

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

## Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4)

Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-002

### Autoren

M. Dietlein<sup>1,3,8</sup>, W. Eschner<sup>1,2,3</sup>, F. Grünwald<sup>1,4</sup>, M. Lassmann<sup>1,2,5</sup>, F.A. Verburg<sup>1,6</sup>, M. Luster<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); <sup>2</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP); <sup>3</sup>Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; <sup>4</sup> Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Nuklearmedizin; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; <sup>6</sup>RWTH Aachen, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; <sup>7</sup>Philipps-Universität Marburg, Klinik für Nuklearmedizin

### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin  
Nikolaistraße 29  
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)

## Zusammenfassung

Die Version 4 der Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist ein umfassendes Update der Version 3, die im Jahr 2007 durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) publiziert worden war. Die Verfahrensanweisung wurde von einer repräsentativen Expertengruppe im informellen Konsens verabschiedet und entspricht damit einer Verfahrensanweisung der ersten Stufe (S1) nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nach der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ ist die „rechtfertigende Indikation“ zur Radioiodtherapie durch einen fachkundigen Arzt („Fachkunde in der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen“) zu stellen. Daher werden Indikationen und Entscheidungskorridore zur Radioiodtherapie in der Verfahrensanweisung anhand der Literaturdaten diskutiert. Insbesondere zu Fragen, für die in der Literatur kontroverse Daten vorliegen oder bei denen der Evidenzgrad als niedrig einzustufen ist, werden praktische Handlungsempfehlungen gegeben. Eine ablativ Radioiodtherapie sollte bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen  $> 10$  mm erfolgen. Nach Thyreoidektomie kann die ablativ Radioiodtherapie beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren durchgeführt werden. Nach totaler Thyreoidektomie kann die ablativ Radioiodtherapie beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion durchgeführt werden. Bei Gleichwertigkeit im Ablationserfolg kann die TSH-Stimulation zur ablativ RIT entweder durch rhTSH oder durch eine Hormonkarenz über 2–3 Wochen nach Thyreoidektomie herbeigeführt werden. Werden Aktivitäten von 3,7 GBq I-131 verwendet, kann die niedrigere Blutdosis unter rhTSH klinisch relevant sein. Bei Komorbiditäten oder bei bereits eingeleiteter Schilddrüsenhormon-Medikation ist die rhTSH-Stimulation das bevorzugte Verfahren. Zur ablativ RIT werden Aktivitäten zwischen 1 und 3,7 GBq I-131 empfohlen.

## Summary

The version 4 of the procedure guideline for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (DTC) is an extensive update of the version 3, which was published by the German Society of Nuclear Medicine (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, DGN) in 2007. The present procedure guideline is based on the consensus of a representative expert group. Thus, the development of this procedure guideline corresponds to level S1 (first step) within the German classification of Clinical Practice Guidelines. According to the German “Directive on Radiation Protection in Medicine” the physicians specialised in nuclear medicine („Fachkunde in der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen“) are responsible for the correctly indicated use of radioiodine therapy. Therefore, indications and the corridor of personalised decision making on radioiodine remnant ablation are discussed based on literature data. Good practice points, when data from clinical trials are controversial or when the level of evidence is low, are discussed by questions and statements. Recommendation in favor of radioiodine remnant ablation is given for differentiated thyroid carcinoma (DTC)  $> 1$  cm. If patients with DTC  $\leq 1$  cm have had thyroidectomy, I-131 ablation may be helpful in cases with additional risk factors. I-131 ablation may be helpful in patients with minimally invasive follicular thyroid cancer without angioinvasion. I-131 ablation is equally successful after rhTSH, as after thyroid hormone withdrawal for 2–3 weeks after thyroidectomy. If the empirical activity of 3.7 GBq I-131 is used, the lower blood dose after rhTSH compared to hypothyroidism may be relevant. In patients with morbidity for other medical reasons or when levothyroxine medication has already started, the use of rhTSH is the preferred method of TSH-stimulation. Empirical activities for remnant ablation are in the corridor between 1 and 3.7 GBq I-131.

## I. Zielsetzung

Diese Verfahrensanweisung unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ergänzt die AWMF-Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie [AWMF-Register-Nr. 088-002] zu den malignen Schilddrüsenerkrankungen um die nuklearmedizinische Therapie. Die Verfahrensanweisung beschränkt sich auf die differenzierten (papillären und follikulären) Schilddrüsenkarzinome und auf die wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Da die Prognose entdifferenzierter oder anaplastischer Schilddrüsenkarzinome in der Regel nicht durch zusätzlich enthaltene, höher differenzierte Schilddrüsenkarzinomanteile oder eine immunhistochemisch nachweisbare Thyreoglobulinexpression günstig beeinflusst wird, ist hier eine Radioiodtherapie allenfalls nachrangig nach der perkutanen Strahlentherapie in Betracht zu ziehen.

Vorgehensweisen, die Gegenstand der aktuellen Diskussion sind, wurden als Fragen formuliert, nach Diskussion der Datenlage folgt ein Statement.

## II. Definition und Ziele der Radioiodtherapie

Bei der Radioiodtherapie (RIT) handelt es sich um die systemische Applikation von I-131 als Natrium-Iodid zur selektiven Bestrahlung von Iod-speicherndem Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinom-Gewebe. Die ablativ RIT wird in adjuvanter Zielsetzung zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsen-Restgewebe durchgeführt. Die RIT von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen und von inoperablen oder nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren erfolgt sowohl mit kurativer als auch mit palliativer Zielsetzung.

1. Erst durch eine adjuvante ablativ Radioiodtherapie postoperativ verbliebenen Restschilddrüsen- bzw. Tumorgewebes sind optimale Voraussetzungen zur Nachsorge (I-131-Ganzkörperszintigraphie, Sonographie und Serum-Thyreoglobulin) gegeben. Die Nachsorge dient dazu, lokale Rezidive und Fernmetastasen in einem kurativen Stadium zu erkennen und die Mortalitätsrate zu minimieren. Häufig sind zuvor unbekannte regionäre oder distante Metastasen erst nach erfolgreicher Ablation des Schilddrüsenrestes nachweisbar. Die ablativ RIT senkt die Rezidivrate und die Mortalität, was bei einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren signifikant nachgewiesen werden kann [Mazzaferri et al. 1994, Samaan et al. 1992, Sawka et al. 2004, 2008].
2. Kurative oder palliative Radioiodtherapie von radioiodspeichernden Tumorresten, Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen.
3. Bei individueller Abwägung kurative oder palliative Radioiodtherapie von laborchemisch nachweisbarer Tumoraktivität ohne ein makroskopisch fassbares Tumorkorrelat in der morphologischen und funktionellen Bildgebung.

## III. Indikationen

### A. Ablative Radioiodtherapie

Drei umfangreiche retrospektive Studien zur ablativ Radioiodtherapie, worin das Outcome von 964 bis 1599 Patienten beschrieben wurde, konnten im Langzeitverlauf von über 10 Jahren eine signifikante Reduktion zum einen der lokoregionären Rezidivrate, zum anderen der krankheitsassoziierten Mortalität zeigen [Übersicht bei Sawka et al. 2004, Samaan et al. 1992, Mazzaferri und Jhiang 1994]. Ferner konnte eine Metaanalyse zur ablativ RIT belegen, dass hierdurch die Wahrscheinlichkeit einer distanten Metastasierung im weiteren Krankheitsverlauf signifikant um 2 % reduziert wird im Vergleich zu Patienten ohne ablativ Radioiodtherapie [Sawka et al. 2008]. Die ablativ RIT wird beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom in der High-risk-Gruppe (pT3, pT4, jedes N1, jedes M1), in der Low-risk-Gruppe (pT1b, pT2, cN0, pN0, M0) als auch beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm in Kombination mit weiteren Risikofaktoren (Multifokalität, Organkapselinfiltration, gering differenzierter Subtyp des papillären Schilddrüsenkarzinoms, infiltratives Tumorstadium, umgebende desmoplastische Fibrose, ggf. BRAF V600E Mutation, Tumordurchmesser 6 – 10 mm, präoperativer klinischer Karzinomnachweis, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile) angewendet [Elisei et al. 2012, Mehanna et al. 2014, Perros et al. 2014,]. Anhand der Analyse von 85.740 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom aus der US-amerikanischen SEER-Datenbank bedeutete der Verzicht auf eine adjuvante Radioiodtherapie eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,3 im Bezug auf die krankheitsbezogene Mortalität [Orosco et al. 2014]. Eine weitere Analyse von 61.775 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom aus der National Cancer Database

der USA ergab nach Durchführung der ablativen Radioiodtherapie eine Reduktion der Mortalitätsrate auf 0,77 (95 % Konfidenzintervall 0,68 – 0,87) für Karzinome von 1,0 – 2,0 cm, eine Reduktion der Mortalitätsrate auf 0,86 (95 % Konfidenzintervall 0,76 – 0,98) für Karzinome von 2,1 – 4,0 cm und eine Reduktion der Mortalitätsrate auf 0,81 (95 % Konfidenzintervall 0,74 – 0,88) bezogen auf alle Knotendurchmesser zwischen 1,0 cm und 4,0 cm, Referenz auf 1,0 bezogen [Adam et al. 2014].

Ein postoperativ niedriger Thyreoglobulinspiegel < 2 ng/ml [Park et al. 2009] bzw. < 0,6 ng/ml [Robenshtok et al. 2013] kann nicht zum hinreichend sicheren Ausschluss von Metastasen dienen und ist deshalb kein Argument, auf eine ablative Radioiodtherapie zu verzichten. So fanden sich in der Studie von Park et al. [2009] nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms trotz eines postoperativ niedrigen Thyreoglobulin-Spiegels < 2 ng/ml ohne Tg-Antikörper bei 6,3 % der Patienten (52/824) iodavide Metastasen. Eine gleiche Beobachtung für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko und einem postoperativen Tg-Spiegel < 0,6 ng/ml stammt aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. Die posttherapeutisch durchgeführte I-131-SPECT/CT identifizierte iod-speichernde Metastasen bei 17/146 Patienten (12 %), überwiegend Lymphknotenmetastasen [Robenshtok et al. 2013].

### Frage 1

Ist die ablative Radioiodtherapie beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm empfehlenswert?

Für das kleine papilläre Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm beschreibt die in der Guideline der British Thyroid Association enthaltene Metaanalyse die Prävalenz einer Fernmetastasierung von 0,4 %, die Wahrscheinlichkeit eines späteren lokoregionären Rezidivs von 2,5 % und die Prävalenz einer nodalen Mikrometastasierung von 12 – 50 % [Perros et al. 2014]. Anhand der SPECT/CT ließ sich in der Studie von Gallicchio et al. [2013] bei 30/85 Patienten (= 35 %) mit einem Mikrokarzinom der Verdacht auf eine iodavide Lymphknotenmetastase erheben. Ebenfalls unter Verwendung der SPECT/CT konnten Avram et al. [2013] unter einer prätherapeutischen Gabe von 37 MBq I-131 bei 57 % der Patienten mit Karzinomen  $\leq 10$  mm eine iodavide Lymphknotenmetastase nachweisen. Beim unifokalen, papillären Karzinom steigt in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser auch unter 10 mm die Wahrscheinlichkeit lymphogener Mikrometastasen mit zunehmendem Tumordurchmesser an, ein Schwellenwert wurde mit 5 mm angegeben [Machens et al. 2005, Verburg et al. 2009, Lee et al. 2011]. Als Schlussfolgerung empfahlen Lee et al. [2011], die ablative RIT ab einem Tumordurchmesser  $\geq 7$  mm durchzuführen. Eine Beobachtungsstudie aus Texas beschrieb deutliche Unterschiede im rezidivfreien Überleben bei 407 Patienten mit einem kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der ablativen Radioiodtherapie [Creach et al. 2012]: So lag das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren ohne Radioiodtherapie bei 78,6 %, hingegen mit Radioiodtherapie bei 95,0 %. Risikofaktoren in der multivariaten Analyse waren der Tumordurchmesser > 8 mm, Lymphknotenmetastasen und der Verzicht auf eine Radioiodtherapie. Hingegen konnte in einer unizentrischen Datenerhebung in Frankreich ein Effekt der Radioiodtherapie beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom nur bei einer Tumorinfiltration durch die Schilddrüsenkapsel (= pT3) beobachtet werden [Buffet et al. 2012].

Für das bereits klinisch detektierte Mikrokarzinom zeigte eine Metaanalyse eine um den Faktor 14,7 höhere Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu dem histopathologisch zufällig entdeckten Mikrokarzinom [Mehanna et al. 2014].

Basierend auf 10.740 Patienten aus der SEER-Database führte die follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms zu einem Metastasierungsmuster zwischen dem klassischen papillären Schilddrüsenkarzinom und dem follikulären Schilddrüsenkarzinom, das langfristige Outcome entsprach dem klassischen papillären Karzinom [Yu et al. 2013]. Daher können die Empfehlungen für das klassische papilläre Schilddrüsenkarzinom auf die follikuläre Variante übertragen werden.

Empfehlungen hinsichtlich einer ablativen RIT beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom sind am Resektionsausmaß, am interdisziplinären Behandlungskonzept und am individuellen Risikoprofil auszurichten. Beim kleinen papillären Karzinom  $\leq 10$  mm im Stadium pT1a cN0 M0 erfolgt nicht regelhaft eine totale oder fast totale Thyreoidektomie und bei vorhandener

Restschilddrüse ist eine ablative Radioiodtherapie nicht indiziert. Nach weitgehender Thyreoidektomie ist eine ablative RIT beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von anderen prognostischen Faktoren (Multifokalität, Infiltration der Schilddrüsenkapsel, histologische Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms außer der follikulären Variante des PTC, geringer Differenzierungsgrad, Tumordurchmesser 6 – 10 mm, ggf. molekulargenetische Marker wie die BRAF-V600E Mutation, infiltratives Tumorstadium, umgebende desmoplastische Fibrose, Tumordurchmesser 6 – 10 mm, präoperativer klinischer Karzinomnachweis, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile) zu diskutieren [Machens et al. 2005, Malandrino et al. 2013, Elisei et al. 2012, Mehanna et al. 2014, Perros et al. 2014].

#### Statement

Nach Thyreoidektomie kann die ablative Radioiodtherapie beim kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom  $\leq 10$  mm bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren durchgeführt werden.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet unter den follikulären Schilddrüsenkarzinomen das minimal invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) und das grob invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Ausgehend von der SEER-Database wurden in den Jahren 2000 – 2009 unter 1200 Patienten mit einem MIFTC eine Lymphknotenmetastasierung bei 0,9 % und eine Fernmetastasierung bei 0,5 % der Patienten beobachtet, wobei 53,3 % der Patienten eine Radioiodtherapie erhalten hatten [Goffredo et al. 2013]. Innerhalb der minimal invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinome lassen sich die beiden Subgruppen mit und ohne Angioinvasion unterscheiden.

#### Frage 2

Ist die ablative Radioiodtherapie beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion empfehlenswert?

Eine besonders günstige Prognose haben die minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinome ohne Angioinvasion, bei denen die Einstufung als maligne lediglich auf einer Infiltration der Tumorkapsel beruht. Hier wird aus onkologischer Sicht die Thyreoidektomie nicht als obligat erachtet [AWMF-Leitlinie, Register-Nr. 088-002] und bei Verzicht auf eine vollständige Entfernung des Schilddrüsengewebes ist eine ablative Radioiodtherapie nicht indiziert. Die Beobachtungsstudie von O'Neill et al. [2011], innerhalb derer die Patienten mit einem minimal invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion zum überwiegenden Teil eine ablative RIT erhielten, zeigt allerdings, dass auch bei dieser Tumorentität mit einer niedrigeren Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie tumorassozierten Todesfällen zu rechnen ist. Zu dieser Fragestellung existieren jedoch nur wenige Publikationen.

#### Statement

Nach totaler Thyreoidektomie kann die ablative Radioiodtherapie beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion durchgeführt werden.

### **B. Radioiodtherapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen, inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren**

Bei der Behandlungsplanung von Metastasen sind die Möglichkeiten einer Operation, einer RIT, einer perkutanen Strahlentherapie, einer systemischen Therapie (z. B. Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Sorafenib, andere Kinase-Inhibitoren, Chemotherapie) oder eines kontrollierten Zuwartens bei Patienten mit stabiler, asymptomatischer Erkrankung zu prüfen. Hierbei sind die Aspekte Heilung, Lebensverlängerung, Palliation mit geringer Morbidität, potenzielle Nebenwirkungen einer Behandlung, Verteilungsmuster der Metastasen, Patientenalter und Patientenwunsch zu berücksichtigen. Wenn möglich ist als primäre Therapieoption zunächst das operative Vorgehen zu prüfen. Die Ergebnisse einer RIT sind umso besser, je kleiner die Tumormasse und je höher der Differenzierungsgrad ist. Bei inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren erfolgt eine RIT, wenn eine Radioiod-Speicherung bewiesen oder mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist.

Der Stellenwert der RIT von Metastasen in einem interdisziplinären Therapiekonzept hängt nicht zuletzt davon ab, welches Organ betroffen ist. Insbesondere bei Lungenmetastasen kommt die RIT als alleinige Therapiemaßnahme in Betracht:

## 1. Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen

Als primäre Therapieoption ist zunächst die operative Behandlung zu prüfen. Auch bei nachgewiesener Iodspeicherung werden lokoregionäre Lymphknotenmetastasen, die anhand der Sonographie, der CT oder der MRT zu lokalisieren sind, grundsätzlich operativ entfernt. I-131 wird bei iodaviden Metastasen zur Therapiekontrolle nach Operation eingesetzt oder als alternatives Therapieverfahren, falls keine Operation geplant ist. Konstellationen, die für einen eventuellen Verzicht auf eine Lymphknoten-dissektion sprechen, sind eine geringe Tumormasse, eine fehlende Abgrenzbarkeit in der morphologischen Bildgebung, vorangegangene Lymphknotendissektionen, eine früher durchgeführte Strahlentherapie bzw. der zusätzliche Nachweis von Fernmetastasen, die ohnehin einer RIT bedürfen. Mit zunehmender Verbreitung der Hybridbildgebung werden posttherapeutisch nach ablativer RIT kleine iodavide Lymphknotenmetastasen unter 1 cm Durchmesser in der SPECT/CT gesehen, die bei Verwendung der planaren Technik durch Überlagerung mit dem iod-speichernden Restschilddrüsengewebe dem Nachweis entgangen wären. Da differenzierte Schilddrüsenkarzinome langsam wachsen und sehr kleine Lymphknotenmetastasen durch die initiale RIT beseitigt werden können, kann die diagnostische I-131-Ganzkörper-Szintigraphie mit Messung des stimulierten Tg-Spiegels im Rahmen der Ablationskontrolle abgewartet werden, um dann im Falle einer Krankheitspersistenz die Entscheidung über eine Lymphknotendissektion zu treffen.

## 2. Lungenmetastasen

Die Entscheidung über eine RIT basiert im Wesentlichen auf der vorhandenen oder fehlenden Iodaufnahme, auf der Größe der Lungenmetastasen, dem Ansprechen auf eine frühere RIT und auf der Wachstumsdynamik der Lungenherde.

### a. Mikronoduläre, iod-speichernde Lungenmetastasen

Mikronoduläre, iod-speichernde Lungenmetastasen (nicht immer sichtbar im CT) sollten im Intervall von 6 (bis 12) Monaten mit I-131 behandelt werden, in der Regel solange eine I-131-Speicherung vorhanden ist. In dieser Subgruppe bestehen die besten Aussichten auf eine komplette Remission. Lag initial eine ausgedehnte mikronoduläre Lungenmetastasierung vor, liegt nach wiederholten RIT und sinkender Iodspeicherung der Lungenmetastasen häufig ein noch messbarer Tg-Spiegel vor. Die Indikation zu einer weiteren RIT wird dann an der Intensität der I-131-Speicherung in der vorherigen I-131-Ganzkörper-Szintigraphie und an der Knochenmarkreserve (Neutrophile, Thrombozyten) ausgerichtet. Die Höhe der Therapieaktivität (Standardaktivität, ggf. für Kinder gewichtsadaptiert, oder dosimetrisch bestimmt [Lassmann et al. 2008]) und die Anzahl der RIT richtet sich nach dem Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen. Trotz guter Prognose wird ein Abfall des Tg-Spiegels häufig nicht erreicht; allerdings ist die Prognose vor allem bei Kindern und Jugendlichen unter TSH-Suppression mit Levothyroxin dennoch exzellent [Biko et al. 2011]. Strahlenpneumonitis oder Strahlenfibrose sind seltene Komplikationen nach wiederholten hochdosierten I-131-Therapien bei disseminierter Verteilung der Lungenmetastasen [Hebestreit et al. 2011].

### b. Makronoduläre, iod-speichernde Lungenmetastasen

Makronoduläre, iod-speichernde Lungenmetastasen (typischerweise bereits im konventionellen Röntgen-Thorax sichtbar) sollten im Falle einer Iodspeicherung ebenfalls mit I-131 behandelt werden. Die Höhe der Therapieaktivität und die Anzahl der RIT richtet sich nach dem Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen, der Krankheitsprogression, dem Patientenalter, der Metastasengröße, dem Fehlen/Nachweis anderer Metastasen und den Erfolgsaussichten anderer Therapieoptionen. Ein Therapieansprechen spricht für eine Wiederholung der RIT, auch wenn komplette Remissionen beim Vorliegen makronodulärer Lungenmetastasen nur selten erzielt werden.

### c. Lungenmetastasen ohne Iodspeicherung

Bei Lungenmetastasen ohne Iodspeicherung kann die Möglichkeit der atypischen, gewebeschonenden Resektion bzw. lokaltherapeutischer

Alternativverfahren wie der Radiofrequenzablation frühzeitig geprüft werden. Bei der Einstufung als I-131-negative Metastasierung ist die geringere Sensitivität einer diagnostischen Ganzkörper-Szintigraphie mit 100 – 400 MBq I-131 oder mit I-123 im Vergleich zu einem I-131-Posttherapie-Szintigramm zu bedenken. Dies spricht für die einmalige probatorische Radioiodtherapie mit 4 – 7,4 GBq I-131 in Hypothyreose, um bei posttherapeutisch fehlender I-131-Speicherung auf weitere Therapien zu verzichten. Alternativ kann eine I-124-PET/CT durchgeführt werden.

### 3. Knochenmetastasen

Kriterien für eine Auswahl einer geeigneten Therapiestrategie bei Knochenmetastasen sind das Risiko einer pathologischen Fraktur (gewichtstragende Skelettabschnitte), das Risiko neurologischer Komplikationen (Wirbelsäule), die Schmerzsymptomatik, das Speicherverhalten für I-131 und die Strahlenempfindlichkeit der benachbarten Organe (perkutane Strahlentherapie). Die komplette operative Resektion isolierter Knochenmetastasen führt zu einem verbesserten Outcome. Symptomatische Knochenmetastasen, die nicht oder nur unvollständig reseziert werden können, können durch eine Kombination verschiedener Therapieverfahren (RIT, perkutane Strahlentherapie, lokal-interventionelle Therapie, systemische Therapie) behandelt werden. Bei iodaviden Knochenmetastasen verbessert die RIT die Überlebensrate.

### 4. Hirnmetastasen

Die operative Resektion stellt die primäre Option bei Hirnmetastasen dar, unabhängig von einer Speicherung für I-131. Sind die ZNS-Metastasen keinem operativen Verfahren zugänglich, empfiehlt sich die perkutane bzw. stereotaktische Strahlentherapie. Wird die I-131-Therapie von iodaviden ZNS-Metastasen in Erwägung gezogen, wird begleitend eine Glukokortikoidgabe empfohlen, um die potenzielle Schwellung von Metastasen bzw. das Risiko eines peritumoralen Begleitödems infolge der TSH-Stimulation und der  $\beta$ -Strahlung zu minimieren.

## C. Radioiodtherapie bei nachweisbarem oder ansteigendem Thyreoglobulin-Spiegel bei negativer diagnostischer I-131-Ganzkörper-Szintigraphie

In der Konstellation aus erhöhtem Thyreoglobulin-Spiegel (z. B. > 10 ng/ml unter TSH-Stimulation) und einem Thyreoglobulin-Anstieg im Verlauf ohne Korrelat in der funktionellen und morphologischen Bildgebung (Sonographie der Halweichteile, FDG-PET/CT, MRT der Halsweichteile und des Mediastinums, Skelettszintigraphie, MRT des Knochenmarks) kann eine RIT erwogen werden, sofern keine höhergradige Knochenmarkdepression durch hohe akkumulierte I-131-Gesamtaktivitäten bzw. andere Therapien vorliegt. Beobachtungsstudien zu einer solchen probatorischen I-131-Therapie haben vorwiegend Patienten mit einem Thyreoglobulin-Spiegel nach Hormonentzug  $\geq 10$  ng/ml eingeschlossen, was in etwa einem Thyreoglobulin-Wert  $\geq 5$  ng/ml unter rhTSH-Stimulation entspricht. Ziel der probatorischen RIT ist es, entweder die Metastasen bei hoher I-131-Aktivität zu lokalisieren und ggf. zu operieren oder bei operativ nicht behandelbaren Metastasen auf die Wirkung von Radioiod zu setzen. Mit einer solchen Strategie gelingt die Metastasenlokalisierung bei etwa 50 % der Patienten mit einem erhöhten Thyreoglobulin-Spiegel, auch wenn zuvor eine diagnostische I-131-Ganzkörper-Szintigraphie unauffällig geblieben war. Gelingt auch mit einer probatorischen I-131-Therapie keine Metastasenlokalisierung, sollte eine FDG-PET/CT durchgeführt werden. Deren Sensitivität wird durch eine rhTSH-Stimulation gesteigert [Petrich et al. 2002, Leboulleux et al. 2009].

## IV. Kontraindikationen

### A. Absolute

1. Gravidität
2. Stillperiode

### B. Relative

1. Höhergradige Knochenmarkdepression, sofern eine Hochdosistherapie geplant ist.
2. Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion, sofern eine relevante pulmonale Speicherung zu erwarten ist.

3. Erhebliche Xerostomie bei nachgewiesener Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen, insbesondere bei fraglicher Radioiodspeicherung (III. 3.).
4. Symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen, von denen die Gefahr progredienter Kompressionssymptome unter RIT ausgeht.

## V. Patientenvorbereitung und Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirksamkeit der ablativen RIT und der RIT von Metastasen ist vom TSH-Spiegel abhängig; günstig ist ein TSH > 30 mU/l. Dieser TSH-Spiegel ist in der Regel 2 – 3 Wochen nach Thyreoidektomie oder 4 – 5 Wochen nach Absetzen einer Levothyroxin (T4)-Medikation erreicht. Um die Zeitspanne der Hormonkarenz zu verkürzen, kann nach Absetzen einer Levothyroxin-Medikation eine überbrückende 1- bis 2-wöchige Triiodthyronin (T3)-Medikation bis 2 Wochen vor der RIT erfolgen, wenngleich eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine überbrückende Triiodthyronin-Gabe nicht bewiesen ist [Düren et al. 2010]. Ist postoperativ relevantes Restschilddrüsengewebe (z. B. > 5 ml) verblieben und ist eine Nachresektion nicht möglich oder nicht gewünscht, so ist bei der ersten ablativen RIT ein TSH < 30 mU/l akzeptabel. Nur bei subtotalen Resektionsverfahren kann zwischen Thyreoidektomie und ablativer RIT eine mehrwöchige Schilddrüsenhormon-Karenz von 3 – 5 Wochen bis zu einem ausreichenden endogenen TSH-Anstieg notwendig sein. Ein verzögertes Absinken von fT4 und fT3 bzw. ein verzögerter Anstieg des TSH nach subtotaler Resektion spricht für eine exogene TSH-Stimulation durch rekombinantes humanes TSH (rhTSH).

Gleich hohe Erfolgsraten der Radioiod-Ablation werden unter der exogenen TSH-Stimulation nach Injektion von rhTSH erzielt [Pacini et al. 2006a,b, Luster et al. 2008, Cooper et al. 2009, Pacini et al. 2009]. Langzeitdaten bis zu inzwischen 10 Jahren haben die Gleichwertigkeit im Überleben und rezidivfreien Überleben unter den Ablationsregimen unter rhTSH versus Hormonkarenz gezeigt [Elisei et al. 2009, Hugo et al. 2012]. Deshalb ist rekombinantes humanes TSH für die Tumorstadien pT1-4, N0-1, M0 zur ablativen RIT von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen [EMA 2009].

### Frage 3

Ist die TSH-Stimulation durch Schilddrüsenhormonkarenz oder durch rhTSH-Stimulation zu bevorzugen?

#### A. Aspekte der endogenen TSH-Stimulation

Die nachgewiesene Fernmetastasierung, also M1, ist nicht Bestandteil der Zulassung von rhTSH. Im Hochrisiko-Kollektiv ist ein Argument zugunsten der endogenen TSH-Stimulation, dass eine Vielzahl der kleinen, iodaviden und kurativ behandelbaren Metastasen vor der ersten I-131-Gabe nicht bekannt ist und dass die ablative RIT dann zugleich mit einer RIT von Metastasen einhergehen kann.

Wenn eine endogene TSH-Stimulation angestrebt wird, sollte die Vorstellung des Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin zur Planung der ablativen RIT etwa 1 Woche nach der Thyreoidektomie erfolgen. So kann sichergestellt werden, dass 2 Wochen nach Thyreoidektomie mit der ablativen RIT begonnen wird und dass ggf. vorhandene Komorbiditäten des Patienten frühzeitig berücksichtigt werden können.

#### B. Aspekte der exogenen TSH-Stimulation

Die Vorteile einer ablativen Radioiod-Therapie unter rhTSH liegen zum einen in einer höheren Lebensqualität durch Vermeidung der Hypothyreose, zum anderen in einer geringeren Strahlenexposition des Restkörpers infolge einer um etwa 35 % geringeren Blutaktivität bei Aufrechterhaltung einer normalen Nierenfunktion unter rhTSH im Gegensatz zu einer verminderten Nierenclearance in Hypothyreose [Haenscheid et al. 2006]. Die niedrigere Blutaktivität unter rhTSH bei Gabe von 3,7 GBq I-131 verringerte in einer Studie aus Brasilien signifikant die Nebenwirkungsrate für hämatologische Parameter und für die Fertilitätsparameter im Serum (FSH) bei Männern und Frauen im Vergleich zu 3,7 GBq I-131 in Hypothyreose [Rosario et al. 2008]. Ebenfalls unter 3,7 GBq I-131 konnte in einer kleinen randomisierten Studie aus Schweden mit 20 Patienten eine erhöhte Rate chromosomaler Translokationen auf den Chromosomen 4 und 8 in Hypothyreose nachgewiesen werden, während unter rhTSH kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert vor I-131 festgestellt wurde [Frigo et al. 2009].



### C. Aspekte bei Komorbidität

Bei kardiopulmonalen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie bei einer bilateralen Recurrensparese (Gefahr eines Glottisödems im Falle einer schweren Hypothyreose) ist eine mehrwöchige Hormonkarenz mit der Konsequenz einer manifesten Hypothyreose nicht ratsam. Bei Patienten mit einer hypothalamisch/hypophysären Störung ist die Behandlung mit rhTSH die einzige Möglichkeit, eine ausreichende TSH-Stimulation zu erreichen. Wichtig ist auch die Medikamentenanamnese, da eine prolongierte Hypothyreose die Wirkung einzelner Medikamente verstärkt (z. B. Lithium) oder abschwächt (z. B. Antikoagulantien). Nach ausgedehnten Resektionen (z. B. ausgedehnter Lymphknotendissektion, Sternotomie, Trachearesektion) bzw. bei eingeschränkter Respiration (Stimm lippenparenese, Glottisödem) sollte vor der ablativen RIT zunächst eine Euthyreose medikamentös hergestellt werden, um die Rekonvaleszenz zu unterstützen.

### D. Aspekte bei zeitlich verzögerter Durchführung der ablativen RIT

Medizinisch-organisatorische Umstände, die postoperativ zur Einleitung einer Hormonmedikation führen (z. B. mehrwöchige „Auswaschphase“ bzw. Iodkarenz nach einer präoperativ durchgeführten CT-Untersuchung mit Kontrastmittel, Einholen einer Referenzpathologie), erfordern für eine endogene TSH-Stimulation einen Schilddrüsenhormontzug von 4 – 5 Wochen. Bis zum Erreichen eines TSH-Spiegels von 30 mU/l ist die Phase des Hormontzugs nach eingeleiteter Levothyroxin-Medikation mit 4 – 5 Wochen in der Regel deutlich länger als die Phase der Hormonkarenz nach Thyreoidektomie mit etwa 2 Wochen [Serhal et al. 2004]. Daher ist die bereits eingeleitete Schilddrüsenhormon-Substitution ein Argument zugunsten einer rhTSH-Stimulation.

#### Statement

Bei Gleichwertigkeit im Ablationserfolg kann die TSH-Stimulation zur ablativen RIT entweder durch rhTSH oder durch eine Hormonkarenz über 2 – 3 Wochen nach Thyreoidektomie herbeigeführt werden. Werden Aktivitäten von 3,7 GBq I-131 verwendet, kann die niedrigere Blutdosis unter rhTSH klinisch relevant sein. Bei Komorbiditäten oder bei bereits eingeleiteter Schilddrüsenhormon-Medikation ist die rhTSH-Stimulation das bevorzugte Verfahren.

Für die Vorbereitung auf die RIT bzw. für den Zeitraum der RIT können folgende Handlungsempfehlungen gegeben werden:

1. Vermeidung einer hohen Iod-Zufuhr bzw. eines Iod-Exzesses (z. B. iodhaltige Kontrastmittel, iodhaltige Medikamente, auch Externa, sowie iodhaltige Multivitamin- oder Spurenelementkombinationen, Seetang) vor der ablativen RIT/RIT von Metastasen über einen Zeitraum von 8 Wochen nach iodhaltigem Kontrastmittel bzw. kürzer bei physiologischen Iodmengen in Multivitaminkombinationen oder in einer Schilddrüsenhormon-Medikation mit Iodidzusatz. Wesentlich längere Zeitintervalle von  $\geq 12$  Monaten bis zur Durchführung der RIT sind nach Absetzen von Amiodaron zu beachten, ggf. Messung der Iodurie. Eine iodarme Diät über 2 Wochen vor einer Radioiodgabe wird empfohlen, wenngleich eine Veränderung der Erfolgsrate bei der RIT durch diese diätetische Maßnahme nicht bewiesen ist. Das kurzzeitige Absetzen einer Levothyroxin-Medikation vor einer rhTSH-Gabe, z. B. beginnend 2 Tage vor der ersten rhTSH-Injektion, ist eine weitere Möglichkeit, die Iodzufuhr prätherapeutisch zu verringern [Barbaro et al. 2003, 2010].
2. Ausschluss Schwangerschaft und Stillperiode. Nach ablativer RIT/RIT von Metastasen wird die Vermeidung einer Schwangerschaft durch konsequente Kontrazeption für 6 – 12 Monate bei gebärfähigen Patientinnen bzw. für 4 Monate bei Patienten empfohlen. Beschrieben sind erhöhte Abort- und Frühgeburtsraten bei Patientinnen mit Schilddrüsenkarzinom, die innerhalb des ersten Jahres nach einer Radioiodtherapie schwanger wurden [Schlumberger et al. 1996]. Bei Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom und Radioiodtherapie ist der Lebenszyklus der Spermatozoen von 4 Monaten Basis dieser Empfehlung [Pacini et al. 1996]. Das Stillen ist etwa 8 Wochen vor einer I-131-Applikation zu beenden, um die Strahlenexposition der Mammæ und des Kindes zu begrenzen.
3. Insbesondere falls hohe akkumulierte Therapieaktivitäten (z. B.  $\geq 15$  GBq I-131 bzw.  $\geq 2$  hochdosierte RIT) zu erwarten sind, kann für Patienten ohne abgeschlossene Familienplanung die Kryokonservierung von Sperma empfohlen werden [Wichers et al. 2000, Perros

et al. 2014]. Hinsichtlich einer etwaigen Kryokonservierung von Eizellen existieren keine Daten. Eine gute Hydratation mit häufiger Entleerung der Harnblase und das Vermeiden einer Obstipation reduzieren die Strahlenexposition der Gonaden.

4. Die Knochenmarkdosis wird nicht nur von der akkumulierten I-131-Aktivität, sondern auch von der Nierenfunktion beeinflusst. Vor einer I-131-Therapie sollten Differenzialblutbild und Kreatininwert bekannt sein. Erhöhte Kreatininwerte sprechen für die Anwendung von rhTSH, um bei vorbestehender Nierenschädigung eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion durch eine mehrwöchige Unterfunktion zu vermeiden. Der Einsatz von rhTSH bei Patienten mit Niereninsuffizienz führte in der Standarddosierung von 2 x 0,9 mg rhTSH in Einzelbeobachtungen zu einem sehr hohen TSH-Spiegel > 600 mU/l über etwa 1 Woche mit dem möglichen Auftreten von Symptomen wie Erbrechen bzw. Diarrhoe, weshalb Pitoia et al. [2008] eine Dosisreduktion auf 2 x 0,45 mg rhTSH empfahlen.
5. Reichliche Mahlzeiten können die Resorption des oral applizierten Radioiods vermindern oder verzögern. Die Patienten sollten daher mindestens 4 h vor sowie 1 h nach einer oralen Radioiodapplikation nüchtern bleiben.
6. Unklar ist, ob die Anregung des Speichelflusses (z. B. Zitronensaft, saure Drops) von Nutzen ist, um die Strahlenexposition der Speicheldrüse zu vermindern. Des Weiteren gestattet die Datenlage keine eindeutige Empfehlung, zu welchem Zeitpunkt mit der Verabreichung von Zitrone begonnen werden sollte [Nakada et al. 2005]. Wenn diese Maßnahmen eingesetzt werden, so sollte dies nicht sofort nach Gabe der Therapieaktivität erfolgen, weil es sonst zu einer unerwünschten Durchblutungssteigerung und damit zu einer verstärkten Anreicherung der Aktivität in den Speicheldrüsen kommen kann. Andere Maßnahmen, um die Schädigung der Speicheldrüsen zu minimieren, wie die Infusion von Amifostin, die Gabe von cholinergen Substanzen oder eine gute Hydratation sind in ihrem Nutzen unzureichend belegt, um eine Empfehlung dafür oder dagegen zu geben.
7. Zur Verminderung der Strahlenexposition können ein mildes Abführmittel und die häufige Entleerung der Harnblase hilfreich sein.
8. Bei zerebralen oder spinalen Metastasen mit Kompressionsgefahr wird grundsätzlich die Gabe von Glukokortikoiden empfohlen. Vor und während der Glukokortikoidtherapie sind eingehende Abklärungen durchzuführen. Absolute und relative Kontraindikationen der Glukokortikoidtherapie (z. B. Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Elektrolytstörungen) sind zu berücksichtigen.

## VI. Notwendige Informationen

1. Schilddrüsenhormonkarenz, sofern nicht die Gabe von rhTSH zur ablativen RIT der Restschilddrüse erfolgt.
2. Vermeidung einer Exposition mit iodhaltigem Röntgenkontrastmittel oder mit iodhaltigen Medikamenten sowie Vermeidung einer iodreichen Ernährung.
3. Klinische Untersuchung.
4. Postoperative, HNO-ärztliche Funktionsanalyse der Nervi recurrentes.
5. Operationsbericht (Vollständigkeit der Schilddrüsenresektion, Anzahl und Lokalisation der entfernten Lymphknoten, möglichst mit Nennung der Kompartimente).
6. Histopathologie (Tumorentität, Tumorstadium, Tumordurchmesser, Kapselinfiltration, bei minimal invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen Angabe, ob eine Angioinvasion besteht, Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Lymphknoteninfiltration, Differenzierungsgrad, Verwendung der TNM-Klassifikation).
7. Labor (TSH, Thyreoglobulin mit Wiederfindung, Tg-Antikörper, ggf. Messung der Iodurie, Kreatinin, Calcium, Differenzialblutbild, Calcitonin vor ablativer RIT, sofern nicht bereits prä- oder postoperativ erfolgt).
8. Befunde der Sonographie. Sofern durchgeführt, Befunde und Bilddokumente anderer bildgebender Verfahren bzw. vorangegangener diagnostischer oder posttherapeutischer I-131-Ganzkörperzintigraphien. Angabe der kumulierten I-131-Aktivität vorangegangener RIT. Ist aufgrund eines ansteigenden Thyreoglobulinspiegels und einer vorangegangenen negativen I-131-Szintigraphie der Verdacht auf nicht-iodspeichernde Metastasen begründet,

sollte eine PET/CT mit F-18-Fluorodeoxyglucose durchgeführt werden. Dabei erhöht eine exogene TSH-Stimulation die Sensitivität der FDG-PET/CT [Petrich et al. 2002, Leboulleux et al. 2008]. Bei Verdacht auf Lungenmetastasen wird eine CT des Thorax (ohne Kontrastmittel, sofern mindestens 8 Wochen vor einer I-131-Applikation), bei Verdacht auf Knochenmetastasen eine Skelettszintigraphie empfohlen.

9. Kürzlich applizierte Radiopharmaka. (Hinweis: Die ablativ RIT/RIT von Metastasen ist grundsätzlich mit einer posttherapeutischen I-131-Ganzkörperszintigraphie verbunden, da die Sensitivität der Szintigraphie nach Gabe der Therapieaktivität höher ist als nach Applikation von I-131 mit Aktivitäten im diagnostischen Bereich.)
10. Schwangerschaft, Laktation.
11. Lungenfunktion bei multiplen oder disseminierten iodaviden Lungenmetastasen

## VII. Prätherapeutische Dosimetrie (ablativ RIT, RIT von Metastasen)

Die Datenlage gestattet keine Outcome-basierten Empfehlungen für oder gegen die Verwendung von I-131-Standardaktivitäten, die Notwendigkeit einer prätherapeutischen Dosimetrie bzw. für oder gegen die Notwendigkeit einer szintigraphisch-qualitativen Darstellung der Bioverteilung vor ablativ RIT oder vor der RIT von Metastasen. Für Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen konnte eine retrospektive monoinstitutionelle Studie eine verbesserte Response-rate unter Verwendung der Tumordosimetrie vor RIT zeigen [Klubo-Gwiezdzińska et al. 2011]. Es fehlen aber prospektive, randomisierte Daten, wonach die Verwendung von Standardaktivitäten oder die prätherapeutische Dosimetrie die Überlebensrate oder die Response-rate bei Metastasen – Responsekriterien nach RECIST 1.1 – beeinflusst.

### A. Argumente für die Verwendung von I-131-Standardaktivitäten

1. Die Indikation zur ablativ RIT wird anhand des initialen Tumorstadiums und begleitender Risikofaktoren gestellt. Der prätherapeutische szintigraphische Nachweis oder fehlende Nachweis von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe unter Verwendung von niedrigen diagnostischen Aktivitäten spielt für die Indikationsstellung zur ablativ RIT im Allgemeinen keine Rolle. Umgekehrt resultiert aus einer prätherapeutisch hohen Iod-Speicherintensität als isolierter Befund nur ausnahmsweise die Indikation zur Komplettierungsoperation im Intervall und die Konsequenz, dass die ablativ RIT um einige Monate verschoben werden müsste. Inkomplette Resektionsverfahren sind meistens durch schwierige lokale Verhältnisse oder durch eine intraoperativ erkannte Recurrensschädigung begründet und eine ablativ RIT mit einer höheren I-131-Speicherung wird in Kauf genommen.
2. Der Begriff „Stunning“ steht für einen reduzierten I-131-Uptake oder eine veränderte I-131-Kinetik während einer RIT in engem zeitlichem Abstand zu einer ersten prätherapeutischen, diagnostischen I-131-Gabe. Das bedeutet, dass eine prätherapeutische Dosimetrie mit I-131 dazu führen kann, dass die anschließende I-131-Aufnahme für die therapeutische Aktivität in die Zellen vermindert wird. Deshalb wird auf eine prätherapeutische I-131-Diagnostik international zunehmend verzichtet [Cooper et al. 2009]. Es ist möglich, eine Dosimetrie mit Aktivitäten < 10 MBq I-131 durchzuführen. Eine mögliche Alternative zu I-131 ist I-123, das mit dem Nachteil höherer Kosten und einer wesentlich kürzeren physikalischen Halbwertszeit behaftet ist und damit zur Messung der Biokinetik ungeeignet ist; vorteilhaft ist ein weitgehend fehlendes Stunning.

### B. Argumente für den szintigraphischen Nachweis der Bioverteilung

In der planaren Posttherapie-Szintigraphie kann eine intensiv speichernde Restschilddrüse potentiell vorhandene iod-speichernde Lymphknotenmetastasen überlagern. Steht keine SPECT/CT für die Posttherapie-Szintigraphie zur Verfügung, kann prätherapeutisch eine Radioioddiagnostik mit der Frage nach iod-speichernden Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden, wobei klinisch relevante Zusatzinformationen unter Verwendung von 50 MBq I-123 beschrieben wurden [Chen et al. 2012]. Die Indikation zu einer kurativen Entfernung von iodaviden Lymphknotenmetastasen ergibt sich insbesondere dann, wenn in der morphologischen Bildgebung vergrößerte oder auffällige Lymphknoten lokalisiert werden können und eine Beseitigung der iod-speichernden Lymphknotenmetastasen im Rahmen der einzeitigen ablativ Radioiodtherapie nicht zu erwarten ist.

### C. Argumente für die prätherapeutische Dosimetrie

1. Verzicht auf eine RIT von Metastasen, wenn aufgrund der Tumordosimetrie die erzielbare Dosis am Tumor zu gering ist.
3. Vermeidung einer Blutdosis bzw. Dosis am roten Knochenmark von mehr als 2 Gy.
4. In einer retrospektiven, monoinstitutionellen Studie aus den USA [Klubo-Gwiezdzinska et al. 2011] konnte für eine individuelle Dosimetrie eine Verbesserung des Überlebens gezeigt werden; prospektive Daten fehlen.

So kommen mit der Frage nach postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe und seiner Speicherintensität sowie mit der Frage nach iod-speichernden regionalen und distanten Metastasen und ihrer Speicherintensität folgende, unterschiedliche Strategien zur Anwendung:

1. Verwendung von Standardaktivitäten zur ablativen RIT/RIT von Metastasen (siehe IX.), wenn aufgrund der Vorbefunde die Indikation zur RIT bereits gestellt ist.
2. Ggf. I-123 zum Radioiodtest, zur Szintigraphie der Halsregion (ablative RIT) oder zur Ganzkörperszintigraphie (ablative RIT, RIT von Metastasen). Soll eine I-123-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt werden, sind Aktivitäten um 40 – 200 MBq anzuwenden. Ein Stun-ning ist durch Anwendung dieses reinen Gammastrahlers nicht zu erwarten. Nachteilig ist die niedrigere Sensitivität der I-123-Szintigraphie gegenüber der I-131-Szintigraphie. Bei der Integration einer I-123-Szintigraphie in das Regime einer rhTSH-basierten ablativen RIT wird meist die I-123-Injektion 24 Stunden nach der ersten rhTSH-Applikation vorgenommen, und die I-131-Therapiekapsel wird – wie üblich – 24 Stunden nach der zweiten rhTSH-Injektion verabreicht.
3. Ggf. I-124-PET/CT. Ein Stun-ning ist durch Anwendung des Positronen-Emitters nicht zu erwarten.
4. Ggf. I-131 zum Radioiodtest, zur Szintigraphie der Halsregion (ablative RIT) oder zur Ganzkörperszintigraphie (ablative RIT, RIT von Metastasen). Niedrige Aktivitäten zwischen 1 und 10 MBq I-131 vor einer ablativen RIT haben den Vorzug, dass ein mögliches Stun-ning im Vergleich zu höheren Aktivitäten weniger relevant ist [Meller et al. 2005, Medvedec et al. 2005, Lassmann et al. 2008]. Da die diagnostische Genauigkeit einer prätherapeutischen I-131-Ganzkörper-Szintigraphie mit niedrigen I-131-Aktivitäten vor der Ablation ohnehin gering ist, sollte die mögliche prätherapeutische Anwendung von I-131 auf die quantitative Szintigraphie der Schilddrüsenloge und der Halsregion begrenzt werden. Hierzu reichen Aktivitäten von 1 – 10 MBq I-131. Eine prätherapeutische, quantitative Szintigraphie ist hilfreich, wenn die Größe des Schilddrüsen-Restgewebes durch den Operationsbericht und die Sonographie nur unzureichend abzuschätzen ist oder wenn das Ergebnis der quantitativen Szintigraphie die Therapieentscheidung oder die Höhe der I-131-Therapieaktivität beeinflusst.

Ggf. Aktivitätsabschätzung gemäß den Verfahrensanweisungen der DGN und der EANM zum prätherapeutischen Radioiodtest [Dietlein et al. 2014, Hänscheid et al. 2013], sofern eine Volumetrie und eine Abschätzung der effektiven Halbwertszeit möglich sind. Bei einem I-131-Uptake 24 h nach Applikation > 20 % bzw. bei einer größeren Restschilddrüse von über 5 – 10 ml in der Sonographie oder in der MRT ist eine Reoperation in Abhängigkeit von den lokalen Verhältnissen (insbesondere bezüglich der Resektabilität und der Integrität der Nervi recurrentes) sowie vom Allgemeinzustand des Patienten zu diskutieren.

### VIII. Aufklärung des Patienten über

1. Behandlungskonzept.
2. Nebenwirkungen und Risiken (siehe X.).
3. Durchführung der ablativen RIT/RIT von Metastasen unter stationären Strahlenschutzbedingungen.
4. Strahlenhygienische Maßnahmen während der RIT und nach der Entlassung.
5. Vermeidung einer Schwangerschaft bzw. Notwendigkeit der Kontrazeption über 6 – 12 Monate (betrifft gebärfähige Patientinnen) bzw. über 4 Monate (betrifft männliche Patienten).

6. Notwendigkeit der lebenslangen, risikoadaptierten Nachsorge.
7. Bei Metastasen oder bei Thyreoglobulinanstieg ohne Korrelat in der Bildgebung Aufklärung über verschiedene Therapieformen bzw. Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko.
8. Schriftliche Dokumentation der Aufklärung und des Einverständnisses.

## IX. Durchführung

In Deutschland ist die ablative RIT bzw. RIT von Metastasen grundsätzlich nur unter stationären Bedingungen möglich [Strahlenschutzverordnung 2010, Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2011].

### A. Ablative RIT

Die Höhe der I-131-Therapieaktivität ist so zu wählen, dass der Ablationserfolg durch eine einzeitige Radioiodtherapie erreicht wird. Die nach  $\geq 4 - 12$  Monaten anstehende Bewertung des Ablationserfolgs wird in erster Linie an der Höhe des stimulierten Tg-Spiegels ausgerichtet, wobei als Grenzwerte Tg-Spiegel von 2 ng/ml oder 1 ng/ml oder in Höhe der funktionellen Assay-Sensitivität in Betracht kommen. Es fehlt an prognostischen Daten in der Literatur, um eine dieser Grenzen zu favorisieren. Ein residueller I-131-Uptake im Bereich des Schilddrüsenbetts ohne Korrelat in der stimulierten Tg-Messung bedarf grundsätzlich keiner zweiten Ablation. Der Zeitpunkt für die Messung des stimulierten Tg-Spiegels sollte innerhalb des Zeitfensters von  $\geq 4 - 12$  Monaten so spät bemessen sein, dass in der Regel ein stimulierter Tg-Spiegel unterhalb einer (klinikinternen) Interventionsschwelle gemessen werden kann [Dietlein et al. 2013]. Die Leitlinien der ATA [Cooper et al. 2009] und der BTA [Perros et al. 2014] empfehlen die Messung des stimulierten Tg-Spiegels, bevorzugt unter rhTSH, bzw. die diagnostische I-131-Ganzkörper-Szintigraphie deshalb erst 9 – 12 Monate nach ablativer RIT, sofern kein Hinweis auf ein Rezidiv besteht.

#### Frage 4

Welche I-131-Aktivität sollte zur ablativen RIT verwendet werden?

Zur Höhe der I-131-Standardaktivität zur Ablation liegen zwei größere randomisierte Studien aus Frankreich [Schlumberger et al. 2012] und Großbritannien [Mallick et al. 2012] vor. In vier Studienarmen wurden die Aktivitäten 1,1 GBq I-131 und 3,7 GBq I-131 nach Schilddrüsenhormonentzug und nach rhTSH mit dem Endpunkt des Ablationserfolgs nach etwa 8 Monaten verglichen. In der ESTIMABL-Studie (Frankreich) lag der Ablationserfolg bei 90 % im Studienarm mit 1,1 GBq I-131 nach rhTSH und bei 92 bis 94 % in den drei übrigen Studienarmen. In der HiLo-Studie (Großbritannien) war nach 1,1 GBq I-131 unter rhTSH die Ablation bei 84 % der Patienten primär erfolgreich, in den drei übrigen Studienarmen betragen die Erfolgsraten 88 bis 92 %. Nachdem statistisch als Kriterium der Unterlegenheit eine Differenz von 10 % vorgegeben war, wurden die Behandlungsergebnisse in keinem der vier Studienarme als unterlegen bewertet. Inwieweit die Studienergebnisse generell übertragbar sind, bemisst sich u.a. daran, ob die Definition des Ablationserfolgs in der HiLo- und ESTIMABL-Studie akzeptiert wird:

#### 1. Kommentar zu Tg-Werten im Graubereich zwischen funktioneller Assay-Sensitivität und 1 bzw. 2 ng/ml

Die Ablation wurde in der ESTIMABL-Studie als erfolgreich gewertet, wenn ein rhTSH-stimulierter Thyreoglobulin-Wert von  $\leq 1$  ng/ml 8 Monate nach der Ablation erreicht worden war, wobei die funktionelle Sensitivität des verwendeten Tg-Assays bei 0,11 ng/ml lag. In der HiLo-Studie lag die Zielgröße für den Ablationserfolg bei einem Tg-Spiegel von  $\leq 2$  ng/ml 6 – 9 Monate nach der Ablation, wobei die funktionelle Sensitivität des verwendeten Tg-Assays mit 0,2 ng/ml angegeben wurde. In der HiLo-Studie war bei 68 der 438 Patienten der Wert für das stimulierte Tg 6 – 9 Monate nach Ablation nicht verfügbar.

Obwohl der Tg-Spiegel ein Surrogatparameter ist und das langfristige Outcome der Patienten mit einem Tg-Spiegel oberhalb der funktionellen Assay-Sensitivität, aber niedriger als 1 bzw. 2 ng/ml im Allgemeinen günstig ist, wird aus einem Tg-Spiegel in Graubereich in der Patientenversorgung gehäuft die Konsequenz einer Intervention gezogen [Kukulka et al. 2010, Fallahi et al. 2012]. Dabei führen niedrige I-131-

Aktivitäten häufiger zu einem Tg-Spiegel im Graubereich als die Verwendung der Standard-Aktivität von 3,7 GBq I-131. In der Studie von Caglar et al. [2012] aus der Türkei wurde der Ablationserfolg bei einem Thyreoglobulin-Grenzwert von 2 ng/ml (Ablationserfolg 89 % nach 800 MBq I-131 bzw. 85 % nach 3,7 GBq I-131) wesentlich günstiger bewertet als bei einem Thyreoglobulin-Grenzwert von 0,2 ng/l (Ablationserfolg 60 % nach 800 MBq I-131 bzw. 67 % nach 3,7 GBq I-131).

## **2. Kommentar zur Häufigkeit einer zweiten ablativen Radioiodtherapie:**

In der HiLo-Studie wurde in den beiden Studienarmen mit 1,1 GBq I-131 (rhTSH und Hypothyreose zusammengefasst) bei 9,5 % der Patienten eine zweite I-131 Ablation durchgeführt, in den beiden Studienarmen mit 3,7 GBq I-131 erhielten 4,1 % der Patienten eine zweite I-131-Ablation. Die Entscheidung zu einer zweiten Ablation wurde bei der statistischen Auswertung aber nicht als Kriterium für einen fehlenden Erfolg der ersten Ablation gewertet.

Auch andere Studien, welche die Ablation mit verschiedenen I-131-Aktivitäten untersucht haben, belegten Unsicherheiten in der Interpretation des Ablationserfolgs und berichteten über die Häufung der Notwendigkeit einer zweiten I-131-Behandlung, wenn initial niedrige Therapieaktivitäten eingesetzt wurden: In der prospektiven Studie von Kukulska et al. [2010] erhielten im Studienarm mit initial 1,11 GBq I-131 22 % der Patienten eine zweite Ablation, im Studienarm mit initial 2,22 GBq I-131 13 % und im Studienarm mit initial 3,7 GBq I-131 11 %. In der prospektiven Studie von Fallahi et al. [2012] kam es zu einer höheren kumulierten I-131-Aktivität (Median 4,8 GBq I-131), wenn initial die niedrigere I-131-Aktivität von 1,1 GBq I-131 verabreicht worden war. In der Vergleichsgruppe mit initial 3,7 GBq I-131 betrug die letztlich kumulierte I-131-Aktivität im Median bei 3,7 GBq I-131.

## **3. Kommentar zur I-131-Ganzkörper-Szintigraphie**

Die diagnostische I-131-Ganzkörper-Szintigraphie 8 Monate nach I-131-Ablation wurde in der ESTIMABL-Studie nicht regelhaft durchgeführt, sondern beschränkte sich auf Patienten mit erhöhten Tg-Antikörpern und gestörter Tg-Wiederfindung. Selbst in dieser Subgruppe mit erhöhten Tg-Antikörpern wurde dieses Konzept nicht konsequent umgesetzt. Ausgehend von der umfangreichen Beobachtungsstudie aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sind bei einem messbaren Tg-Spiegel bis 1 ng/ml iodspeichernde Metastasen möglich [Robbins et al. 2002]. Zudem war der Grenzwert für eine als „pathologisch“ gewertete I-131-Ganzkörper-Szintigraphie mit einem I-131-Uptake von 0,5 % im Schilddrüsenlager sehr hoch angesetzt. Schilddrüsenreste mit einer solch hohen I-131-Speicherung können unter rhTSH-Stimulation mit einer messbaren Tg-Sekretion einhergehen. Daher kann ein Ablationsergebnis mit einem persistierenden I-131-Uptake von  $\leq 0,5$  % im Schilddrüsenlager bei Verwendung sensitiver Tg-Assays und rhTSH-stimulierten Tg-Messungen zu messbaren Tg-Spiegeln führen.

## **4. Kommentar zum Resektionsausmaß**

Die Publikationen zu ESTIMABL und HiLo enthalten keine Angaben über Größe bzw. Speicherintensität des Schilddrüsenrestgewebes nach Thyreoidektomie allerdings ist vor allem in der ESTIMABL Studie von einer totalen Resektion auszugehen, da ein Großteil der Patienten bereits vor der I-131-Ablation die Kriterien für einen Ablationserfolg erfüllten. In einem Strumaendemiegebiet wie Deutschland werden viele Schilddrüsenkarzinome erst postoperativ histopathologisch diagnostiziert und das Resektionsausmaß war initial nicht auf ein onkologisches Vorgehen ausgerichtet. Damit ist aber eine wesentliche Voraussetzung für die Verwendung niedriger I-131-Aktivitäten nicht gegeben.

## **5. Kommentar 5 zu Surrogatparametern**

Grundsätzlich sind der Tg-Spiegel und der residuelle I-131-Uptake etwa 8 Monate nach der I-131-Ablation ein Surrogatparameter für den Ablationserfolg. Aus einer Metaanalyse [Doi und Woodhouse 2007] und einer aktuellen retrospektiven Langzeitanalyse [Verburg et al. 2014] ist bekannt, dass signifikante Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten wie lokoregionäre Rezidivrate, Rate an metachron auftretenden Fernmetastasen bzw. Mortalitätsrate bei Verwendung niedriger Aktivi-

täten zur ablativen RIT nachzuweisen sind [Blumhardt et al. 2014]. Die Daten von Verburg et al. [2014] legen eine Unterlegenheit bei Unterschreiten von 2 GBq I-131 nahe.

## 6. Fazit

Bei der hohen Sensitivität moderner Tg-Assays gehen initial niedrige I-131-Aktivitäten gehäuft mit einem im Verlauf niedrig messbaren Tg-Spiegel unter rhTSH-Stimulation und gehäuft mit der Entscheidung zugunsten einer zweiten I-131-Ablation einher. Daher kann für die Aktivitätsbemessung bei der ablativen RIT nur ein Entscheidungskorridor zwischen 1 und 3,7 GBq I-131 angegeben werden.

### Statement

Zur ablativen RIT werden Aktivitäten zwischen 1 und 3,7 GBq I-131 empfohlen.

Alternativ bzw. in besonderen Risikokonstellationen können folgende Handlungsempfehlungen gegeben werden:

1. Alternativ zur Verwendung von Standardaktivitäten individuelle Aktivitätsabschätzung für eine Blutdosis  $< 2$  Gy und/ oder einer Herddosis  $> 300$  Gy mittels dosimetrischer Verfahren [Maxon et al. 1983, Lassmann et al. 2008, Jentzen et al. 2014].
2. Höhere Standardaktivitäten bis 7,4 GBq I-131 sind bei Hochrisiko-Patienten (z. B. R1-Resektion, histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen, lokales Tumorstadium pT4) möglich.
3. Orale Applikation als Kapsel (im Ausnahmefall, z. B. bei Unfähigkeit zu schlucken, auch intravenös).
4. Nahrungskarenz: mindestens 4 h vor und 1 h nach Applikation.
5. Messung der individuellen Kapselaktivität unmittelbar vor Applikation.
6. Mindestens 1 x täglich, intratherapeutische Aktivitätsmessung des Patienten zur Dosimetrie (z. B. Messsonde).
7. I-131-Ganzkörperszintigraphie mit SPECT, wenn möglich SPECT/CT, zum endgültigen Staging (am Entlassungstag, jedoch nicht früher als 72 h nach Applikation). Bei größeren Schilddrüsenresten wird die Szintigraphie durch den thyroidalen Uptake dominiert, wodurch Iodspeicherherde zervikal, mediastinal oder im oberen Thorax potenziell überlagert werden. Erst eine weitere, diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphie  $\geq 4 - 12$  Monate nach der Ablation erlaubt eine optimale Beurteilung zum Ausschluss Iodspeichernder Metastasen.
8. Blutentnahme zur Messung des Thyreoglobulin-Spiegels unmittelbar vor Gabe der I-131-Therapiekapsel bei Schilddrüsenhormonkarenz und Hypothyreose bzw. 3 – 5 Tage nach der zweiten Injektion von rhTSH.
9. Begleitende Maßnahmen
  - reichlich Flüssigkeitszufuhr,
  - Laxantiengabe bei Obstipation (insbesondere vor der I-131-Ganzkörperszintigraphie),
  - fakultativ Stimulation der Speicheldrüsen (z. B. mit Zitronensaft, saure Drops, Kaugummi),
  - Magenschleimhautschutz (z. B. Trinken, Haferschleim, Protonenpumpeninhibitoren),
  - Eiskrawatte bzw. Antiphlogistika (bei entzündlichen Reaktionen im Halsbereich),
  - ggf. prophylaktische Glukokortikoidgabe über wenige Tage bei ablativer RIT mit größerem Schilddrüsenrest.

## **B. RIT von Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen, inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren**

Weitgehend identisches Vorgehen wie bei der ablativen RIT, aber höhere Aktivitäten bzw. Dosen: Standardaktivität mit 4–11 GBq I-131 oder individuelle Aktivitätsabschätzung mittels dosimetrischer Verfahren (Blutdosis/Dosis am roten Knochenmark, Tumordosis). In den Leitlinien der American Thyroid Association findet sich der Hinweis, dass bei Patienten > 70 Jahre die empirisch festgelegte Aktivität 7,4 GBq I-131 nicht überschritten werden sollte, da andernfalls am roten Knochenmark eine maximale Dosis von 2 Gy gehäuft nicht eingehalten werden kann [Cooper et al. 2009]. Diese Empfehlung zitiert eine Studie [Tuttle et al. 2006], welche für die posttherapeutische Dosisabschätzung nach 2 Tagen die physikalische Halbwertszeit verwendete, was eher zu einer Überschätzung der Dosis am roten Knochenmark führt. Abgesehen von einer retrospektiven, monoinstitutionellen Studie aus den USA [Klubo-Gwiedzinska et al. 2011] konnte für eine individuelle Dosimetrie bislang keine Verbesserung des Überlebens gezeigt werden. Folgende Limitationen sind bei der individuellen Dosimetrie zu berücksichtigen: Ungenauigkeiten der Volumetrie kleiner Metastasen, Heterogenitäten im I-131-Uptake, Unterschiede in der biologischen Halbwertszeit (HWZ) für verschiedene Herde oder in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung, Zumutbarkeit einer zweimaligen I-131-Gabe bei schlechtem Allgemeinzustand, Stunning-Effekt bei prätherapeutisch hoher I-131-Aktivität, Notwendigkeit einer ggf. wiederholten rhTSH-Injektion für Dosimetrie und Therapie. Wegen der höheren Aktivitäten spielen begleitende Maßnahmen (siehe V. und IX.A) eine besondere Rolle. Beim Vorliegen von zerebralen oder spinalen Metastasen mit lokaler Kompressionsgefahr empfiehlt sich die Gabe von Glukokortikoiden. Kortikoide sollten auch als Begleitmedikation bei der Radioiodtherapie von disseminierten Lungenmetastasen zur Prävention einer Lungenfibrose in Betracht gezogen werden.

Im Einzelfall (individueller Heilversuch) ist die prätherapeutische Gabe von rhTSH als alleinige Maßnahme zur TSH-Stimulation oder zusätzlich zu einer verkürzten endogenen TSH-Stimulation durch Schilddrüsenhormonentzug zu erwägen [Jarzab et al. 2003, Luster et al. 2005]. Eine solche rhTSH-basierte I-131-Therapie kann wegen Komorbidität, wegen hypophysärer Erkrankung, wegen eines rasch notwendigen Therapieeffekts, wegen eines ungewöhnlich langsamen TSH-Anstiegs, insbesondere bei älteren Patienten, wegen schwerwiegender Symptome unter einer vorangegangenen hypothyreoten Phase oder zur Verkürzung der Hypothyreosephase bei rasch wachsenden Metastasen medizinisch angeraten sein. Die I-131-Therapie eines fortgeschrittenen, metastasierten Schilddrüsenkarzinoms unter einer rhTSH-Stimulation erfolgt in der Regel mit palliativer Ausrichtung.

## **X. Nebenwirkungen und Risiken**

### **A. Früh**

1. Lokale schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse, des Tumors bzw. der Metastasen (Häufigkeit: 10 – 20 %, abhängig von der Gewebemasse).
2. Passagere Gastritis (Häufigkeit ca. 30 %).
3. Passagere Knochenmarksveränderungen mit Thrombozyto-/Neutropenie (Häufigkeit bis zu 70 %, abhängig von der Therapie-Aktivität).
4. Radiogene Sialadenitis (Häufigkeit ca. 30 %).
5. Tumorödem in Hypothyreose oder unter rhTSH.
6. Neurologische Symptomatik als Kompressionssyndrom bei spinalen oder zerebralen Metastasen.

### **B. Spät**

1. Xerostomie infolge chronischer Entzündung der Speicheldrüsen, Geschmacksveränderung, ggf. auch Siccasyndrom der Tränendrüsen (Häufigkeit jeweils abhängig von der kumulativen Therapie-Aktivität: bei Aktivitäten im Rahmen der ablativen RIT um 10 – 20 %, bei hohen akkumulierten Therapie-Aktivitäten häufige Nebenwirkung, siehe unter V.). Erhöhtes Risiko von Karies infolge der Xerostomie.



2. Knochenmarkdepression mit Thrombozyto- und Neutropenie (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Aktivität; selten). Die Knochenmarkdosis wird auch von der Nierenfunktion beeinflusst. Vor einer I-131-Therapie sollten Differenzialblutbild und Kreatinin-Wert bekannt sein.
3. Leukämie und Sekundärmalignome mit einer Latenz von 5 und mehr Jahren (bei hohen kumulativen Therapie-Aktivitäten > 22 GBq: Häufigkeit ca. 1 %). Aus europäischen Sammelstatistiken [Rubino et al. 2008] lässt sich ableiten, dass das Risiko für strahleninduzierte Zweitkarzinome – wenn überhaupt – gering erhöht ist. In der amerikanischen Kohortenstudie aus dem amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Registry (SEER 2008) fand sich beim Vergleich der 8 159 Radioiod-behandelten Patienten mit 9 901 Kontrollfällen (Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne I-131-Therapie) kein erhöhtes Risiko für Zweittumoren nach Radioiodtherapie, sofern alle Zweitmalignome – unabhängig von der Latenzzeit – gezählt wurden [Brown et al. 2008]. Wurden aufgrund von strahlenbiologischen Überlegungen nur solche Zweitmalignome in die statistische Berechnung eingeschlossen, die später als 3 Jahre nach RIT auftraten, war das Risiko nach RIT etwas erhöht, wobei die Analyse keinen Bezug zu den eingesetzten I-131-Aktivitäten herstellte. Da die meisten Zweitkarzinome in kurzem zeitlichem Abstand zur RIT entdeckt wurden, ist der unvermeidbare Screeningbias solcher Kohortenstudien offenkundig. In der Konsequenz sollten alle Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom ermutigt werden, die altersbezogenen Vorsorgemaßnahmen wahrzunehmen; ein intensiveres Tumorscreening wird nicht empfohlen.
4. Lungenfibrose bei speichernden Lungenmetastasen (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapie-Aktivität und dem Ausmaß der pulmonalen Metastasierung: ca. 1 %).
5. Azoospermie (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapie-Aktivität oberhalb 15 GBq; selten; siehe unter V.). (Hinweis: Bei mittleren kumulierten I-131-Aktivitäten um 7,4 GBq I-131 weicht das Risiko einer permanenten Infertilität nicht von der spontanen Wahrscheinlichkeit ab).
6. Früheres Einsetzen der Menopause (Häufigkeit abhängig von der kumulierten Therapieaktivität). Zyklusstörungen (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe) können Folge der Hypothyreose sein.

## XI. Ergebnisse

Der Erfolg einer ablativen RIT wird in der Regel  $\geq 4 - 12$  Monate später durch die diagnostische I-131-Ganzkörper-Szintigraphie (I-131 dGKS) in Kombination mit einer Messung des Thyreoglobulin-Spiegels unter TSH-Stimulation definiert (siehe Verfahrensanweisung zur I-131-Ganzkörper-Szintigraphie). Hierbei kommt bevorzugt rhTSH zur exogenen TSH-Stimulation zur Anwendung. Lagen postoperativ nur kleine Schilddrüsenreste vor, wird eine Ablation der Restschilddrüse bei fast allen Patienten durch eine einmalige ablativ RIT erreicht.

Die Prognose von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entspricht bei Anwendung eines standardisierten interdisziplinären Therapieschemas (Thyreoidektomie, ablativ RIT, risikoadaptiert TSH-suppressive Hormontherapie) in den Tumorstadien pT1-3, N0-1a, M0 der statistischen Lebenserwartung der Bevölkerung [Verburg et al. 2013, Vrachimis et al. 2013].

Bei Fernmetastasen: 10-Jahres-Überlebensrate: < 50 %; bei einer ausschließlich mikronodulären Lungenmetastasierung mit Iodspeicherung ist die Prognose deutlich günstiger.

Auch bei Vorliegen von inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen verbessert eine RIT die Prognose.

## XII. Offene Fragen

1. Anwendung von rhTSH zur RIT von Metastasen.
2. Reinduktion einer Radioiodspeicherung: Die Anwendung von Retinoiden (Vitamin-A-Abkömmlingen) zur Redifferenzierung und ggf. Verbesserung der Iodspeicherung in Metastasen mit zuvor fehlender oder therapeutisch nicht nutzbarer Radioiodspeicherung stellt keine Standardbehandlung dar. Zwar gelingt in etwa einem Drittel aller Fälle die Induktion einer Radioiodspeicherung, jedoch konnte nach morphologischen Kriterien

(RECIST 1.1) in etlichen Studien keine partielle Remission der Metastasen durch die Kombination aus Retinoiden und RIT erzielt werden [Fernandez et al. 2009; Kim et al. 2009, Handkiewicz et al. 2009]. In einer kleinen Fallserie ist eine therapeutisch nutzbare Reinduktion der Radioiodspeicherung bei Mutationsnachweis durch die vorherige Anwendung des MEK-Inhibitors Selumetinib beschrieben worden [Ho et al. 2013], wobei Selumetinib für diese Indikation nicht zugelassen bzw. verfügbar ist.

3. Stellenwert der RIT bei deutlich nachweisbarem oder ansteigendem Thyreoglobulin-Spiegel (z. B. > 10 ng/ml unter TSH-Stimulation) ohne Korrelat in der morphologischen und funktionellen Bildgebung (I-131-Ganzkörper-Szintigraphie, FDG-PET/CT).
4. Stellenwert der RIT beim unifokalen, papillären Schilddrüsenkarzinom  $\leq 1$  cm (sehr niedriges Rezidivrisiko, aber lymphogene Mikrometastasierung möglich) und beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion (sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für lokoregionäre oder distante Metastasen).
5. In der Vorbereitung mit rhTSH zur Radioiod-Ablation Verzicht auf eine Schilddrüsenhormonmedikation für wenige Tage mit dem Ziel, die Iodzufuhr zu verringern.

### **XIII. Vorbehaltserklärung**

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

#### XIV. Literatur

1. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival. An analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014; 260: 601 – 607.
2. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1163 – 1171.
3. AWMF-Leitlinie, Register-Nr. 088-002: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (federführend). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. Version vom 9. November 2012. AWMF online; [www.awmf.de/leitlinien](http://www.awmf.de/leitlinien), 21. Oktober 2013.
4. Barbaro D, Boni G, Meucci G et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness of postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4110 – 4115.
5. Barbaro D, Grosso, Boni G et al. Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer: the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 242 – 249.
6. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 651 – 655.
7. Blumhardt R, Wolin EA, Philips WT, Salman UA, Walker RC, Stack BC, Metter D. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R474 – 484.
8. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 504 – 515.
9. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Pierrard H, Aurengo A, Menegaux F, Leenhardt L. Scoring system for predicting recurrence in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 267 – 275.
10. 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 patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 268 – 274.
11. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 304 – 309.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167 – 1214.
13. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinology* 2012; Article ID 816386.
14. Dietlein M, Luster M, Reiners C. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. Update 2013/2014. *Thieme-Refresher Onkologie* 2013; 5: R1 – R32.
15. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, Luster M. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4). Stand 10/2014 – AWMF-Register-Nr. 031-012.
16. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited – 2007. *Clin Med Research* 2007; 5: 87 – 90.

17. Düren C, Dietlein M, Luster M, Plenzig F, Steinke R, Grimm J, Groth P, Reiners C. The use of thyrogen in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: an intraindividual comparison of clinical effects and economic aspects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 513 – 519.
18. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A et al. 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: 4171 – 4179.
19. Elisei R, Viola D, Toregrossa L et al. The BRAF V600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4390 – 4398.
20. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use. Post-authorisation summary of positive opinion for Thyrogen. EMEA/CHMP/745393/2009; [www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/00220/WC500059147.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/00220/WC500059147.pdf), 21.10.2013.
21. 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: 275 – 282.
22. Fernández et al. Effectiveness of retinoid acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 228 – 233.
23. Frigo A, Dardano A, Danese E et al. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between rhTSH stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3472 – 3476.
24. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with I-131 ablation? *Endocrine* 2013; 44: 426 – 433.
25. Goffredo P, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion? A population-level analysis of survival among 1,200 patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 767 – 772.
26. Haenscheid H, Lassmann M, Luster M et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006; 47: 648 – 654.
27. Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry Prior to Radioiodine Therapy of Benign Thyroid Diseases, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1126 – 1134.
28. Handkiewicz et al. 13-cis-retinoid acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patients phase 2 study. *Thyroid Research* 2009; 2: 8 – 18.
29. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, Beer M, Reiners C. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1683 – 1690.
30. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 623 – 632.
31. Hugo J, Robenshtok E, Grewal et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012; 22: 1007 – 1015.
32. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid cancer: single-center study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1077 – 1086.

33. Kim et al. Redifferentiation therapy with 13-cis retinoid acids in radioiodine resistant thyroid cancer. *Endocrine Journal* 2009; 56: 105 – 112.
34. Klubo-Gwiedzinska J, van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, Wartofsky . Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of <sup>131</sup>I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3217 – 3225.
35. 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.
36. Jentzen W, Hoppenbrouwers J, van Leeuwen P, van der Velden D, van de Kolk R, Poeppel TD, Nagarajah J, Brandau W, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using <sup>124</sup>I PET imaging. *J Nucl Med* 2014; 55: 1759 – 1765.
37. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry. I. Blood and Bone Marrow Dosimetry in Differentiated Thyroid Cancer Therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1405 – 1412.
38. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, Ewertz ME, Bournaud C, Wahl RL, Sherman SI, Ladenson PW, Schlumberger M. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[<sup>18</sup>F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1310 – 1316.
39. Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg* 2011; 35: 318 – 323.
40. Luster M, Lippi F, Jarzab B et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 49 – 64.
41. Luster M, Clarke SE, Dietlein M et al. Guidelines for radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941 – 1959.
42. Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2269 – 2273.
43. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M et al. Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1427 – 1434.
44. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smelie 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 S, Forsyth S, Kadalyil L, Hackshaw A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1674 – 1685.
45. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 937 – 941.
46. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418 – 428.
47. Medvedec M. Thyroid stunning in vivo and in vitro. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 731 – 735.
48. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2834 – 2843.
49. Meller B, von Hof K, Genina E, Deisting W, Meller J, Richter E, Baehre M. Diagnostic <sup>123</sup>I and <sup>131</sup>I activities and radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 243 – 248.

50. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; 46: 261 – 266.
51. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 181 – 185.
52. Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang D, Bouvet M. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Thyroid* 2015; 25 (1): 125 – 132.
53. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haughen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Richard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hänscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926 – 932.
54. 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.
55. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 143 – 146.
56. Park EK, Chung JK, Lim IH et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 172 – 179.
57. Perros P, Colley S, Boelart K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (Suppl 1): 1 – 122.
58. Petrich T, Börner AR, Otto D et al. Influence of rhTSH on [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 641 – 647.
59. Pitoia F, Ilera V, Zanchetta MB et al. Optimum recombinant human thyrotropin dose in patients with differentiated thyroid carcinoma and end-stage renal disease. *Endocrine Pract* 2008; 14: 961 – 966.
60. Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 939 – 942.
61. Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV). Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. RS II 4 – 11432/1, 2011.
62. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3242 – 3247.
63. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S et al. A low risk postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013; 23: 436 – 442.
64. Rosário PW, Ribeiro Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with <sup>131</sup>I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008; 49: 1776 – 1782.
65. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancy in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 1638 – 1644.

66. Samaan NA, Schulz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 714 – 720.
67. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668-3676.
68. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 457 – 480.
69. Schlumberger M, de Vathaire F, Ceccarelli C et al. Exposure of radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 606 – 612.
70. Schlumberger M, 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.
71. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3285 – 3289.
72. Strahlenschutzverordnung. Textausgabe mit einer erläuternden Einführung von H.-M. Veith. 8. Aufl. Köln: Bundesanzeiger-Verlag 2010.
73. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan CY. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 1587 – 1591.
74. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C. Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 291 – 297.
75. Verburg FA, Mader U, Tanase K et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients  $\geq$  45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 172 – 180.
76. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical ( $^{131}$ I) therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4487 – 4496.
77. Vrachimis A, Riemann B, Gerss J et al. Peace of mind for patients with differentiated thyroid cancer? *Nuklearmedizin* 2013; 52: 115 – 120.
78. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 503 – 507.
79. Yu X-M, Schneider DF, Leverson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid* 2013; 23: 1263 – 1268.