolle in der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spielen. Die perkutane Bestrahlung kann bei nicht Radioiod speichernden und lokal nicht resektablen Metastasen mit 40 bis 60 Gy Hochvoltstrahlung erfolgen. Im Allgemeinen sind differenzierte Schilddrüsentumore aber nur wenig strahlensensibel [MANN 2002, REINERS 2006 b].

Eine Chemotherapie als Monotherapie wäre beispielsweise mit Doxorubicin bei fortgeschrittenem differenzierten Karzinomen und fehlender Radioiodspeicherung möglich [MATUSZCZYK 2010].

## 1.5 Nachsorge

Patienten mit Schilddrüsenkarzinom sollen nach ihrer Behandlung in den ersten 5 Jahren alle 6 Monate, anschließend jährlich zur Nachsorgeuntersuchung gehen [DIETLEIN 2010 b]. Hierbei sind Anamnese, klinische Untersuchung, Halssonographie sowie TSH- und Thyreoglobulinspiegelbestimmung notwendig [BIERMANN 2005, MANN 2002]. Eine diagnostische I-131-Ganzkörperzintigraphie unter TSH-Stimulation findet circa 6 Monate nach der Radioiodablation zur Überprüfung des Erfolges statt [DIETLEIN 2010 c]. Eine sehr wichtige Stellung in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nimmt die Bestimmung des Thyreoglobulintiters ein.

Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein (660 kDa), welches von den Thyreozyten gebildet wird [REINERS 2006 a]. Normalerweise befinden sich nur geringe Anteile von Thyreoglobulin im zirkulierenden Blut. Thyreoglobulinwerte können nach einem Trauma oder als inflammatorische Antwort auf eine Thyreoiditis ansteigen [DUFOR 2006]. Je nach verwendetem Assay liegt der Normwert zwischen 50 und 80 ng/ml [SCHICHA 2003]. Nach erfolgter Thyreoidektomie und Beseitigung des Schilddrüsenrestgewebes mittels Radioiodablation kann Thyreoglobulin als sensitiver und spezifischer Tumormarker verwendet werden [DIETLEIN 2010 b, KARGES 2010, LIND 2005]. Ein wieder ansteigender Thyreoglobulinspiegel weist auf Metastasen oder ein Rezidiv des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [SHAPIRO 2005] mit einer mehr als 90%igen Sicherheit hin [HAMPEL 2000].



## 2 Ziel der Arbeit

In der Literatur wird kontrovers über die notwendige Therapieaktivität von I-131 zur Ablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms diskutiert [BAL 2004, DOI 2000, FISH 2010, KUNA 2009, MÄENPÄÄ 2008, SCHLUMBERGER 2011, SETTON 2011]. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sind Standardaktivitäten von 2,0 bis 3,7 GBq I-131 zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe ausreichend [DIETLEIN 2007]. Bei Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen können auch höhere Therapieaktivitäten von I-131 verwendet werden [DIETLEIN 2010 b].

In der vorliegenden retrospektiven Auswertung sollten zu dieser Thematik folgende Fragestellungen untersucht und geklärt werden:

- (1) Sind 2,0 GBq I-131 ausreichend, um eine vollständige Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebes bei Patienten mit einem differenziertem Schilddrüsenkarzinom zu erreichen?
  
- (2) Lassen sich prognostische Parameter für das Erreichen einer erfolgreichen Elimination bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinoms wie Geschlecht, Alter oder Histologie feststellen?

## 3 Patienten und Methodik

### 3.1 Patienten und Untersuchungszeitraum

In die retrospektive Auswertung flossen Daten von 250 Patienten mit differenziertem (papillären und follikulären) Schilddrüsenkarzinom ein, die im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2010 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock vorgestellt wurden. Dabei sind für die Auswertung nur Patienten herangezogen worden, die im oben genannten Zeitraum eine erste Radioiodeliminationstherapie zur Ablation von Schilddrüsenrestgewebe erhalten haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem unifokalen papillären Mikrokarzinom (pT1a p/cN0 p/cM0, Durchmesser  $\leq 10$ mm), da für diese Patienten leitliniengerecht keine Radioiodablationstherapie empfohlen wird. Weiterhin sind auch Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern gegen Thyreoglobulin nicht berücksichtigt worden.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 bis 18 Monaten (im Mittel  $9,5 \pm 1,7$  Monate) nach der Radioiodeliminationsbehandlung nachverfolgt.

Die erste Nachsorgeuntersuchung erfolgte bei 243 Patienten des Gesamtkollektivs 2 bis 8 Monate (im Mittel  $3,4 \pm 0,9$  Monate, Median 3 Monate) nach Radioiodablation. Bei 7 Patienten konnten die Daten wegen fehlender Angaben aufgrund von Wohnortwechsel, Tod durch nicht-thyreoidale Ursache oder anderen Gründen nicht ausgewertet werden. Die zweite Nachsorgeuntersuchung erfolgte zwischen 6 und 18 Monaten (im Mittel  $9,5 \pm 1,7$  Monate, Median 9 Monate) nach der Radioiodeliminationsbehandlung bei nur noch 192 Patienten aufgrund der oben genannten Gründen und weil Patienten mit einer erneuten I-131-Behandlung nicht weiter berücksichtigt wurden.

Das Gesamtkollektiv ( $n = 250$ ) setzte sich aus 184 (73,6%) Frauen und 66 (26,4%) Männern im Alter von 12 bis 85 Jahren (im Mittel  $50,3 \pm 15,5$  Jahre) zusammen. Histologisch wiesen 188 (75,2%) der 250 untersuchten Patienten des Gesamtkollektivs ein papilläres und 55 (22,0%) ein follikuläres Karzinom auf. Bei 7 (2,8%) Patienten wurde sowohl ein papilläres als auch ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom histologisch gesichert.

## 3.2 Methodik

### 3.2.1 Datenerfassung

Die Daten wurden aus Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock retrospektiv entnommen. Folgende Angaben sind eigenständig ermittelt und mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 17.0 aufbereitet worden:

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie (RIT):

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht
- Histologie
- Tumorgöße [mm]
- TNM-Klassifikation (6.Auflage)
- Anzahl der Operationen
- Zeitraum zwischen den Operationen [d]
- Applizierte Aktivität [GBq] von I-131
- Thyreoglobulintiter [ng/ml], nach vierwöchigem Absetzen der Schilddrüsenmedikation oder 5 Tage nach zweimaliger rhTSH-Stimulation

Zum Zeitpunkt der ersten bzw. zweiten Nachsorgeuntersuchung:

- Zeitraum zwischen RIT und Nachsorgeuntersuchung [Monate]
- TSH-stimulierter (endogen oder exogen) bzw. nativer Thyreoglobulintiter [ng/ml]

### 3.2.2 Laboruntersuchungen

Die Thyreoglobulintiterbestimmung im Serum erfolgte bei allen Patienten mittels homogenem immunometrischem Assay mit Fluoreszenzdetektion (Kryptor<sup>®</sup>, TRACE Technologie, Time Resolved Amplified Cryptate Emissions-Technologie) mit einer analytischen Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml und einer funktionellen Assaysensitivität von < 0,5 ng/ml der Firma Thermo Fischer Scientific [INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND LABORATORIUMSMEDIZIN, UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK].

Nach Thyreoidektomie und I-131-Ablation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sind messbare Thyreoglobulinwerte ein Hinweis auf verbliebenes Schilddrüsenrestgewebe (unvollständige Ablation), auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung.

Vor der Radioiodeliminationsbehandlung und zum Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung erfolgte die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels nach TSH-Stimulation (TSH-Spiegel  $> 30$  mU/l) entweder nach endogener Stimulation durch ein circa vierwöchiges Absetzen der L-Thyroxin-Medikation oder 5 Tage nach exogener Stimulation durch eine zweimalige intramuskuläre Gabe von rekombinantem TSH (Thyrogen®).

Bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung wurde bei den Patienten ein nativer Thyreoglobulinspiegel unter Beibehaltung der Schilddrüsenhormonsubstitution bestimmt.

Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit gleichzeitig erhöhten Thyreoglobulin-Antikörper-Spiegeln sind in dieser Auswertung nicht ausgewertet worden, da diese zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen können.

### **3.2.3 I-131-Ganzkörperszintigraphie in der Nachsorge**

Bei der ersten Nachsorgeuntersuchung wurde bei allen Patienten nach vorangegangener endo- oder exogener TSH-Stimulation (TSH-Spiegel  $> 30$  mU/l) eine I-131-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. Hierzu erhielten die Patienten 150 MBq als Na-Iodid per os.

Die Ganzkörperszintigraphie wurde frühestens 48 Stunden nach oraler Applikation von I-131 mit einer Drei-Kopf-Gammakamera (IRIX® der Firma Phillips) von ventral und dorsal angefertigt.

Nach erfolgreicher Radioiodablation sollten sich im Radioiod-Scan keine radioiodpositiven Speicherherde darstellen.

### **3.2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Aufbereitung der untersuchten Daten sowie das Erstellen von Tabellen und Diagrammen erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 17.0.

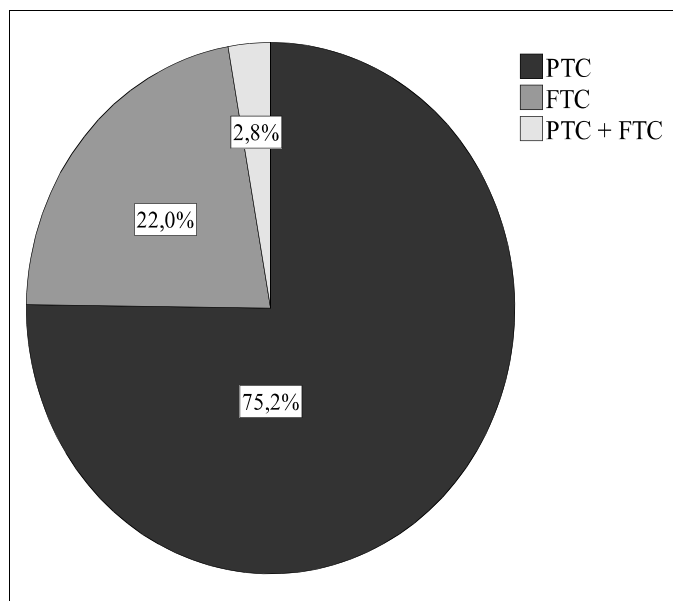
Zur Darstellung der untersuchten Parameter wurden standardmäßige Kenngrößen der deskriptiven Statistik verwendet.

Zur Analyse von mathematischen Abhängigkeiten kamen univariate Varianzanalyse, T-Test und Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Verteilung von Histologie, Geschlecht und Alter

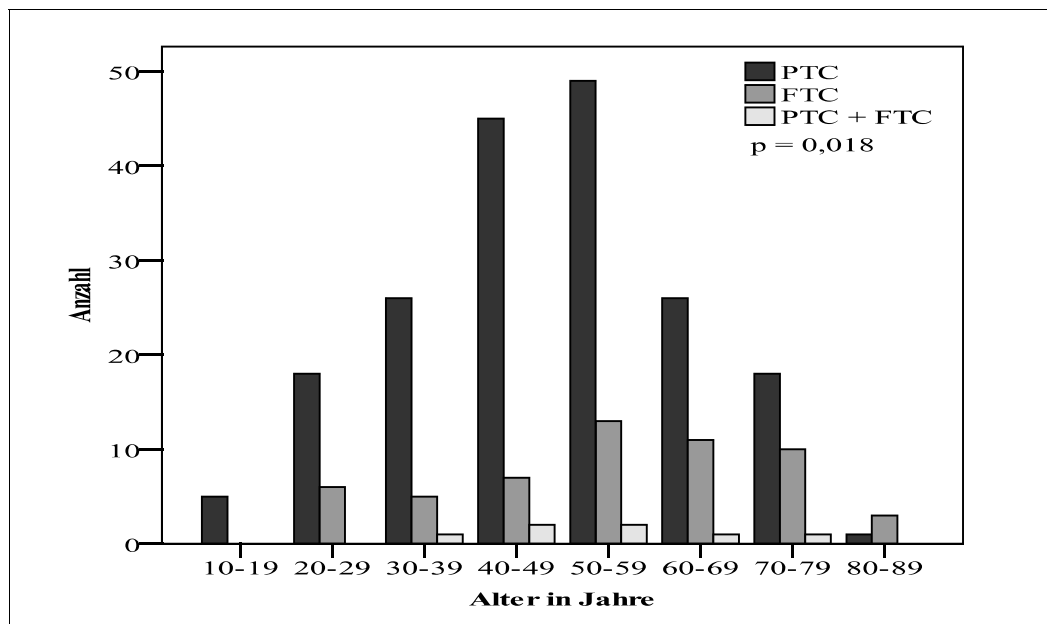
Das Patientenkollektiv umfasste 250 Patienten, von denen 188 (75,2%) ein papilläres, 55 (22,0%) ein follikuläres und 7 (2,8%) sowohl ein papilläres als auch ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom aufwiesen (**Abbildung 1**).



**Abb. 1** Verteilung der Histologie des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ )

Die 250 Patienten waren zwischen 12 und 85 Jahre (im Mittel  $50,3 \pm 15,5$  Jahre, Median 51 Jahre) alt. Erwartungsgemäß waren die Patienten mit papillärem Karzinom jünger (im Mittel  $48,8 \pm 15,0$  Jahre) als Patienten mit follikulärem Karzinom (im Mittel  $55,5 \pm 16,4$  Jahre). In der univariaten Varianzanalyse war der Unterschied zwischen Histologie und Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant ( $p = 0,018$ ). Patienten, die sowohl ein papilläres als auch ein follikuläres Karzinom aufwiesen, waren bei Erstdiagnose im Mittel  $49,9 \pm 13,5$  Jahre alt.

In **Abbildung 2** ist die Altersverteilung des Gesamtkollektivs in Intervallen von 10 Jahren dargestellt:



**Abb. 2 Altersverteilung des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ ) nach Histologie**

Im Gesamtkollektiv waren 66 (26,4%) Männer und 184 (73,6%) Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug somit 1:2,8. Bezogen auf die Histologie war das Verhältnis männlich zu weiblich bei Patienten mit papillären oder folliculären Karzinomen sowie bei Patienten, bei denen beide Histologien auftraten, fast identisch. So waren beim papillären Schilddrüsenkarzinom 26,6% männlich und 73,4% weiblich (1:2,8), beim folliculären 25,5% männlich und 74,5% weiblich (1:2,9) und bei Patienten mit papillärem und folliculärem Karzinom 28,6% männlich und 71,4% weiblich (1:2,5).

In der nachfolgenden **Abbildung 3** ist die Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Histologie veranschaulicht:

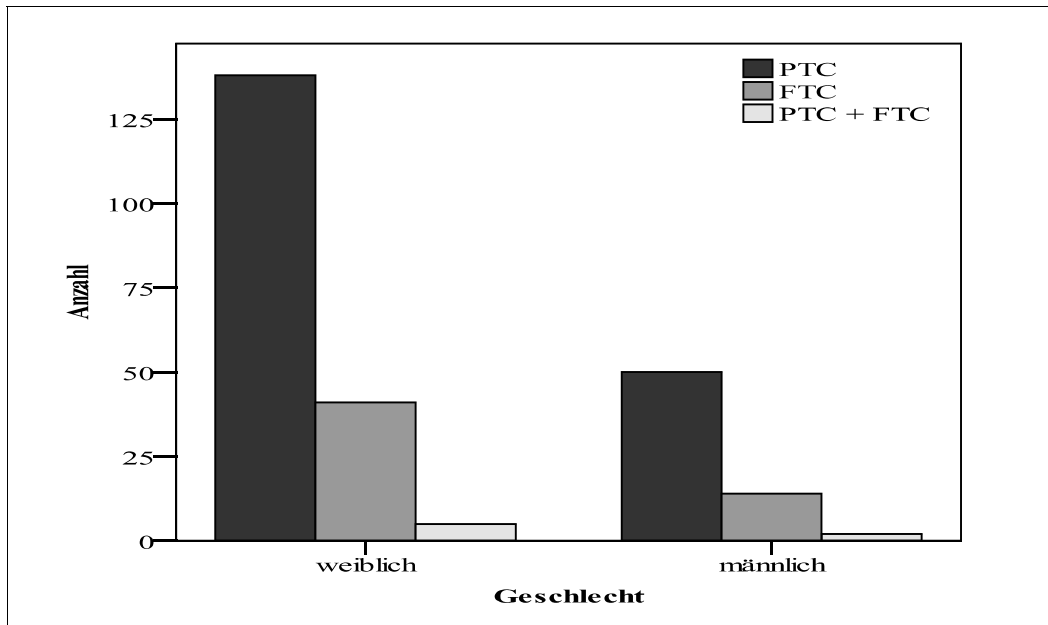


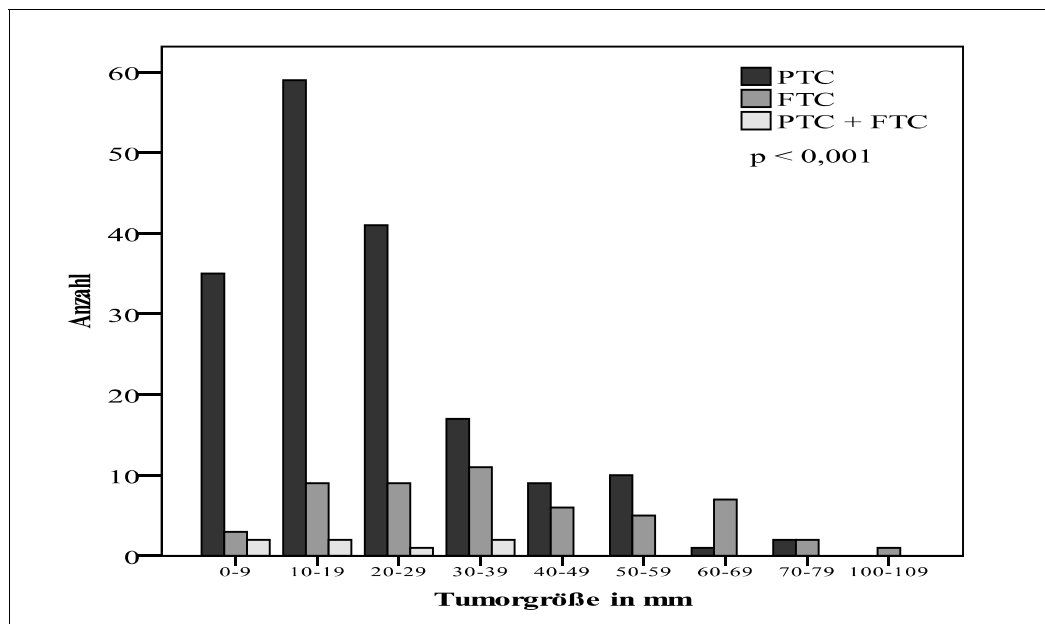
Abb. 3 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ ) nach Histologie

#### 4.2 Verteilung von Tumorgröße, TNM-Klassifikation und Einteilung in Risikogruppen

Bei 234 der 250 Patienten des Gesamtkollektivs konnte die Tumorgröße aus den Patientenakten entnommen werden, bei 16 Patienten fehlten hierzu die Angaben.

Die Tumorgröße betrug 1 bis 100 mm und die durchschnittliche Tumorgröße  $24,2 \pm 16,6$  mm (Median 20 mm). Beim papillären Karzinom hatte der Tumor bei Diagnosestellung eine Größe im Mittel von  $20,9 \pm 13,9$  mm (Median 18 mm), beim follikulären  $36,1 \pm 19,6$  mm (Median 30 mm) und bei Patienten mit papillärem und follikulärem Karzinom  $16,2 \pm 13,3$  mm (Median 12 mm). **Abbildung 4** zeigt die Häufigkeitsverteilung der Tumorgröße im Intervall von je 10 mm:





**Abb. 4** Verteilung der Tumorgroße des Gesamtkollektivs ( $n = 234$ ) nach Histologie

Mittels univariater Varianzanalyse konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen der Histologie und der Tumorgroße festgestellt werden. Damit wird deutlich, dass Patienten mit follikulärem Karzinom bei Diagnosestellung bereits eine größere Tumorausdehnung als Patienten mit papillärem Karzinom zeigten.

Die Tumorklassifikation erfolgte mittels TNM-Klassifikation von 2003 (6. Auflage). Von den 250 Patienten dieser Auswertung wiesen 102 Patienten (40,8%) ein T1-, 68 (27,7%) ein T2-, 74 (29,9%) ein T3- und 6 (1,6%) ein T4-Stadium auf.

44 (18%) Patienten zeigten einen primären Lymphknotenbefall (N1) und 11 (4,4%) Patienten eine Fernmetastasierung (M1, ossär oder pulmonal). In der **Tabelle 3** ist die Verteilung von den TNM-Stadien der verschiedenen Histologien gegenübergestellt:

**Tab. 3 Verteilung der TNM-Stadien nach Histologie**

	PTC ( <i>n</i> = 188)		FTC ( <i>n</i> = 55)		PTC + FTC ( <i>n</i> = 7)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>T 1</b>	85	<b>45,2</b>	13	<b>23,6</b>	4	<b>57,1</b>
<b>T 2</b>	46	<b>24,5</b>	19	<b>34,6</b>	3	<b>42,9</b>
<b>T 3</b>	52	<b>27,6</b>	22	<b>40,0</b>	0	<b>0,0</b>
<b>T 4</b>	5	<b>2,7</b>	1	<b>1,8</b>	0	<b>0,0</b>
<b>N 0</b>	149	<b>79,3</b>	49	<b>89,1</b>	7	<b>100,0</b>
<b>N 1</b>	39	<b>20,7</b>	6	<b>10,9</b>	0	<b>0,0</b>
<b>M 0</b>	182	<b>96,8</b>	50	<b>90,9</b>	7	<b>100,0</b>
<b>M 1</b>	6	<b>3,2</b>	5	<b>9,1</b>	0	<b>0,0</b>

Wie in der **Tabelle 3** dargestellt, trat das papilläre Schilddrüsenkarzinom am häufigsten im T1-Stadium auf, gefolgt vom T3-, T2- und T4-Stadium. Patienten mit follikulärem Karzinom zeigten dagegen am häufigsten ein T3-Stadium, gefolgt von T2-, T1- und T4-Stadium. Die Patienten, die gleichzeitig an beiden Tumorentitäten erkrankt waren, wiesen ein T1- oder T2-Stadium und keine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung auf. Papilläre Karzinome zeigten häufiger Lymphknoten- (20,7%) als Fernmetastasen (3,2%), wohingegen beim follikulärem Karzinom ungefähr gleich häufig Lymphknoten- (10,9%) und Fernmetastasen (9,1%) auftraten.

11 (4,4%) der 250 Patienten des Gesamtkollektivs wiesen eine pulmonale oder ossäre Metastasierung auf, hiervon zeigten auch 63,6% eine primäre Lymphknotenmetastasierung und 81,2% ein T3- oder T4-Stadium. Die Verteilung der T- und N-Stadien bei Patienten mit Fernmetastasen ist in **Tabelle 4** dargestellt.

Ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit primärer Fernmetastasierung fand sich bei 54,5% der Patienten, ein follikuläres Karzinom bei 45,5%. Diese Patienten waren bei Erstdiagnose im Mittel  $54,3 \pm 25,6$  Jahre alt und somit im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) älter.

54,5% der 11 Patienten mit Fernmetastasierung waren männlich und 45,5% weiblich. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug somit 1:0,8. Hierdurch wird deutlich, dass im Vergleich zum Gesamtkollektiv (1:2,8) mehr Männer an Fernmetastasen erkrankten.

Die Tumorgröße von Patienten mit Fernmetastasen war bei Diagnosestellung im Mittel  $32,7 \pm 22,0$  mm und somit signifikant ( $p < 0,05$ ) größer als im Gesamtkollektiv (im Mittel  $24,2 \pm 16,6$  mm).

**Tab. 4 Verteilung der T- und N-Stadien von Patienten mit Fernmetastasen**

	PTC mit M 1 ( $n = 6$ )		FTC mit M 1 ( $n = 5$ )	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>T 1</b>	1	<b>16,7</b>	0	<b>0</b>
<b>T 2</b>	0	<b>0</b>	1	<b>20</b>
<b>T 3</b>	5	<b>83,3</b>	3	<b>60</b>
<b>T 4</b>	0	<b>0</b>	1	<b>20</b>
<b>N 0</b>	2	<b>33,3</b>	2	<b>40</b>
<b>N 1</b>	4	<b>66,7</b>	3	<b>60</b>

Mit der ETA Risikostratifizierung ließen sich die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in verschiedene Risikogruppen einteilen: 148 (59,2%) Patienten gehörten zu der Low-risk-Gruppe, davon 111 Patienten mit papillärem, 30 mit follikulärem und 7 mit papillärem und follikulärem Karzinom. Die restlichen 102 (40,8%) Patienten, davon 77 Patienten mit papillärem und 25 mit follikulärem Karzinom, ließen sich der High-risk-Gruppe zuordnen.

### 4.3 Therapie

Den operativen Teil der Therapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bildet die totale Thyreoidektomie. Bei 86 (34,4%) Patienten fand eine einzeitige chirurgische Therapie (near-total Thyreoidektomie) statt. Eine Komplettierungsoperation gegebenenfalls auch mit zervikaler Lymphknotenexstirpation wurde in 64,8% ( $n = 162$ ) der Fälle durchgeführt. 2 (0,8%) Patienten erhielten eine dritte Operation zur Vervollständigung der Thyreoidektomie und Neck dissection.

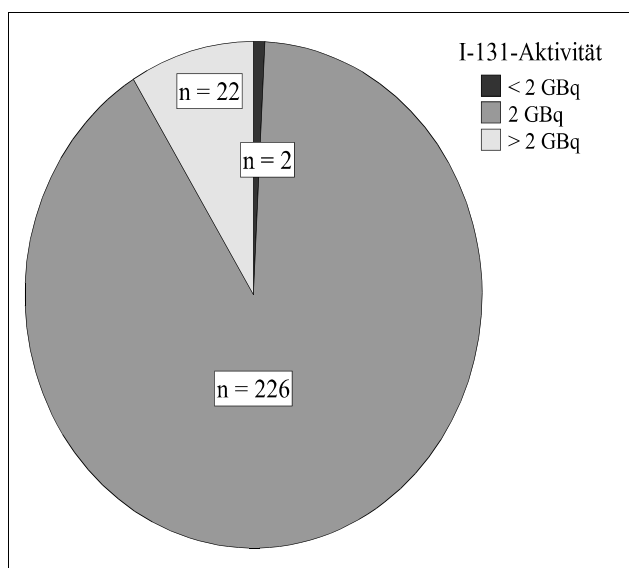
Bei Patienten, die mehrzeitig operiert wurden, lag zwischen den Operationen ein Abstand zwischen 1 und 341 Tagen (im Mittel  $29,5 \pm 52,6$  Tage, Median 5,5 Tage).

Den zweiten Teil der Primärtherapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms stellt die Radioiodtherapie zur Ablation von verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe dar.

Vor der I-131-Ablationstherapie wurde bei allen Patienten eine diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphie 24 Stunden nach oraler Applikation von 90 MBq I-131 mit Nachweis von Radioiod-positivem Speicherherden zervikal als Hinweis auf verbliebenes Schilddrüsenrestgewebe oder Lymphknotenmetastasen durchgeführt.

Die 250 hier vorgestellten Patienten zeigten postoperativ einen Thyreoglobulinspiegel zwischen 0,03 und 422241,00 ng/ml (im Mittel  $325,03 \pm 3034,24$  ng/ml, Median 2,74 ng/ml).

Das Patientenkollektiv wurde mit Therapieaktivitäten zwischen 1,0 und 5,5 GBq I-131 (im Mittel  $2,17 \pm 0,60$  GBq, Median 2,02 GBq) behandelt. Wie in der **Abbildung 5** ersichtlich, erhielten 226 (90,4%) der 250 Patienten eine Radioiodeliminationstherapie von verbliebenem Restgewebe mit einer Aktivität von 2,0 GBq I-131. 2 (0,8%) Patienten erhielten aus innerbetrieblichen Gründen eine geringere Aktivität (1,0 bzw. 1,5 GBq). 22 (8,8%) der 250 Patienten bekamen aufgrund einer primären Lymphknoten- und / oder Fernmetastasierung eine höhere Aktivität, die zwischen 3,0 und 5,5 GBq I-131 lag.



**Abb. 5** Verteilung der I-131-Therapieaktivitäten des Gesamtkollektivs ( $n = 250$ )

Von den 22 Patienten, die eine Aktivität zwischen 3,0 und 5,5 GBq I-131 bekamen, wiesen 13 Patienten eine histologisch gesicherte Lymphknoten- und 6 Patienten eine Fernmetastasierung auf. Ein T3- oder T4-Stadium lag bei 12 dieser Patienten vor. Insgesamt gehörten 18 (81,8%) dieser 22 Patienten der High-risk-Gruppe an. Die restlichen 4 Patienten erhielten trotz ihres Low-risk-Stadiums eine I-131-Aktivität von 3,0 GBq.

### **4.4 Therapieerfolg**

Zur Feststellung, ob eine komplette Remission der Tumorerkrankung nach erfolgter Thyreoidektomie und Radioiodablationsbehandlung vorlag, wurde eine erste Nachsorgeuntersuchung nach 2 bis 8 Monaten (im Mittel  $3,4 \pm 0,9$  Monate, Median 3 Monate) bei 243 Patienten durchgeführt. Diese beinhaltete neben der hochauflösenden Sonographie des Halses, die Bestimmung des TSH-stimulierten Thyreoglobulins sowie eine I-131-Ganzkörperszintigraphie. Bei 7 (2,8%) der 250 Patienten des Gesamtkollektivs konnten die Patientendaten wegen fehlender Angaben aufgrund von Wohnortwechsel, Tod durch nicht-thyreoidale Ursache oder anderen Gründen nicht weiter ausgewertet werden.

Eine zweite nachfolgende Nachsorgeuntersuchung mit Bestimmung eines nativen Thyreoglobulintiters wurde 6 bis 18 Monaten (im Mittel  $9,5 \pm 1,7$  Monate, Median 9 Monate) nach Radioiodablationstherapie durchgeführt. Hierzu waren Daten von 192 der 250 Patienten mit Z.n. einmaliger Radioiodtherapie auswertbar.

Im Untersuchungszeitraum bis 9,5 Monaten nach Radioiodablationstherapie erhielten von den 250 Patienten insgesamt 87,6% ( $n = 219$ ) einmalig eine I-131-Ablation. Bei 24 (9,6%) der 250 Patienten des Gesamtkollektivs war mindestens eine weitere Radioiodtherapie oder zeitnah eine erneute Operation wegen eines Lokalrezidivs, ausgeprägtem zervikalem Restgewebe oder zervikaler Lymphknotenmetastasen nach erster Radioiodtherapie erforderlich.

Diese 24 Patienten blieben in der weiteren Auswertung der Studie jedoch unberücksichtigt und wurden nicht weiter verfolgt.

#### **4.4.1 Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodablationstherapie (2,0 GBq I-131)**

Bei 226 (90,4%) der 250 Patienten des Gesamtkollektivs wurde die Radioiodelimination von verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe mit 2,0 GBq I-131 durchgeführt. Diese Patienten waren in der Verteilung von Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorgröße und TNM-Klassifikation mit dem Gesamtkollektiv statistisch vergleichbar.

Von diesen 226 Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodablation erhielten 16 (7,1%) Patienten (unmittelbar) nach der ersten Radioiodtherapie eine ergänzende erneute Operation bzw. weitere (höher dosierte) Radioiodtherapie, so dass diese Patienten nicht weiter in dieser Auswertung berücksichtigt wurden. 204 (90,3%) der 226 Patienten erhielten einmalig eine Radioiodablation. Bei 6 (2,6%) der 226 Patienten konnten die Patientendaten wegen fehlender Angaben aufgrund bereits zuvor genannten Gründe nicht weiter ausgewertet werden.

In **Tabelle 5** zeigt eine Gegenüberstellung der Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodtherapie in Abhängigkeit der Therapiehäufigkeit:

**Tab. 5 Gegenüberstellung der Patienten mit einer niedrig-dosierten Radioiodtherapie in Abhängigkeit der Therapiehäufigkeit**

		2,0 GBq I-131 <i>n</i> = 226 (100%)		RIT = 1 mit 2,0 GBq I-131 <i>n</i> = 204 (90,3%)		RIT > 1 mit 2,0 GBq I-131 bzw. erneute Op <i>n</i> = 16 (7,1%)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Histologie</b>	PTC	171	75,7	154	75,5	11	68,7
	FTC	48	21,2	44	21,6	4	25,0
	PTC+FTC	7	3,1	6	2,9	1	6,3
<b>TNM</b>	T 1	97	42,9	93	45,6	3	18,8
	T 2	62	27,4	58	28,4	2	12,4
	T 3	64	28,4	51	25,0	11	68,8
	T 4	3	1,3	2	1,0	0	0,0
	N 0	195	86,3	182	89,2	9	56,2
	N 1	31	13,7	22	10,8	7	43,8
	M 0	222	98,3	204	100,0	13	81,3
	M 1	4	13,7	0	0,0	3	18,7
<b>Ge- schlecht</b>	♂	58	25,7	49	24,0	8	50,0
	♀	168	74,3	155	76,0	8	50,0
<b>Risiko- gruppe</b>	Low-risk	143	63,3	136	66,7	4	25,0
	High-risk	83	36,7	68	33,3	12	75,0
<b>Alter</b>	Mittel	50,7 ± 14,9 Jahre		50,5 ± 14,6 Jahre		53,9 ± 17,8 Jahre	
	Median	51 Jahre		51 Jahre		53,5 Jahre	
<b>Tumor- größe</b>	Mittel	23,5 ± 16,1 mm		22,6 ± 15,5 mm		35,1 ± 19,3 mm	
	Median	20 mm		20 mm		29,5 mm	

Von den 16 (7,1%) Patienten, die mit 2,0 GBq I-131 erstmalig therapiert wurden und aufgrund von erhöhten Thyreoglobulintiter und / oder einem positiven Nachweis von Schilddrüsenrestgewebe oder weiteren Speicherherden im I-131-Ganzkörperszintigramm eine erneute Radioiodtherapie bzw. Operation erhielten, gehörten 25,0% (*n* = 4) der Low-risk- und 75,0% (*n* = 12) der High-risk-Gruppe an.

Die restlichen 204 (90,3%) Patienten, die eine Ablationstherapie mit 2,0 GBq I-131 erhielten, zeigten bei ihrer ersten Nachsorgeuntersuchung (im Mittel 3,4 ± 0,9 Monate nach RIT) einen noch messbaren TSH-stimulierten Thyreoglobulintiter im Mittel von

0,795 ± 4,800 ng/ml (Median 0,199 ng/ml). Schilddrüsenrestgewebe war jedoch bei allen Patienten im I-131-Ganzkörperszintigramm nicht mehr nachweisbar.

Bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung (im Mittel 9,5 ± 1,7 Monate nach RIT) hatten diese Patienten einen nativen Thyreoglobulintiter im Mittel von 0,223 ± 0,285 ng/ml (Median 0,199 ng/ml).

An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass der Thyreoglobulintiter zum Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung, der im Zusammenhang mit der I-131-Ganzkörperszintigraphie bestimmt wurde, unter endogene bzw. exogene TSH-Stimulation erhoben wurde. Bei den weiteren Nachsorgeuntersuchungen, insbesondere den hier vorgestellten Ergebnissen der zweiten Nachsorgeuntersuchung, wurde der Thyreoglobulintiter nur nativ (ohne TSH-Stimulation unter Schilddrüsenhormonsubstitution) bestimmt.

Von den Patienten mit einmaliger niedrig-dosierter I-131-Ablation mit 2,0 GBq zeigten 55,4% ( $n = 113$ ) bei der ersten und 66,8% ( $n = 119$ ) bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung auch ohne erneute Therapie einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml. Einen Thyreoglobulintiter  $\leq 0,5$  ng/ml und somit unterhalb des Grenzwertes der funktionellen Sensitivität von 0,5 ng/ml wiesen sogar 82,4% ( $n = 168$ ) bei der ersten und 97,6% ( $n = 174$ ) bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung auf. Thyreoglobulinwerte über 1 ng/ml wurden bei der ersten Nachsorgeuntersuchung bei 8,8% ( $n = 18$ ) und bei der zweiten bei 1,8% ( $n = 3$ ) der Fälle gefunden (**Tabelle 6**).

**Tab. 6 Thyreoglobulinspiegel der 204 Patienten mit einmaliger RIT mit 2,0 GBq I-131**

Tg-Titer (ng/ml)	1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT ( $n = 204$ )		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT ( $n = 178$ )	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b><math>\leq 0,2</math></b>	113	<b>55,4</b>	119	<b>66,8</b>
<b>0,2-0,5</b>	55	<b>27,0</b>	55	<b>30,8</b>
<b>0,5-1,0</b>	18	<b>8,8</b>	1	<b>0,6</b>
<b><math>\geq 1</math></b>	18	<b>8,8</b>	3	<b>1,8</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg



#### 4.4.2 Vergleich von Patienten mit 2,0 GBq und 3,0 bis 5,5 GBq I-131-Ablationsaktivität

**Tabelle 7** zeigt eine Gegenüberstellung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit 2,0 GBq und 3,0 bis 5,5 GBq I-131-Therapieaktivität:

**Tab. 7 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit der Therapieaktivität (2,0 vs. 3,0 bis 5,5 GBq)**

		RIT mit 2 GBq (n = 226)		RIT mit > 2 GBq (n = 22)		p
		n	%	n	%	
<b>Histologie</b>	PTC	171	75,7	16	72,7	0,595
	FTC	48	21,2	6	27,3	
	PTC+FTC	7	3,1			
<b>Geschlecht</b>	♂	58	25,7	7	31,8	0,531
	♀	168	74,3	15	68,2	
<b>Risiko- gruppe</b>	Low-risk	143	63,3	4	18,2	<0,001
	High-risk	83	36,7	18	81,8	
<b>Alter</b>	Mittel Median	50,7 ± 14,9 Jahre 51 Jahre		47,6 ± 19,5 Jahre 47 Jahre		0,287
<b>Tumor- größe</b>	Mittel Median	23,5 ± 16,1 mm 20 mm		32,7 ± 20,1 mm 30 mm		0,094

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit unterschiedlicher I-131-Therapieaktivität bezüglich der Histologie, des Geschlechts, der Tumorgöße sowie in der Altersverteilung festgestellt werden.

Jedoch unterschieden sich die beiden Patientengruppen signifikant hinsichtlich der Einteilung in die Risikogruppe ( $p < 0,001$ ). Patienten mit High-risk-Karzinomen erhielten somit aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums erwartungsgemäß eine höhere I-131-Therapieaktivität in der Primärbehandlung des Schilddrüsenkarzinoms.

Weitere Aussagen zu den oben genannten Patienten mit Z.n. Radioiodtherapie mit höheren Therapieaktivitäten sind in dieser Auswertung bezüglich der Risikostratifizierung auch aufgrund der zahlenmäßigen Nichtvergleichbarkeit beider Patientenkollektive nicht möglich und auch nicht weiter vorgenommen worden.

## 4.5 Erfolgsraten nach niedrig-dosierter Radioiodablation in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

Bei den folgenden Ausführungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur Patientendaten von 204 Patienten berücksichtigt, die einmalig eine niedrig-dosierte Radioiodeliminationsbehandlung mit einer Aktivität von 2,0 GBq I-131 erhielten.

### 4.5.1 Risikogruppe

In der **Tabelle 8** sind Low-risk- ( $n = 136$ ) und High-risk- ( $n = 68$ ) Patienten nach ETA in der Verteilung von Histologie und Geschlecht sowie Alter, Tumorgröße und Thyreoglobulinspiegel gegenübergestellt:

**Tab. 8 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der Risikogruppe (Low-risk vs. High-risk)**

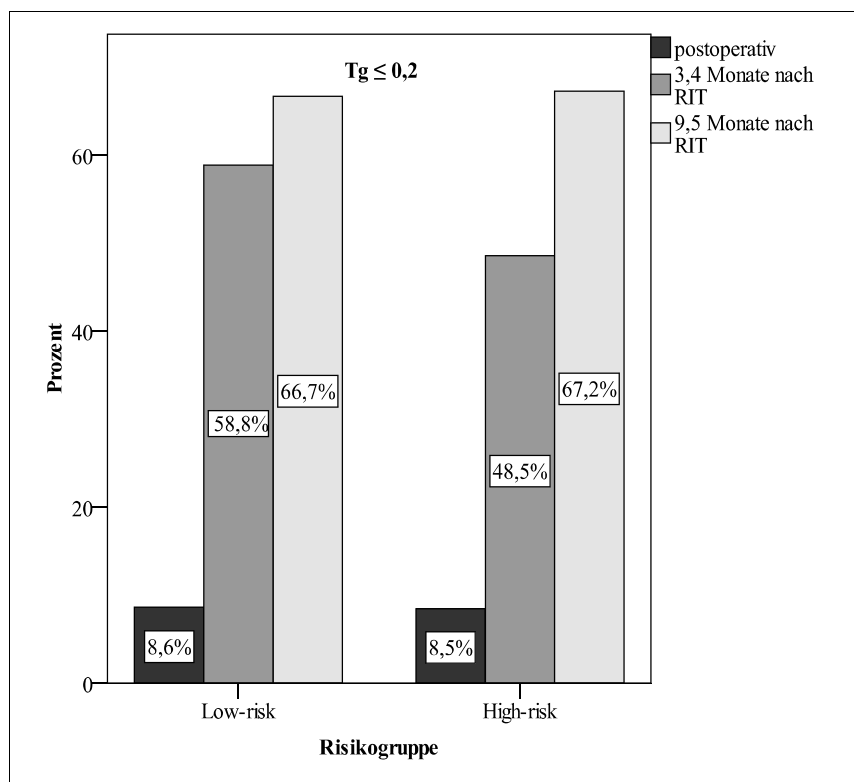
		Low-risk ( $n = 136$ )		High-risk ( $n = 68$ )		$p$
		$n$	%	$n$	%	
<b>Histologie</b>	PTC	102	75,0	52	76,5	0,202
	FTC	28	20,6	16	23,5	
	PTC+FTC	6	4,4			
<b>Geschlecht</b>	♂	33	24,3	16	23,5	0,908
	♀	103	75,7	52	76,5	
<b>Alter</b>	Mittel Median	50,3 ± 14,2 Jahre 51 Jahre		50,9 ± 15,4 Jahre 53 Jahre		0,793
<b>Tumorgröße</b>	Mittel Median	19,7 ± 10,0 mm 19 mm		29,1 ± 22,5 mm 21 mm		0,003
<b>Tg-Titer</b> (3,4 Monate nach RIT)	Mittel Median	0,867 ± 5,799 ng/ml 0,199 ng/ml		0,652 ± 1,418 ng/ml 0,261 ng/ml		0,683
<b>Tg-Titer</b> (9,5 Monate nach RIT)	Mittel Median	0,217 ± 0,304 ng/ml 0,199 ng/ml		0,235 ± 0,246 ng/ml 0,199 ng/ml		0,677

Lediglich in der Tumorgröße unterschieden sich Low-risk- und High-risk-Patienten signifikant ( $p = 0,003$ ) voneinander, nicht dagegen in der Verteilung von Alter,

Histologie und Geschlecht. Zudem gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Thyreoglobulinspiegel zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Nachsorgeuntersuchung ( $p = 0,683$  und  $0,677$ ).

**Abbildung 6** zeigt, dass bei der ersten  $58,8\%$  ( $n = 80$ ) und bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung  $66,7\%$  ( $n = 78$ ) der Low-risk-Patienten einen Thyreoglobulinwert  $\leq 0,2$  ng/ml nach einer einmaligen I-131-Ablation mit  $2,0$  GBq aufwiesen. Bei den High-risk-Patienten zeigten  $48,5\%$  ( $n = 33$ ) bei der ersten und  $67,2\%$  ( $n = 41$ ) bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml. Es ließ sich somit kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,163$  und  $0,941$ ) bei gleicher Behandlung mit einer einmaligen Ablationsaktivität von  $2,0$  GBq I-131 zwischen Low-risk- und High-risk-Patienten im Erreichen eines Thyreoglobulinwertes  $\leq 0,2$  ng/ml bis  $9,5$  Monate nach Radioiodablationstherapie feststellen.

Hervorzuheben ist, dass bei der ersten Nachsorgeuntersuchung ein TSH-stimulierter und bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung ein nativer Thyreoglobulintiter bestimmt wurden.



**Abb. 6 Vergleich des Therapieergebnisses ( $Tg \leq 0,2$  ng/ml) in Abhängigkeit von der Risikogruppe**

**Tabelle 9** veranschaulicht zusätzlich, dass bis 3,4 Monate nach RIT (Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung) 86,7% ( $n = 118$ ) der Low-risk- und 73,5% ( $n = 50$ ) der High-risk-Patienten einen Thyreoglobulinwert  $\leq 0,5$  ng/ml unter TSH-Stimulation (TSH-Spiegel  $> 30$  mU/l entweder nach endogener oder exogener Stimulation) besaßen und somit unterhalb des Grenzwertes der funktionellen Sensitivität lagen. Bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung zeigten 99,1% ( $n = 116$ ) der Low-risk- und 95,1% ( $n = 57$ ) der High-risk-Patienten auch ohne weitere I-131-Therapie einen nativen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,5$  ng/ml. Es konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,051$  und  $0,083$ ) im Erreichen ein Thyreoglobulintiters  $\leq 0,5$  ng/ml bei erster und zweiter Nachsorgeuntersuchung gezeigt werden.

**Tab. 9 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit Low- und High-risk-Schilddrüsenkarzinom**

Tg-Titer (ng/ml)	Low-risk				High-risk			
	1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT ( $n = 136$ )		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT ( $n = 117$ )		1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT ( $n = 68$ )		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT ( $n = 61$ )	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b><math>\leq 0,2</math></b>	80	<b>58,8</b>	78	<b>66,7</b>	33	<b>48,5</b>	41	<b>67,2</b>
<b>0,2-0,5</b>	38	<b>27,9</b>	38	<b>32,4</b>	17	<b>25,0</b>	17	<b>27,9</b>
<b>0,5-1,0</b>	7	<b>5,2</b>	0	<b>0</b>	11	<b>16,2</b>	1	<b>1,6</b>
<b><math>&gt; 1</math></b>	11	<b>8,1</b>	1	<b>0,9</b>	7	<b>10,3</b>	2	<b>3,3</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg

#### 4.5.2 Alter

**Tabelle 10** verdeutlicht, dass Patienten  $\leq 45$  Jahre ( $n = 78$ ) sich nicht signifikant von Patienten  $> 45$  Jahre ( $n = 126$ ) in ihrer Verteilung von Histologie und Geschlecht sowie in der Tumorgröße und im Thyreoglobulintiter unterscheiden.

**Tab. 10 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Alter ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  Jahre)**

		$\leq 45$ Jahre ( $n = 78$ )		$> 45$ Jahre ( $n = 126$ )		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Histologie</b>	PTC	61	78,3	93	73,8	0,537
	FTC	14	17,9	30	23,8	
	PTC+FTC	3	3,8	3	2,4	
<b>Geschlecht</b>	♂	19	24,4	30	23,8	0,929
	♀	59	75,6	96	76,2	
<b>Tumorgröße</b>	Mittel Median	23,0 $\pm$ 12,8 mm 20 mm		22,3 $\pm$ 16,9 mm 17 mm		0,731
<b>Tg-Titer</b> (3,4 Monate nach RIT)	Mittel Median	0,518 $\pm$ 1,090 ng/ml 0,199 ng/ml		1,000 $\pm$ 6,051 ng/ml 0,199 ng/ml		0,418
<b>Tg-Titer</b> (9,5 Monate nach RIT)	Mittel Median	0,179 $\pm$ 0,100 ng/ml 0,199 ng/ml		0,249 $\pm$ 0,351 ng/ml 0,199 ng/ml		0,110

**Tabelle 11** verdeutlicht, dass 56,4% ( $n = 44$ ) der Patienten  $\leq 45$  Jahre und 54,8% ( $n = 69$ ) der Patienten  $> 45$  Jahre bei der ersten Nachsorgeuntersuchung einen TSH-stimulierten Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml erreichten. Bei der folgenden Nachsorgeuntersuchung zeigten 73,1% ( $n = 49$ ) der Patienten  $\leq 45$  Jahre und 63,1% ( $n = 70$ ) der Patienten  $> 45$  Jahre einen nativen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml.

Einen Thyreoglobulintiter  $\leq 0,5$  ng/ml zeigten bei ersten Nachsorgeuntersuchung 83,3% ( $n = 65$ ) und bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung 100% der Patienten  $\leq 45$  Jahre ( $n = 67$ ). Bei den Patienten  $> 45$  Jahre erzielten 81,8% ( $n = 103$ ) bei der ersten und 96,4% ( $n = 107$ ) bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,5$  ng/ml.

In beiden Nachsorgeuntersuchungen konnte kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,818$  und  $0,167$  bzw.  $0,773$  und  $0,116$ ) zwischen Patientenalter und Erreichen des Thyreoglobulinspiegels  $\leq 0,2$  ng/ml bzw.  $\leq 0,5$  ng/ml gefunden werden.

**Tab. 11 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom  $\leq 45$  und  $> 45$  Jahre**

Tg-Titer (ng/ml)	$\leq 45$ Jahre				$> 45$ Jahre			
	1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 78)		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 67)		1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 126)		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 111)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
$\leq 0,2$	44	<b>56,4</b>	49	<b>73,1</b>	69	<b>54,8</b>	70	<b>63,1</b>
<b>0,2-0,5</b>	21	<b>26,9</b>	18	<b>26,9</b>	34	<b>27,0</b>	37	<b>33,3</b>
<b>0,5-1,0</b>	6	<b>7,7</b>	0	<b>0</b>	12	<b>9,5</b>	1	<b>0,9</b>
<b><math>&gt; 1</math></b>	7	<b>9,0</b>	0	<b>0</b>	11	<b>8,7</b>	3	<b>2,7</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg

#### 4.5.3 Geschlecht

**Tabelle 12** zeigt die Verteilung von Histologie, Alter, Tumorgröße und Thyreoglobulinspiegel bei Männern ( $n = 49$ ) und Frauen ( $n = 155$ ), die einmalig mit 2,0 GBq I-131 behandelt wurden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich dieser Parameter gefunden werden.

**Tab. 12 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer vs. Frauen)**

		Männer ♂ ( $n = 49$ )		Frauen ♀ ( $n = 155$ )		p
		n	%	n	%	
<b>Histologie</b>	PTC	39	79,6	115	74,2	0,731
	FTC	9	18,4	35	22,6	
	PTC+FTC	1	2,0	5	3,2	
<b>Alter</b>	Mittel	53,2 $\pm$ 14,4 Jahre		49,7 $\pm$ 14,6 Jahre		0,142
	Median	55 Jahre		51 Jahre		
<b>Tumorgröße</b>	Mittel	26,4 $\pm$ 19,8 mm		21,4 $\pm$ 13,7 mm		0,059
	Median	20 mm		18 mm		
<b>Tg-Titer</b> (3,4 Monate nach RIT)	Mittel	0,449 $\pm$ 0,632 ng/ml		0,905 $\pm$ 5,495 ng/ml		0,313
	Median	0,200 ng/ml		0,199 ng/ml		
<b>Tg-Titer</b> (9,5 Monate nach RIT)	Mittel	0,220 $\pm$ 0,116 ng/ml		0,224 $\pm$ 0,323 ng/ml		0,898
	Median	0,199 ng/ml		0,199 ng/ml		

**Tabelle 13** zeigt, dass 51,1% ( $n = 25$ ) der Männer und 56,8% ( $n = 88$ ) der Frauen zum Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung einen TSH-stimulierten Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml aufwiesen. Bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung erreichten 62,2% ( $n = 28$ ) der Männer und 68,4% ( $n = 91$ ) der Frauen einen nativen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml. Es war dabei kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,480$  und  $0,445$ ) zwischen Männern und Frauen beim Erreichen des Thyreoglobulinspiegels  $\leq 0,2$  ng/ml bei beiden Nachsorgeuntersuchungen erkennbar. Außerdem gab es auch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,061$  und  $0,990$ ) zwischen Männer und Frauen beim Erreichen eines Thyreoglobulinspiegels  $\leq 0,5$  ng/ml.

**Tab. 13 Thyreoglobulinspiegel von Männern und Frauen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom**

Tg-Titer (ng/ml)	Männer ♂				Frauen ♀			
	1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT ( $n = 49$ )		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT ( $n = 45$ )		1. Nachsorge 3,4 Monate nach RIT ( $n = 155$ )		2. Nachsorge 9,5 Monate nach RIT ( $n = 133$ )	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
<b><math>\leq 0,2</math></b>	25	<b>51,1</b>	28	<b>62,2</b>	88	<b>56,8</b>	91	<b>68,4</b>
<b>0,2-0,5</b>	11	<b>22,4</b>	16	<b>35,6</b>	44	<b>28,4</b>	39	<b>29,3</b>
<b>0,5-1,0</b>	7	<b>14,3</b>	1	<b>2,2</b>	11	<b>7,1</b>	0	<b>0</b>
<b><math>&gt; 1</math></b>	6	<b>12,2</b>	0	<b>0</b>	12	<b>7,7</b>	3	<b>2,3</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg

#### 4.5.4 Histologie

In der **Tabelle 14** sind die verschiedenen Histologien in der Verteilung von Geschlecht, Alter, Tumorgröße und Thyreoglobulinspiegel gegenübergestellt. Es ließ sich lediglich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorgröße ( $p < 0,001$ ) feststellen.

**Tab. 14 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der Histologie (PTC vs. FTC vs. PTC + FTC)**

		PTC (n = 154)		FTC (n = 44)		PTC + FTC (n = 6)		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Ge- schlecht</b>	♂	39	25,3	9	20,5	1	16,7	0,731
	♀	115	74,7	35	79,5	5	83,3	
<b>Alter</b>	Mittel	49,9 ± 14,2 Jahre		53,2 ± 16,2 Jahre		46,5 ± 11,1 Jahre		0,060
	Median	51 Jahre		54 Jahre		45 Jahre		
<b>Tumor- größe</b>	Mittel	19,6 ± 12,1 mm		33,9 ± 20,2mm		15,1 ± 14,2 mm		< 0,001
	Median	17,5 mm		30 mm		11 mm		
<b>Tg-Titer</b> (3,4 Mon. nach RIT)	Mittel	0,937 ± 5,514 ng/ml		0,331 ± 0,381 ng/ml		0,569 ± 1,071 ng/ml		0,390
	Median	0,199 ng/ml		0,200 ng/ml		0,157 ng/ml		
<b>Tg-Titer</b> (9,5 Mon. nach RIT)	Mittel	0,229 ± 0,320 ng/ml		0,201 ± 0,107 ng/ml		0,220 ± 0,110 ng/ml		0,880
	Median	0,199 ng/ml		0,199 ng/ml		0,199 ng/ml		

**Tabelle 15** zeigt, dass 55,8% ( $n = 86$ ) der Patienten mit papillärem Karzinom zum Zeitpunkt der ersten und 67,9% ( $n = 93$ ) zum Zeitpunkt der zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml aufwiesen. 52,3% ( $n = 23$ ) der Patienten mit follikulärem Karzinom erreichten bei der ersten und 62,9% ( $n = 22$ ) bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml. Von den Patienten, die gleichzeitig an einem papillärem und follikulärem Karzinom erkrankten, zeigten 66,6% ( $n = 4$ ) bei der ersten und auch bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml. Es bestand somit zwischen Tumorart und Erreichen des Thyreoglobulinspiegels  $\leq 0,2$  ng/ml nach einmaliger I-131-Ablationsbehandlung mit 2,0 GBq bei beiden Nachsorgeuntersuchungen kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,781$  und  $0,853$ ). Auch beim Erreichen eines Thyreoglobulintiter  $\leq 0,5$  ng/ml konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,459$  und  $0,542$ ) zwischen den Patienten mit unterschiedlicher Histologie nach einer einmaligen Radioiodablation mit 2,0 GBq gefunden werden.



**Tab. 15 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom unterschiedlicher Histologie**

Tg-Titer (ng/ml)	PTC				FTC				PTC + FTC			
	1.Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 154)		2.Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 137)		1.Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 44)		2.Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 35)		1.Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 6)		2.Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 0,2	86	<b>55,8</b>	93	<b>67,9</b>	23	<b>52,3</b>	22	<b>62,9</b>	4	<b>66,6</b>	4	<b>66,6</b>
0,2-0,5	38	<b>24,8</b>	40	<b>29,2</b>	16	<b>36,4</b>	13	<b>37,1</b>	1	<b>16,7</b>	2	<b>33,4</b>
0,5-1,0	15	<b>9,7</b>	1	<b>0,7</b>	3	<b>6,8</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>
> 1	15	<b>9,7</b>	3	<b>2,2</b>	2	<b>4,5</b>	0	<b>0</b>	1	<b>16,7</b>	0	<b>0</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg

#### 4.5.5 TSH-Stimulation

In den folgenden Ausführungen wurden nur Patienten berücksichtigt, die vor der Radioiodeliminationsbehandlung mit I-131 und vor der ersten Nachsorgeuntersuchung entweder endogen (vierwöchiges Absetzen der L-Thyroxin-Medikation) oder exogen (zweitägige intramuskuläre rhTSH-Gabe) stimuliert wurden. Patienten, die zu einem Zeitpunkt endogen und zum anderen Zeitpunkt exogen stimuliert wurden, sind ausgeschlossen worden.

Zwischen Patienten mit endogener und exogener Stimulation konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Histologie, Geschlecht, Alter und Tumorgröße festgestellt werden (**Tabelle 16**). Auch die Mittelwerte der Thyreoglobulintiter bei erster und zweiter Nachsorgeuntersuchung unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,051$  und  $0,918$ ) zwischen Patienten mit endogener und exogener Stimulation nach einmaliger I-131-Ablationsbehandlung mit 2,0 GBq.

**Tab. 16 Vergleich von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der TSH-Stimulation (endogen vs. exogen)**

		Endogene Stimulation ( <i>n</i> = 130)		Exogene Stimulation ( <i>n</i> = 39)		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Histologie</b>	PTC	101	77,7	29	74,4	0,315
	FTC	24	18,5	10	25,6	
	PTC+FTC	5	3,8	0	0,0	
<b>Geschlecht</b>	♂	34	26,2	6	15,4	0,165
	♀	96	73,8	33	84,6	
<b>Alter</b>	Mittel	50,2 ± 14,4 Jahre		50,6 ± 15,1 Jahre		0,899
	Median	52 Jahre		51 Jahre		
<b>Tumorgröße</b>	Mittel	21,6 ± 13,7 mm		22,8 ± 17,5 mm		0,706
	Median	19,5 mm		20 mm		
<b>Tg-Titer</b> (3,4 Monate nach RIT)	Mittel	0,485 ± 0,846 ng/ml		2,105 ± 10,796 ng/ml		0,051
	Median	0,199 ng/ml		0,199 ng/ml		
<b>Tg-Titer</b> (9,5 Monate nach RIT)	Mittel	0,220 ± 0,309 ng/ml		0,217 ± 0,102 ng/ml		0,918
	Median	0,199 ng/ml		0,204 ng/ml		

**Tabelle 17** veranschaulicht, dass bei der ersten 53,0% (*n* = 69) und bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung 72,2% (*n* = 91) der Patienten mit endogener TSH-Stimulation einen Thyreoglobulinwert  $\leq 0,2$  ng/ml aufwiesen. Bei Patienten mit exogener TSH-Stimulation zeigten 64,1% (*n* = 25) bei der ersten Nachsorgeuntersuchung und lediglich 50,0% bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung (*n* = 13) einen Thyreoglobulinwert  $\leq 0,2$  ng/ml.

Mittels Chi-Quadrat-Test ließ sich bei der ersten Nachsorgeuntersuchung kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,258$  und  $0,137$ ) zwischen den verschiedenen Stimulationsarten beim Erreichen des Tg  $\leq 0,2$  ng/ml und auch Tg  $\leq 0,5$  ng/ml feststellen. Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,026$ ) zwischen endogener und exogener TSH-Stimulation bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung bei einem Thyreoglobulintiter  $\leq 0,2$  ng/ml, allerdings nicht bei einem Tg  $\leq 0,5$  ng/ml ( $p = 0,427$ ) gefunden werden.

**Tab. 17 Thyreoglobulinspiegel von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit endogener und exogener TSH-Stimulation**

Tg (ng/ml)	Endogene Stimulation						Exogene Stimulation					
	postoperativ (n = 130)		1.Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 130)		2.Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 126)		postoperativ (n = 39)		1.Nachsorge 3,4 Monate nach RIT (n = 39)		2.Nachsorge 9,5 Monate nach RIT (n = 26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>≤ 0,2</b>	13	<b>10,0</b>	69	<b>53,0</b>	91	<b>72,2</b>	4	<b>10,3</b>	25	<b>64,1</b>	13	<b>50,0</b>
<b>0,2-0,5</b>	13	<b>10,0</b>	34	<b>26,2</b>	32	<b>25,4</b>	1	<b>2,6</b>	10	<b>25,6</b>	13	<b>50,0</b>
<b>0,5-1,0</b>	14	<b>10,8</b>	13	<b>10,0</b>	1	<b>0,8</b>	5	<b>12,8</b>	1	<b>2,6</b>	0	<b>0</b>
<b>&gt; 1</b>	90	<b>69,2</b>	14	<b>10,8</b>	2	<b>1,6</b>	29	<b>74,3</b>	3	<b>7,7</b>	0	<b>0</b>

1. Nachsorge TSH-stimuliertes Tg, 2. Nachsorge natives Tg

## 5 Diskussion

### 5.1 Tumorart, Geschlecht und Alter

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 250 Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom retrospektiv begutachtet. Es wiesen 75,2% der Patienten ein papilläres, 22,0% ein follikuläres und 2,8% gleichzeitig ein papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom auf.

In der Literatur lassen sich ähnliche Angaben zur Verteilung der verschiedenen Histologietypen finden. Die Angaben schwanken beim papillärem Karzinom zwischen 69,3% und 85,8% und beim follikulärem zwischen 14,2% und 28,6% [BAL 2004, CABALLERO-CALABUIG 2008, HUNG 2009, SANTRA 2011, VALADAO 2006, VERBURG 2009 b, VERBURG 2011 a]. Einen deutlich geringeren Anteil von follikulären Schilddrüsenkarzinomen (3,7-6,1%) zeigen nur wenige Studien [ALAMOUNDI 2010, FALLAHI 2012, LIN 2011, PELTTARI 2010].

Anmerken muss man, dass nur selten Patienten mit gleichzeitig vorliegendem papillärem und follikulären Karzinom als eigenständige Gruppe betrachtet wurden. 8,7% der von DÜREN ET AL. [2009] untersuchten Patienten ( $n = 128$ ) zeigten gleichzeitig ein papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Es erkrankten somit prozentual mehr Patienten gleichzeitig an einem papillärem und follikulären Karzinom als in der vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung der verschiedenen Histologien festgestellt werden. Frauen erkrankten 2,8-mal häufiger als Männer am differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Ein ähnliches Verhältnis lässt sich auch in der Literatur finden [BAL 2004, DÜREN 2009, GEERLINGS 2010, JONKLAAS 2006, PAPAGEORDIOU 2011, PELIZZO 2007]. In anderen Studien zeigte sich allerdings ein noch höherer Anteil des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis 3-4:1 [CAGLAR 2012, ELISEI 2009, KLOOS 2010, KUEH 2010, PACINI 2001, PETTI 1998, VERBURG 2011 a, WEINRIB 2011, YIPINTSOI 2010].

Die hier vorgestellten Patienten des Gesamtkollektivs waren zum Therapiebeginn im Mittel  $50,3 \pm 15,5$  Jahre alt. Dies entspricht der Altersverteilung zahlreicher Studien [BERGER 2011, DIAZ-SOTO 2010, DÜREN 2009, GERRARD 2010, KRÄMER 2010, MENZEL 1996, PELIZZO 2007, ZAKANI 2011]. Aber in der Literatur sind auch Studien zu finden, in denen die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich jünger (38 bis 43 Jahre) sind [CROCETTI 2008, FALLAHI 2012, GIOVANELLA 2011, HUANG 2006, PACINI 2006 a, VERBURG 2007, YIPINTSOI 2010].

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit papillärem Karzinom signifikant früher diagnostiziert als Patienten mit follikulärem Karzinom. Auch VERBURG ET AL. [2009 a] stellten bei der Erstdiagnose einen signifikanten Altersunterschied zwischen Patienten mit papillärem Karzinom (Erkrankung im Alter von 46,1 Jahren) und Patienten mit follikulärem Karzinom (Erkrankung im Alter von 52,2 Jahren) fest.

### **5.2 Tumorgröße, TNM-Klassifikation und Einteilung in Risikogruppen**

Die Tumorgröße, der hier vorgestellten Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, schwankte zwischen 1 und 100 mm. Ähnlich wie in den Arbeiten von DIAZ-SOTO ET AL. [2010], ROSARIO ET AL. [2010] und DÜREN ET AL. [2009] wiesen sie im Mittel einen Durchmesser von  $24,2 \pm 16,6$  mm auf. Einen etwas kleineren Durchmesser von  $17,2 \pm 1,1$  mm zeigte das Patientenkollektiv von CHEEMA ET AL. [2006]. Dagegen hatten die von BAL ET AL. [2004] untersuchten Patienten einen deutlich größeren Durchmesser von  $46 \pm 24$  mm.

Die Tumorgröße von den hier vorgestellten Patienten mit follikulärem Schilddrüsentumor war bei Diagnosestellung signifikant größer als von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Dieses Ergebnis wird von den Arbeiten von KRÄMER ET AL. [2010], PELTTARI ET AL. [2010] und VERBURG ET AL. [2009 a] unterstützt.

Mehr als 60% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ließen sich in der vorliegenden Arbeit bei Diagnosestellung in ein T1- oder T2-Stadium einordnen. Zudem zeigten 18% der Patienten einen primären Lymphknotenbefall und 4,4%

Fernmetastasen. Auch in anderen Studien wird von einer ähnlichen Verteilung berichtet [HASSANAIN 2010, KUKULSKA 2010, PELIZZO 2007, TAMILIA 2011, VERBURG 2010 c].

Jedoch erkrankten 58,45% der von PELIZZO ET AL. [2007] untersuchten Patienten ( $n = 1858$ ) an Lymphknotenmetastasen. Dies stellt eine deutlich höhere Erkrankungsquote dar. Auch die Patienten in der Arbeiten von GEERLINGS ET AL. [2010] und HAIGH ET AL. [2005] hatten im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit häufiger N1-Stadien (25,7 bis 31,0%).

Vermeehrt M1-Stadien wurden bei VERBURG ET AL. [2010 b] und JUUKOLA ET AL. [2004] gefunden. In diesen Patientenkollektiven wiesen 10% und 14% der Patienten eine Fernmetastasierung auf.

Bei den hier vorgestellten Patienten mit pulmonaler oder ossärer Fernmetastasierung ( $n = 11$ ) fiel auf, dass sich das Verhältnis Männer zu Frauen im Vergleich zum Gesamtkollektiv verschoben hat. So zeigten Patienten mit Fernmetastasen ein fast ausgeglichenes Verhältnis von Männern zu Frauen. Dies unterstützen auch DIESSL ET AL. [2011] und KLUBO-GWIEZDZINSKA ET AL. [2012] mit ihren Arbeiten.

Der Vergleich einer Aufteilung in Risikogruppen gestaltete sich schwierig, da international verschiedene Einteilungssysteme von Low-risk- und High-risk-Patienten existieren.

Normalerweise besitzt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine sehr gute Heilungsrate und eine ausgezeichnete Prognose [AMBROSETTI 2009]. Allerdings gehen laut DIAZ-SOTO ET AL. [2010] circa 5 bis 10% der Fälle mit einer schlechteren Prognose einher. Diese Patienten erkranken vermehrt an Rezidive und können auch am differenzierten Schilddrüsenkarzinom sterben [PELIZZO 2007, ZUCHELLI 2009].

Eine wichtige Gemeinsamkeit verschiedener Einteilungsmöglichkeiten ist es, Patienten mit wahrscheinlich schlechterer Prognose aus einem Patientenkollektiv zu filtern, um mit strengeren Behandlungsstrategien [VERBURG 2011 b] und intensiverer Nachsorge die Heilungsaussichten zu verbessern [Cooper 2009].

Zahlreiche Einteilungen richten sich vor allem nach der TNM-Klassifikation, aber auch das Alter bei Diagnosestellung spielt in einigen Einteilungssystemen eine wichtige Rolle. **Tabelle 18** zeigt einen Überblick über verschiedene Einteilungsmöglichkeiten zur

Risikoeinschätzung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [COOPER 2009, DIETLEIN 2010 b, HASSANAIN 2010, PACINI 2006 b, VERBURG 2010 a]:

**Tab. 18 Risikoklassifizierung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

<b>UICC / AJCC</b>			
		≤ 45 Jahre	> 45 Jahre
<b>Low-risk</b>	Stage I	jedes T und N, M0	T1, N0, M0
	Stage II	jedes T und N, M1	T2, N0, M0
<b>High-risk</b>	Stage III		T3, N0, M0 T1-T3, N1a, M0
	Stage IV		A T4a, N0-N1, M0 T1-T3, N1b, M0 B T4b, jedes N, M0 C jedes T und N, M1
<b>ETA</b>			
<b>Very-low-risk</b>	unifokal, PTC, T1a (≤ 1cm), N0, M0		
<b>Low-risk</b>	multifokal T1a (≤ 1cm), N0, M0 T1b (> 1cm), N0, M0 T2, N0, M0		
<b>High-risk</b>	jedes T3-T4; jedes N1; jedes M1		
<b>ATA</b>			
<b>Low-risk</b>	keine Tumordinfiltration ins umliegende Gewebe (T1-T3), R0, N0, M0, keine aggressive Histologie, keine Gefäßinfiltration		
<b>Intermediate-risk</b>	mikroskopische Tumordinfiltration ins perithyreoidale Bindegewebe N1, M0, aggressive Histologie, Gefäßinfiltration		
<b>High-risk</b>	makroskopische Tumordinfiltration, R1-R2, M1		
<b>AMES</b>			
<b>Low-risk</b>	alle Patienten < 45 Jahre (♂)/ < 51 Jahre (♀) mit M0; alle ältere Patienten mit Karzinom begrenzt auf Schilddrüse, Tumorgöße < 5 cm und M0		
<b>High-risk</b>	restliche Patienten		

Im amerikanischen Raum findet die Einteilung der ATA (American Thyroid Association) ihren Einsatz. In Europa wird dagegen häufig die Einteilung der ETA (European Thyroid Association) wie auch in dieser Arbeit verwendet.

Circa 60% der hier vorgestellten Patienten ließen sich der Low-risk-Gruppe zuordnen. Die restlichen 40% der Patienten zeigten entweder eine Fern- bzw. Lymphknotenmetastasierung oder ein T3- bzw. T4-Stadium und gehörten somit der High-risk-Gruppe an.

Auch HASSANAIN UND WEXLER [2010] sowie KLOOS [2010] verwendeten in ihren Studien die Risikoeinteilung der ETA. In der Studie von KLOOS waren mehr als die Hälfte seiner 107 untersuchten Patienten der High-risk-Gruppe zugehörig. Wohingegen bei HASSANAIN UND WEXLER sich nur ein Viertel der 180 untersuchten Patienten der High-risk-Gruppe zuordnen ließen.

In der Arbeit von SUGITANI UND FUYIMOTO [2010] wurden insgesamt 433 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom betrachtet, von denen nur 11,5% der High-risk-Gruppe nach der AMES-Klassifizierung an gehörten. Eine ähnliche Einteilung verwendeten auch HAIGH ET AL. [2005], bei denen sich 19% der Patienten mit papillärem Karzinom in ein High-risk-Stadium zuordnen ließen.

Eine ganz andere Einteilung verwendeten PACINI ET AL. [2001], die unter den 182 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom insgesamt nur 28% mit Low-risk-Stadium fanden. Hier gehörten Patienten nur dann zur Low-risk-Gruppe, wenn sie jünger als 45 Jahre alt waren, einen Tumordurchmesser kleiner 2 cm und keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen hatten.

Die verschiedenen Einteilungssysteme führen dazu, dass sich einige Patienten je nach System in die Low-risk- oder in die High-risk-Gruppe einordnen lassen. In der Arbeit von HASSANAIN UND WEXLER [2010] wurden deshalb Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach verschiedenen Einteilungssysteme begutachtet. Von den 180 untersuchten Patienten waren nach der AMES-Klassifizierung 10,6% der High-risk-Gruppe zugehörig, wohingegen nach der Einteilung der ETA insgesamt 25% dieser Gruppe angehörten.

Hierdurch wird deutlich, dass sich die Zugehörigkeit zur Risikogruppe infolge von verschiedenen Einteilungssystemen unterscheiden kann und es schwierig ist, Patienten aus unterschiedlichen Einteilungssystemen miteinander zu vergleichen.



## 5.3 Therapie

### 5.3.1 Thyreoidektomie

Der erste Schritt der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die chirurgische Entfernung der gesamten Schilddrüse. Mit Ausnahme des papillären Mikrokarzinoms sollen alle Patienten mit differenzierten Schilddrüsentumor eine totale Thyreoidektomie bzw. near-total Thyreoidektomie erhalten [LAUTERMANN 2010].

Ob eine chirurgische Behandlung ein- oder zweizeitig durchgeführt wird, hängt häufig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Patienten, bei denen vor der Operation bereits ein Schilddrüsenkarzinom beispielsweise mittels Feinnadelpunktion gesichert ist, benötigen meist nur eine Operation. Dagegen wird bei Patienten, die beispielsweise wegen einer benignen Knotenstruma operiert werden, erst postoperativ nach histologischer Begutachtung die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms gestellt. Diese müssen zur Vervollständigung der Thyreoidektomie ein zweites Mal operiert werden [DIETLEIN 2010 b, VOGELANG 2005].

In der Literatur lassen sich nur wenige Angaben bezüglich der Operationshäufigkeit finden, die zur totalen Schilddrüsenentfernung führen. Circa zwei Drittel der in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden zweizeitig operiert. Auch in der Arbeit von GORETZKI ET AL. [1993] mussten knapp 60% der 185 untersuchten Patienten zweizeitig operiert werden. In den Arbeiten von KLOOS [2010] und VORLÄNDER ET AL. [2008] dagegen benötigten erheblich weniger Patienten (36% bzw. 32%) einen zweiten chirurgischen Eingriff.

### 5.3.2 I-131-Ablation

Der zweite therapeutische Schritt in der Primärbehandlung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms stellt die nuklearmedizinische Ablationsbehandlung des Schilddrüsenrestgewebes mit I-131 dar.

In der Literatur wird seit Längerem kontrovers diskutiert, welche Aktivität von I-131 für eine erfolgreiche Ablationsbehandlung notwendig ist [BAL 2004, CAGLAR 2012, DOI 2000, FISH 2010, KUNA 2009, MALLICK 2012, MÄENPÄÄ 2008, SCHLUMBERGER 2011, SCHLUMBERGER 2012, SETTON 2011].

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin werden in der Leitlinie zur Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Version 3) Therapieaktivitäten zwischen 2,0 und 3,7 GBq I-131 empfohlen. Bei Patienten der High-risk-Gruppe sind aber auch Aktivitäten von bis zu 7,4 GBq I-131 möglich [DIETLEIN 2007].

Weltweit werden unterschiedliche Dosierungsschemata verwendet, so werden laut CLARKE [2010] beispielsweise in den USA nur I-131-Aktivitäten von 1,1 GBq verwendet, da hier die Therapien meist im ambulanten Bereich stattfinden, wohingegen in Europa und insbesondere auch in Deutschland Patienten stationär (Therapieeinrichtungen mit Abklinganlage) und mit höheren Dosierungen von bis zu 3,7 GBq I-131 therapiert werden.

1999 beschrieb HALDEMANN [1999] in seiner Arbeit, dass es zwei verschiedene Möglichkeiten der Dosierung von I-131 gibt. Zum einen können Standardaktivitäten zwischen 1,8 und 3,7 GBq I-131 oder bei Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom auch höhere Aktivitäten zwischen 3,7 und 7,4 GBq I-131 verwendet werden. Zum anderen werden vor allem bei relevantem Schilddrüsenrestgewebe mittels prätherapeutischer Szintigraphie durch den Radioiodtest individuelle Therapieaktivitäten kalkuliert, die zu einer Herddosis von mindestens 300 bis 500 Gy führen sollen.

Nur selten werden jedoch individuelle Aktivitäten eingesetzt. Die meisten Studien verwenden fixe Schemata [GEERLINGS 2010, PELIZZO 2007, VERBURG 2005].

VERKOOIJEN ET AL. [2008] verglichen 2008 die Erfolgsrate eines fixen Dosisprotokolls mit einem individuellen Uptake-related-Protokoll. Es wurden nur Patienten ohne Fernmetastasierung und zuvor durchgeführter near- bzw. total-Thyreoidektomie berücksichtigt. Eine erfolgreiche Behandlung hatten die Patienten mit dem Uptake-related-Protokoll nur in 43% der Fälle. Dagegen wurden bei den Patienten mit dem fixen Dosisprotokoll sogar 56% erfolgreich behandelt. Damit konnte gezeigt werden, dass das fixe Dosisprotokoll signifikant effektiver ( $p = 0,022$ ) in der Ablation von Schilddrüsenrestgewebe mit Ausnahme von Patienten mit N1- bzw. T4-Stadium war.

Auch in der vorliegenden Studie wurde ein fixes Dosisprotokoll verwendet. Es wurden 250 Patienten mit einer I-131-Aktivität zwischen 1,0 und 5,5 GBq therapiert. Im Mittel wurde dabei eine I-131-Therapieaktivität von  $2,17 \pm 0,60$  GBq verwendet. 90,4% der

untersuchten Patienten erhielten eine Aktivität von circa 2,0 GBq. Die Patienten, welche höhere Aktivitäten bekamen, hatten größtenteils Fern- und / oder Lymphknotenmetastasen, so dass aus diesem Grund individuell eine höhere Aktivität gewählt wurde.

Zahlreiche Arbeiten versuchen eine optimale I-131-Aktivität zu ermitteln, welche zu einer erfolgreichen Ablation und somit auch zu einer Reduzierung der Rezidivwahrscheinlichkeit führt [BAL 2004, CAGLAR 2012, DOI 2000, FISH 2010, KUNA 2009, MAZZAFERRI 1997, SCHLUMBERGER 2012]. Dies konnten KUNA ET AL. [2009] und MAZZAFERRI [1997] in ihren Studien für eine Aktivität von 1,85 GBq ermitteln. BAL ET AL. [2004] zeigten sogar, dass Aktivitäten zwischen 0,925 und 1,85 GBq ausreichend sind. Dahingegen sahen DOI UND WOODHOUSE [2000] und FALLAHI ET AL. [2012] eine Aktivität von 3,7 GBq als optimale Therapiedosis an. In einer weiteren Arbeit führten DOI ET AL. [2007] eine Metaanalyse zu diesem Thema durch. Sie verglichen zahlreiche Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit höheren Aktivitäten von I-131 in einem Drittel der Fälle häufiger eine erfolgreiche Ablation erreichten.

In einer Arbeit von FISH ET AL. [2010] wurden 133 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom verglichen. Hierbei erhielten Patienten mit Tumoren < 4 cm und auf die Schilddrüse beschränkt eine Therapieaktivität von 2,22 GBq I-131 und die restlichen Patienten 3,7 GBq I-131. Insgesamt wurden 121 von 133 Patienten erfolgreich ablatiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

MÄENPÄÄ ET AL. [2008] konnten auch in ihrer Arbeit von 2008 zeigen, dass Patienten mit 3,7 GBq keine besseren Erfolgsaussichten als Patienten mit 1,1 GBq besaßen. Die von ihnen untersuchten Low-risk-Patienten unterschieden sich nach einer I-131-Ablation mit einer Therapieaktivität von 1,1; 2,2 und 3,7 GBq nicht signifikant hinsichtlich eines rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren. Allerdings machten sie deutlich, dass Patienten, die mit 1,1 GBq I-131 therapiert wurden, in 22% der Fälle mehrere I-131-Behandlungen benötigten, wohingegen Patienten mit höheren Aktivitäten nur in 12% der Fälle eine erneute Therapie bedurften.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patientengruppen mit I-131-Therapieaktivitäten von 2,0 GBq und 3,0 bis 5,5 GBq untersucht. Patienten mit einer Therapieaktivität von 2,0 GBq I-131 benötigten in 7,1% der Fälle ( $n = 16$ ) eine weitere Behandlung. Dagegen

benötigten 31,8% der Patienten mit einer Aktivität von 3,0 bis 5,5 GBq I-131 eine erneute Therapie. Allerdings war ein Vergleich dieser Patientengruppen mit unterschiedlichen Therapieaktivitäten aufgrund der zu geringen Fallzahl von Patienten mit einer I-131-Therapieaktivität zwischen 3,0 bis 5,5 GBq ( $n = 22$ ) nur schwer möglich. Außerdem erhielten häufiger Patienten der High-risk-Gruppe eine höhere I-131-Aktivität, was wiederum die Vergleichbarkeit dieser beiden Patientengruppen einschränkt.

SCHLUMBERGER ET AL. [2011] berichten in der Arbeit „Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer.“, dass Low-risk-Patienten nicht unbedingt eine Radioiodablationsbehandlung nach Thyreoidektomie benötigen. Low-risk-Patienten, die nach chirurgischer Behandlung ein rhTSH-stimulierten Thyreoglobulintiter  $< 1$  ng/ml und keine Antikörper gegen Thyreoglobulin besitzen, benötigen keine Behandlung mit I-131. Patienten, bei denen der stimulierte Thyreoglobulintiter  $> 1$  ng/ml ist oder Thyreoglobulin-Antikörper nachweisbar sind, sollten laut SCHLUMBERGER ET AL. eine Radioiodeliminationsbehandlung mit einer Aktivität von lediglich 1,1 GBq erhalten.

Auch die aktuelleren Studien HiLo und ESTIMABL zeigten laut SETTON [2011], dass bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko eine I-131-Aktivität von 1,1 GBq zur vollständigen Ablation des Schilddrüsenrestgewebes ausreichend ist. In beiden Studien [MALLICK 2012, SCHLUMBERGER 2012] wurden Patienten nach einer Therapie mit 1,1 bzw. 3,7 GBq I-131 unter TSH-Stimulation (endogen vs. exogen) mit einander verglichen. Es konnte jeweils kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Aktivitäten im Hinblick auf eine erfolgreiche Ablation bewiesen werden.

**Tabelle 19** zeigt einen Überblick über Erfolgsraten nach einer niedrig-dosierten Radioiodablation im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

**Tab. 19** Erfolgsraten nach einer niedrig-dosierten Radioiodablationstherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

	<b>Eigene Arbeit (2012)</b>	<b>MALLICK ET AL. (2012)</b>	<b>SCHLUMBERGER ET AL. (2012)</b>	<b>FALLAHI ET AL. (2012)</b>	<b>CAGLAR ET AL. (2012)</b>	<b>FISH ET AL. (2010)</b>
<b>Patienten (n)</b>	204	214	347	171	53	48
<b>I-131-Aktivität (GBq)</b>	2,0	1,1	1,1	1,1	0,8	2,22
<b>Tumorstadium (TNM)</b>	T1b-4 Nx, N0-1 M0	T1-3 Nx, N0-1 M0	PT1a, Nx,N1 pT1b, Nx,N0-1 pT2,N0 M0	Keine Angabe	T1-2 N0 M0	Durchmesser < 4cm auf SD beschränkt
<b>Kontrolle nach RIT (Monate)</b>	9,5 ± 1,7	6-9	8,3 ± 1,6	12	6,5 (6-12)	6-12
<b>Tg-Assay analyt. Sensitivität (ng/ml) fkt. Sensitivität (ng/ml)</b>	0,2 0,5	0,08 0,2	0,11	Keine Angabe	0,2	Keine Angabe
<b>Erfolgskriterium (Tg in ng/ml)</b>	≤ 0,5	≤ 2,0 + negativer Radioiodscan	≤ 1,0 + negativer Ultraschall	≤ 2,0 + anti-Tg <100 IU/ml + negativer Ganzkörper- perscan	≤ 2,0 + negativer Ultraschall + negativer Ganzkörper- perscan	≤ 1,0 + negativer Ganzkörper- perscan
<b>Stimulation</b>	nativ	TSH-stimuliert	TSH-stimuliert	Keine Angabe	endogen TSH-stimuliert	TSH-stimuliert
<b>Erfolgreiche RIT (%)</b>	97,6	85,0	91,1	41,5	80,9	87,5

Die in der vorliegenden Arbeit größtenteils verwendete I-131-Therapieaktivität von 2,0 GBq wird somit von zahlreichen Autoren als ausreichend angesehen. In diesen Arbeiten konnte im Vergleich zu höheren I-131-Aktivitäten kein signifikanter Unterschied im Therapieergebnis gefunden werden [BAL 2004, FISH 2010, KUNA 2009, MAZZAFERRI 1997]. Einige Arbeiten zeigen sogar, dass vor allem bei Patienten der Low-risk-Gruppe auch eine noch geringere Aktivität bis zu 1,1 GBq von I-131 zur vollständigen Ablation führen kann [MÄENPÄÄ 2008, MALLICK 2012, SCHLUMBERGER 2011, SCHLUMBERGER 2012, SETTON 2011]. CAGLAR ET AL. [2012] konnten sogar ermitteln, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen 108 Low-risk-Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach einer Behandlung mit 0,8 oder 3,7 GBq I-131. Eine Therapie mit 0,8 GBq I-131 sei zudem weniger kostenintensiv und habe weniger Nebenwirkungen.

### **5.4 Therapieerfolg und Nachsorge**

Der Erfolg einer Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit Thyreoidektomie und I-131-Ablation lässt sich mit Hilfe des Thyreoglobulintiters und einer Ganzkörperszintigraphie circa 3 bis 6 Monate nach Radioiodtherapie abschätzen. Auch in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spielt vor allem die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels eine wichtige Rolle [DIETLEIN 2010 c].

Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein, welches nur von Schilddrüsenzellen sowie in gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome gebildet wird [ZUCHELLI 2009]. Nach erfolgreicher Therapie soll kein Thyreoglobulin im Serum nachweisbar sein. Thyreoglobulin ist ein sensitiver Tumormarker [KARGES 2010, LIND 2005]. Bei wieder ansteigenden Werten muss eine Persistenz bzw. Rezidiv in Betracht gezogen werden [FRANCIS 2008, SHAPIRO 2005]. Bei Patienten mit erhöhten Thyreoglobulinwerten soll sich laut BACHELOT ET AL. [2002] eine aggressivere Behandlung anschließen, denn der Thyreoglobulinspiegel unter TSH-Stimulation sei stark von der Tumormasse abhängig. Thyreoglobulin kann mit Hilfe von verschiedenen Methoden wie zum Beispiel radioimmunologischen (RIA), immunradiometrischen (IRMA) oder auch mit Hilfe von enzymimmunologischen (EIA) Assays bestimmt werden [CHAO 2005]. In der

vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines Fluoreszenzimmunoassays der Thyreoglobulinspiegel mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml und einer funktionellen Assaysensitivität von < 0,5 ng/ml bestimmt [INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND LABORATORIUMSMEDIZIN, UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK].

Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit niedrig-dosierter Radioiodablation mit 2,0 GBq I-131 bekamen im Untersuchungszeitraum (Mittel  $9,5 \pm 1,7$  Monate nach RIT) in 90,3% der Fälle nur einmalig eine Radioiodtherapie und erreichten einen nativen Thyreoglobulinspiegel von im Mittel  $0,223 \pm 0,285$  ng/ml (Median 0,199 ng/ml).

In der Arbeit von BAL ET AL. [2004] konnten dagegen nur 77,6% der Patienten eine erfolgreiche Behandlung mit einem Thyreoglobulinspiegel im Mittel von 2,8 ng/ml erreichen. Es wurden 509 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit einer I-131-Aktivität zwischen 0,555 und 1,85 GBq untersucht. Patienten, welche mit einer I-131-Aktivität zwischen 0,925 und 1,85 GBq therapiert wurden, erreichten allerdings in 81,6% der Fälle mit nur einer einmaligen Behandlung eine erfolgreiche Ablation des Schilddrüsenrestgewebes. Auch bei MAZZAFERRI [2002] wurden über 80% der 1501 untersuchten Patienten nach initialisierter Therapie als tumorfrei eingeschätzt.

HOYES ET AL. [2004] publizierten in ihrer Arbeit, dass 90% der 60 untersuchten Patienten mit 3,7 GBq erfolgreich ablatiert wurden. Allerdings zeigten diese Patienten häufiger eine Strahlenthyreoiditis, außerdem waren sie meist länger hospitalisiert als Patienten mit geringeren Aktivitäten. FISH ET AL. [2010] berichten, dass insgesamt 121 der 133 untersuchten Patienten (91%) erfolgreich mit einer Aktivität zwischen 2,2 und 3,7 GBq I-131 ablatiert wurden.

Die hier vorgestellten Patienten mit nur einer einmaligen Radioiodeliminationsbehandlung mit einer Aktivität von 2,0 GBq I-131 hatten bei der ersten Nachsorgeuntersuchung im Mittel einen stimulierten Thyreoglobulinspiegel von 0,795 ng/ml und einen negativen Ganzkörper-Scan. Von diesen Patienten zeigten 55,4% einen Thyreoglobulinwert  $\leq 0,2$  ng/ml und sogar 82,4%  $\leq 0,5$  ng/ml.

Auch die Arbeiten von HUANG ET AL. [2006], JOHANSEN ET AL. [1991] und MÄENPÄÄ ET AL. [2008] verdeutlichten, dass die Hälfte der Patienten nicht messbare Thyreoglobulinspiegel nach initialer I-131-Elimination aufwiesen und damit eine geringe Rezidivwahrscheinlichkeit hatten.

In einigen Studien wurde beschrieben, dass Patienten mit Thyreoglobulinspiegel  $> 2$  ng/ml nach rhTSH-Stimulation häufiger an Metastasen erkrankten [FRANCIS 2008, HAUGEN 1999, MAZZAFERRI 2002]. Allerdings konnte auch ein Thyreoglobulinspiegel  $< 0,5$  ng/ml zu Rezidiven führen [KLOOS 2010]. CABELLERO-CALABUIG ET AL. [2008] berichten, dass auch bei negativen Thyreoglobulin die Existenz von Schilddrüsenrestgewebe nicht 100% auszuschließen war. Bei Thyreoglobulinspiegel  $> 10$  ng/ml wurden allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit Metastasen gefunden.

Aus der Arbeit „No survival difference after successful  $^{131}\text{I}$  ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer“ von VERBURG ET AL. [2010 c] ging hervor, dass eine erfolgreiche Ablation (Tg nicht messbar, kein erhöhter Tg-Ak-Spiegel, in der Ganzkörperszintigraphie kein speicherndes Gewebe nachweisbar) ein wichtiger Voraussagewert in der Prognosebeurteilung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom war. Auch 2011 beschrieben VERBURG ET AL. [b], dass eine nicht erfolgreiche Ablationsbehandlung nach Thyreoidektomie zu höheren Raten von Rezidiven und persistierenden Erkrankungen führte.

PELLTARI ET AL. [2010] publizierten, dass Rezidive signifikant häufiger bei Patienten mit positiven Thyreoglobulinspiegeln nach der initialen Therapie auftraten als bei Patienten mit negativen Thyreoglobulinspiegeln. Auch Patienten, welche zur initialen Remission mehrere I-131-Behandlungen benötigten, bekamen laut VAN DIJK ET AL. [2011] häufiger Rezidive.

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst der Erfolg einer einmaligen I-131-Radioiodeliminationsbehandlung mit einer Aktivität von 2,0 GBq untersucht. In einer weiterführenden Arbeit müssen Patienten mit negativen sowie positiven Thyreoglobulinspiegeln in ihrem weiterem klinischen Verlauf auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und Notwendigkeit weiterer I-131-Behandlungen verglichen werden.

Die Anwendung einer Ganzkörperszintigraphie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. BERGER ET AL. [2011] und DIETLEIN ET AL. [2010 c] berichten, dass circa 6 Monate nach Radioiodtherapie eine Ganzkörperuntersuchung stattfinden sollte. Auch CHAO ET AL. [2005] sehen in der Thyreoglobulinbestimmung und dem Ganzkörperscan die beste Nachsorgemöglichkeit des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Für eine



komplette Remission spreche ein nicht messbares Thyreoglobulin und ein negativer Ganzkörperscan, wohingegen ein erhöhtes Thyreoglobulin und ein positiver Ganzkörperscan für das Vorhandensein von Metastasen stehe.

Zahlreiche andere Autoren sind allerdings der Meinung, dass die Thyreoglobulinspiegelbestimmung mit einer Ultraschalluntersuchung der Schilddrüsenregion kombiniert werden sollte, da die Ganzkörperzintigraphie eine schlechtere Sensitivität besitzt [BAUDIN 2003, FRANCIS 2008, PACINI 2003, PODOBA 2010]. So beschrieb beispielsweise FRANCIS [2008], dass bei unauffälligem Ultraschallbefund und negativem Thyreoglobulinspiegel in weniger als 1% der Fälle Rezidive entstehen. Die Ganzkörperzintigraphie wurde auch von CABELLERO-CALABUIG ET AL. [2008] als weniger sensitiv eingeschätzt, aber sie sei spezifischer, so dass sie bei Interpretation des Thyreoglobulinspiegels helfen könne.

Auch ohne weitere Behandlung sank in der vorliegenden Studie der basale Thyreoglobulinspiegel bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung im Mittel auf 0,2 ng/ml, so dass nun 66,8% der Patienten einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml und sogar 97,6% der Patienten einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,5$  ng/ml zeigten.

Auch BAUDIN ET AL. [2003], CHAO [2010] und HUANG ET AL. [2006] beschrieben in ihren Arbeiten, dass in 38 bis 44% der Patienten mit erhöhten Thyreoglobulinwerten auch ohne erneute Therapie unter den jeweiligen cut-off sanken. Bei CABELLERO-CALABUIG ET AL. [2008] konvertierten sogar insgesamt 65% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Radioiodtherapie von zunächst  $> 2$  ng/ml unterhalb des cut-offs. Deshalb sind zahlreiche Autoren [BAUDIN 2003, GIOVANELLA 2009, HUANG 2006, ZUCHELLI 2009] der Meinung, dass vor allem eine serielle Messung des Thyreoglobulintiters und nicht ein einzelner Wert des Thyreoglobulins die Aussagekraft hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht.

Auch hinsichtlich stimulierter und basaler Thyreoglobulinspiegelbestimmung während der Nachsorge gibt es in der Literatur verschiedene Ansichten. So beschrieben DIAZ-SOTO ET AL. [2010], dass die Sensitivität und Spezifität von basalen Thyreoglobulin geringer ist als die von stimulierten Thyreoglobulin. Dagegen berichten GIOVANELLA ET AL. [2009], dass bei der Verwendung von high-sensitivity immunradiometrischen Tests unstimulierte Werte ausreichend sind, um eine hohe Sensitivität und Spezifität zu

erreichen. Auch SPENCER ET AL. [2010] sehen das basale Thyreoglobulin als ausreichend in der Langzeitnachsorge an. In der vorliegenden Arbeit wurden bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung nur noch native Thyreoglobulintiter (unter Schilddrüsenhormonsubstitution) mit Hilfe eines immunometrischem Assay mit Fluoreszenzdetektion bestimmt.

## **5.5 Risikofaktoren für eine unzureichende einmalige Radioiodablationstherapie**

In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich alle Patienten, die nur einmalig eine I-131-Behandlung mit einer Therapieaktivität von 2,0 GBq erhielten ( $n = 204$ ), hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren auf Erreichen bzw. Nichterreichen eines negativen Thyreoglobulintiters (cut-off  $\leq 0,2$  ng/ml und  $\leq 0,5$  ng/ml) untersucht. Es sollten hierbei Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  Jahre), dem Geschlecht (Männer vs. Frauen), der Histologie (PTC vs. FTC vs. PTC + FTC) und der TSH-Stimulationsart (endogen vs. exogen) gefunden werden. Auch das Erreichen des cut-offs bei Patienten der High- oder Low-risk-Gruppe in Anlehnung an ETA spielte in dieser Arbeit eine wichtige Rolle, da sowohl Patienten der Low-risk- als auch der High-risk-Gruppe mit einer Aktivität von 2,0 GBq I-131 behandelt wurden. Somit erhielten die 204 untersuchten Patienten die gleiche Therapie, gleichgültig welcher Risikogruppe sie angehörten.

In der Literatur findet man zahlreiche Arbeiten mit dem Thema Prognose- und Risikofaktoren bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom [CHEEMA 2006, KRÄMER 2010, MAZZAFERRI 2002, PELTTARI 2010, SIPOS 2010]. In diesen Arbeiten wurden häufig verschiedene Prognosefaktoren hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens betrachtet. In der vorliegenden Arbeit ging es aber in erster Linie um das Erreichen bzw. Nichterreichen eines negativen Thyreoglobulintiters und eines unauffälligen Radioiodscans als Zeichen einer erfolgreichen Ablation nach einer einmaligen I-131-Ablationsbehandlung.

Die Meinungen hinsichtlich der Prognosefaktoren sind teilweise kontrovers. So beschrieben beispielsweise SIPOS UND MAZZAFERRI [2010], dass Faktoren wie Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorgröße und Metastasierung sowie die Expression von Onkogenen den Erfolg der Therapie beeinflussen. Dahingegen hielten PELTTARI ET AL. [2010] Alter, Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und Histologie nicht als signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf eine Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit. Wiederum stieg laut MAZZAFERRI UND MASSOLL [2002] die Wahrscheinlichkeit am differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu sterben, wenn folgende Faktoren zutrafen: Alter > 45 Jahre, Tumor > 1 cm, regionaler Lymphknotenbefall, follikuläre Histologie und Verzögerung des Therapiebeginns über 12 Monate.

### 5.5.1 Risikogruppe

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten, die einmalig eine Therapie mit 2,0 GBq I-131 im Untersuchungszeitraum erhielten, konnten nach der ETA sowohl der Low- als auch der High-risk-Gruppe zugeordnet werden. Obwohl zu erwarten wäre, dass Patienten der High-risk-Gruppe seltener Thyreoglobulinwerte  $\leq 0,2$  ng/ml bzw.  $\leq 0,5$  ng/ml erreichen würden, konnte dies nicht bestätigt werden. Sowohl zwei Drittel der Patienten der Low-risk-Gruppe als auch zwei Drittel der High-risk-Gruppe erreichten einen cut-off von  $\leq 0,2$  ng/ml. Einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,5$  ng/ml erreichten sogar 99,1% der Low-risk- und 95,1% der High-risk-Patienten. Somit konnte gezeigt werden, dass die High-risk-Gruppe des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Ablationstherapie in sich birgt. Allerdings waren unter den Patienten, welche mehrere I-131-Behandlungen zur Elimination des Schilddrüsengewebes benötigten, signifikant mehr Patienten der High-risk-Gruppe.

Die Arbeit von VERBURG ET AL. [2010 c] ist eine der wenigen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigt. Sie zeigte, dass nach einer erfolgreichen Eliminationsbehandlung mit I-131 es hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit Low-risk und High-risk keine signifikanten Unterschiede gibt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Beobachtung.

Häufig werden allerdings allgemeinere Prognosefaktoren wie Tumorgröße oder TNM-Stadien begutachtet, die auch die Einteilung in verschiedene Risikogruppen bedingen.

So beschrieben beispielsweise CHEEMA ET AL. [2006], dass Patienten mit größeren Tumoren signifikant häufiger an Metastasen erkrankten. Werden diese Tumore aggressiver behandelt, so würden hypothetisch alle Tumore unterschiedlicher Größe eine ähnliche Rezidivhäufigkeit zeigen. Daraus schlussfolgerten CHEEMA ET AL., dass das Vorhandensein von Metastasen ein prädiktiver Faktor fürs Überleben bzw. Rezidiv darstellt. Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor für schlechteres Überleben oder größere Rezidivwahrscheinlichkeit wurde auch von zahlreichen anderen Autoren beschrieben [FAMILIAR 2009, ITO 2007, JUUKOLA 2004, MAZZAFERRI 2002, SIIRONEN 2005]. Auch die Fernmetastasierung wird häufig in Studien als negativer Prognosefaktor angesehen [FARAHATI 2000, PELIZZO 2007, SCHLUMBERGER 1999, SHAHA 2004, VERBURG 2009 a].

KRÄMER ET AL. [2010] sahen auch als unabhängigen Prognosefaktor die Tumorgöße, so zeigten Tumore  $> 2$  cm ein kürzeres Überleben. Auch JUUKOLA ET AL. [2004], SHAHA [2004] und SIIRONEN ET AL. [2005] beschrieben eine Tumorgöße  $> 4$  cm als einen negativen Prognosefaktor. Demgegenüber stellte für PELTTARI ET AL. [2010] die Tumorgöße keinen Prognosefaktor dar.

### 5.5.2 Alter

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten jünger und älter 45 Jahre hinsichtlich des Erfolges der I-131-Eliminationsbehandlung gefunden werden.

Auch DIAZ-SOTO ET AL. [2010] konnte in einem retrospektiven Vergleich von 92 Patienten ohne und mit Rezidiven bzw. persistierenden Erkrankungen keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich des Alters feststellen, aber auch nicht im Hinblick auf Tumorgöße, Multifokalität und Lymphknotenmetastasierung. Auch GIOVANELLA ET AL. [2005] und PELTTARI ET AL. [2010] konnten keinen Einfluss des Alters auf die Prognose ermitteln.

Im Gegensatz hierzu lassen sich in der Literatur aber auch zahlreiche Arbeiten finden, die das Alter als signifikanten Prognosefaktor ansehen [FARAHATI 2000, ITO 2007, MALTERLING 2010, SHAHA 2004, SIIRONEN 2005, VERBURG 2009 a]. Viele dieser Studien verglichen hierbei Patienten jünger und älter 45 Jahre miteinander. So berichten auch

JUKKOLA ET AL. [2004] in ihrer Arbeit über 499 finnische Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, dass Patienten älter 45 Jahre häufiger ein kürzeres Überleben zeigten. Auch die Arbeit von SCHLUMBERGER [1999] bestätigte dies. Allerdings ist seiner Meinung auch ein Alter jünger 16 Jahre ein wichtiger Risikofaktor für schlechtere Überlebenschancen.

### **5.5.3 Geschlecht**

Auch im Hinblick auf das Geschlecht konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen nach einmaliger Behandlung mit 2,0 GBq I-131 gefunden werden. In dieser Arbeit lagen die Thyreoglobulinspiegel nach der Radioiodablationsbehandlung zum Zeitpunkt der zweiten Nachsorgeuntersuchung in über 60% der Fälle sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter 0,2 ng/ml. Einen Thyreoglobulintiter unter 0,5 ng/ml erreichten nach 9,5 Monaten sogar 97,8% der Männer und 97,7% der Frauen.

Es konnte aber festgestellt werden, dass das Verhältnis von Männer zu Frauen bei Patienten mit Fernmetastasen (1:0,8) im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (1:2,8) in Richtung Männer verschoben war. Es wurde somit gezeigt, dass im Vergleich zum Gesamtkollektiv mehr Männer an Fernmetastasen erkrankten.

Dieses Ergebnis bestätigen viele Studienergebnisse in der aktuellen Literatur. In fast allen Studien wurde das männliche Geschlecht als schlechteren Prognosefaktor ansehen. So zeigten Männer häufiger höhere Rezidivraten und persistierende Erkrankungen [DIAZ-SOTO 2010, FAMILIAR 2009, ITO 2007, SHAHA 2004]. JUKKOLA ET AL. [2004] machten in ihrer Studie deutlich, dass das männliche Geschlecht, genauso wie follikuläre Histologie, Tumorgröße > 4 cm, kapselüberschreitendes Wachstum und auch Lymphknotenmetastasierung mit einer höheren Inzidenz für Rezidive korreliert.

### **5.5.4 Histologie**

Signifikante Unterschiede im Erreichen eines Thyreoglobulinspiegels  $\leq 0,2$  ng/ml bzw.  $\leq 0,5$  ng/ml zwischen den unterschiedlichen Histologietypen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms konnten in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Patienten mit

papillärem Karzinom erreichten gleich häufig einen negativen Thyreoglobulinspiegel wie Patienten mit follikulärem Karzinom.

Auch PELTTARI ET AL. [2010] und VERBURG ET AL. [2009 a] sahen in ihren Arbeiten die Histologie als keinen prädiktiven Faktor an. Dagegen beschrieben viele Autoren, dass das follikuläre Schilddrüsenkarzinom häufiger zu Rezidiven und auch zu einem kürzerem Überleben führt [JUKKOLA 2004, JONKLAAS 2006, MAZZAFERRI 2002, MALTERLING 2010, SCHLUMBERGER 1999]. Auch SHAHA [2004] und SIPOS UND MAZZAFERRI [2010] stellten einen Unterschied zwischen Patienten mit papillärem und follikulärem Karzinom im Hinblick auf das Überleben fest.

VORLÄNDER ET AL. [2008] sahen das follikuläre Schilddrüsenkarzinom als einen Hauptprognosefaktor für das Gesamtüberleben an, aufgrund der häufigeren Gefäßinvasion und Fernmetastasierung an.

### 5.5.5 TSH-Stimulation

In der vorliegenden Arbeit erreichten nach endogener und exogener TSH-Stimulation bei der ersten Nachsorgeuntersuchung prozentual gleich viele Patienten einen negativen Thyreoglobulintiter  $\leq 0,2$  ng/ml bzw.  $0,5$  ng/ml. Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied bei der zweiten Nachsorgeuntersuchung ohne weitere Behandlung mit I-131 festgestellt werden, weil bei der zweiten Kontrolle deutlich mehr Patienten mit endogener TSH-Stimulation einen Thyreoglobulinspiegel  $\leq 0,2$  ng/ml erreichten. Hier muss aber kritisch angemerkt werden, dass die Fallzahl in der Gruppe der exogenen TSH-Stimulation im Vergleich zur endogenen deutlich geringer war. Deshalb sollten in einer weiterführenden Arbeit nochmals Patienten mit endogener und exogener TSH-Stimulation mit gleicher Fallzahl gegenübergestellt und im Hinblick auf erneute I-131-Therapien oder rezidivfreies Überleben im Langzeitverlauf untersucht werden. Außerdem fällt auf, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit endogener und exogener TSH-Stimulation im Erreichen einer Thyreoglobulintiter  $\leq 0,5$  ng/ml zum Zeitpunkt der zweiten Nachsorgeuntersuchung gab.

Ein Vergleich zwischen Patienten mit endogener bzw. exogener TSH-Stimulation wurde in zahlreichen Arbeiten vorgenommen [DIETLEIN 2010 a, DÜREN 2009, ELISEI 2009, EMMANOUILIDIS 2009, KLUNBO-GWIEZDZINSKA 2012, LUSTER 2005 a, LUSTER 2005 b, SETTON

2011, TUTTLE 2010, VRACHIMIS 2012]. Häufig konnte gezeigt werden, dass die exogene TSH-Stimulation mit Thyrogen® den gleichen therapeutischen Effekt wie die endogene TSH-Stimulation aufwies. 2005 konnten LUSTER ET AL. [b] die in der Literatur beschriebene Sicherheit und auch Wirksamkeit von rhTSH vor allem bei Aktivitäten über 4,0 GBq bestätigen. Außerdem wurde die gute Verträglichkeit von rhTSH herausgestellt.

DIETLEIN ET AL. [2010 a] verglichen zum einen die Klinik der untersuchten Patienten und zum anderen die entstandenen Kosten. Die Kostenanalyse ergab, dass die Behandlung mit exogener TSH-Stimulation um 89 € billiger war. Außerdem konnten sie zeigen, dass Patienten mit endogener TSH-Stimulation in 94% der Fälle an den Symptomen einer Unterfunktion litten und im Durchschnitt 12,3 Tage krankgeschrieben waren. Dagegen traten bei Patienten mit exogener Stimulation Symptome einer Hypothyreose viel seltener auf und auch die Dauer der Krankschreibung war auf 4 Tage verkürzt. Auch DÜREN ET AL. [2009], HAUGEN [1999] und LUSTER ET AL. [2005 a] beschrieben eine bessere Lebensqualität bei Patienten mit exogener TSH-Stimulation. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von rhTSH ist laut TAIEB ET AL. [2010] eine Reduktion der kumulativen Strahlenexposition für Kontaktpersonen und auch für den eigenen Körper des Patienten. KLUBO-GWIEZDZINSKA ET AL. [2012] zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit endogener oder exogener TSH-Stimulation während der I-131-Ablation im Hinblick auf ein rezidivfreies Überleben gibt.

## 6 Schlussfolgerung

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Auswertung ist hinsichtlich der Verteilung von Alter, Geschlecht, Histologie und Tumorgröße mit Angaben aus der Literatur vergleichbar.

In der Literatur wird in den letzten Jahren zunehmend kontrovers über die notwendige I-131-Therapieaktivität zur vollständigen Ablation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms diskutiert [BAL 2004, CAGLAR 2012, DOI 2000, FALLAHI 2012, FISH 2010, KUNA 2009, MÄENPÄÄ 2008, MALLICK 2012, SCHLUMBERGER 2011, SCHLUMBERGER 2012, SETTON 2011]. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sind Aktivitäten von 2,0 bis 3,7 GBq I-131 zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe üblich [DIETLEIN 2007].

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob eine niedrig-dosierte Therapieaktivität von 2,0 GBq I-131 zur vollständigen Ablation ausreichend ist.

Aufgrund von unterschiedlichen Kriterien, die für eine erfolgreiche Ablation beispielsweise durch unterschiedlich verwendete Thyreoglobulin-Assays verwendet werden, ist eine direkte Vergleichbarkeit verschiedener Studien oft sehr schwierig.

In einigen Studien wurde als optimale I-131-Aktivität in der Primärbehandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms knapp 2,0 GBq I-131 ermittelt [KUNA 2009, FISH 2010, MAZZAFERRI 1997]. In anderen Arbeiten wurden sogar Therapieaktivitäten kleiner 2,0 GBq I-131 als ausreichend beschrieben [BAL 2004, MALLICK 2012, MÄENPÄÄ 2008, SCHLUMBERGER 2012, SETTON 2011]. In der Arbeit von MÄENPÄÄ ET AL. [2008] konnte beispielsweise gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied im Therapieerfolg zwischen einer Behandlung mit 3,7 oder 1,1 GBq I-131 gibt. Auch mit den aktuellen Studien wie HiLo und ESTIMABL konnte laut SETTON [2011] verdeutlicht werden, dass vor allem bei Low-risk-Patienten geringe Aktivitäten von 1,1 GBq I-131 für eine erfolgreiche Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms ausreichend sind. SCHLUMBERGER ET AL. publizierten 2011 sogar, dass Low-risk-Patienten nicht unbedingt nach Thyreoidektomie eine Radioiodeliminationsbehandlung benötigen, lediglich Low-risk-Patienten mit stimulierten Thyreoglobulintiter  $> 1$  ng/ml oder Thyreoglobulin-Antikörper sollten laut SCHLUMBERGER ET AL. [2011] eine I-131-Ablation mit nur 1,1 GBq erhalten.



In der Studie von MÄENPÄÄ ET AL. [2008] wurde allerdings zusätzlich gezeigt, dass Patienten mit geringeren Aktivitäten im Vergleich zu Patienten mit höheren Aktivitäten häufiger mehrere Behandlungen mit I-131 zur vollständigen Ablation bedürfen. Laut VAN DIJK ET AL. [2011] bekommen jedoch Patienten, welche zur initialen Remission mehrere I-131-Behandlungen benötigten, häufiger Rezidive.

In der vorliegenden Auswertung sind sowohl Low- als auch High-risk Patienten ( $n = 204$ ) mit einer einmaligen niedrig-dosierten RIT mit 2,0 GBq I-131 behandelt und  $3,4 \pm 0,9$  Monate (Zeitpunkt der 1. Nachsorge) bis  $9,5 \pm 1,7$  Monate nachkontrolliert worden. Von diesen 204 Patienten erreichten im zeitlichen Verlauf bis zur zweiten Nachsorgeuntersuchung ( $9,5 \pm 1,7$  Monate nach RIT) 66,8% einen Thyreoglobulintiter unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml. Unterhalb des Grenzwertes der funktionellen Sensitivität des verwendeten hochsensitiven Assays von 0,5 ng/ml lagen sogar 97,6% der Patienten mit einmaliger Radioiodablation mit 2 GBq I-131.

Eine einmalige Applikation von 2,0 GBq I-131 erscheint aufgrund dieser Erfolgsrate als ausreichend, vor allem bei Low-risk-Patienten.

Jedoch sollte zunächst bei Patienten der High-risk-Gruppe individuell entschieden werden, ob eventuell eine höhere Aktivität wie 3,7 GBq I-131 als Ablationsaktivität sinnvoll ist. Zwar konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass nach einmaliger Behandlung mit 2,0 GBq I-131 sowohl 66,7% der Low-risk- als auch 67,2% der High-risk-Patienten einen nicht mehr nachweisbaren Thyreoglobulintiter von  $\leq 0,2$  ng/ml aufwiesen und dass es somit keinen signifikanten Unterschied im Therapieerfolg gab. Aber Patienten, die mehrere Behandlungen mit I-131 benötigten, waren signifikant häufiger der High-risk-Gruppe zugehörig.

Weitere prospektive Studien sind also notwendig, um diese Problematik endgültig zu klären. Hierbei sollte auch geklärt werden, ob es sich bei pT3pN0- und pT1-3pN1-Tumorstadien weiterhin wie bisher in Deutschland noch überwiegend geführt, um Patienten mit einer High-risk-Risikostratifizierung handelt.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob sich prognostische Parameter für das Erreichen einer erfolgreichen Elimination des Schilddrüsenkarzinoms ermitteln lassen. Für das Erreichen eines negativen Thyreoglobulintiters konnte in der vorliegenden Arbeit aber kein Parameter wie Alter, Geschlecht, Histologie oder TSH-

Stimulationsart gefunden werden; die Erfolgsrate ist somit unabhängig von diesen Parametern.

Abschließend lässt sich also hervorheben, dass bei den meisten Patienten mit differenziertem papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom eine Therapieaktivität von 2,0 GBq I-131 als ausreichend angesehen werden kann und sich auch keine prognostischen Parameter für eine unzureichende Ablation feststellen lassen.

Die zur Zeit noch geltende aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sollte in naher Zukunft aufgrund der aktuellen Studienergebnisse im Hinblick auf die I-131-Therapieaktivität überarbeitet werden.

## 7 Zusammenfassung

Die Radioiodablationstherapie von postoperativ verbliebenen Schilddrüsenrestgewebe nach (near-total) Thyreoidektomie ist ein wichtiger und unverzichtbarer Bestandteil in der Primärbehandlung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob hierzu eine niedrig-dosierte Therapieaktivität von 2,0 GBq I-131 ausreichend ist.

In der aktuellen Literatur wird hierüber zunehmend kontrovers diskutiert. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Version 3, zuletzt aktualisiert 2007 empfiehlt hierzu Standardaktivitäten von 2,0 bis 3,7 GBq I-131.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 250 Patienten mit einem differenziertem papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom (75,2% PTC; 22,0% FTC; 2,8% PTC+FTC) berücksichtigt, die im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2010 nach erfolgter Thyreoidektomie erstmalig eine Radioiodablationstherapie im Mittel von  $2,17 \pm 0,60$  GBq I-131 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock erhielten. Der Zielstellung entsprechend wurde besonderes Augenmerk und eine detaillierte Auswertung von 226 Schilddrüsenkarzinompatienten der Tumorklassifikation pT1-4, pN0-1 bzw. pNx (63,3% Low-risk- und 36,7% High-risk-Patienten) vorgenommen, die sich einer niedrig-dosierte RIT mit 2,0 GBq I-131 unterzogen.

Zur Feststellung, ob eine komplette Remission nach erfolgter Thyreoidektomie und I-131-Ablationsbehandlung vorlag, wurde eine erste Nachsorgeuntersuchung im Mittel  $3,4 \pm 0,9$  Monate nach RIT mit Bestimmung des Thyreoglobulintiters (nach endogener oder exogener TSH-Stimulation) und auch eine I-131-Ganzkörperuntersuchung durchgeführt. Eine zweite Nachsorgeuntersuchung erfolgte im Mittel  $9,5 \pm 1,7$  Monate nach RIT, hierbei wurde neben der hochauflösenden Dopplersonographie ebenfalls eine Thyreoglobulintiterbestimmung (jedoch ohne TSH-Stimulation) durchgeführt.

Für die Thyreoglobulintiterbestimmung wurde ein supersensitiver immunometrischer Assay (Fa. Thermo Fischer Scientific®) mit einer analytischen Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml und einer funktionellen Sensitivität von 0,5 ng/ml verwendet. Als Kriterium für eine vollständige Ablation wurde ein Thyreoglobulintiter unterhalb der analytischen Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml bzw. unterhalb der funktionellen Sensitivität von 0,5 ng/ml angesehen.

Bei 16 (7,1%) der 226 untersuchten Patienten mit einer Radioiodablation mit 2,0 GBq I-131 war mindestens eine weitere RIT aufgrund erhöhter Thyreoglobulintiter und / oder eines positiven Nachweises von Speicherherden im I-131-Ganzkörperszintigramm notwendig. Diese Patienten gehörten signifikant vermehrt der High-risk-Gruppe (75,0%) an.

Bei 204 (90,3%) Patienten, die einmalig eine I-131-Ablation mit 2,0 GBq I-131 erhielten, war der Thyreoglobulintiter bis ca. 3,4 Monate nach RIT im Mittel  $0,795 \pm 4,800$  ng/ml (Median 0,199 ng/ml) und bis 9,5 Monate nach RIT ohne weitere spezifische Therapie im Mittel auf  $0,223 \pm 0,285$  ng/ml (Median 0,199 ng/ml) weiter abnehmend.

Bis zur ersten relativ "frühen" Nachsorgeuntersuchung (3,4 Monate nach RIT) erreichten knapp 55% bzw. 82% der Patienten mit einmaliger niedrig-dosierter Radioiodablation mit 2,0 GBq I-131 einen Thyreoglobulintiter  $\leq 0,2$  ng/ml bzw.  $\leq 0,5$  ng/ml. Bis 9,5 Monate nach RIT zeigten sogar knapp 67% bzw. 98% der Patienten einen nicht messbaren ( $\leq 0,2$  ng/ml) bzw. einen unterhalb der funktionellen Sensitivität ( $\leq 0,5$  ng/ml) liegenden Thyreoglobulinspiegel.

Eine einmalige niedrig-dosierte Radioiodaktivität von 2,0 GBq I-131 ist damit insgesamt bei ca. 98% der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom für eine erfolgreiche Ablationstherapie völlig ausreichend, insbesondere war kein Unterschied zwischen Low- und High-risk Patienten (99,1% der Low-risk und auch 95,1% der High-risk Patienten) zu verzeichnen.

In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem alle Patienten, die eine einmalige RIT mit 2,0 GBq I-131 erhielten, hinsichtlich möglicher Prognosefaktoren im Hinblick auf das Erreichen oder Nichterreichen eines negativen Thyreoglobulintiters untersucht. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  Jahre), in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer vs. Frauen), der Histologie (PTC vs. FTC vs. PTC + FTC) und der Art der TSH-Stimulation (exogen durch rekombinantes TSH vs. endogen durch Schilddrüsenhormonkarenz) ermittelt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

**Acharya S**, Sarafoglou K, LaQuaglia, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, Tan C, Sklar C: Thyroid Neoplasms after Therapeutic Radiation for Malignancies during Childhood or Adolescence. *Cancer* (2003), 97, 2397-2402

**Alamoundi O**, Hamour OA, Mudawi I, Khayyat E, Batwail N, Elhadd TA: Consensus-based management of differentiated thyroid cancer in a tertiary care set-up. *International Journal of Surgery* (2010), 1-5

**Ambrosetti MC**, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M: Radioiodine ablation: when and how. *QJ Nucl Med Mol Imaging* (2009), 53, 473-481

**Bachelot A**, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M: Relationship Between Tumor Burden and Serum Thyroglobulin Level in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* (2002), 12/8, 707-711

**Bal CS**, Kumar A, Pant GS: Radioiodine Dose for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Randomized Clinical Trial in 509 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2004), 89/4, 1666-1673

**Baudin E**, Do Chao C, Cailleux F, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M: Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow-Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* (2003), 88, 1107-1111

**Berger F**, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K: Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011), 38, 451-458

- Biermann M**, Pixberg MK, Riemann B, Schuck A, Willich N, Schober O  
Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie* (2005), 11, 70-77
- Burch HB**: Determinants of Prognosis in Patients With Follicular Thyroid Cancer. In: Wartofsky L, Van Nostrand D: Thyroid Cancer. A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2. Auflage. Humana Press Inc., Totowa New Jersey (2006), 549-551
- Busnardo B**, De Vido D: The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed & Pharmacother* (2000), 54, 322-326
- Caballero-Calabuig E**, Cano-Terol C, Sopena-Monforte R, Reyes-Ojeda D, Abreu-Sanchez P, Ferrer-Rebolleda J, Sopena-Novales P, Plancha-Mansanet C, Felix-Fontestad J: Influence of the thyroid remnant in the elevation of the serum thyroglobulin after thyroidectomy in differentiated thyroid carcinoma. Importance of the diagnostic iodine total-body scanning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008), 35, 1449-1456
- Caglar M**, Bozkurt FM, Akca CK, Vargol SE, Bayraktar M, Ugur O, Karaagaoglu E: Comparison of 800 and 3700 Mbq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patient with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* (2012), 33/3, 268-274
- Chao M**, Anren K, Jiawei X, Tiekun M: Possible Explanations for Patients with Discordant Findings of Serum Thyroglobulin and 131I Whole-Body Scanning. *J Nucl Med* (2005), 46/9, 1473-1780
- Chao M**: Management of Differentiated Thyroid Cancer with Rising Thyroglobulin and Negative Diagnostic Radioiodine Whole Body Scan. *Clinical Oncology* (2010), 22/6, 438-447

- Cheema Y**, Replinger D, Elson D, Chen H: Is Tumor Size the Best Predictor of Outcome for Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology* (2006), 13/11, 1524-1528
- Clarke SEM**: Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: a Nuclear Medicine Perspective. *Clinical Oncology* (2010), 22, 430-437
- Cooper DS**, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2009), 19/11, 1167-1214
- Crocetti U**, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, Bonfitto N, Dicembrino F, Varraso A, Meringolo D, Filetti S, Trischitta V, Torlontano M: Predictive Value of Recombinant Human TSH Stimulation and Neck Ultrasonography in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* (2008), 18/10, 1049-1053
- Diaz-Soto G**, Puig-Domingo M, Martinez-Pino I, Martinez de Osaba J, Rioera-Fillat F, Halperin J: Do Thyroid Cancer Patients with Basal Undetectable Tg Measured by Current Immunoassays Require rhTSH Testing? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2010), <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1269881>
- Diessl S**, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, Reiners C, Verburg FA: Impact of Moderate vs. Stringent TSH Suppression on Survival in Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Endocrinology* (2011), doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x

**Dietlein M**, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O: Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3). Stand 11. Juni 2007. URL: [www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/rit\\_dif\\_schild\\_v3.php](http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/rit_dif_schild_v3.php) (abgerufen am 01.09.2010)

**Dietlein M**, Busemeyer S, Kobe C, Schmidt M, Theissen P, Schicha H: Recombinant human TSH versus hypothyroidism Cost-minimization-analysis in the follow-up care of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* (2010), 49/6 (a)

**Dietlein M**, Luster M, Reiners C: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge. *Thieme-Refresher Onkologie* (2010), 3(1), 1-24 (b)

**Dietlein M**, Luster M, Reiners C: Nuklearmedizinische Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Status quo. *Onkologie* (2010), 16, 678-689 (c)

**Doi SA**, Woodhouse NJ: Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* (2000), 52, 765-773

**Doi SA**, Woodhouse NJ, Thylib L, Onitilo A: Ablation of the Thyroid Remnant and I-131 Dose in Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Revisited. *Clinical Medicine & Research* (2007), 5/2, 87-90

**Dralle H**, Karges W, Reiners CH, Schmid KW: Maligne Schilddrüsentumore. In: Brabant G, Karges W: Schilddrüsenenerkrankungen. Sonderauszugsausgabe aus *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 3., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage (2010), Georg Thieme Verlag, 34-46



- Dufour DR:** Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. Measurement and Interferences. In: Wartofsky L, Van Nostrand D: Thyroid Cancer. A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2. Auflage. Humana Press Inc., Totowa New Jersey (2006), 297-304
- Düren C,** Dietlein M, Luster M, Plenzig F, Steinke R, Grimm J, Groth P, Eichhorn W, Reiners C: The Use of Thyrogen in the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma: An Intraindividual Comparison of Clinical Effects and Implications of Daily Life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2009), 118, 513-519
- Elisei R,** Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lassmann M, Busaidy NL, Wahl RL, Pacini F, Cho SY, Magner J, Pinchera A, Ladenson PW: Follow-up of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Underwent Radioiodine Ablation of Postsurgical Thyroid Remnants after Either Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* (2009), 94/11, 4171-4179
- Emmanouilidis N,** Müller JA, Jäger MD, Kaaden S, Helfritz FA, Güner Z, Kespohl H, Knitsch W, Knapp W, Klempnauer J, Scheumann GFW: Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *European Journal of Endocrinology* (2009), 161, 763-769
- Fallahi B,** Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, Eftekhari M: Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun* (2012), 33/3, 275-282

**Familiar C**, Moraga I, Anton T, Gargallo MA, Ramos A, Marco AL, Villa M, Tapia MA: Risk factors of persistent disease at 5 years from diagnosis in differentiated thyroid cancer: study of 63 patients. *Endocrinol Nutr.* (2009), 56/7, 361-368

**Farahati J**, Mörtl M, Reiners C: The significance of lymph node status in papillary and follicular thyroid gland carcinoma for the nuclear medicine physician. *Zentralbl Chir.* (2000), 125/10, 830-834

**Feldt-Rasmussen U**: Iodine and cancer. *Thyroid* (2001), 11, 483-486

**Fish SA**, Basu S, Alavi A, Mandel SJ: Comparison of efficacy of 2220 Mbq versus 3700 Mbq I-131 for ablation of thyroid remnant in patients with differentiated thyroid cancer. *QJ Nucl Met Mol Imaging* (2010), 54, 1-4

**Francis Z**, Schlumberger M: Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*(2008), 22/6, 1039-1046

**Geerlings J**, van Zuijlen A, Lohmann EM, Smit J, Stokkel M: The value of I-131 SPECT in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications* (2010), 31, 417-422

**Gerrard GE**, O'Toole L, Roberts F: Should We Routinely Offer a Second Admission for Radioiodine to Patients with High-risk Differentiated Thyroid Cancer? *Clinical Oncology* (2010), 22, 136-139

**Giovanella L**, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F: Thyroglobulin assay 4 weeks thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* (2005), 43/8, 843-847

- Giovanella L**, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G: Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* (2009), 47/8, 1001-1004
- Giovanella L**, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA: Undetectable Thyroglobulin in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma and Residual Radioiodine Uptake on a Postablation Whole-Body Scan. *Clinical Nuclear Medicine* (2011), 36, 2, 109-112
- Goretzki PE**, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, Horster FA, Röher HD: Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* (1993), 80/8, 1009-1012
- Goretzki PE**, Schulte KM: Bedeutung von Onkogenen in Entstehung und Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Internist* (1998), 39, 584-587
- Haigh PI**, Urbach DR, Rotstein LE: Extent of Thyroidectomy Is Not a Major Determinant of Survival in Low- or High-risk Papillary Thyroid Cancer. *Annals of surgical oncology* (2005), 12/1, 81-89
- Haldemann AR**: Grundlagen der Radiojodbehandlung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Therapeutische Umschau* (1999), 56, 403-407
- Hampel R**: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen. UNI-MED Verlag, Bremen (2000), 30
- Haq MS**, Harmer C: Non-surgical Management of Thyroid Cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): *Practical Management of Thyroid Cancer. A Multidisciplinary Approach.* Springer, London (2006), 171-188

**Hassanain M**, Wexler M: Conservative management of well-differentiated thyroid Cancer. *Can J Surg* (2010), 53/2, 109-118

**Haugen BR**, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon III HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC: A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* (1999), 84, 3877-3388

**Herold G** und Mitarbeiter: *Innere Medizin, Köln* (2007), 677-679

**Hoyes KP**, Owens SE, Millns MM, Allen E: Differentiated thyroid cancer: radioiodine following lobectomy: a clinical feasibility study. *Nucl Med Commun* (2004), 25, 245-251

**Huang SH**, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, Hsieh JR, Hsieh HH: Sequential Follow-up of Serum Thyroglobulin an Whole Body Scanning Thyroid Cancer Patients without Initial Metastasis: *Thyroid* (2006), 16/12, 1273-1278

**Hung BT**, Huang SH, Huang YE, Wang PW: Appropriate Time for Post- Therapeutic I-131 Whole Body Scan. *Clinical Nuclear Medicine* (2009), 34/6, 339-342

**Inskip PD**: Thyroid Cancer After Radiotherapy for Childhood Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* (2001), 36, 568-573

**Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Rostock (AöR)**: Thyreoglobulin, Analyt Standardarbeitsanweisung, Dokument ID SAA-271-V21

- Ito Y**, Miyauchi A, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Ichihara K, Kuma K: Risk Factors Contributing to a Poor Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: Validity of UICC/AJCC TNM Classification and Stage Grouping. *World J Surg* (2007), 31, 838-348
- Johansen K**, Woodhouse NJY, Odugbesan O: Comparison of 1073 Mbq and 3700 Mbq Iodine-131 in Postoperative Ablation of Residual Thyroid Tissue in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* (1991), 32, 252-254
- Jonklaas J**, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI: Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. *Thyroid* (2006), 16/12,1229-1242
- Jukkola A**, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G: Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer* (2004), 11, 571-579
- Karges W**, Brabant G: Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Onkologe* (2010), 16, 657-665
- Klubo-Gwiedzinska J**, Burman KD, Von Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L: Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* (2012), 22, 3, 310-317
- Kloos RT**: Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values. *J Clin Endocrinol Metab* (2010), 95/12, 1-8

- Körber C**, Geling M, Werner E, Mörtl M, Mäder U, Reiners C, Farahati J: Incidence of familial non-medullary thyroid carcinoma in the patient register of the Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine, University of Würzburg. *Nuklearmedizin* (2000), 39, 27-32.
- Krämer JA**, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, Gerss J, Frankewitsch T, Schober O, Riemann B: Primary tumor size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. *Eur J Endocrinol* (2010), 163/4, 637-644
- Kueh SS**, Roach PJ, Schembri GP: Role of Tc-99m Pertechnetate for Remnant Scintigraphy Post-Thyroidectomy. *Clinical Nuclear Medicine* (2010), 35/9, 671-674
- Kukulska A**, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Gubala E, Jarzab B: Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Research* (2010), 3, 9
- Kuna SK**, Samardzic T, Tesic V, Medvedec M, Kuna K, Bracic I, Despot M, Dodig D: Thyroid remnant ablation in patients with papillary cancer: a comparison of low, moderate, and high activities of radioiodine. *Nuclear Medicine Communications* (2009), 30, 263-269
- Lautermann J**, Schock EJ, Zacher S, Wagler E: Operative Therapie von Erkrankungen der Schilddrüse. *HNO* (2010), 58, 77-87

- Lin Y**, Li T, Liang J, Li X, Qui L, Wang S, Chen Y, Kang Z, Li F: Predictive Value of Preablation Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin/Thyroid-Stimulation Hormone Ratio in Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med* (2011), 36, 1102-1105
- Lind P**, Igerc I, Kohlfürst S: Diagnose, Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (2005), 155/19-20, 429-435
- Luster M**, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C: Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A One Hundred Thirty-Patient Pilot Survey on Consequences of Hypothyroidism and a Pharmacoeconomic Comparison to Recombinant Thyrotropin Administration. *Thyroid* (2005), 15/10, 1147-1155 **(a)**
- Luster M**, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F: rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer* (2005), 12, 49-64 **(b)**
- Mäenpää HO**, Heikkonen L, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H: Low vs. High Radioiodine Activity for Cancer: A Randomized Study. *PloS ONE* (2008), 3/4, 1-8
- Mallick U**, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare MS, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A: Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* (2012), 366, 1674-1685

- Malterling RR**, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Nilehn E, Järhult J: Differentiated thyroid cancer in a Swedish county-long-term results and quality of life. *Acta Oncol* (2010), 49/4, 454-459
- Mann K**: Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. *Internist* (2002), 43, 174-185
- Matuszczyk A**, Mann K: Neue Therapieformen beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologie* (2010), 16, 690-694
- Mazzaferri EL**: Thyroid Remnant 131I Ablation for Papillary and Follikular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* (1997), 7/2, 265-271
- Mazzaferri EL**, Massoll N: Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer* (2002), 9, 227-247
- Mazzaferri EL**: An Overview of the Management of Thyroid Cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): *Practical Management of Thyroid Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Springer, London (2006), 1-22
- Menzel C**, Grünwald F, Schomberg A, Palmedo H, Bender H, Späth G, Biersack HJ: „High-Dose“ Radioiodine Therapy in Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal Of Nuclear Medicine* (1996), 37/9, 1496-1503
- Pacini F**, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A: Contralateral Papillary Thyroidectomy with No Difference in Low- and High-risk Patients. *Thyroid* (2001), 11/9, 877-881



- Pacini F**, Molinaro E, Castagna G, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddel D, Grasso L, Pinchera A: Recombinant Human Thyrotropin- Stimulated Serum Thyroglobulin Combines with Neck Ultrasonography Has the Highest Sensitivity in Monitoring Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* (2003), 88/8, 3668-3673
- Pacini F**, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C: Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* (2006), 91/3, 926-932 **(a)**
- Pacini F**, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* (2006), 154, 787-803 **(b)**
- Papageorgiou MS**, Liratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas KJ: Thyroglobulin – what is the postoperative threshold for the suspicion of thyroid cancer recurrence in the absence of anti-Tg antibody reasurement? *SAJS* (2011), 49, 3, 118-122
- Pelizzo MR**, Boschini IM, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Gross MD, Al-Nahhas A, Rubellos D: Papillary Thyroid Carcinoma: 35-Year Outcome and Prognostic Factors in 1858 Patients. *Clinical Nuclear Medicine* (2007), 32/6, 440-444
- Pelttari H**, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Schalin-Jäntti C: Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* (2010), 163/5, 757-763

- Petti GH**, Rowe M: Concepts of Thyroid Surgery. American Journal of Otolaryngology (1998), 19/6, 387-393
- Podoba J**: Recombinant human thyrotropin in follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Bratisl Lek Listy (2010), 111/1, 38-40
- Raue F**, Frank-Raue K: Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologie (2005), 11, 50-57
- Reiners C**: Die Folgen von Tschernobyl. Internist (1998), 39, 592-593
- Reiners C**, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U: Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologie (2005), 11, 11-19
- Reiners C**: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. UNI-MED Verlag, Bremen (2006) **(a)**
- Reiners C**, Stuschke M, Dralle H, Voigt W, Schmoll HJ: Schilddrüsenkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken H, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie. Standards in der Diagnostik und Therapie. 4. Auflage. Springer, Heidelberg (2006), 3421-3466 **(b)**
- Rosario PW**, Xavier ACM, Calsolari MR: Value of Postoperative Thyroglobulin and Ultrasonography for the Indication of Ablation and <sup>131</sup>I Activity in Patients with Thyroid Cancer and Low Risk of Recurrence. Thyroid (2010), 0/0, 1-5
- Santra A**, Bal S, Mahargan S, Bal C: Long-term outcome of lobar ablation versus completion thyroidectomy in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun (2011), 32, 52-58
- Schicha H**, Schober O: Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung. 5. Auflage. Schattauer, Stuttgart (2003), 115-140, 320-323

- Schlumberger MJ:** Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* (1999) 22, 3-7
- Schlumberger MJ,** Borget I, Nascimento C, Mrassard M, Leboulleux S: Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol* (2011), 7, 625-628
- Schlumberger MJ,** Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E: Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* (2012), 366, 1663-1673
- Setton JW:** Radioiodablation mit reduzierter Strahlenaktivität. Krakau 2011: Neue Paradigmen in der Therapie. *Nuklearmedizin* (2011), 50, 221-246, V
- Shaha AR:** Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *The Laryngoscope* (2004), 114, 393-402
- Shapiro B,** Freitas J, Gross M: Follow-up of Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F: *Thyroid Cancer*. 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg (2005), 199-219
- Sievert JR:** *Chirurgie*. 8. Auflage. Springer, Heidelberg (2006), 511-512
- Siironen P,** Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Mänenpää H, Haapiainen R, Haglund C: Prognostic Factors in Papillary Thyroid Cancer: An Evaluation of 601 Consecutive Patients. *Tumor Biol* (2005), 26, 57-64
- Sipos JA,** Mazzaferri EL: Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clinical Oncology* (2010), 22, 395-404

**Spencer C**, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, LoPresti J: Serum Basal Thyroglobulin Measured by a Second-Generation Assay Correlates with the Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Thyroglobulin Response in Patients Treated for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2010), 20/6, 587-595

**Sugitani I**, Fujimoto Y: Does Postoperative Thyrotropin Suppression Therapy Truly Decrease Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma? A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* (2010), 95/10, 4576-4583

**Taieb D**, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O: Iodine Biokinetics and Radioiodine Exposure after Recombinant Human Thyrotropin-assisted Remnant Ablation in Comparison with Thyroid Hormone withdrawal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2010), 95/7, 3283-3290

**Tamilia M**, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, Black MJ: Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* (2011), 32, 212-220

**Tötsch M**, Quadbeck B, Görges R, Schmid KW: Präoperative Punktionszytologie beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologie* (2005), 11, 40-49

**Tuttle RM**, Lopez N, Leboeuf R, Minkowitz SM, Grewal R, Brokhin M, Omry G, Larson S: Radioactive Iodine Administered for Thyroid Remnant Ablation Following Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone Preparation Also Has an Important Adjuvant Therapy Function. *Thyroid* (2010), 20/3, 257-263

- Valadao MM**, Rosario PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrao EL, Barroso AL, Purisch S: Positive Predictive Value of Detectable Stimulated Tg During the First Year After Therapy of Thyroid Cancer an the Value of Comparison with Tg-Ablation and Tg Measured After 24 Months. *Thyroid* (2006), 12/11, 1145-1149
- Van Dijk D**, Plukker JTM, van der Horst-Schriivers ANA, Jansen L, Brouwers AH, Muller-Kobold A, Sluiter WJ, Links TP: The value of detectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid cancer after initial 131I therapy. *Clinical Endocrinology* (2011), 74, 104-110
- Van Nostrand D**: The Benefits and Risk of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2009), 19/12, 1381-1391
- Verburg FA**, Keizer BD, Lips CJM, Zelissen PMJ, Klerk JMH: Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology* (2005), 152, 33-37
- Verburg FA**, de Keizer B, Lam MG, de Klerk JM, Lips CJ, Borel-Rinkes IN, van Isselt JW: Persistent Disease in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Lymph Node Metastases After Surgery and Iodine-131 Ablation. *World J Surg* (2007), 31, 2309-2314
- Verburg FA**, Mäder U, Luster M, Reiners C: Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumor diameter, invasiv growth and metastases. *European Journal of Endocrinology* (2009), 160, 619-624 **(a)**
- Verburg FA**, Mädert U, Luster M, Reiners C: Primary tumour diameter an a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* (2009), 71, 291-297 **(b)**

- Verburg FA**, Luster M: Low risk differentiated thyroid carcinoma patients still deserve I-131 remnant ablation after total thyroidectomy. *MINERVA CHIRURGICA* (2010), 65/1, 95-100 **(a)**
- Verburg FA**, Mädert U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C: A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* (2010), 72, 830-838 **(b)**
- Verburg FA**, Stokkel MPM, Düren C, Verkooijen RBT, Mäder U, Isselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Luster M: No survival difference after successful 131I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010), 37, 276-283 **(c)**
- Verburg FA**, Smit JW, Grelle I, Visser TJ, Peeters RP, Reiners C: Changes within the thyroid axis after long-term TSH-suppressive levothyroxine therapy. *Clinical Endocrinology* (2011), doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04262.x **(a)**
- Verburg FA**, Reiners C: Continuous re-evaluation in differentiated thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinology* (2011), 7, 127-128 **(b)**
- Verkooijen RBT**, Verburg FA, Isselt JW, Lips CJM, Smit JW, Stokkel MPM: The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *European Journal of Endocrinology* (2008), 159, 301-307
- Vogelsang H**, Brückner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Siewert JR: Wiederholungseingriffe beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* (2005), 76, 238-249
- Vorländer C**, Lienenlücke RH, Wahl RA: Lymphknotendisektion beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* (2008), 79, 564-570

- Vrachimis A**, Schober O, Riemann B.: Radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer after combined endogenous and exogenous TSH stimulation. *Nuklearmedizin* (2012), 51 (2), 1-6
- Wartofsky L**: Papillary Carcinoma. In: Wartofsky L, Van Nostrand D: *Thyroid Cancer. A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 2. Auflage. Humana Press Inc., Totowa New Jersey (2006), 253-258
- Weber A**, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C: Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. *Pathologie* (2010), 31, 339-343
- Weigel RJ**: Advances in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid cancers. *Current Opinion in Oncology* (1996), 8, 37-43
- Weinrib SL**, Lane WS, Rappaport JM: Successful differentiated thyroid cancer management in a community-base endocrine practice. (2011), DOI:10.4158/EP11144.OR, 1-16
- Wittekind C**, Meyer HJ: *TNM. Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, Wiley-VCH (2010), 55-60
- Yipintsoi T**, Premprabha T, Geater A, Thientunyakij T, Thongmak S: Mortality-Related Factors in 1056 Radioiodine-Treated Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer in Southern Thailand. *World J Surg* (2010), 34, 230-236
- Zakani A**, Saghari M, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Esmaili J, Assadi M: Evaluation of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer subjects with elevated serum thyroglobulin and negative whole body scan using <sup>131</sup>I with emphasize on the thallium scintigraphy in these subgroups. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2011), 15 (10), 1215-1221

**Zucchelli G**, Iervasi A, Ferdeghini M, Iervasi G: Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. *QJ Nucl Med Mol Imaging* (2009), 53, 482-489



## Anhang

**Tab. 20 Ergebnisübersicht**

	<b>1,0 – 5,5 GBq I-131</b> <i>n</i> = 250 (100%)	<b>2,0 GBq I – 131</b> <i>n</i> = 226 (90,4%)	<b>3,0 – 5,5 GBq I-131</b> <i>n</i> = 22 (8,8%)
<b>Histologie</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
PTC	188 (75,2%)	171 (75,7%)	16 (72,7%)
FTC	55 (22,0%)	48 (21,2%)	6 (27,3%)
PTC + FTC	7 (2,8%)	7 (3,1%)	
<b>Geschlecht</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
männlich	66 (26,4%)	58 (25,7%)	7 (31,8%)
weiblich	184 (73,6%)	168 (74,3%)	15 (68,2%)
<b>Alter</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
Mittel	50,3 ± 15,5 Jahre	50,7 ± 14,9 Jahre	47,6 ± 19,5 Jahre
Median	51,0 Jahre	51,0 Jahre	47,0 Jahre
<b>Tumorgröße</b>	<i>n</i> = 234	<i>n</i> = 219	<i>n</i> = 20
Mittel	24,2 ± 16,6 mm	23,5 ± 16,1 mm	32,7 ± 20,1 mm
Median	20 mm	20 mm	30 mm
<b>T</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
T 1	102 (40,8%)	94 (42,9%)	4 (18,2%)
T 2	68 (27,7%)	66 (27,4%)	6 (27,3%)
T 3	74 (29,9%)	64 (28,4%)	9 (40,9%)
T 4	6 (1,6%)	3 (1,3%)	3 (13,6%)
<b>N</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
N 0	206 (82,0%)	195 (86,3%)	9 (40,9%)
N 1	4 (1,0%)	31 (13,7%)	13 (59,1%)
<b>M</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
M 0	239 (95,6%)	222 (98,2%)	16 (72,7%)
M 1	11 (4,4%)	4 (1,8%)	6 (27,3%)
<b>Risikogruppe</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
low-risk	148 (59,2%)	143 (63,3%)	4 (18,2%)
high-risk	102 (40,8%)	83 (36,7%)	18 (81,8%)
<b>Operationen</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
einzeitig	86 (34,4%)	78 (34,5%)	7 (31,8%)
zweizeitig	162 (64,8%)	146 (64,6%)	15 (68,2%)
dreizeitig	2 (0,8%)	2 (0,9%)	
<b>Abstand zw. Operationen</b>	<i>n</i> = 164	<i>n</i> = 148	<i>n</i> = 15
Mittel	29,5 ± 52,6 d	27,6 ± 50,6 d	42,1 ± 67,3d
Median	5,5 d	5 d	30d

	<b>1,0 – 5,5 GBq I-131</b> <i>n</i> = 250 (100%)	<b>2,0 GBq I – 131</b> <i>n</i> = 226 (90,4%)	<b>3,0 – 5,5 GBq I-131</b> <i>n</i> = 22 (8,8%)
<b>Anzahl RIT</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
keine Angabe	7 (2,8%)	6 (2,6%)	1 (4,5%)
einmalig	219 (87,6%)	204 (90,3%)	14 (63,7%)
mehrmalig	24 (9,6%)	16 (7,1%)	7 (31,8%)
<b>Tg-Titer postoperativ (stim.)</b>	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 226	<i>n</i> = 22
≤ 0,2 ng/ml	18 (7,2%)	18 (8,0%)	0 (0%)
0,2 bis 0,5 ng/ml	27 (10,8%)	21 (9,3%)	6 (27,3%)
0,5 bis 1,0 ng/ml	24 (9,6%)	22 (9,7%)	2 (9,1%)
> 1 ng/ml	181 (72,4%)	165 (73,0%)	14 (0%)
Mittel	325 ± 3034 ng/ml	99 ± 1314 ng/ml	2681 ± 9181 ng/ml
Median	2,735 ng/ml	2,705 ng/ml	3,995 ng/ml
<b>Folgend nur Patienten mit Z.n. einmaliger RIT</b>			
<b>Abstand zw. RIT und 1. Nachsorge</b>	2 – 8 Monate (3,4 ± 0,9 Monate)	2 – 8 Monate (3,4 ± 0,9 Monate)	2 – 5 Monate (3,4 ± 0,7 Monate)
<b>Tg-Titer 1. Nachsorge (stim.)</b>	<i>n</i> = 219	<i>n</i> = 204	<i>n</i> = 14
≤ 0,2 ng/ml	120 (54,8%)	113 (55,4%)	7 (50%)
0,2 bis 0,5 ng/ml	56 (26,9%)	55 (27,0%)	3 (21,4%)
0,5 bis 1,0 ng/ml	18 (8,2%)	18 (8,8%)	0 (0%)
> 1 ng/ml	22 (10,1%)	18 (8,8%)	4 (28,6%)
Mittel	0,831 ± 4,660 ng/ml	0,795 ± 4,800 ng/ml	1,338 ± 2,891 ng/ml
Median	0,199 ng/ml	0,199 ng/ml	0,202 ng/ml
<b>Abstand zw. RIT und 2. Nachsorge</b>	6 – 18 Monate (9,5 ± 1,7 Monate)	6 – 18 Monate (9,5 ± 1,7 Monate)	6 – 11 Monate (8,5 ± 1,5 Monate)
<b>Tg-Titer 2. Nachsorge (nativ)</b>	<i>n</i> = 192	<i>n</i> = 178	<i>n</i> = 13
≤ 0,2 ng/ml	128 (66,7%)	119 (66,8%)	9 (69,2%)
0,2 bis 0,5 ng/ml	58 (30,1%)	55 (30,8%)	2 (15,4%)
0,5 bis 1,0 ng/ml	3 (1,6%)	1 (0,6%)	2 (15,4%)
> 1 ng/ml	3 (1,6%)	3 (1,8%)	0 (0%)
Mittel	0,224 ± 0,278 ng/ml	0,223 ± 0,285 ng/ml	0,203 ± 0,177 ng/ml
Median	0,199 ng/ml	0,199 ng/ml	0,199 ng/ml

## Thesen

- (1) Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne endokrine Tumor, das bei Frauen häufiger als bei Männer auftritt und dessen Prognose im Vergleich zu anderen malignen Tumorerkrankungen günstig ist.
  
- (2) Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht in der primären möglichst totalen Thyreoidektomie, der I-131-Ablationstherapie und der lebenslangen angepassten Schilddrüsenhormonsubstitution.  
Eine Ausnahme von diesem therapeutischen Vorgehen stellt in Deutschland das unifokale papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse (Durchmesser  $\leq 1,0$  cm, pT1a) ohne postoperative Hinweise auf eine Metastasierung dar.
  
- (3) In den ersten 5 Jahren nach Feststellung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollten halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen mit Anamnese, klinischer Untersuchung, Thyreoglobulintiterbestimmung (möglichst unter TSH-Stimulation) sowie eine hochsensitive Halssonographie erfolgen.  
Eine diagnostische I-131-Szintigraphie kann nach Radioiodablation zur Erfolgskontrolle insbesondere bei High-risk-Tumoren sowie bei Hinweisen auf ein Rezidiv durchgeführt werden.
  
- (4) Zur Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms werden laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin Standardtherapieaktivitäten von 2,0 bis 3,7 GBq I-131 empfohlen.
  
- (5) In der vorliegenden Arbeit wurden insbesondere die Ergebnisse von 226 Patienten mit einem differenzierten papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom der Tumorstadien pT1am, pT1b, pT2-4, pN0-1 und pNx ausgewertet, die eine niedrig-dosierte Radioiodablationstherapie mit 2,0 GBq I-131 erhielten.

- (6) 204 (90,3%) der 226 Patienten erhielten im Verlauf nur eine einmalige Radioiodablationstherapie mit 2,0 GBq I-131. Bei 16 (7,1%) der 226 Patienten, von denen 12 Patienten (75%) der High-risk-Gruppe zugehörig waren, musste aufgrund des Fortbestehens der Tumorerkrankung mindestens eine weitere Radioiodablation durchgeführt werden.
- (7) Bei 66,8% der Patienten, die eine einmalige Behandlung mit 2,0 GBq I-131 erhielten, war bis  $9,5 \pm 1,7$  Monate nach Radioiodeliminationsbehandlung der Thyreoglobulintiter unterhalb der analytischen Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml und somit eindeutig negativ.  
Bei 97,7% der Patienten war der Thyreoglobulintiter bis zu diesem Zeitpunkt unterhalb der funktionellen Assaysensitivität von 0,5 ng/ml und damit klinisch ebenfalls in Remission.
- (8) Es konnte kein signifikanter Unterschied im Behandlungsergebnis nach einer einmaligen niedrig-dosierten Radioiodablation mit 2,0 GBq I-131 zwischen Low- und High-risk-Patienten gezeigt werden. Ein Thyreoglobulintiter  $\leq 0,2$  bzw.  $\leq 0,5$  ng/ml fand sich bei 66,7% bzw. 99,1% der Low-risk- und bei 67,2% bzw. 95,1% der High-risk Patienten.  
Jedoch Patienten, die mehrmalig eine Radioiodablation zur vollständigen Ablation von Schilddrüsenrestgewebes benötigten, waren signifikant häufiger der High-risk-Gruppe zugehörig.
- (9) Der Erfolg einer einmaligen Radioiodablationstherapie mit 2,0 GBq I-131 war weiterhin unabhängig vom Alter ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  Jahre), vom Geschlecht (Männer vs. Frauen), der Histologie (PTC vs. FTC vs. PTC + FTC) und der Art der TSH-Stimulation (exogen durch rekombinantes TSH vs. endogen durch Schilddrüsenhormonkarenz).

**(10)** Eine niedrig-dosierte Radioiodeliminationstherapie mit einer Therapieaktivität von 2,0 GBq I-131 war somit bei circa 98% der Patienten ausreichend und kann auch bezüglich der Strahlenhygiene insbesondere beim Low-risk-Tumorpatienten als ausreichend angesehen werden.

Für High-risk-Tumorstadien bedarf es zunächst noch weiterer prospektiver Vergleichsstudien. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass hier häufiger weitere Radioiodeliminationsbehandlungen notwendig waren.

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe, nur unter Verwendung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und die wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wismar, den 17.09.2012

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei folgenden Personen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützten:

Bei Frau PD Dr. Dunkelmann für die Überlassung des interessanten Themas, Ihrer kompetenten und zuverlässigen Betreuung sowie Ihrer professionellen Hilfe bei allen schwierigen Fragen und Problemen.

Bei dem gesamten Team der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock für die konstruktive Kritik und die sehr gute Zusammenarbeit.

Bei meiner Schwester vor allem für ihre Unterstützung bei statistischen Problemen.

Bei meinen Eltern für ihre anspornenden Worte und ihrer Unterstützung in allen Lebenslagen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Andrea Pawelzig  
Geburtsdatum: 10.05.1985  
Geburtsort: Wismar  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

1991-1993 Goethe – Grundschule, Wismar  
1993-1996 Seeblickgrundschule, Wismar  
1996-2005 Gerhart – Hauptmann – Gymnasium, Wismar  
Juni 2005 Abitur

### Studium:

2005-2011 Studium an der Universität Rostock, Humanmedizin  
Herbst 2007 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Herbst 2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Berufserfahrungen:

2010-2011 Praktisches Jahr  
1. Tertial: Nuklearmedizin, Universität Rostock  
2. Tertial: Innere Medizin, Hansekllinikum Wismar  
3. Tertial: Chirurgie, Universität Rostock  
ab Mai 2012 Assistenzärztin in Weiterbildung Innere Medizin, Hansekllinikum  
Wismar

Wismar, den 17.09.2012