

Individualisierte Behandlung von differenziertem Schilddrüsenkrebs: Der Wert der Operation in Kombination mit Radiojodbildgebung und -therapie

Ein deutsches Positionspapier aus der Chirurgie und Nuklearmedizin

Individualized treatment of differentiated thyroid cancer: The value of surgery in combination with radioiodine imaging and therapy

A German position paper from Surgery and Nuclear Medicine

Autoren

Matthias Schmidt^{1, 12, 13}, Peter Bartenstein^{2, 13}, Jan Bucerius³, Markus Dietlein^{1, 13}, Alexander Drzezga¹, Ken Herrmann⁴, Constantin Lapa^{5, 11}, Kerstin Lorenz^{6, 14}, Thomas J. Musholt^{7, 14}, James Nagarajah^{8, 12, 13}, Christoph Reiners⁹, Carsten O. Sahlmann^{3, 12}, Michael C. Kreissl^{10, 12}

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland
- 2 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum, LMU München, München, Deutschland
- 3 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland
- 4 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen und Deutsches Krebskonsortium (DKTK), Essen, Deutschland
- 5 Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland
- 6 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Gefäß- und endokrine Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Halle, Deutschland
- 7 Endokrine Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
- 8 Abteilung für medizinische Bildgebung, Nuklearmedizin, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande
- 9 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland
- 10 Bereich Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland
- 11 Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN e. V.)
- 12 Schilddrüsenausschuss, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN e. V.)
- 13 Leitlinienkommission, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN e. V.)
- 14 Mitglied der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

online publiziert 17.03.2022

Bibliografie

Nuklearmedizin 2022; 61: 87–96

DOI 10.1055/a-1783-8154

ISSN 0029-5566

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Matthias Schmidt

Oberarzt, Arzt für Nuklearmedizin, FEBNM

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität zu Köln,

Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln,

Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

Tel.: +49/2 21/4 78 50 24

Fax: +49/2 21/4 78 67 77oder-8 90 85

matthias.schmidt@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die European Thyroid Association (ETA) hat vor Kurzem eine Konsenserklärung zu den Indikationen für die postoperative Radiojodtherapie (RIT) bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkrebs veröffentlicht [1]. In dieser Veröffentlichung werden die Indikationen für eine RIT auf der Grundlage einer individuellen Risikobewertung erörtert. Viele der Schlussfolgerungen dieser Konsenserklärung sind gut begründet und werden von allen beteiligten Disziplinen akzeptiert. Insbesondere aus der Sicht der Nuklearmedizin, die für die Indikationsstellung und Durchführung der RIT verantwortlich ist, bedürfen einige der Empfehlungen jedoch einer weiteren Klärung im Hinblick auf ihre Vereinbarkeit mit bewährten Verfahren und nationalen Versorgungsstandards. Die Beurteilung der Indikationen für eine RIT ist stark von der Abwägung von Nutzen und Risiken abhängig. Auf der Grundlage der langjährigen klinischen Erfahrung in der Nuklearmedizin stellt die RIT

ein hochspezifisches Verfahren der Präzisionsmedizin mit nachgewiesener Wirksamkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil dar. Dies unterscheidet die RIT deutlich von anderen adjuvanten onkologischen Therapien und hat dazu geführt, dass sich dieses Verfahren als eine in der Regel gut verträgliche, sichere Standardmaßnahme etabliert hat. In Anbetracht des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte dieses Verfahren nicht unnötig eingeschränkt werden, um den Patienten Sicherheit zu geben. Dabei müssen sowohl die Interessen der Patienten als auch regionale/nationale Unterschiede berücksichtigt werden. Wir möchten daher den aktuellen Konsens aus Sicht der Autoren kommentieren und Empfehlungen auf der Basis der jeweils veröffentlichten Daten geben.

ABSTRACT

A consensus statement about indications for post-surgical radioiodine therapy (RIT) in differentiated thyroid cancer patients (DTC) was recently published by the European Thyroid Association (ETA) [1]. This publication discusses indications for RIT on the basis of an individual risk assessment. Many of the conclusions of this consensus statement are well founded

and accepted across the disciplines involved. However, especially from the perspective of nuclear medicine, as the discipline responsible for indicating and executing RIT, some of the recommendations may require further clarification with regard to their compatibility with established best practice and national standards of care. Assessment of the indications for RIT is strongly dependent on the weighing up of benefits and risks. On the basis of longstanding clinical experience in nuclear medicine, RIT represents a highly specific precision medicine procedure of proven efficacy with a favorable side-effect profile. This distinguishes RIT significantly from other adjuvant oncological therapies and has resulted in the establishment of this procedure as a usually well-tolerated, standard safety measure. With regard to its favorable risk/benefit ratio, this procedure should not be unnecessarily restricted, in the interest of offering reassurance to the patients. Both patients' interests and regional/national differences need to be taken into account. We would therefore like to comment on the recent consensus from the perspective of authors and to provide recommendations based on the respective published data.

Einführung

Die Behandlung von Schilddrüsenkrebs ist ein kontroverses Thema [2–7]. Es gibt nur wenige prospektive, evidenzbasierte Studien zu Langzeitergebnissen mit/ohne Radioiodtherapie (RIT). Um klinisch relevante Ergebnisse zu detektieren und den Nutzen der RIT nachzuweisen, ist im Allgemeinen eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren oder länger erforderlich. Daher gibt es in den Leitlinien verschiedener Länder unterschiedliche Empfehlungen, wie Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom am besten zu behandeln sind [2–7]. In mehreren Veröffentlichungen wurde auf entsprechende Kontroversen hingewiesen [8–11]. Der multidisziplinäre Ansatz bei der Behandlung von Schilddrüsenkrebs hat dazu geführt, dass in vielen spezialisierten Zentren spezielle endokrine Tumorboards eingerichtet wurden, die auf interdisziplinärer Basis geeignete Therapiekonzepte für den einzelnen Patienten empfehlen. Dazu gehören Chirurgie, Nuklearmedizin, Endokrinologie, Strahlentherapie, Pathologie und andere Partner. Für die Entwicklung von Konsenserklärungen oder Leitlinien erscheint es ratsam, regionale und nationale Unterschiede in der Schilddrüsenkrebsversorgung sowie epidemiologische Unterschiede in den Bevölkerungen weltweit zu diskutieren und zu berücksichtigen. Jede Empfehlung muss mit dem Patienten besprochen werden, der die endgültige Entscheidung trifft.

Obwohl nur wenige Industrieländer einen anhaltenden Jodmangel aufweisen, gehört Deutschland immer noch zu diesen Ländern [12], was zu einer relativ hohen Prävalenz von Schilddrüsenknoten führt. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten in verschiedenen Altersgruppen und demografischer Daten schätzt man, dass in Deutschland etwa 15 Millionen Menschen oder mehr betroffen sind [9]. Nur ein kleiner Teil dieser

Knoten ist bösartig, wobei die Schätzungen von einem bösartigen Knoten auf 375–1000 gutartigen Schilddrüsenknoten variieren. Angesichts der hohen Zahl autonomer und anderer gutartiger Schilddrüsenknoten unterscheiden sich die Diagnosestrategien und Therapieempfehlungen in Deutschland von denen in anderen Ländern. So wird beispielsweise bei Patienten mit Schilddrüsenknoten, die größer als 1 cm im Durchmesser sind, eine Schilddrüsenzintigrafie mit Per Technetat empfohlen, um autonome Knoten als gutartige Befunde zu identifizieren [14]. Knoten unter 1 cm werden in der Regel durch Nachuntersuchungen festgestellt. Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) bei Knoten unter 1 cm wird weder in Deutschland [15] noch in anderen europäischen Ländern empfohlen. Bemerkenswert ist, dass kein dramatischer Anstieg der papillären Schilddrüsenmikrokarzinome (PTMC) beobachtet wurde, im Gegensatz zu dem steilen Anstieg, der in der Literatur aus asiatischen Ländern, aber auch – in geringerem Ausmaß – aus den USA berichtet wird [16]. Um die Vortestwahrscheinlichkeit für ein Schilddrüsenkarzinom zu erhöhen, gilt es in Deutschland als gute Praxis, Knoten für die FNAB durch den Nachweis von Hypofunktionalität („kalte Knoten“) in der Szintigrafie in Kombination mit verdächtigen Ultraschallmerkmalen auszuwählen. Bedauerlicherweise wird in Deutschland aufgrund der hohen Häufigkeit von Schilddrüsenknoten und/oder des Vorhandenseins mehrerer Knoten bei einem Patienten eine FNAB vor der Operation häufig nicht durchgeführt. Trotz erheblicher Fortschritte bei der Reduzierung der „diagnostischen Schilddrüsenoperationen“ wird ein erheblicher Teil der Operationen hauptsächlich zum Ausschluss einer bösartigen Erkrankung durchgeführt. Eine aktuelle Analyse eines deutschen Chirurgieregisters ergab, dass von fast 18 000 Patienten mit gutartiger Schilddrüsenhistologie 68 % zum „Ausschluss einer

Bösartigkeit“ überwiesen worden waren, und nur bei 12 % von ihnen war zuvor eine FNAC durchgeführt worden [17].

In Deutschland werden jedes Jahr etwa 7000 neue Fälle von Schilddrüsenkrebs diagnostiziert (5040 Frauen und 2192 Männer im Jahr 2017), wobei der differenzierte Schilddrüsenkrebs mehr als 90 % aller Schilddrüsenkrebserkrankungen ausmacht. Die altersstandardisierte Sterblichkeit an Schilddrüsenkrebs in Deutschland, die anfangs im Vergleich zu anderen Ländern hoch war, hat sich im Zeitraum 1995–2015 etwa halbiert. Nach Zahlen aus den USA und Deutschland für 2015 ist die Sterblichkeit an DTC mit etwa 0,3 Fällen pro 100 000 vergleichbar. Allerdings sind die USA eines der wenigen Länder weltweit, in denen die Sterblichkeit an Schilddrüsenkarzinomen seit dem Jahr 2000 um etwa 25 % gestiegen ist [18].

Die Mehrzahl der Patienten, die sich in Deutschland wie auch in anderen Jodmangelländern, einer Schilddrüsenoperation unterziehen, haben gutartige histopathologische Befunde. Anhand von intraoperativen Gefrierschnitten konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Rate an Komplettierungsoperationen erheblich reduziert werden konnte [19]. Nach Maneck et al. wurde bei weniger als 9465 (15,2 %) von 62 090 ausgewerteten chirurgischen Eingriffen ein bösartiger Befund festgestellt [20]. Berücksichtigt man dagegen die SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results), so führen etwa 36 % der Schilddrüsenoperationen in den Vereinigten Staaten zu einer DTC-Diagnose, eine Häufigkeit, die mehr als doppelt so hoch ist wie die in Deutschland. Banach et al. veröffentlichten, dass der präoperative Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom bei 37 % der deutschen, aber bei 84 % der amerikanischen Patienten bestand [21].

Im Jahr 2016 veröffentlichten Haugen et al. die Leitlinien der American Thyroid Association (ATA), die überwiegend von einer Gruppe nordamerikanischer Schilddrüsenexperten verfasst wurden [3]. Obwohl ihr Ziel darin bestand, Empfehlungen auf höchstem Evidenzniveau zu generieren, kann diese Leitlinie nur als S2 eingestuft werden, da weder eine systematische Literatursuche noch Evidenztabellen vorlagen.

Da die europäischen Experten in dieser Frage unterschiedliche Ansichten vertreten, wurde 2019 ein Positionspapier veröffentlicht, in dem verschiedene Aspekte vor allem im Hinblick auf das Ausmaß der Operation (Lobektomie versus Thyreoidektomie bei $PTC \leq 4$ cm) und die potenzielle Notwendigkeit einer kompletten Thyreoidektomie kontrastiert werden [6, 11]. Erhebliche Divergenzen gab es bei den Leitlinien der ATA 2015 zur RIT. Die europäischen Diskussionsteilnehmer sprachen sich für einen breiteren Einsatz von postoperativem Radiojod aus als die ATA 2015. Begründet wurde dies u. a. damit, dass diese Methode mit günstigen Patientenergebnissen und im Regelfall keinen oder nur geringen Nebenwirkungen assoziiert ist und dass es keine qualitativ hochwertigen Belege gibt, die einen Verzicht auf eine Radiojodtherapie unterstützen. Die europäischen Diskussionsteilnehmer wiesen auch darauf hin, dass das Risikostratifizierungssystem der ATA 2015 Informationen erfordert, die in der täglichen Praxis manchmal nicht verfügbar sind [6].

Die ATA-Leitlinien führten ein dynamisches Risikomodell für das Rezidivrisiko ein, das auf histopathologischen Kriterien und molekularen Analysen wie dem BRAF-Mutationsstatus beruht, und empfahlen eine Standard-RIT nach der Operation nur bei

Hochrisikopatienten. Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko sollte entweder überhaupt keine Radiojodtherapie durchgeführt werden oder die Radiojodtherapie sollte selektiv erfolgen [3]. Diese Empfehlung ist jedoch nur begrenzt anwendbar, da nicht ganz klar ist, woher die Autoren der ATA-Leitlinien die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs ableiteten, die als Grundlage für ihr Risikomodell diente. Das Problem wurde noch verschärft, als die Konsenserklärung der Europäischen Schilddrüsenvereinigung (ETA) aus dem Jahr 2022 das ATA-Risikomodell ohne weitere Ausarbeitung übernahm und empfahl, dass die Entscheidung für eine postoperative RIT auf der Grundlage der anfänglichen prognostischen Indikatoren für Schilddrüsenkrebs-bedingte Todesfälle und das Rezidivrisiko getroffen werden sollte. Die Autoren stellten fest, dass trotz der unvermeidlichen Strahlenbelastung des Körpers die Verabreichung einer niedrigen Aktivität von Radioiod nachweislich kein Risiko für sekundären Krebs oder Leukämie, Unfruchtbarkeit, unerwünschte Schwangerschaftsfolgen oder andere Nebenwirkungen darstellt.

Im Folgenden modifizieren und kommentieren wir die Empfehlungen des ETA-Konsensus-Statements mit besonderem Fokus auf den Einsatz von Radiojod. In Deutschland werden derzeit interdisziplinäre, evidenzbasierte S3-Leitlinien für die DTC entwickelt, die eine spezifische, auf die nationale Situation zugeschnittene Orientierung bieten sollen. Diese Leitlinien werden wesentlich detailliertere Informationen liefern als das hier vorgestellte Positionspapier der Fachärzte für Chirurgie und Nuklearmedizin.

EMPFEHLUNG 1 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Die Entscheidung für eine postoperative Radiojodtherapie sollte auf der Grundlage erster prognostischer Indikatoren für Tod und Wiederauftreten von Schilddrüsenkrebs getroffen werden, zu denen u. a. der chirurgische und pathologische Bericht sowie die Ergebnisse der Serumthyreoglobulinmessungen und des Halsultraschalls nach der Operation gehören.

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 1

Die Entscheidung, mit der postoperativen RIT fortzufahren, sollte auf der Empfehlung eines interdisziplinären Tumorboards beruhen, das erste prognostische Indikatoren für Schilddrüsenkrebs-bedingte Todesfälle und Rezidive berücksichtigt, wozu nicht nur der chirurgische und pathologische Bericht und das Alter des Patienten gehören, sondern auch die Ergebnisse der postoperativen Labor- und Bildgebungsuntersuchungen. Der Patient sollte in den Entscheidungsprozess einbezogen werden („shared decision making“).

Die RIT hat viele Aspekte, die sowohl vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung berücksichtigt werden müssen [22]. Ein Aspekt ist die Behandlung einer okkulten Erkrankung als adjuvanter Ansatz. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, dass die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Schilddrüsenkrebs recht hoch ist.

Bei der histopathologischen Untersuchung werden Lymphknotenmetastasen bei etwa 20–80 % der PTC-Patienten gefunden [2, 23] und treten mit zunehmender Wahrscheinlichkeit bei Tumoren im höheren T-Stadium auf. Aber auch für das PTMC wurden Häufigkeiten von Lymphknotenmetastasen von 35 % und 57 % berichtet [24, 25]. Die prophylaktische Lymphknotendissektion ist der Goldstandard zum Ausschluss eines metastasierenden Lymphknotenbefalls, wird aber nur in bestimmten Konstellationen wie dem Vorhandensein verdächtiger Lymphknoten oder anderer hoher Risikofaktoren durchgeführt. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen durch eine prophylaktische Lymphknotendissektion höher als bei der (alleinigen) Thyreoidektomie. Bei vielen Patienten mit einem zufälligen Schilddrüsenkrebsbefund wird keine Lymphknotendissektion durchgeführt. Sowohl die posttherapeutische Bildgebung nach Verabreichung der RIT als auch die prätherapeutische Bildgebung unter Verwendung radioaktiver Jodisotope ermöglichen in diesem Zusammenhang ein hochempfindliches Staging und können dazu beitragen, Patienten für die Entfernung von Lymphknoten vor oder nach der RIT auszuwählen [26].

Wir stimmen nicht mit den Autoren der ETA-Konsenserklärung überein, dass postoperative, nicht stimulierte Tg-Werte unabhängig zur Entscheidung über die Verabreichung von therapeutischem Radiojod verwendet werden können, insbesondere bei Patienten, die aufgrund der Informationen über die chirurgische Pathologie in die Kategorie „geringes Risiko“ eingestuft wurden. Campenni et al. berichteten bei 570 DTC-Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko, dass die posttherapeutische Radiojodbildgebung einschließlich SPECT/CT 82 Patienten (14,4 %) mit Metastasen identifizierte, von denen 73 Patienten (90,2 %) nach der Operation ein nicht stimuliertes Tg ≤ 1 ng/ml aufwiesen. Außerdem hatten 44 (54 %) von 82 metastasierten Patienten ein stimuliertes Tg ≤ 1 ng/ml [27].

Darüber hinaus kann die diagnostische postoperative Radiojodbildgebung wichtige zusätzliche Informationen liefern. In einer Gruppe von 320 Schilddrüsenkrebspatienten, die zur postoperativen RIT überwiesen wurden, zeigten Avram et al., dass die diagnostische Bildgebung mit ^{131}I einschließlich SPECT/CT nach Schilddrüsenhormontzug (THW) regionale Metastasen in 35 % und Fernmetastasen in 8 % der Fälle sichtbar machte. Das TNM-Stadium wurde durch diese Bildgebung bei 4 % der jüngeren und 25 % der älteren Patienten verändert [25]. In einer weiteren Studie von Avram et al. lieferten bildgebende Daten sowie stimulierte Thyreoglobulinspiegel, die zum Zeitpunkt der diagnostischen postoperativen ^{131}I -Bildgebung gemessen wurden, Informationen, die die Behandlung der Patienten in 29 % der Fälle änderten, verglichen mit der ursprünglichen Strategie, die auf chirurgisch-pathologischen Informationen und klinischen Informationen allein beruhte [28].

Ein weiterer wichtiger Aspekt der RIT sind die psychologischen Auswirkungen, die den Patienten die Gewissheit geben können, dass sie frei von Krankheit sind und langfristig eine gute Lebensqualität behalten werden [29, 30]. Die veröffentlichten Daten zu den Ergebnissen der postoperativen RIT bei Patienten mit niedrigem Risiko (Kombination aus Restablation und adjuvanter

Behandlung) haben gezeigt, dass Patienten dieser Kategorie ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung zugesichert werden kann. Sie benötigen auch eine weniger intensive Nachsorge und weniger bildgebende Verfahren [31]. Veröffentlichte Daten über DTC-Patienten (einschließlich derjenigen der Niedrigrisikokategorie), die nach der Operation eine RIT erhielten, zeigten, dass die Lebenserwartung bei diesen Patienten normal ist, mit Ausnahme derjenigen mit einer Erkrankung im Stadium IV [32, 33]. Ähnliche Daten mit einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit im Allgemeinen, aber auch speziell für Deutschland, liegen jedoch für eine restriktivere Anwendung von Radiojod nicht vor.

Andererseits besteht ein breiter Konsens darüber, dass eine risikoangepasste Behandlung von Schilddrüsenkrebs ein erstrebenswertes Ziel ist und die Patienten keinen unnötigen therapeutischen Verfahren ausgesetzt werden sollten. Das Risiko der Metastasierung und des Wiederauftretens ist bei DTC sehr unterschiedlich, wobei die meisten Patienten eine gute Prognose haben. Die Patienten sollten informiert und in die gemeinsame Entscheidungsfindung einbezogen werden, die sich nicht nur auf die Ergebnisse der Histopathologie und des Thyreoglobulins stützt, sondern auch auf die postoperative Radiojodbildgebung und das individuelle Sicherheitsbedürfnis [22].

EMPFEHLUNG 2 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Der Einsatz der I-131-Therapie als adjuvante Behandlung oder zur Behandlung einer bekannten Erkrankung ist bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko oder mit bekannter struktureller Erkrankung angezeigt. In diesem Fall sind hohe Radiojodaktivitäten (≥ 3700 MBq) gegenüber niedrigen Aktivitäten vorzuziehen.

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 2

Der Einsatz der I-131-Therapie als adjuvante Behandlung oder zur Behandlung einer bekannten Erkrankung ist bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko oder mit bekannter struktureller Erkrankung angezeigt. In diesem Zusammenhang sind hohe Radiojodaktivitäten (≥ 3700 MBq) gegenüber niedrigen Aktivitäten vorzuziehen. Eine individuelle Dosimetrie kann in Betracht gezogen werden.

In dieser Hinsicht stimmen wir mit den Autoren der ETA überein. Es fehlt jedoch noch der Nachweis, ob ein dosimetrischer Ansatz einer Therapie mit fester Dosierung überlegen ist. Aus strahlenbiologischer Sicht werden höhere Aktivitäten gegenüber (fraktionierten) niedrigeren Aktivitäten bevorzugt. Die Dosimetrie mit diagnostischer postoperativer Radiojodbildgebung hilft, die Überschreitung organspezifischer Dosisgrenzen zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und diffusen Lungenmetastasen.

EMPFEHLUNG 3 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

In der mittleren Risikokategorie* kann eine RIT-Therapie angezeigt sein und sollte auf den Einzelfall zugeschnitten werden.

*Patienten mit 1) mikroskopischer Invasion des Tumors in die perithyreoidalen Weichteile; 2) aggressiver Histologie (z. B. tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma); 3) PTC mit vaskulärer Invasion; 4) klinischem N1 oder > 5 pathologischen N1 mit allen N1 < 3 cm in der größten Ausdehnung; 5) multifokalem papillärem Mikrokarzinom mit mikroskopischer Invasion des Tumors in die perithyreoidalen Weichteile und BRAFV600E-Mutation (falls bekannt)

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 3

In der mittleren Risikokategorie ist eine RIT-Therapie angezeigt.

Unserer Ansicht nach gibt es eine klare Indikation für eine adjuvante RIT-Therapie in der ATA-Intermediate-Risk-Gruppe. Belege aus einer großen retrospektiven Patientenserie zeigen, dass es einen Nutzen für die Patienten gibt, nicht nur in Bezug auf das Überleben, sondern auch in Bezug auf das Rezidivrisiko.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Sawka et al. einen Pilot-Review-Artikel zur RIT-Therapie mit insgesamt 28 Publikationen. In Bezug auf die tumorbedingte Sterblichkeit ergab eine Zusammenführung der Daten von 11 Studien eine signifikante Senkung von 3,9% ohne auf 2,5% mit RIT. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben zeigten 5 Studien mit der größten Patientenzahl (n = 3474) eine erhebliche und signifikante Risikoreduktion von 24,2% ohne RIT-Therapie auf 12,5% mit RIT-Therapie. Hervorzuheben ist, dass Patienten mit einer Lebenserwartung von 10 oder mehr Jahren einen eindeutigen Nutzen von der Radiojodtherapie hatten [34].

Von 1998–2006 enthielt die nationale Krebsdatenbank der USA 21 870 DTC-Patienten mit pT3 N0 M0 oder pT1–3 N1 M0. Bei 15 418 Patienten, die mit Radiojod behandelt wurden, sank die Gesamtmortalität um 29% im Vergleich zu 6452 Patienten, die nicht mit Radiojod behandelt wurden. Dieser Vorteil zugunsten der Radiojodtherapie wurde trotz der bemerkenswerten Tatsache festgestellt, dass die Patienten, die mit Radiojod behandelt wurden, an einer fortgeschritteneren Erkrankung litten: in der Radiojodgruppe wiesen 51% der Patienten eine multifokale Erkrankung auf gegenüber 47% in der Gruppe ohne Radiojodbehandlung. Sowohl Lymphknotenmetastasen (74% gegenüber 68%) als auch R1-Resektionen (19% gegenüber 15%) traten in der Radiojodgruppe häufiger auf. Die Analyse der Daten zeigte, dass die RIT trotz der ungünstigeren Patientenpopulation die Situation vor der RIT in dieser Gruppe in eine geringere Mortalität nach der Behandlung umwandeln konnte [35].

Im Gegensatz zu den Autoren des ETA-Konsensus sehen wir die Rolle der RIT bei BRAF-mutierten Patienten nicht als umstritten, sondern als eindeutig angezeigt an. Auch die von den Autoren zitierte Literatur stützt ihre Schlussfolgerung. Die zitierte Studie

von Sabra et al. wurde an 43 Patienten mit DTC durchgeführt, die wegen ursprünglich bekannter Fernmetastasen eingeschlossen wurden; diese Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Tumorgenotyp keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die RIT-Therapie hat [36]. In der zweiten zitierten Publikation, in der Liu et al. rezidierte DTC untersuchten, lassen sich die Ergebnisse jedoch nicht ohne Weiteres auf den postoperativen Einsatz von RIT übertragen [37]. Selbst bei rezidiertem BRAF-mutiertem DTC (nach einer ersten RIT-Therapie) wurde in 37% der Fälle noch eine RIT-Therapie durchgeführt, was auf einen potenziellen Nutzen der RIT-Therapie hindeutet. Außerdem gibt es veröffentlichte Belege dafür, dass der BRAF-Status das Ansprechen auf die RIT-Therapie nicht negativ beeinflusst [38, 39].

Wir sind auch nicht der Meinung, dass postoperative Thyreoglobulinspiegel und Ultraschall des Halses ausreichen, um ein metastasiertes DTC auszuschließen, insbesondere in der Gruppe mit mittlerem Risiko (siehe Kommentar zu Empfehlung 1) [40].

EMPFEHLUNG 4 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Bei Patienten[§] mit niedrigem Risiko ist der Nutzen der I-131-Therapie Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussionen, und die Entscheidung, ob eine Radiojodtherapie durchgeführt werden soll, sollte auf dem Vorhandensein individueller Risikomodifikatoren beruhen.

[§] Patienten mit 1) intrathyreoidalem PTC ohne Gefäßinvasion, mit oder ohne kleinvolumige Lymphknotenmetastasen (klinisch N0 oder ≤ 5 pathologische N1, alle < 0,2 cm in der größten Ausdehnung); 2) intrathyreoidaler abgekapselter follikulärer Variante des papillären Schilddrüsenkrebses oder intrathyreoidalem gut differenziertem follikulärem Karzinom mit kapsulärer oder geringer vaskulärer Invasion (< 4 beteiligte Gefäße); 3) intrathyreoidalen papillären Mikrokarzinomen, die entweder BRAF-Wildtyp oder BRAF-mutiert sind (falls bekannt)

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 4

Bei Patienten mit niedrigem Risiko sollte die RIT-Therapie in den Stadien pT1b–2, N0–1 durchgeführt werden; im Stadium pT1a kann die RIT durchgeführt werden, allerdings unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikomodifikatoren (z. B. Multifokalität, aggressive Histologie, BRAF-Mutation).

Hier verweisen wir auch auf unseren Kommentar zu Empfehlung 1. Wir sehen keine klare Dichotomie zwischen ablativer und adjuvanter RIT-Therapie, da die therapeutische Verabreichung von RIT immer auch eine adjuvante Komponente zur Behandlung von Metastasen sowie eine diagnostische Intention hat (was zu einem angemesseneren Tumor-Staging führt). In der Tat hat es eine intensive wissenschaftliche Debatte über die RIT bei Patienten mit niedrigem Risiko gegeben. Unseres Erachtens sind große Patientenkollektive und lange Nachbeobachtungszeiträume erforderlich, um den Wert der RIT in dieser Kategorie im Hinblick auf das

Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu beurteilen. Derzeit laufen 2 Studien, die die Nichtunterlegenheit einer Nicht-radiojodbehandlung im Vergleich zu einer niedrig dosierten RIT bei Patienten mit niedrigem Risiko untersuchen: ESTIMABL2 und ION (NCT01837745 und NCT01398085). Erste Ergebnisse der ESTIMABL2-Studie wurden veröffentlicht. Hier wird die Verabreichung von 1,1 GBq I-131 mit keiner RIT verglichen. In einer ersten Auswertung mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren wurde in dieser Studie kein Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate bei den 776 Patienten festgestellt [41, 42]. Leider werden die Patienten nur über 5 Jahre nachbeobachtet, was nach Sawka et al. [34] für Daten aus der Analyse von Krebsregistern zu kurz ist. Auch die Aktivität von 1,1 GBq I-131 ist unseres Erachtens für eine adjuvante Behandlung zu gering. Die Verwendung dieser Aktivität ist sogar für den Zweck der Ablation umstritten (siehe Kommentar zu Empfehlung 6). Die Autoren des ETA-Konsensus stellen selbst fest, dass „eine Tendenz zu größeren Gruppen und einer längeren Nachbeobachtungszeit locker mit dem Nachweis eines Vorteils der RIT verbunden zu sein scheint“. Unserer Ansicht nach sprechen die Daten aus retrospektiven Serien mit sehr großen Patientenkollektiven und einer langen Nachbeobachtungszeit für eine RIT auch in einer Niedrigrisikopopulation, und es ist daher nicht gerechtfertigt, diesen Patienten diese Behandlung generell vorzuenthalten. Adam et al. zeigten, dass die Radiojodtherapie bei 61 775 Patienten aus der National Cancer Database mit PTC-Durchmessern von 1,0–2,0 cm und 2,1–4,0 cm zu einem deutlich verbesserten Gesamtüberleben führte [43]. Bezieht man die durchschnittliche Sterblichkeit auf einen Wert von 1,0, so sank die Sterblichkeit in der RIT-Gruppe auf einen Wert von 0,77 (95 %-KI 0,68–0,87) im Stadium pT1b und auf einen Wert von 0,86 (95 %-KI 0,76–0,98) im Stadium pT2. Der klinische Nutzen der RIT-Therapie war größer als der Einfluss des Ausmaßes der chirurgischen Resektion.

In einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) -Datenbank über die Jahre 1973–2009 mit 61 049 Patienten erhöhte sich die krankheitsspezifische Sterblichkeit durch das Auslassen der RIT. Bei Patienten der Gruppe pT2 N0 M0 und <45 Jahren war die Hazard Ratio für den Tod bei Patienten, die keine RIT erhalten hatten, signifikant um 1,3 erhöht ($p < 0,002$) [44]. In einer anderen Studie aus Hongkong mit 855 Patienten stieg das rezidivfreie Überleben von 82,5 % auf 95 % nach 10 Jahren, wenn Radiojod in das Therapiekonzept einbezogen wurde [45].

Wie bereits in der Anmerkung zu Empfehlung 1 erwähnt, liefert die posttherapeutische Radiojodbildgebung wertvolle Informationen in Form eines hochspezifischen und empfindlichen Staging-Instruments, das für die Sicherheit des Patienten von großem Wert ist.

Die Autoren der ETA-Stellungnahme sprechen sich auch eindeutig gegen eine RIT bei papillärem Mikrokarzinom (<1 cm, uni- oder multifokal) aus, sofern keine anderen Merkmale mit höherem Risiko vorliegen. Die zitierte Studie von Hänscheid et al. scheint dieses Thema überhaupt nicht zu behandeln [46]. Die zweite erwähnte Publikation gibt eine gemeinsame Erklärung von ATA, EANM, SNMMI und ETA zu Kontroversen, Konsens und Zusammenarbeit bei der Anwendung der RIT bei differenziertem Schilddrüsenkrebs wieder [3]. Eine Empfehlung, die RIT bei Tumo-

ren unter 1 cm nicht anzuwenden, findet sich in diesem Konsens nirgends, stattdessen wird erwähnt, dass „einige Autoren einen Nutzen der RIT auch bei Patienten mit nicht metastasierten Mikrokarzinomen feststellen, während andere Gruppen keinen Nutzen sehen“. Angesichts dieser Aussage scheint es gerechtfertigt, nicht nur den Nutzen, sondern auch die potenziellen Nebenwirkungen der RIT bei papillärem Mikrokarzinom mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung zu besprechen; Risikofaktoren, wie z. B. Multifokalität, aggressive Histologie oder nicht zufälliger Befund [47], sollten zusammen mit den Erwartungen des Patienten gewichtet werden. Bei minimalinvasivem follikulärem Schilddrüsenkrebs ohne Gefäßinvasion sehen wir aufgrund der guten Prognose dieser Entität einen begrenzten Wert der RIT, unabhängig von der Größe. Allerdings wurden auch in dieser Gruppe Rezidive beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf eine übersehene Gefäßinfiltration zurückzuführen sind.

Die Autoren des ETA-Konsensuspapiers stellen fest, dass Rezidive später sehr erfolgreich behandelt werden können, auch wenn nach der Operation keine RIT durchgeführt wird. Allerdings wird in dem Konsensuspapier keine entsprechende Literatur zitiert, um diese Hypothese zu untermauern. Darüber hinaus ist uns selbst keine größere retrospektive oder gar prospektive Studie bekannt, die diesen Ansatz unterstützt.

EMPFEHLUNG 5 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG):

Rekombinantes humanes TSH während der I-T4-Behandlung sollte die bevorzugte Methode zur Vorbereitung auf die RIT-Verabreichung sein..

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 5

Rekombinantes humanes TSH und Schilddrüsenhormontzug (THW) können beide zur Vorbereitung der Patienten auf die RIT-Therapie verwendet werden.

Rekombinantes humanes TSH (rhTSH) ist eine wichtige Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, die die Symptome der Schilddrüsenunterfunktion reduziert und den Patienten einen Gewinn an Lebensqualität gebracht hat. Obwohl es in der Regel gut vertragen wird, zeigt die klinische Erfahrung, dass einige Patienten nach der Injektion von rhTSH über Muskelschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen klagen. Die Wahl der Präparationsmethode (THW vs. rhTSH) hängt stark von den regional etablierten Behandlungsschemata sowie von patienten- und tumorspezifischen Faktoren ab. Aus früher veröffentlichten Daten geht hervor, dass bei der Entfernung von Schilddrüsenresten die Stimulation mit rhTSH und THW gleichwertig ist, da normales Schilddrüsengewebe in der Regel eine hohe Expression von NIS aufweist und keine längeren Intervalle der TSH-Stimulation erforderlich sind, um eine angemessene Aufnahme von RAI zu erreichen.

Nach Hänscheid et al. kann die Vorbereitung auf eine ablative RIT mit THW jedoch zu höheren Strahlendosen im Blut und im ganzen Körper führen als rhTSH [46]. In dieser prospektiven, randomisierten, multizentrischen internationalen Zulassungsstudie für rhTSH wurde die THW so lange durchgeführt, bis ein TSH-Blutspiegel von 25 mU/L erreicht war, was ca. 4 Wochen Schilddrüsenhormontzug entsprach [46]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen haben Bacher et al. in einer retrospektiven Studie an einer größeren Anzahl von Patienten gezeigt, dass eine Erhöhung der Strahlen-Energiedosis nur bei Patienten mit einem Intervall von 4 oder mehr Wochen zwischen Hypothyreose und RIT nachweisbar war. Wurde ein kürzeres Zeitintervall von 18–25 Tagen gewählt, wurde kein Unterschied in der Strahlen-Energiedosis festgestellt, obwohl beide Präparationsschemata gleich wirksam waren [49]. Im Rahmen der adjuvanten Behandlung, die bei vielen Patienten bevorzugt wird, ist die Situation hinsichtlich der bevorzugten Vorbereitungsmethode komplexer. Der adjuvante Aspekt der RIT wurde erst nach dem Zeitraum anerkannt, in dem die Zulassungsstudien für rhTSH durchgeführt wurden. Daher gibt es in der Literatur keine eindeutigen Daten, die für oder gegen eine bestimmte Vorbereitungsmethode sprechen, und die Zulassung von rhTSH erstreckt sich auf die Verwendung in einem adjuvanten Umfeld.

EMPFEHLUNG 6 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Aktivitäten von 1110 MBq sind bei der Ablation von vermutlich gutartigen Schilddrüsenresten ebenso wirksam wie höhere Aktivitäten.

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 6

Aktivitäten von 1–3,7 GBq können für die ablative/adjuvante Behandlung gewählt werden, wenn kein dringender Verdacht auf einen Resttumor oder auf Fernmetastasen besteht. Aktivitäten von 1,85–3,7 GBq werden unter dem Aspekt der adjuvanten RIT bevorzugt.

Unserer Meinung nach hat die RIT, auch wenn sie als ablativ bezeichnet wird, angesichts der hohen Prävalenz von Lymphknotenmetastasen immer auch adjuvante Aspekte [9, 51]. Selbst für das Ziel der Ablation sprechen die Daten unseres Erachtens nicht für eine eindeutige Bevorzugung von 1,1 GBq I-131 gegenüber höheren Aktivitäten.

Zwei prospektive, randomisierte Studien – **HiLo** und **ESTIMABL** – verglichen die Wirksamkeit der „Radiojodablation“ entweder mit Hypothyreose oder rekombinatem TSH (rhTSH) unter Verwendung von 1,1 GBq (30 mCi) oder 3,7 GBq (100 mCi) Radiojod [48, 50]. Sie kamen zu dem Schluss, dass die beiden Stimulationsmethoden gleich wirksam sind, und stellten fest, dass 1,1 GBq dem 3,7 GBq I-131 nicht unterlegen ist. In beide Studien wurden Patienten mit niedrigem Risiko einbezogen und aggressive histo-

logische Subtypen ausgeschlossen. Bemerkenswert ist, dass keine der beiden Studien die Verwendung von Radiojod für die Behandlung von Schilddrüsenkrebs infrage stellte.

In der HiLo-Studie [48] war die Erfolgsrate in der rhTSH-Gruppe mit 1,1 GBq (84,3 %) im Vergleich zu 3,7 GBq (90,2 %) Radiojod um 6 % niedriger, was zu doppelt so vielen zweiten Radiojodbehandlungen in der Niedrigrisiko- gegenüber der Hochrisikogruppe führte. Insgesamt 21 Patienten (9,5 %), die Radiojod in niedriger Aktivität erhielten, bekamen eine zweite therapeutische Aktivität, verglichen mit 9 Patienten (4,1 %), die Radiojod in hoher Aktivität erhielten ($p = 0,02$). Bei den zweiten Applikationen handelte es sich um mehr als 4 GBq Radiojod. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten (mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 24 Monaten bei 21 % der Patienten) wurden 6 Fälle mit einem Rezidiv festgestellt (3 in jeder Radiojodgruppe), und zwar anhand einer Kombination aus Ergebnissen der Ultraschalluntersuchung, der Feinnadelaspiration und der Computertomografie [48].

Ein weiterer Aspekt erscheint bemerkenswert: In der HiLo-Studie wurde vor der RIT-Therapie eine ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigrafie durchgeführt, um Schilddrüsenreste sichtbar zu machen, und nur 2,3 % der Patienten hatten einen großen Rest. Dies könnte erklären, warum die Ablation bei 182 von 214 Patienten (85,0 %) in der Gruppe mit niedrig dosiertem Radiojod und bei 184 von 207 Patienten (88,9 %) in der Gruppe mit der hohen therapeutischen Aktivität erfolgreich war.

In der ESTIMABL-Studie [50] (www.ESTIMABL.com) wurde bei 27/752 Patienten (3,6 %) eine persistierende Erkrankung nach der Operation festgestellt, und zwar durch einen Ganzkörperscan nach der Ablation (14 Patienten), einen Ganzkörperscan nach der Ablation und eine Ultraschalluntersuchung des Halses (8 Patienten) oder nur eine Ultraschalluntersuchung des Halses (5 Patienten). Es ist eine der Aufgaben der Nuklearmedizin, diese kleine Gruppe von Patienten zu identifizieren, die fortgeschrittene therapeutische Fähigkeiten für die Behandlung der persistierenden Erkrankung benötigen.

Die Autoren des ETA-Konsenses zitieren zu Recht eine aktuelle deutsche Veröffentlichung, die eine höhere DTC-bedingte Sterblichkeit bei Niedrig- und Hochrisikopatienten zeigt, die bei der ersten RIT mit niedrigen Aktivitäten ($\leq 2\text{GBq I-131}$) behandelt wurden, wenn die Patienten bei der Diagnose mindestens 45 Jahre alt waren, sowie eine höhere Rezidivrate bei älteren Hochrisikopatienten ohne Fernmetastasen [33]. Aus unserer Sicht sollte die Behandlungsaktivität in diesem ablativen/adjuvanten Setting entsprechend den individuellen Risikomodifikatoren, einschließlich der postoperativen szintigrafischen Bildgebung, angepasst werden (siehe Kommentar zu Empfehlungen 1 und 7).

EMPFEHLUNG 7 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Wenn eine Entscheidung über die Durchführung einer postoperativen RIT-Therapie getroffen werden muss, ist ein diagnostischer Scan nicht routinemäßig erforderlich.

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 7

Ein postoperativer diagnostischer Funktionsscan kann hilfreich sein, da er nachweislich ein individuelles Patientenmanagement ermöglicht.

Wir sind uns nicht sicher, was die Autoren des ETA-Konsenses mit „Wann immer eine Entscheidung zur Durchführung einer postoperativen RIT getroffen werden muss“ meinen. Es muss immer eine Entscheidung für oder gegen ein bestimmtes diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen getroffen werden. Wir gehen jedoch davon aus, dass die Autoren nicht für einen diagnostischen Funktionsscan vor einer RIT-Therapie sind. Nirgendwo im Konsens findet sich eine Aussage darüber, wie vorzugehen ist, wenn die RIT NICHT durchgeführt wird.

Wie in der Anmerkung zu Empfehlung 1 erwähnt, kann die postoperative funktionelle Bildgebung mit Radioisotopen das postoperative klinische Management vor der therapeutischen RIT-Verabreichung ändern [51]. Die funktionelle Bildgebung ist eine Option zur weiteren Stratifizierung von Patienten in Gruppen, z. B. solche, die aufgrund eines ausgeprägten Lymphknotenbefalls eine zusätzliche Lymphknotendissektion benötigen, solche, die eine höhere Radiojodaktivität benötigen, insbesondere bei nachweisbaren Fernmetastasen, oder solche, die bei nicht nachweisbaren Tumormanifestationen mit minimalen Schilddrüsenresten eine niedrigere RIT-Aktivität benötigen. Wie im ETA-Konsens erwähnt, können in diesem Zusammenhang auch histologische Informationen sowie Thyreoglobulinwerte und Ultraschalluntersuchungen herangezogen werden, wenngleich deren Sensitivität deutlich eingeschränkt ist. Darüber hinaus ermöglicht die diagnostische Radiojodbildgebung bei Patienten mit bekannter persistierender Erkrankung eine maßgeschneiderte Dosimetrie für die anschließende RIT-Therapie. Durch die Verwendung von ^{123}I / ^{124}I oder sogar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (wie in einer großen Phase-III-Studie [48]) kann ein sogenanntes „Stunning“, welches in dem Konsens als Einschränkung genannt wird, verringert oder sogar verhindert werden. Das Phänomen „Stunning“ (reduzierter Ioduptake unter Therapiebedingungen nach vorausgegangener diagnostischer Radioiodapplikation) selbst ist Gegenstand intensiver Debatten. ^{123}I , das dieses Phänomen vermeidet, ist in Deutschland und den meisten europäischen Ländern leicht erhältlich, ebenso wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$. ^{124}I ist dagegen nur in wenigen spezialisierten Zentren verfügbar.

EMPFEHLUNG 8 (ETA-KONSENSERKLÄRUNG)

Eine jodarme Diät kann verordnet werden, ihr Nutzen ist jedoch nicht eindeutig nachgewiesen. Alle jodhaltigen Medikamente sollten vermieden werden.

GEÄNDERTE EMPFEHLUNG 8

Vor der RIT sollte 2 Wochen lang eine jodarme Diät eingehalten werden. Jodhaltige Medikamente sollten vermieden werden.

Die Zufuhr hoher Mengen von nicht radioaktivem Jod sollte vor RIT vermieden werden, weil hierdurch die Radioiodaufnahme in Schilddrüsenzellen erheblich reduziert werden kann. Wir halten eine jodarme Diät für eine geringe Belastung für die Patienten in Deutschland. Eine von Pluijmen et al. an 120 Patienten durchgeführte Studie zeigte, dass eine jodarme Diät die 24-Stunden-Urinausscheidung von Jod um 83 % verringerte; gleichzeitig stieg die Radioiodaufnahme in den Schilddrüsenresten im Vergleich zu den Kontrollen um 65 % ($p < 0,001$). Die Wirksamkeit der RIT-Behandlung war in der jodarmen Gruppe mit einer erfolgreichen Ablation bei 65 % im Vergleich zu 48 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) besser [52].

Zusammenfassung

DTC ist das häufigste endokrine Malignom mit einer weltweit steigenden Inzidenz in den letzten 30 Jahren. Die Standardbehandlungsstrategie für DTC-Patienten ist ein multidisziplinärer Ansatz mit Chirurgie und RIT als Hauptbestandteile der Therapie. Die Autoren dieser Publikation wollen auf der Grundlage der verfügbaren Literatur eine Orientierungshilfe in einem kontroversen Bereich bieten. Besonders umstritten ist der Einsatz von Radiojod; die Autoren wollen dessen klinischen Nutzen in der intermediären und der Niedrigrisikogruppe aufzeigen. Ein risikostratifizierter und individualisierter Ansatz ist sehr ratsam, der das/die durchgeführte(n) chirurgische(n) Verfahren, die Ergebnisse der Histopathologie und der funktionellen Bildgebung sowie die postoperativen Laborwerte, einschließlich der Thyreoglobulinwerte, einbeziehen sollte. Die Integration von diagnostischer Funktions-/Radiojodbildgebung kann ratsam sein, um das Patientenmanagement weiter zu individualisieren. Die Vorteile und auch die Risiken der RIT müssen gegeneinander abgewogen werden. Dabei muss man sich bewusst sein, dass die RIT nicht ohne Weiteres mit anderen systemischen Behandlungen in der Onkologie vergleichbar ist, da sie vergleichsweise wenige Nebenwirkungen hat und zudem eine diagnostische, patientenabsichernde Komponente besitzt. Die Ergebnisse weiterer prospektiver Studien (ESTIMABL 2, IoN, CLEARAD) werden erwartet. Aufgrund ihrer Begrenztheit hinsichtlich der Patientenzahlen, der Dauer der Nachbeobachtung und möglicher Verzerrungen, die sich aus Unterschieden in der regionalen Jodversorgung und den nationalen Versorgungsstandards ergeben, sind die Ergebnisse jedoch nur begrenzt aussagekräftig für die Situation in Deutschland und möglicherweise auch für andere Länder in Europa. Im Gegensatz zu den USA ist die krankheitsspezifische Sterblichkeit in Deutschland rückläufig, und es muss ein Weg gefunden werden, die Behandlungsintensität zu verringern, ohne andererseits eine Unterbehandlung zu riskieren. In einem Bereich, in dem es viele unterschiedliche Meinungen und widersprüchliche Studienergebnisse gibt, wird die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten noch wichtiger. Weitere Orientierungshilfen sind von den gemeinsamen EANM/SNMMI-Praxisleitlinien zur nuklearmedizinischen Beurteilung und Therapie von DTC zu erwarten, die demnächst veröffentlicht werden, sowie von den deutschen S3-Leitlinien zu DTC.

Interessenkonflikt

Alexander Drzezga:

Research support: Siemens Healthineers, Life Molecular Imaging, GE Healthcare, AVID Radiopharmaceuticals, SOFIE, Eisai

Speaker Honorary/Advisory Boards: Siemens Healthineers, Sanofi, GE Healthcare, Biogen, Novo Nordisk, Invivro, Novartis/AAA

Stock: Siemens Healthineers, Lantheus Holding

Patents: Patent pending for 18F-PSMA7 (PSMA PET imaging tracer).

Ken Herrmann:

Personal fees from Bayer, personal fees and other from Sofie Biosciences, personal fees from SIRTEX, non-financial support from ABX, personal fees from Adacap, personal fees from Curium, personal fees from Endocyte, grants and personal fees from BTG, personal fees from IPSEN, personal fees from Siemens Healthineers, personal fees from GE Healthcare, personal fees from Amgen, personal fees from Novartis, personal fees from ymabs, personal fees from Aktis Oncology, personal fees from Theragnostics, personal fees from Pharma15, outside the submitted work.

Michael C Kreiß: Bayer Healthcare: advisory board, event sponsoring; Eisai: advisory board, event sponsoring, talks; Exelixis: advisory board, talk; GE Healthcare: talks, event sponsoring, research funding; Ipsen: talks, event sponsoring, travel funding, advisory board; Takeda: talks; SanofiGenzyme: talks, travel, research funding; Siemens: event sponsoring; Curium: event sponsoring.

Literatur

- [1] Pacini F, Führer D, Elisai R et al. ETA-Konsenserklärung 2022: Was sind die Indikationen für eine postoperative Radiojodtherapie bei differenziertem Schilddrüsenkrebs? *Eur Thyroid J* 2022 – im Druck –
- [2] Perros P, Boelaert K, Colley S et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Klinische Endokrinologie* 2014; 81 (Suppl. 1): 1–122. doi:10.1111/cen.12515
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2016; 26: 1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
- [4] Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S et al. Radioaktive Jodtherapie, molekulare Bildgebung und Serum-Biomarker bei differenziertem Schilddrüsenkrebs: Leitlinien 2017 der französischen Gesellschaften für Nuklearmedizin, Endokrinologie, Pathologie, Biologie, endokrine Chirurgie und Kopf- und Halschirurgie. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 162–175. doi:10.1016/j.ando.2017.04.023
- [5] Lamartina L, Grani G, Durante C et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nature Reviews* 2018; 14: 538–551
- [6] Luster M, Aktolun C, Amendoeira I et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium *Thyroid*; 2019; 29: 7–26
- [7] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: Eine gemeinsame Erklärung der American Thyroid Association, der European Association of Nuclear Medicine, der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging und der European Thyroid Association. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2019; 29: 461–470. doi:10.1089/thy.2018.0597
- [8] Dietlein M, Verburg FA, Luster M et al. Man sollte nicht nur lesen, was man glaubt: das fast unlösbare Problem der Erstellung wirklich objektiver, evidenzbasierter Leitlinien für die Behandlung von differenziertem Schilddrüsenkrebs. *Europäische Zeitschrift für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung* 2011; 38: 793–798. doi:10.1007/s00259-011-1728-x
- [9] Schmidt M, Gorges R, Drzezga A et al. A Matter of Controversy: Ist die Radiojodtherapie Favorable in differentiated Thyroid Carcinoma? *J Nucl Med* 2018; 59: 1195–1201. doi:10.2967/jnumed.117.191338
- [10] Verburg FA, Aktolun C, Chiti A et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016; 43: 1001–1005. doi:10.1007/s00259-016-3327-3
- [11] Luster M, Aktolun C, Amendoeira I et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2019; 29: 7–26. doi:10.1089/thy.2017.0129
- [12] Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Europäische Zeitschrift für Endokrinologie/European Federation of Endocrine Societies* 2021; 185: R13–R21. doi:10.1530/EJE-21-0171
- [13] Schicha H, Hellmich M, Lehmann W et al. [Sollten sich alle Patienten mit Schilddrüsenknoten > oder = 1 cm einer Feinnadelaspirationsbiopsie unterziehen?]. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 79–83. doi:10.3413/nukmed-0313
- [14] Dietlein M, Eschner W, Grunwald F et al. [Verfahrensrichtlinien zur Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Version 4]. *Nuklearmedizin* 2016; 55: 77–89
- [15] Feldkamp J, Führer D, Luster M et al. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Deutsches Ärzteblatt international* 2016; 113: 353–359. doi:10.3238/arztebl.2016.0353
- [16] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 614–617. doi:10.1056/NEJMp1604412
- [17] Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorlander C et al. Aktuelle Praxis der Chirurgie bei gutartiger Struma – Eine Analyse des prospektiven DGAV StuDoQ | Thyroid-Registers. *J Clin Med* 2019; 8. doi:10.3390/jcm8040477
- [18] WHO/IARC Krebs in fünf Kontinenten. <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
- [19] Staubitz JI, Elmrich I, Musholt PB et al. Gezielter Einsatz der intraoperativen Schnellschnittanalyse senkt die Häufigkeit der kompletten Thyreoidektomie. *BJS Open* 2021; 5. doi:10.1093/bjsopen/zraa058
- [20] Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H et al. [Fallzahlen und Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen in Deutschland: eine Analyse der Routinedaten von 48387 AOK-Patienten]. *Chirurg* 2021; 92: 40–48. doi:10.1007/s00104-020-01191-x
- [21] Banach R, Bartes B, Farnell K et al. Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosoziale/informationelle Unterstützungsbedürfnisse, Behandlungsnebenwirkungen und internationale Unterschiede in der Versorgung. *Hormones (Athens)* 2013; 12: 428–438. doi:10.1007/BF03401308
- [22] Eilsberger F, Luster M, Reiners C. Shared Decision Making for Radioiodine Therapy and the Actual Pattern of Care in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Front Nucl Med* 2022. doi:10.3389/fnume.2021.797522
- [23] Pereira JA, Jimeno J, Miquel J et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Chirurgie* 2005; 138: 1095–1100, Diskussion 1100-1091 doi:10.1016/j.surg.2005.09.013
- [24] Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D et al. Sollten Patienten mit Resten von Schilddrüsenmikrokarzinomen wirklich nicht mit Jod-131-Ablation behandelt werden? *Endocrine* 2013; 44: 426–433. doi:10.1007/s12020-013-9935-9

- [25] Avram AM, Fig LM, Frey KA et al. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98: 1163–1171. doi:10.1210/jc.2012-3630
- [26] Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR et al. Management von differenziertem Schilddrüsenkrebs: Der Standard der Behandlung. *J Nucl Med* 2021. doi:10.2967/jnumed.121.262402
- [27] Campenni A, Giovannella L, Pignata SA et al. Nicht nachweisbare oder niedrige (<1 ng/ml) postoperative Thyreoglobulinwerte schließen Metastasen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkrebs im Frühstadium nicht aus. *Oncotarget* 2018; 9: 17491–17500. doi:10.18632/oncotarget.24766
- [28] Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1895–1902. doi:10.1210/jc.2014-4043
- [29] Taieb D, Baumstarck-Barrau K, Sebag F et al. Heat-related quality of life in thyroid cancer patients following radioiodine ablation. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 33. doi:10.1186/1477-7525-9-33
- [30] van Velsen EFS, Massolt ET, Heersema H et al. Longitudinal analysis of quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2019; 181: 671–679. doi:10.1530/EJE-19-0550
- [31] Verburg FA, Mader U, Giovannella L et al. Low or undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and (131)I Ablation. *Thyroid* 2018; 28: 722–728. doi:10.1089/thy.2017.0352
- [32] Maier TM, Schober O, Gerss J et al. Differentiated thyroid cancer patients more than 60 years old show paradoxically an increased life expectancy. *J Nucl Med* 2015; 56: 190–195. doi:10.2967/jnumed.114.150284
- [33] Verburg FA, Mader U, Reiners C et al. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4487–4496. doi:10.1210/jc.2014-1631
- [34] Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW et al. Eine aktualisierte systematische Übersichtsarbeit und ein Kommentar zur Untersuchung der Wirksamkeit der Ablation von radioaktiven Jodresten bei gut differenziertem Schilddrüsenkrebs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 457–480. x. doi:10.1016/j.ecl.2008.02.007
- [35] Ruel E, Thomas S, Dinan M et al. Adjuvante Therapie mit radioaktivem Jod ist mit einem verbesserten Überleben für Patienten mit papillärem Schilddrüsenkrebs mit mittlerem Risiko verbunden. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100: 1529–1536. doi:10.1210/jc.2014-4332
- [36] Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98: E829–E836. doi:10.1210/jc.2012-3933
- [37] Liu J, Liu R, Shen X et al. The Genetic Duet of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Robustly Predicts Loss of Radioiodine Avidity in Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 2020; 61: 177–182. doi:10.2967/jnumed.119.227652
- [38] Li J, Liang J, Zhao T et al. Noninferior response in BRAF(V600E) mutant nonmetastatic papillary thyroid carcinoma to radioiodine therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016; 43: 1034–1039. doi:10.1007/s00259-015-3305-1
- [39] Li J, Yang T, Zhao T et al. Clinical Outcome of Radioiodine Therapy in Low-intermediate Risk Papillary Thyroid Carcinoma with BRAF(V600E) Mutation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2016; 38: 346–350. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2016.03.019
- [40] Giovannella L, Ceriani L, Trimboli P. Letter to the Editor: „Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restratification and Decision to Perform 131I Ablation“. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017; 102: 1783–1784. doi:10.1210/jc.2017-00206
- [41] Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN et al. Estimabl2: Ist eine Radiojodablation bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkrebs (DTC) mit niedrigem Risiko erforderlich? Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). *Zeitschrift der Endokrinen Gesellschaft* 2021; 5: A875–A875. doi:10.1210/jendso/bvab048.1788
- [42] Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 923–932. doi:10.1056/NEJMoa2111953
- [43] Adam MA, Pura J, Gu L et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61 775 patients. *Ann Surg* 2014; 260 (4): 601–605. doi:10.1097/SLA.0000000000000925
- [44] Orosco RK, Hussain T, Brumund KT et al. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2015; 25: 125–132. doi:10.1089/thy.2014.0116
- [45] Chow SM, Yau S, Kwan CK et al. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 1159–1172. doi:10.1677/erc.1.101320
- [46] Hänscheid H, Lassmann M, Luster M et al. Jod-Biokinetik und Dosimetrie in der Radiojodtherapie des Schilddrüsenkrebses: Verfahren und Ergebnisse einer prospektiven internationalen kontrollierten Studie zur Ablation nach rhTSH oder Hormonentzug. *J Nucl Med* 2006; 47: 648–654
- [47] Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99: 2834–2843. doi:10.1210/jc.2013-2118
- [48] Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1674–1685. doi:10.1056/NEJMoa1109589
- [49] Bacher R, Hohberg M, Dietlein M et al. Thyroid Uptake and Effective Half-Life of Radioiodine in Thyroid Cancer Patients at Radioiodine Therapy and Follow-Up Whole-Body Scintigraphy Either in Hypothyroidism or Under rhTSH. *J Nucl Med* 2019; 60: 631–637. doi:10.2967/jnumed.118.217638
- [50] Schlumberger M, Catargi B, Borger I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1663–1673. doi:10.1056/NEJMoa1108586
- [51] Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR et al. Management of Differentiated Thyroid Cancer: Der Standard der Behandlung. *J Nucl Med* 2022; 63: 189–195. doi:10.2967/jnumed.121.262402
- [52] Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM et al. Auswirkungen einer jodidarmen Ernährung auf die postoperative Radiojodidablationstherapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 428–435. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x

Please note: this article was changed according to the correction from 27.04.2022.