

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Ergebnisse der ablativen Radioiodtherapie nach
Thyreoidektomie beim differenzierten
Schilddrüsenkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ruppel, geb. Merkle, Luisa Verena

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2.Berichterstatter: Privatdozentin Dr. F. Eckert

Tag der Disputation 25.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
1 Einleitung	15
1.1 Schilddrüsenkarzinom	15
1.1.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	18
1.2 Therapiemethoden	19
1.2.1 Ablative Radioiodtherapie (RIT)	19
1.2.2 Herleitung der Aufgabenstellung	22
1.3 Fragestellung	23
2 Methodik	25
2.1 Arbeitsaufbau und Datenerhebung	25
2.1.1 Einschlusskriterien	25
2.1.2 Weitere Parameter	27
2.2 Datenkonfiguration	28
2.3 Statistische Verfahren	32
2.4 Signifikanzen	32
2.5 Softwareprodukte	33
3 Patientengut	35

3.1	Aktivitätsbereich	35
3.2	Art der Erkrankung und Schilddrüsenoperation	36
3.3	TSH vor erster Radioiodtherapie	37
3.4	Iod im Urin pro g Kreatinin vor/nach erster Radioiodtherapie	38
3.5	Indikation für eine zweite Radioiodtherapie	39
3.6	hTg vor und nach erster Radioiodtherapie	40
3.7	Radioiodtest (Nachuntersuchung)	41
3.8	Alter und Geschlecht	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Einzelparameter der Hauptgruppe	43
4.1.1	Radioiodaktivität der ersten RIT	43
4.1.2	Geschlecht	45
4.1.3	Art der Schilddrüsenoperation	46
4.1.4	Art des Tumors	47
4.1.5	T-Stadium des Tumors	48
4.1.6	Multifokalität des Tumors	49
4.1.7	Sonographiebefund	49
4.1.8	24h-Iod-Uptake	51
4.1.9	Technetium-Szintigraphie (Anzahl der Herde)	52
4.1.10	Technetium-Uptake	53
4.1.11	Weitere Tumoreinteilungen (Residualtumor, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion)	54
4.1.12	TSH-Wert	55
4.1.13	Thyreoglobulin-Spiegel im Serum (hTg)	56
4.1.14	Iod im Urin	58
4.1.15	Iod im Urin pro g Kreatinin (IUK)	58
4.1.16	Thyreoglobulin Antikörper (TAK)	60
4.1.17	Kreatinin im Serum	61

4.1.18	Glomeruläre Filtrationsrate	62
4.1.19	Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht	63
4.1.20	Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg (Thyreoglobulin-Spiegel im Serum)	64
4.2	Cut-Off-Werte der Hauptgruppe	65
4.2.1	Cut-Off-Werte für den 24h-Iod-Uptake	65
4.2.2	Cut-Off-Werte bei der Technetium-Szintigraphie	66
4.2.3	Cut-Off-Werte für Thyreoglobulin (hTg)	67
4.2.4	Cut-Off-Werte für Iod im Urin pro g Kreatinin	68
4.2.5	Cut-Off-Werte für Kreatinin im Serum	69
4.2.6	Cut-Off-Werte bei eGFR	70
4.2.7	Cut-Off-Werte beim Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg	71
4.2.8	Zusammenfassung Cut-Off-Werte	72
4.3	Vergleich der Parameter der Hauptgruppe	72
4.3.1	Vergleich zwischen dem Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg und hTg	73
4.3.2	Vergleich zwischen dem Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg und 24h-Iod-Uptake	73
4.3.3	Vergleich zwischen Kreatinin im Serum und eGFR	74
4.3.4	Vergleich zwischen Kreatinin im Serum und Iod im Urin pro g Kreatinin	74
4.3.5	Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und hTg im Serum	74
4.3.6	Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm	76
4.3.7	Vergleich zwischen hTg im Serum und Sonographiebefund	78
4.4	Multivariate Analyse der Hauptgruppe	79
4.5	Sondergruppe	89
4.5.1	Radioiodaktivität der ersten RIT	89
4.5.2	Sonographiebefund	90
4.5.3	Radioiodaktivität pro sonographisch festgestelltem Restgewebe	92

4.5.4	24h-Iod-Uptake	93
4.5.5	Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und sonographischem Restgewebenachweis	94
4.5.6	TSH-Wert	96
4.5.7	hTg-Wert	96
4.5.8	Andere Parameter	98
4.5.9	Selektion Sondergruppe	98
5	Diskussion	101
5.1	Therapieerfolg und hTg	102
5.2	Therapieerfolg und Kreatinin sowie eGFR	103
5.3	Therapieerfolg und Technetium-Szintigraphie	104
5.4	Therapieerfolg und Iod im Urin pro g Kreatinin	104
5.5	Therapieerfolg und 24h-Iod-Uptake	105
5.6	Therapieerfolg und Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg	105
5.7	Erfolgskriterien	107
5.8	Folgerung	108
5.9	Sondergruppe	109
5.10	Kann die Radioaktivität in manchen Fällen reduziert werden?	110
5.11	Sollte die Radioaktivität in manchen Fällen erhöht werden?	112
6	Zusammenfassung	113
	Literaturverzeichnis	122
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	123
	Danksagung	125

Abbildungsverzeichnis

1	Indikation zu einer zweiten RIT, Hauptgruppe hTg in ng/ml	39
2	Indikation zu einer zweiten RIT, Sondergruppe hTg in ng/ml	40
3	Fehlerbalken für Radioiodaktivität in MBq	44
4	Beziehung zwischen Geschlecht und Erfolg der RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit erneuter RIT in der jeweiligen Untergruppe.	45
5	Beziehung zwischen Erfolg der RIT und Art der Schilddrüsenoperation	46
6	Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit von der Art des Tumors; die Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit erneuter RIT in der jeweiligen Untergruppe.	47
7	Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit vom T-Stadium; die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl erneuter RIT für das jeweilige T-Stadium.	48
8	Beziehung von erneuter RIT zur Multifokalität des Tumors	49
9	Beziehung zwischen Erfolg der RIT und dem sonographisch nachweisbaren Schilddrüsenrestgewebe; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT in den jeweiligen Befundgruppen.	50
10	24h-Iod-Uptake (%) bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT . . .	51
11	Beziehung zwischen Erfolg der RIT und Herdnachweis im Technetium-Szintigramm; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Befund-Typ.	52
12	Beziehung zwischen dem Erfolg der RIT und dem Technetium-Uptake; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit von Zweittherapien im jeweiligen Uptake-Bereich.	53

13	Beziehung zwischen Erfolg der RIT und R-L-V Tumorstadien; die Prozentangabe bezieht sich auf die Häufigkeit einer Zweittherapie in der Untergruppe.	54
14	Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit vom TSH-Wert (in mU/l) zum Zeitpunkt der ersten RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT in den jeweiligen TSH-Gruppen. . . .	55
15	Beziehung zwischen dem hTg-Wert (in ng/ml) zum Zeitpunkt der ersten RIT und der Notwendigkeit einer zweiten RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Notwendigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Werte-Bereich.	57
16	Verteilung von Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT	59
17	Beziehung zwischen dem Erfolg der RIT und dem Vorhandensein von Thyreoglobulin Antikörper (Angaben in kU/l); die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Werte-Bereich.	60
18	Kreatinin-Spiegel im Serum (mg/dl) bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT	61
19	Fehlerbalken zur eGFR in $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	62
20	Beziehung zwischen 24h-Iod-Uptake in % und hTg-Wert in ng/ml vor erster RIT	75
21	Beziehung zwischen dem 24h-Iod-Uptake in % und der Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm vor erster RIT	76
22	Schaubild MHT	81
23	Fehlerbalken der Therapie-Radioiodaktivität (MBq) der ersten RIT bei Patienten der Sondergruppe	89
24	Sondergruppe; Beziehung zwischen Ergebnis der RIT und dem sonographisch bestimmten Restgewebe; die Prozentangabe bezieht sich auf die Patienten mit erneuter RIT innerhalb der Untergruppe.	91
25	Sondergruppe; Verteilung des 24h-Iod-Uptake-Wertes (%) bei Patienten mit einer oder mehreren RIT	93
26	Beziehung zwischen dem 24h-Iod-Uptake (%) und dem sonographisch gemessenen Restgewebe (ml) vor erster RIT	95

27	Sondergruppe; Beziehung zwischen der Notwendigkeit einer zweiten RIT und dem TSH (mU/l) vor RIT	96
28	Sondergruppe; Beziehung zwischen der Höhe des hTg-Spiegels (ng/ml) und der Notwendigkeit einer erneuten RIT	97
29	Schaubild MHT Sondergruppe	99
30	Schaubild MHT 24h-Iod-Uptake Sondergruppe	100

Tabellenverzeichnis

1	T-Primärtumor, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]	17
2	N-Befall regionäre Lymphknoten, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]	17
3	M-Fernmetastasen, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]	17
4	Stadieneinteilung papillär und follikulär - unter 45 Jahre, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]	18
5	Stadieneinteilung papillär und follikulär - über 45 Jahre, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]	18
6	Histologie des Tumors, Hauptgruppe	36
7	T-Stadium des Tumors, Hauptgruppe	36
8	Histologie und T-Stadium des Tumors, Sondergruppe	37
9	Iod im Urin pro g Kreatinin vor RIT, Hauptgruppe	38
10	Iod im Urin pro g Kreatinin, Sondergruppe vor RIT	38
11	Radioiodtest, Hauptgruppe	41
12	Radioiodtest, Sondergruppe	41
13	Alter, Hauptgruppe	42
14	Alter, Sondergruppe	42
15	Verteilung Iod im Urin vor erster RIT (Angaben in $\mu\text{g}/\text{l}$)	58
16	Verteilung der applizierten Radioaktivitätsmenge pro Körpergewicht (Angaben in MBq/kg)	63

17	Verteilung des Quotienten aus 24h-Iod-Uptake und hTg (Angaben in % pro ng/ml)	64
18	Cut-Off-Werte für den 24h-Iod-Uptake	65
19	Cut-Off-Werte bei der Technetium-Szintigraphie	66
20	Cut-Off-Werte für Thyreoglobulin (hTg)	67
21	Cut-Off-Werte für Iod im Urin pro g Kreatinin	68
22	Cut-Off-Werte bei Kreatinin im Serum	69
23	Cut-Off-Werte bei eGFR	70
24	Cut-Off-Werte beim Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg	71
25	24hIU/hTg - hTg	73
26	24hIU/hTg - 24hIU	73
27	Kreatinin - eGFR	74
28	Kreatinin - Iod im Urin pro g Kreatinin	74
29	24h-Iod-Uptake - hTg	75
30	24h-Iod-Uptake - Technetium-Szintigraphie	77
31	Cut-Off-Werte beim Sonographiebefund	77
32	hTg - Sonographiebefund	78
33	MHT der sechs Cut-Off-Werte der gesamten Hauptgruppe	80
34	MHT der fünf verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe Ib	83
35	MHT der vier verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe IIb	84
36	MHT der drei verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe IIIb	85
37	MHT der zwei verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe IVa	86
38	Gruppeneinteilung, angeordnet nach Risikoprofil	87
39	Überblick Gruppen, angeordnet nach Risikoprofil	87
40	Gruppen mit wenigen RIT-Wiederholern	88
41	Gruppen mit vielen RIT-Wiederholern	88
42	Verbleibende Gruppe	88
43	Radioaktivität pro ml Restvolumen	92
44	24h-Iod-Uptake in der Sondergruppe	94

45	24h-Iod-Uptake - sonographischer Restgewebenachweis, Sondergruppe .	95
46	hTg in der Sondergruppe	97
47	Cut-Off-Werte für wenige/viele Therapiewiederholer	108
48	Gruppeneinteilung angeordnet nach Risokoprofil	108

Abkürzungsverzeichnis

*	Keine Angabe möglich
24hIU	24h-Iod-Uptake
CT	Computertomographie
d	Tag
dl	Deziliter
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, abgeschätzt durch die MDRD-Formel
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
g	Gramm
Gr.	Gruppe
Gy	Gray
h	Stunde
hTg	Thyreoglobulin
IUK	Iod im Urin pro g Kreatinin
k	Kilo
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Krea	Kreatinin im Serum
kU	Kilounit
l	Liter
L	Lymphgefäßinvasion in der TNM-Klassifikation
m	Milli
M	Fernmetastasen in der TNM-Klassifikation
m²	Quadratmeter
MBq	Megabecquerel
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHT	Mantel-Haenszel-Test
min	Minute
ml	Milliliter

mg	Milligramm
mU	Milliunit
μ	Micro
μg	Microgramm
n	Nano
N	Befall regionärer Lymphknoten in der TNM-Klassifikation
ng	Nanogramm
p	Signifikanzwert (p-value)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
Risiko	Prozentualer Anteil der Patienten mit erneuter Therapie an der jeweiligen Gruppe
RIT	Radioiodtherapie
R	Residualtumor in der TNM-Klassifikation
Sig.	Signifikanz
T	Ausbreitung des Primärtumors in der TNM-Klassifikation
TAK	Thyreoglobulin Antikörper
Tc-Sz	Anzahl der Herde in der Technetium-Szintigraphie
TH	Therapiewiederholer
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
U	Unit
V	Veneninvasion in der TNM-Klassifikation

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Schilddrüsenkarzinom

Schilddrüsenkarzinome sind maligne Veränderungen der Schilddrüse. Sie tragen die ICD-10 Ziffer C73 für bösartige Neubildungen der Schilddrüse [3]. Die Einteilung der Schilddrüsenkarzinome erfolgt durch die WHO-Klassifikation. Bei den Karzinomen werden histologisch 5 Typen unterschieden [4][5]:

1. Differenziertes Karzinom (follikuläres Karzinom, papilläres Karzinom)
2. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
3. Gering differenziertes Karzinom
4. Medulläres Karzinom
5. Seltene Varianten

Man unterscheidet zwischen Tumoren, welche vom Follikelepithel (differenzierte, gering differenzierte und undifferenzierte) ausgehen und denen, welche von parafollikulären C-Zellen (medulläres Karzinom) stammen [6][7][8]. Das gering differenzierte Karzinom ist eher selten. Es macht 4 - 7 % der aus Follikelepithelzellen entstehenden Karzinome aus und nimmt eine Position zwischen den differenzierten und dem anaplastischen Karzinom ein [4][8]. Das hoch maligne anaplastische Karzinom macht 2 - 15 % der malignen Schilddrüsentumore aus [7][9]. Die medullären Karzinome (C-Zell Karzinome) kommen regional mit unterschiedlicher Häufigkeit vor und machen ca. 1 - 12 % der Schilddrüsenkarzinome aus [7]. Da das Schilddrüsenkarzinom zu den seltenen Malignomen gehört und eine niedrige Mortalität (relatives Fünf-Jahres-Überleben 2007/2008 76 - 95 %) aufweist, macht es nur ca. 0,3 % aller Krebstodesfälle aus [10]. Von allen

bösartigen Neoplasien hat das Schilddrüsenkarzinom einen Anteil von 1,9 % bei Frauen und 0,7 % bei Männern [10]. Allerdings ist das Malignom der Schilddrüse die häufigste endokrine Neoplasie, mit einer jährlichen Inzidenz von ca. vier Erkrankungen bezogen auf 100.000 Einwohner [9]. Das Schilddrüsenkarzinom kann in jedem Alter auftreten, jedoch im Kindesalter eher selten [10]. Die Ursachen der Schilddrüsenkarzinome bleiben in den meisten Fällen unbekannt [10]. Als ein Auslöser ist jedoch die ionisierende Strahlung anerkannt [9][10]. Bei diversen Strahlenunglücken in der jüngeren Geschichte war ein Anstieg der Schilddrüsenkarzinome festzustellen [9]. So erhöhte sich zum Beispiel das Erkrankungsrisiko bei Betroffenen nach dem Tschernobyl Reaktorunfall um das 4- bis 40-fache [9]. Auch ist bei den Schilddrüsenkarzinomen eine erblich bedingte familiäre Häufung zu erkennen [9][10][11]. Man unterscheidet das familiär medulläre vom familiär nicht medullären Schilddrüsenkarzinom [12]. Letzteres tritt an Syndrome gebunden oder syndromunabhängig auf [12]. Es kommt innerhalb der familiär adenomatösen Poliposis mit einer Häufigkeit von 2 % vor, sowie beim Cowden-Syndrom und beim Carney-Complex mit Häufigkeiten von 10 % bzw. 0,4 % [12]. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt in 10 - 25 % der Fälle familiär autosomal dominant, assoziiert mit multiplen endokrinen Neoplasien vom Typ 2a und 2b auf [11][9]. Der Nachweis einer Mutation im RET-Protoonkogen erlaubt eine Unterscheidung von der sporadischen Form [13]. In den meisten Fällen (75 %) tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom sporadisch auf [13].

Die Prognose ist stark von der Art des Schilddrüsenkarzinoms abhängig [9]. Während das papilläre, follikuläre und medulläre Schilddrüsenkarzinom 10 Jahres-Überlebensraten $> 90\%$, $> 75\%$ und etwa 50% haben, hat das anaplastische Schilddrüsenkarzinom nur eine mittlere Überlebenszeit von sechs Monaten [9]. Bei den papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen haben Patienten < 45 Jahren eine bessere Prognose [9]. Das gering differenzierte Karzinom hat eine deutlich schlechtere Prognose als die differenzierten Karzinome. In einer retrospektiven Analyse aus Münster mit einem Beobachtungszeitraum von 6,2 (+/- 4,9) Jahren starben 10 von 26 Patienten mit gering differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht einer Überlebensrate von $61,5\%$ [14].

Desweiteren werden die Schilddrüsenkarzinome nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore eingeteilt. Im folgenden ist ein gekürzter Überblick aus Wittekind dargestellt (6. Auflage 2002 und 7. Auflage 2010) [1][2]:

Tabelle 1: T-Primärtumor, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]

Ausbreitung des Primärtumors	begrenzt auf die Schilddrüse	T-System 6. Auflage 2002 [1]	T-System 7. Auflage 2010 [2]
nicht beurteilbar	-	X	X
kein Primärtumor diagnostiziert	-	0	0
Tumor ≤ 2 cm	ja	1	1
Tumor ≤ 1 cm	ja	-	1a
Tumor zwischen 1 cm und 2 cm	ja	-	1b
Tumor zwischen 2 cm und 4 cm	ja	2	2
Tumor > 4 cm	ja	3	3
Tumor ≤ 4 cm	minimal	3	3
Invasion einer oder mehrerer Nachbarstrukturen (subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens)	nein	4a	4a
Invasion einer oder mehrerer Nachbarstrukturen (prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße, Umbauung der A. carotis)	nein	4b	4b
anaplastisches/undifferenziertes Karzinom	ja	4a	4a
anaplastisches/undifferenziertes Karzinom	nein	4b	4b

Tabelle 2: N-Befall regionäre Lymphknoten, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]

Befall regionäre Lymphknoten	N-System 6. und 7. Auflage
nicht beurteilbar	X
nein	0
ja	1
ja, Level VI	1a
ja, andere Level	1b

Tabelle 3: M-Fernmetastasen, modifiziert nach Wittekind (6. und 7. Auflage 2002/2010) [1][2]

Fernmetastasen	M-System (6. und 7. Auflage)
nein	0
ja	1

Die TNM-Klassifikation hat sich während des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit geändert. Bei der 2002 erschienenen 6. Auflage der TNM-Klassifikation von Tumoren wurde im T-Stadium noch keine Unterteilung zwischen T1a und T1b gemacht. Ebenso waren die Stadieneinteilungen des medullären Karzinoms verschieden.

1.2 Therapiemethoden

Zur Therapie der Schilddrüsenkarzinome kommen Operation, Radioiodtherapie (RIT), perkutane Strahlenbehandlung und/oder eine Chemotherapie in Frage [17][24]. Die Wahl der Therapiemodalität ist stark von der Tumordifferenzierung und dem Tumorstadium abhängig [17][24].

Bei den papillären und follikulären Tumoren wird als wichtigste und an erster Stelle stehende Therapie eine Thyreoidektomie angestrebt [18][25]. Die Thyreoidektomie wird in kurativer Absicht durchgeführt, um das Tumorgewebe vollständig zu entfernen und damit die Krankheit zu heilen [25]. Auch soll sie besonders bei differenzierten Schilddrüsentumoren die anschließende Radioiodtherapie erleichtern [18][25][26]. Wird nach einer Teilentfernung der Schilddrüse im pathologischen Präparat eine Malignität festgestellt, ist eine zweite Operation zur Komplettierung der Thyreoidektomie indiziert [27]. Dies geschieht, um multifokal auftretende Tumore vollständig zu entfernen [28]. Je nach Verdacht werden zusätzlich auch Lymphknoten mit entnommen [27]. Eine Ausnahme stellen das solitäre papilläre Mikrokarzinom (pT1a, N0, M0) und das minimal invasive follikuläre Karzinom dar, hier ist auch eine nicht vollständige Thyreoidektomie ausreichend [28]. Beim 2016 neu definierten NIFTP (nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit papillär-ähnlichen Kernmerkmalen), welches nicht als invasives Karzinom gewertet wird, ist keine Thyreoidektomie notwendig [29].

Zwei bis vier Wochen nach der Thyreoidektomie wird bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Radioiodtherapie empfohlen, um letzte noch verbliebene Schilddrüsenreste, Tumorreste und/oder Metastasen zu eliminieren [18][25][26]. Eine Strahlen- oder Chemotherapie wird nur bei undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bei lokal inkurablen Befunden oder im Falle einer rasch generalisierten Tumorprogression eingesetzt [18][25][26]. Eine neue Therapiemethode stellen die Tyrosinkinaseinhibitoren dar, welche bei gesichertem Tumorprogress und fehlenden Voraussetzungen für eine Radioiodtherapie eingesetzt werden [30].

1.2.1 Ablative Radioiodtherapie (RIT)

Die ablativ Radioiodtherapie erfolgt meist mit Standardaktivitäten zwischen 2 bis 3,7 GBq I-131 [31]. In Ausnahmefällen, zum Beispiel bei inoperablen, nicht vollständig resezierbaren Tumoren, bei Tumorrezidiven und bei vorliegenden Metastasen kann eine erhöhte Aktivität mit 4 bis 11 GBq I-131 verabreicht werden [28]. Bei der Radioiodtherapie wird Iod-131 in Form von Natriumiodid systemisch verabreicht [24]. Durch die kurze Reichweite (ca. 0,5 mm) der β -Strahlen kann davon ausgegangen werden,

dass das umliegende Gewebe bestmöglich geschont wird [32][33]. Ziel dieser Behandlung ist es, verbliebenes Rest- und/oder Tumorgewebe der Schilddrüse vollständig zu beseitigen [24]. Dies kann mit kurativer oder auch in palliativer Zielsetzung erfolgen [24].

Im folgenden wird die ablativ RIT bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bei denen bisher kein Anhalt für eine Metastasierung besteht, betrachtet.

Eine Indikation zur ablativen RIT besteht bei histologisch gesicherten papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinomen [24]. Ausgenommen sind das papilläre Mikrokarzinom (pT1a) sowie das nicht metastasierte, minimal invasive follikuläre Karzinom, da diese aufgrund ihrer sehr günstigen Prognose keiner weiteren Therapie bedürfen [17][24]. Nach der ablativen RIT wird im Abstand von drei bis sechs Monaten ein Radioiodtest incl. hTg-Bestimmung im Blut zur Überprüfung des Therapieerfolges durchgeführt. Sollte im Radioiodtest noch eine relevante pathologische Radioiodspeicherung (Schilddrüsenrestgewebe oder Tumor) oder im Blut ein erhöhter hTg-Wert nachweisbar sein, erfolgt in der Regel eine zweite RIT mit Standardaktivitäten zwischen 3,7 und 7,4 GBq [31].

Als absolute Kontraindikationen für die Durchführung einer RIT sind Schwangerschaft und Stillzeit bekannt [24].

Als unerwünschte Nebenwirkungen können nach RIT Blutbildveränderungen in Form von Knochenmarksdepressionen auftreten [31]. Bei kumulativen Aktivitäten über 22 GBq steigt das Leukämierisiko auf etwa 1 % an [31]. Auch können Magen und Speicheldrüsen von Nebenwirkungen betroffen sein [31]. Bei kumulativen Aktivitäten über 14,8 GBq kann eine temporäre oder permanente Oligospermie resultieren [31]. Die meisten Patienten haben nur leichte passagere Nebenwirkungen. Seeliger fand in einer retrospektiven Analyse 2010, dass die Höhe der applizierten Aktivität keine signifikante Auswirkung auf Häufigkeit und Intensität der therapiebedingten Beschwerden hat [34].

Vorbereitung des Patienten

Vor einer Radioiodtherapie sollte ein basales TSH > 30 mU/l erreicht sein, damit das radioaktive Iod bestmöglich von den Schilddrüsenresten oder dem Tumorgewebe aufgenommen werden kann [24]. Um dies zu erreichen, sollten nach der OP keine Schilddrüsenhormone eingenommen werden. Nach einer Thyreoidektomie stellt sich in der Regel ein TSH-Wert > 30 mU/l nach zwei bis fünf Wochen ein [24]. Dank der negativen Rückkopplung der von der Schilddrüse gebildeten Hormone auf das im Hypophysenvorderlappen gebildete TSH gilt ein nur geringer TSH-Anstieg als Indikator für eine relevante Menge von Schilddrüsenrestgewebe – oder in seltenen Fällen für weiter

bestehendes, sehr hoch differenziertes (meist follikuläres) Tumorgewebe. Ein TSH-Wert < 30 mU/l ist dann akzeptabel, wenn bei fehlender Möglichkeit einer Nachoperation noch mehr als 5 bis 10 ml Schilddrüsenrestgewebe festgestellt werden kann [24]. Alternativ zur RIT in Hypothyreose kann diese bei gleicher Wirksamkeit auch nach Vorbehandlung mit rekombinanten humanen TSH durchgeführt werden [24]. Von Vorteil ist dabei der Verzicht auf Schilddrüsenhormon-Entzug [24][35].

Desweiteren sollte der Patient vier bis sechs Wochen vor der Therapie keiner starken Iodexposition ausgesetzt sein [24]. Diese könnte z. B. durch Iod-haltige Medikamente oder Nahrungsmittel geschehen [24]. Zur Prüfung wird eine Messung der Iod-Ausscheidung im Urin empfohlen [24]. Ebenso wird eine zweiwöchige Iod-arme Diät unmittelbar vor der RIT angeraten, obwohl hierdurch bisher keine Veränderung der Erfolgsrate bewiesen werden konnte [24][36][37].

Eine Schwangerschaft sollte ausgeschlossen und eine Stillzeit beendet sein [24].

Da I-131 durch die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion durch eine Kreatinin-Bestimmung geprüft werden [24]. Zur Vermeidung unnötig hoher Strahlenexpositionen während der Therapie sollte der Speichelfluss sowie die Darmaktivität angeregt werden [24]. Auch ist auf eine häufige Blasenentleerung zu achten [24].

Dosimetrie

Ein sehr wichtiger Teil der Therapieplanung besteht darin, die richtige Aktivitätsmenge für die RIT festzulegen.

Das für die RIT verwendete I-131 zerfällt in das stabile Isotop Xe-131. Dabei werden Beta- und Gammastrahlen abgegeben [31]. Diese verursachen in ihrer Umgebung eine Ortsdosisleistung (H), welche von der Radioaktivität der Quelle (hier der Patient), dem Abstand und einer spezifischen Dosisleistungskonstante abhängt [31]. Diese Konstante wird mit Hilfe theoretischer Ansätze berechnet [38].

Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird prätherapeutisch eine individuelle Dosimetrie nur in Ausnahmefällen durchgeführt [24]. Die Leitlinien sehen eine standardisierte Aktivität von 2 - 3,7 GBq I-131 vor [24][39]. Dennoch gibt es Ansätze, eine individuelle Dosierung zu finden. Eine Möglichkeit, die Therapie-Radioaktivitätsmenge individuell für den Patienten zu berechnen, ist die Marinelli-Formel [40]. Sie findet bei der RIT benigner Schilddrüsenenerkrankungen Anwendung.

$$\text{Aktivität (MBq)} = \frac{\text{Herddosis (Gy)} \times \text{Herdvolumen (ml)} \times K}{\text{max. Uptake (\%)} \times \text{HWZ}_e (d)} \quad (1.1)$$

Aktivität (MBq) = Therapieaktivität

Herddosis (Gy) = gewünschte Dosis im Zielvolumen (z. B. Schilddrüsenreste) bei Ablation einer Restschilddrüse mindestens 300 Gy

Herdvolumen (ml) = Volumen des zu bestrahlenden Zielvolumens

K = Konstante; sie beträgt ca. 25 bei Aktivitätsangabe in MBq

max. Uptake (%) = Maximale Speicherung im Zielvolumen bezogen auf die zugeführte Radioaktivitätsmenge (wird vor der RIT durch einen standardisierten Radioiodtest ermittelt)

$HWZ_e(d)$ = effektive Halbwertszeit des verabreichten I-131 im Zielvolumen [41]

Probleme bei der Anwendung der Marinelli-Formel treten dann auf, wenn einzelne Größen (zum Beispiel das Herdvolumen) nicht bestimmbar sind. Nach Thyreoidektomien beträgt das Restschilddrüsengewebe häufig unter 1 ml. Diese geringe Menge ist nicht mehr valide mit der Sonographie erfassbar. Auch die effektive thyreoidale Halbwertszeit kann oft nur geschätzt werden. Bei einem Radioiod-Uptake $< 0,5\%$ sollte die Notwendigkeit einer RIT in Frage gestellt werden [31][41]. Da sich die Parameter der Marinelli-Formel bei malignen Schilddrüsenerkrankungen nicht immer eindeutig ermitteln lassen, lässt sie sich in der Praxis nicht zuverlässig anwenden.

24h-Iod-Uptake vor RIT

Der 24h-Iod-Uptake wird im Rahmen des Radioiodtests vor der RIT bestimmt [42]. Dabei wird Iod-131 in niedriger Aktivität (in der Regel 3 MBq) verabreicht [42]. Nach 24 Stunden wird die Aktivität in der Schilddrüsenregion gemessen [42]. Vereinfacht ist davon auszugehen, dass der nach 24 Stunden gemessene Iod-Uptake dem maximalen Iod-Uptake entspricht [43][44]. Der 24h-Iod-Speicherwert wird dann in den prozentualen Anteil der zum Test verabreichten Aktivität umgerechnet. Dies erfolgt nach folgender Formel, modifiziert nach [42]:

$$24h\text{-Iod-Uptake (\%)} = \frac{24h - \text{Aktivität (MBq)}}{\text{verabreichte Aktivität (MBq)} \times 100\% (1.2)}$$

24h-Aktivität (MBq) = Gemessene Aktivität nach 24 Stunden

1.2.2 Herleitung der Aufgabenstellung

Bei der konventionellen Vorgehensweise wird für die ablative RIT eine standardisierte Radioaktivitätsmenge (hier 3,7 GBq) verwendet, wenn nicht besondere Aspekte vorliegen wie etwa eine nachgewiesene Metastasierung oder ein großer Schilddrüsenrest

bei fehlender Möglichkeit einer Nachoperation [31]. Die Erfolgsrate der Behandlung lag an der Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 2007 bis 2011 bei ca. 80 %. Dies bedeutet, dass bei 20 % der Patienten eine Unterdosierung vorlag. Bei den übrigen kann in Einzelfällen eine unnötig hohe Dosierung prinzipiell nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die Therapie aufgrund ihrer allgemein guten Verträglichkeit zu keinen nachweisbaren Nebenwirkungen geführt hat. Mit einem individualisierten Vorgehen könnte die Zahl der Zweittherapien vermindert und gleichzeitig bei einem Teil der Patienten die Aktivitätsmenge reduziert werden. Dies würde zu einer Abnahme der Strahlenexposition führen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, Patienten zu identifizieren, welche ein besonders hohes oder niedriges Risiko für eine Zweittherapie aufweisen. Dies erfolgte auf der Basis von prätherapeutisch bestimmten Parametern, welche bei fast allen Patienten zur Verfügung stehen.

1.3 Fragestellung

1. Gibt es Prädiktoren für den Erfolg bzw. Misserfolg der RIT?
2. Lassen sich anhand dieser Prädiktoren Patienten identifizieren, welche ein erhöhtes oder besonders niedriges Risiko haben, einer erneuten RIT zu bedürfen?
3. Wäre bei diesen Patienten eine höhere oder niedrigere Radioaktivitätsmenge zweckmäßig gewesen?

Kapitel 2

Methodik

2.1 Arbeitsaufbau und Datenerhebung

2.1.1 Einschlusskriterien

Es kamen nur Patienten zur Auswertung, bei denen ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom histologisch gesichert war, eine Thyreoidektomie vor der ersten RIT erfolgte und keine Hinweise für verbliebene Tumorreste bestanden. Dies erlaubte eine einfache und zuverlässige Beurteilung des Therapieerfolgs anhand von Radioiodtest und hTg-Verlauf.

Um sicherzustellen, dass zum Zeitpunkt der Ablationstherapie kein makroskopischer Tumorrest vorhanden war, wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen in den diagnostischen und posttherapeutischen Szintigrammen keine malignitätsverdächtigen Herde erkennbar waren. Patienten mit fraglichen Befunden, bei denen durch die weitere Abklärung (z. B. mit PET/CT) ein Tumorausschluss erfolgte, kamen auch zur Auswertung. Desweiteren wurden nur Patienten, welche im weiteren Verlauf im Mittel 2,25 Jahre rezidivfrei blieben, ausgewertet. Zur Bestätigung, dass ein differenziertes, nicht metastasiertes Schilddrüsenkarzinom vorlag, wurde die Histologie des Tumors und das TNM-Stadium aus dem pathologischen Befund erfasst. Zur Auswertung kamen Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papillär, follikulär, onkozytär) und Mischformen aus differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinomen (papillär medullär). Patienten, bei denen nach TNM-Klassifikation $N = 1$ oder $M = 1$ vorlag, kamen nicht zur Auswertung. Das T-Stadium wurde bei der Patientenauswahl nicht berücksichtigt.

Desweiteren wurde die Radioaktivitätsmenge bei erster Ablationstherapie als Einschlusskriterium benutzt, um zu gewährleisten, dass der Patient im Standarddosisbe-

reich von 3400 MBq bis 4000 MBq (Hauptgruppe) oder < 3400 MBq (Sondergruppe) lag.

Vor der Therapie sollten der TSH- und der hTg-Wert bekannt sein. Zum Ausschluss einer Iodkontamination sollte die Iodausscheidung im Urin (Iod im Urin pro g Kreatinin) sowohl vor der ersten RIT als auch vor dem Radioiodtest der Nachuntersuchung vorliegen. Bei einem Wert ≤ 300 μg Iod/g Kreatinin wurde angenommen, dass keine relevante Iodkontamination vorlag.

Um den Erfolg der ersten RIT beurteilen zu können, musste von jedem Patienten ein hTg-Wert in Hypothyreose und das Ergebnis einer Radioiodszintigraphie drei Monate nach der ersten RIT vorliegen. Das Datum der RIT und der Nachuntersuchung mussten bekannt sein.

Zusammengefasst: Um ein homogenes Kollektiv zu erhalten, wurden nur Patienten in die Auswertung aufgenommen, für die folgende Informationen vorlagen:

1. (Art der) Schilddrüsenoperation
2. Histologie des Tumors
3. Radioaktivitätsmenge in MBq
4. Kein makroskopischer Tumorrest
5. (T)NM-Klassifikation
6. TSH vor Therapie
7. hTg vor Therapie
8. Iod im Urin pro g Kreatinin vor Therapie und vor Radioiodtest
9. Datum der Therapie
10. hTg nach Therapie
11. Datum der Nachuntersuchung (Erfolgskontrolle)
12. Beurteilung des Szintigramms bei der Nachuntersuchung
13. Indikation für eine zweite RIT

Definition Therapieerfolg

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, in der vor der ersten RIT erhobene Parameter in Relation zum Ergebnis der RIT gesetzt wurden, musste exakt definiert sein, was unter einem Therapieerfolg zu verstehen ist. Ein Erfolg der ersten RIT war dann gegeben, wenn nach dem Radioiodtest nach drei Monaten keine Indikation für eine erneute RIT bestand. Eine Indikation war dann gegeben, wenn entweder ein noch messbarer hTg-Wert ($> 0,3$ ng/ml) und/oder im Szintigramm eine eindeutige Iod-Speicherung im Schilddrüsenbett nachzuweisen war. Das Ergebnis der Iod-Szintigraphie bei der ersten RIT wurde als Parameter erhoben, da in manchen Fällen bei deutlicher Iod-Speicherung schon zu diesem Zeitpunkt die Indikation zur erneuten RIT gestellt wurde.

2.1.2 Weitere Parameter

Jedem Patienten wurde zur Anonymisierung der Auswertung eine Patienten-ID zugesprochen. Zudem wurden Geschlecht und Geburtsdatum erfasst.

Zusätzlich wurden nach Möglichkeit weitere Parameter erhoben, bei denen vorstellbar war, dass sie in einem Zusammenhang mit dem Erfolg der RIT stehen. Dies sind Parameter der Nierenfunktion (Kreatinin im Serum und Iod im Urin) sowie Parameter, welche eine Aussage über den Schilddrüsenrest oder über die Tumorgöße bzw. Ausdehnung zulassen. Das Körpergewicht des Patienten wurde erhoben, um eine Auswirkung der Aktivität pro Kilogramm auf den Erfolg der RIT zu untersuchen.

Zusammenfassung der Parameter:

1. Iod-Szintigraphie im Rahmen der RIT
2. Patienten-ID
3. Geschlecht
4. Geburtstag
5. Multifokalität des Tumors
6. Sonographiebefund vor RIT
7. 24h-Iod-Uptake vor RIT
8. Technetium-Szintigraphie vor RIT

9. Technetium-Uptake vor RIT
10. Weitere Tumoreinteilung (Residualtumor, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion)
11. Iod im Urin vor RIT
12. TAK-Wert vor RIT
13. Kreatinin im Serum vor RIT
14. Körpergewicht bei RIT

Die Wiederfindung des hTg-Werts vor und nach RIT wurde erhoben, um eine Beeinflussung der hTg-Bestimmung durch Störfaktoren auszuschließen. Zum Zweck der Nachvollziehbarkeit wurde zu folgenden Parametern ein Erhebungsdatum erfasst: TSH-/hTg-Wert vor/nach RIT, Urinprobe (Iod im Urin/Iod pro g Kreatinin im Urin) vor/nach RIT, TAK-Wert vor RIT, Kreatinin-Wert im Serum vor/nach RIT, Iod-Uptake-Messung bei RIT.

Die Auswahl der Patienten erfolgte unter Benutzung der oben beschriebenen Einschlusskriterien. Zuerst wurden die Daten von Patienten erhoben, welche in einem Aktivitätsbereich um die Standarddosis (3700 MBq +/- 300 MBq) lagen (Hauptgruppe). Hiernach wurden unter dem Gesichtspunkt einer in Einzelfällen niedrigeren Radioaktivitätsgabe auch die Daten von Patienten erhoben, welche unterhalb des Standarddosisbereiches (< 3400 MBq) lagen (Sondergruppe). Die Erhebung beider Datensätze erfolgte nach den gleichen Prinzipien durch Einsicht in Akten und mit Hilfe des SAP-Systems der Universitätsklinik Tübingen.

2.2 Datenkonfiguration

Eingliederung von Werten

Beim Parameter Technetium-Uptake vor RIT trat der Wert " $< 0,1$ " 95mal in der Hauptgruppe und sechsmal in der Sondergruppe auf. Da mit einem Wert " $< 0,1$ " nicht gerechnet werden konnte, wurde eine Unterteilung in die Gruppen $\leq 0,1$, $> 0,1$ bis $\leq 0,2$ und $> 0,2$ % gewählt. Somit fand der Wert " $< 0,1$ " eine Eingliederung in eine Gruppe und konnte in einem ordinalen Messniveau dargestellt werden.

Das gleiche Verfahren wurde bei den Parametern TSH vor RIT, hTg vor RIT und TAK (Thyreoglobulin Autoantikörper) vor RIT angewendet.

Der TSH-Wert > 75 kam 29mal in der Hauptgruppe und zweimal in der Sondergruppe vor. Es wurde eine Unterteilung in die Intervalle ≤ 15 , > 15 bis ≤ 30 , > 30 bis ≤ 45 , > 45 bis ≤ 60 , > 60 bis ≤ 75 und > 75 mU/l gewählt. Somit fand der Wert > 75 eine Eingliederung in eine Gruppe und konnte in einem ordinalen Messniveau dargestellt werden.

Der prätherapeutische hTg-Wert $< 0,3$ kam 19mal in der Hauptgruppe und einmal in der Sondergruppe vor. Der hTg-Wert $< 0,2$ kam zweimal in der Hauptgruppe vor. Es wurde eine Unterteilung in die Intervalle $\leq 0,3$, $> 0,3$ bis $\leq 1,0$, $> 1,0$ bis $\leq 2,0$, $> 2,0$ bis $\leq 5,0$, $> 5,0$ bis $\leq 10,0$ und $> 10,0$ ng/ml gewählt. Somit fand der Wert $< 0,3$ eine Eingliederung in eine Gruppe und konnte in einem ordinalen Messniveau dargestellt werden.

Der TAK-Wert < 30 kam 34mal in der Hauptgruppe und dreimal in der Sondergruppe vor. Es wurde eine Unterteilung in die Intervalle ≤ 30 , > 30 bis ≤ 40 , > 40 bis ≤ 100 und > 100 kU/l gewählt. Somit fand der Wert < 30 eine Eingliederung in eine Gruppe und konnte in einem ordinalen Messniveau dargestellt werden.

Verschiedene Messverfahren für hTg

Zu beachten ist, dass zur Messung des hTg-Spiegels unterschiedlich sensitive Tests zur Verfügung standen, welche sich auch hinsichtlich der unteren Nachweisgrenze unterscheiden.

Das an der Universitätsklinik Tübingen vor September 2010 angewandte Verfahren konnte Werte ab 0,3 ng/ml nachweisen, diese sind aber erst ab einem Wert von 1,0 ng/ml als sicher pathologisch einzustufen. Seit September 2010 wird ein anderes Verfahren eingesetzt, welches auch Werte ab 0,2 ng/ml ermitteln kann, diese sind ab 0,5 ng/ml als valide anzusehen. Aufgrund des Wechsels der Testverfahren war ein unmittelbarer Vergleich der hTg-Werte nur unter Vorbehalt möglich.

Verschiedene TNM-Klassifikationen und histologische Einteilungen

Im Jahr 2010 erschien in Deutschland die 7. Auflage der TNM-Klassifikation [2]. Diese wurde in der Pathologie der Universität Tübingen Mitte März 2010 umgesetzt. In der zuvor verwendeten Auflage 6 [2] wurde die Tumorgröße (T-Stadium) in 1, 2, 3, 4a und 4b unterschieden. Ab 2010 kamen die Untergruppen 1a und 1b hinzu. Da die meisten Patienten des Kollektivs vor 2010 klassifiziert wurden und somit keine Einteilung in die Untergruppen 1a/b erfolgte, wurden diese Gruppen zusammengefasst. In die

Auswertung flossen Patienten mit einem T-Stadium von 1a oder 1b in die Gruppe 1 ein. Aufgrund der geringen Fallzahl der Gruppen 4a/b wurden auch die Patienten mit T-Stadium 4a und 4b zur Gruppe 4 zusammengefasst.

Eine Anpassung an die im Januar 2017 erschienene 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde nicht vorgenommen, da die Radioiodtherapien in einem Zeitraum zwischen 2007 und 2011 erfolgten.

Bei den histologischen Einteilungen wird auf die 2004 erschienene 3. Auflage der WHO-Klassifikation [5] Bezug genommen, eine Anpassung an die 2017 erschienene 4. Auflage ist nicht erfolgt, da die Radioiodtherapien 2011 bereits abgeschlossen waren.

Berechnung von Variablen

Es wurden folgende Variablen aus den bereits erhobenen Parametern berechnet:

1. Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg vor RIT
2. eGFR - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate vor RIT
3. Alter bei erster RIT
4. Radioaktivitätsmenge der ersten RIT pro Kilogramm Körpergewicht

Der Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg wurde per Division ermittelt, dabei wurden alle Werte des hTg welche $> 0,3$ betragen mit dem Wert $0,3$ ersetzt.

Die Variable "Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht" wurde ermittelt, indem der Parameter "Radioaktivitätsmenge" durch den Parameter "Körpergewicht bei Therapie" geteilt wurde.

Die Variable "Alter bei erster RIT" ist die Differenz zwischen dem Datum der Therapie und dem Geburtsdatum. Die Angabe erfolgt in Jahren.

Die Variable "eGFR" wurde über die vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) abgeschätzt [45][46].

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \text{ [x 0,742 bei Frauen]}$$

Weiteres Vorgehen

Nach Erhebung der Daten wurde geprüft, welche Parameter einen Einfluss auf den Erfolg der ersten RIT hatten. Wie dies geprüft wurde, wird später im Abschnitt "Statistische Verfahren" erläutert. Dazu wurden folgende Parameter in Betracht gezogen:

1. Geschlecht
2. (Art der) Schilddrüsenoperation
3. Art des Tumors
4. Tumorklassifikation
5. Multifokalität des Tumors
6. Sonographiebefund vor RIT
7. Prozentualer 24h-Iod-Uptake vor RIT
8. Technetium-Szintigraphie vor RIT
9. Technetium-Uptake vor RIT
10. Weitere Tumoreinteilung (Residualtumor, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion)
11. TSH vor RIT
12. hTg vor RIT
13. Wiederfindung hTg-Wert vor RIT
14. Iod im Urin vor RIT
15. Iod im Urin pro g Kreatinin vor RIT
16. TAK vor RIT
17. Kreatinin im Serum vor RIT
18. eGFR vor RIT
19. Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht
20. Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg vor RIT

Zur Abklärung, welche der ausgewählten Parameter einen Einfluss auf den Erfolg der RIT hatten, wurden die Parameter genauer betrachtet, die in einer statistisch auffälligen Relation zur Erfolgsrate stehen. Bei solchen Parametern sollte herausgefunden werden, ab welchem Cut-Off-Wert diese Parameter die Erfolgsrate einer Patientengruppe beeinflussen. Der Cut-Off-Wert sollte das Patientengut so in zwei Gruppen unterteilen, dass in der einen Gruppe möglichst ausschließlich die Patienten enthalten sind, bei denen die Therapie wiederholt werden musste und in der anderen Gruppe die Patienten, bei denen eine RIT ausreichend war.

2.3 Statistische Verfahren

Zur Bestimmung der Häufigkeiten wurden für die Variablen, die als Intervall vorlagen, folgende Maßzahlen berechnet: Mittelwert, Median, Minimum, 5. Perzentile, 25. Perzentile, 75. Perzentile, 95. Perzentile und Maximum. Für die Variablen, die nominal oder ordinal vorlagen, wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. Zur deskriptiven Statistik wurde zusätzlich von allen nominalen und ordinalen Variablen ein Balkendiagramm und für alle im Intervall vorliegenden ein Fehlerbalken angefertigt. Zur Klärung, ob eine Normalverteilung vorlag, wurde ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Ergab sich in diesem Test ein Hinweis auf eine Normalverteilung, wurde zusätzlich noch ein Histogramm und ein Boxplot bewertet. Zur Prüfung, ob ein Zusammenhang zwischen der jeweiligen Variable und einem Misserfolg der ersten RIT besteht, wurde bei nominalen und ordinalen Variablen der Chi-Quadrat-Test und der Fischers-Exakt-Test verwendet. Für die im Intervall vorliegenden Variablen wurde, sofern keine Normalverteilung anzunehmen war, der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben gewählt. War anzunehmen, dass es sich um normalverteilte Daten handelte, wurde ein T-Test verwendet. Um für die Parameter, welche in einer signifikanten Relation zum Erfolg der Therapie stehen, einen Cut-Off-Wert zu finden, wurde der Mantel-Haenszel-Test (MHT) eingesetzt. Der Vergleich dieser Parameter untereinander erfolgte erneut mit Hilfe eines MHT.

Folgende Variablen lagen als Intervall vor: Geburtsjahr, Alter zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie, 24h-Iod-Uptake, Wiederfindung des hTg-Wertes, Iod im Urin, Iod im Urin pro g Kreatinin, Kreatinin im Serum, eGFR, Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht, Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg

Folgende Variablen lagen ordinal vor: Tumorklassifikation, Sonographie, Technetium-Uptake, Technetium-Szintigraphie, TSH, hTg, TAK

Folgende Variablen lagen nominal vor: Geschlecht, Art der Schilddrüsenoperation, Art des Tumors, Multifokalität des Tumors, weitere Tumoreinteilung (Residualtumor, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion), zweite Radioiodtherapie

2.4 Signifikanzen

Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests (Mann-Whitney-U-Test, T-Test, Chi-Quadrat-Test, Fischers-Exakt-Test und Shapiro-Wilk-Test) $p \leq 0,05$ angesehen.

2.5 Softwareprodukte

Zur Sammlung der Daten wurde Microsoft Office Excel 2007 eingesetzt.

Für die statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 20 verwendet.

Zur Abfassung der Arbeit wurde LaTeX TeXnicCenter genutzt.

Kapitel 3

Patientengut

Das Patientengut setzte sich hinsichtlich der Einschlusskriterien, wie im folgenden beschrieben, zusammen:

3.1 Aktivitätsbereich

Hauptgruppe

Im Aktivitätsbereich von 3700 MBq +/- 300 MBq (3400 MBq bis 4000 MBq) befanden sich 142 Patienten. Die niedrigste Aktivität lag bei 3436 MBq, die höchste bei 3994 MBq.

Sondergruppe

Unter bestimmten Umständen wurde bei der Therapieplanung von der Standardradioaktivitätsmenge von 3700 MBq abgewichen und eine individuelle Festlegung getroffen (n = 13). Bei zwei Patienten im Alter von 15 und 16 Jahren wurde die Radioaktivitätsmenge an das Körpergewicht angepasst (50 MBq pro Kilogramm Körpergewicht). Bei einem Körpergewicht von 66 bzw. 64 Kilogramm entspricht dies 3300 bzw. 3200 MBq. Bei hohen Restvolumina (9; 5 und 3,7 ml), erhöhtem Kreatinin (7,6; 2,1 und 1,9 mg/dl) und/oder erhöhtem 24h-Iod-Uptake (32; 17 und 16,4 %) wurde die Aktivität ebenfalls reduziert. Bei vier Patienten war ursprünglich eine Aktivität von 3700 MBq geplant, aus logistischen Gründen konnte aber nur eine geringere Aktivität verabreicht werden.

Im Bereich < 3400 MBq befanden sich 13 Patienten. Die niedrigste Aktivität lag bei 1475 MBq, die höchste bei 3367 MBq.

3.2 Art der Erkrankung und Schilddrüsenoperation

Hauptgruppe

Tabelle 6: Histologie des Tumors, Hauptgruppe

Histologie des Tumors	Anzahl Patienten
papillär	116
follikulär	18
follikulär onkozytär	4
papillär medullär	2
onkozytär	1
papillär follikulär	1
gesamt	142

Tabelle 7: T-Stadium des Tumors, Hauptgruppe

T-Stadium des Tumors	Anzahl Patienten
TX, da Tumor in medialer Halszyste	1
T1	81
T2	37
T3	21
T4	2
gesamt	142

Bei acht Patienten konnte eine Multifokalität des Tumors festgestellt werden. Eine Thyreoidektomie erhielten 136 Patienten, davon 65 zweizeitig. Bei sechs Patienten war eine inkomplette Resektion erfolgt.

Sondergruppe

Tabelle 8: Histologie und T-Stadium des Tumors, Sondergruppe

Histologie des Tumors	Anzahl Patienten
papillär	10
follikulär	3
gesamt	13
T-Stadium	Anzahl Patienten
pT1	10
pT2	2
pT3	1
gesamt	13

Bei drei Patienten wurde eine Multifokalität des Tumors festgestellt.

Eine Thyreoidektomie erfolgte bei elf Patienten, bei sechs zweizeitig. Zwei Patienten erhielten eine inkomplette Resektion.

3.3 TSH vor erster Radioiodtherapie**Hauptgruppe**

Vor der ersten RIT lag der TSH-Wert bei 124 Patienten > 30 mU/l, bei 18 Patienten < 30 mU/l. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von 14 bis 180 mU/l.

Sondergruppe

Acht Patienten hatten prätherapeutisch ein TSH > 30 mU/l, fünf Patienten < 30 mU/l. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von 2 bis 191 mU/l.

3.4 Iod im Urin pro g Kreatinin vor/nach erster Radioiodtherapie

Hauptgruppe

Tabelle 9: Iod im Urin pro g Kreatinin vor RIT, Hauptgruppe

IUK vor = Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin vor erster RIT

IUK vor	Anzahl Patienten
> 300	1
100-300	61
50-100	55
< 50	22

Die Werte vor der ersten RIT erstreckten sich über einen Bereich von $27,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin bis $539,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Werte lagen für 139 Patienten vor. Bei einem Patienten lag ein Wert über $300 \mu\text{g/g}$ Kreatinin vor. Eine RIT wurde dennoch durchgeführt, da der Iod-Uptake ausreichend hoch war. Die sehr niedrige Kreatinin-Konzentration im Urin könnte zumindest zum Teil den erhöhten Iod-Spiegel pro g Kreatinin im Urin erklären.

Drei Monate nach RIT (also vor dem zur Erfolgskontrolle vorgesehenen Radioiodtest) lagen für 138 Patienten Ergebnisse über die Iod-Ausscheidung im Urin vor. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von $39,0$ bis $284,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin.

Sondergruppe

Tabelle 10: Iod im Urin pro g Kreatinin, Sondergruppe vor RIT

IUK vor = Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin vor erster RIT

IUK vor	Anzahl Patienten
> 300	0
100-300	4
50-100	6
< 50	3

Die Werte vor der ersten RIT erstreckten sich über einen Bereich von $28,0$ bis $213,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei keinem Patienten eine übermäßige Iodexposition vorlag. Für den zur Erfolgskontrolle der RIT vorgesehenen Radioiodtest nach drei Monaten gab es bei allen 13 Patienten eine Bestimmung der Iod-Ausscheidung im Urin. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von $64,0$ bis $269,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Somit bestand bei keinem Patienten eine erhöhte Iodexposition.

3.5 Indikation für eine zweite Radioiodtherapie

Hauptgruppe

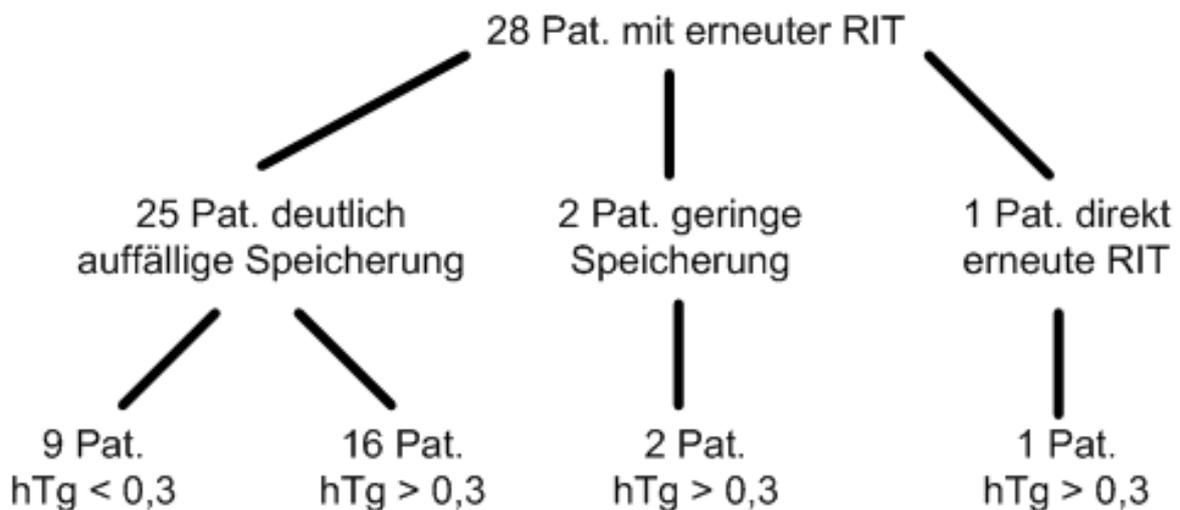


Abbildung 1: Indikation zu einer zweiten RIT, Hauptgruppe
hTg in ng/ml

Wie in Abbildung 1 veranschaulicht, wurde bei 28 (19,72 % der Hauptgruppe) der 142 Patienten die Indikation für eine erneute RIT gestellt. Von den 28 Patienten hatten 25 bei der Nachuntersuchung eine deutlich auffällige Speicherung im Radioiodtest. Von ihnen wiesen 16 auch einen erhöhten hTg-Wert auf. Bei zwei Patienten fand sich nur eine geringe Speicherung im Radioiodtest, dafür jedoch ein erhöhter hTg-Wert. Bei einem Patienten wurde die Indikation für eine erneute RIT durch einen erhöhten hTg-Wert (0,46 ng/ml) und eine sehr ausgeprägte Speicherung im Szintigramm nach der ersten RIT gestellt. Hier erfolgte anstelle des Radioiodtests direkt die erneute RIT.

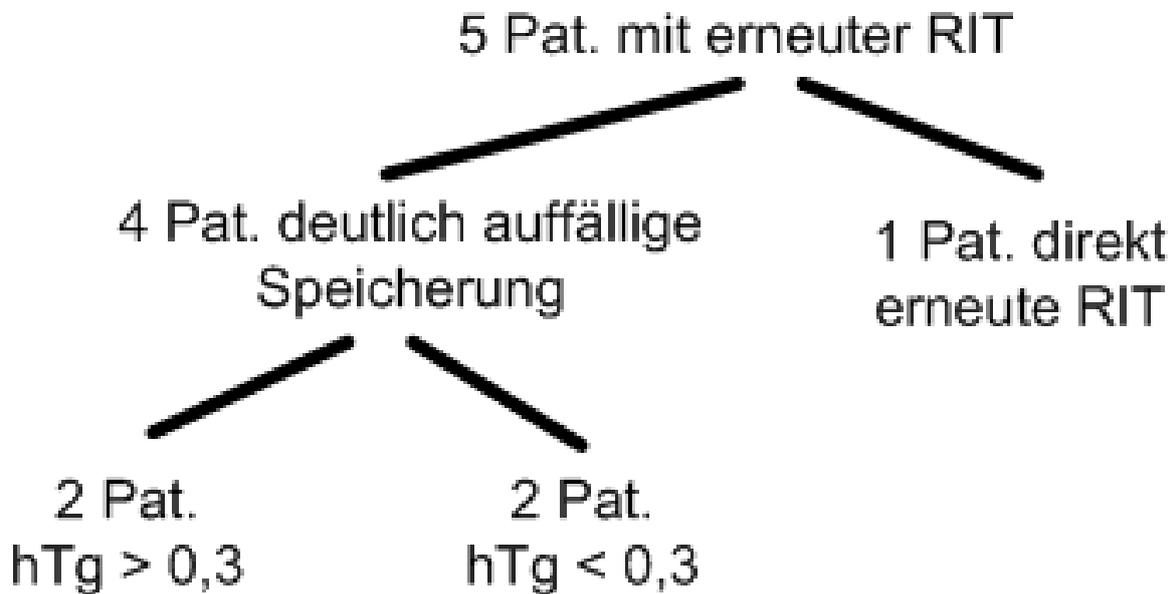
Sondergruppe

Abbildung 2: Indikation zu einer zweiten RIT, Sondergruppe
hTg in ng/ml

Wie in Abbildung 2 veranschaulicht, wurde bei fünf (38,46 % der Sondergruppe) der 13 Patienten die Indikation für eine erneute RIT gestellt. Von den fünf Patienten hatten vier eine deutlich auffällige Speicherung im zur Therapiekontrolle durchgeführten Radioiodtest, zwei auch einen erhöhten hTg-Wert. Bei einem Patienten wurde die Indikation für eine erneute RIT durch einen weiterhin erhöhten hTg-Wert (1,0 ng/ml) und eine deutliche Speicherung im Szintigramm nach der ersten RIT gestellt. Bei diesem Patienten erfolgte anstelle des Radioiodtests direkt die erneute RIT.

3.6 hTg vor und nach erster Radioiodtherapie

Hauptgruppe

Vor der ersten RIT lag bei allen 142 Patienten das Ergebnis einer hTg-Bestimmung vor. Die Werte schwankten zwischen $\leq 0,3$ ng/ml und 131,7 ng/ml. Bei 23 Patienten lag der Wert $\leq 0,3$ ng/ml, bei 119 war er $> 0,3$ ng/ml.

Die Werte nach RIT betragen zwischen 0,2 und 14,4 ng/ml. Unter den 142 Patienten der Hauptgruppe hatten 110 einen hTg-Wert $\leq 0,3$ ng/ml und 32 einen $> 0,3$ ng/ml.

Sondergruppe

Vor der ersten RIT lag bei allen 13 Patienten dieser Gruppe ein hTg-Wert vor. Die Werte erstreckten sich von $\leq 0,3$ bis 72,5 ng/ml. Bei einem Patienten lag der Wert $\leq 0,3$ ng/ml, bei den übrigen zwölf war er $> 0,3$ ng/ml.

Die Werte drei Monate nach der RIT reichten von 0,3 bis 19,3 ng/ml. Acht Patienten hatten einen hTg-Wert $\leq 0,3$ ng/ml und fünf einen Wert $> 0,3$ ng/ml.

3.7 Radioiodtest (Nachuntersuchung)**Hauptgruppe**

Tabelle 11: Radioiodtest, Hauptgruppe

Bewertung des Radioiodtests	Anzahl Patienten
keine Speicherung	104
deutliche Speicherung	25
geringe Speicherung	9
kein Radioiodtest	1

Der Radioiodtest, welcher in der Regel drei Monate nach erstmaliger RIT stattfindet, zeigte die in Tabelle 11 veranschaulichten Ergebnisse.

Sondergruppe

Tabelle 12: Radioiodtest, Sondergruppe

Bewertung des Radioiodtests	Anzahl Patienten
keine Speicherung	8
deutlich Speicherung	4
Kein Radioiodtest	1

3.8 Alter und Geschlecht

Hauptgruppe

Tabelle 13: Alter, Hauptgruppe

Alter in Jahren	Anzahl Patienten	% der Patienten
≤ 25	25	17,6%
25 - 45	34	23,9 %
45 - 65	60	42,3 %
> 65	23	16,2 %

Sondergruppe

Tabelle 14: Alter, Sondergruppe

Alter in Jahren	Anzahl Patienten	% der Patienten
≤ 25	3	23,1 %
25 - 45	3	23,1 %
45 - 65	5	38,5 %
> 65	2	15,4 %

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Einzelparameter der Hauptgruppe

4.1.1 Radioiodaktivität der ersten RIT

Für alle Patienten lag ein Wert vor. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von 3436 MBq bis 3994 MBq. Der Median lag bei 3632 MBq und der Mittelwert bei 3642 MBq. Die 5. Perzentile lag bei 3520 MBq, die 25. Perzentile bei 3594 MBq, die 75. Perzentile bei 3691 MBq und die 95. Perzentile bei 3757 MBq.

Die Mittelwerte der Patienten mit und ohne erneute RIT lagen dicht beieinander, auch die 95 % Intervalle überschneiden sich fast gänzlich (Abbildung 3). So ist von keinem bedeutenden Unterschied im Bezug auf die Radioaktivitätsmenge auszugehen. Im Shapiro-Wilk-Test ergab sich für die Gruppe ohne weitere RIT ein $P < 0,0001$ und für diejenigen mit einer weiteren RIT ein $P = 0,129$.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Radioiodaktivität und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Da bei der Patientengruppe ohne zweite RIT von nicht normalverteilten Daten, bei der Patientengruppe mit erneuter RIT dagegen von normalverteilten Daten auszugehen war ($P > 0,05$), wurde hier ein nicht-parametrischer Test angewandt. Im Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zeigte sich ein P-Wert von 0,337. Somit ist nicht von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

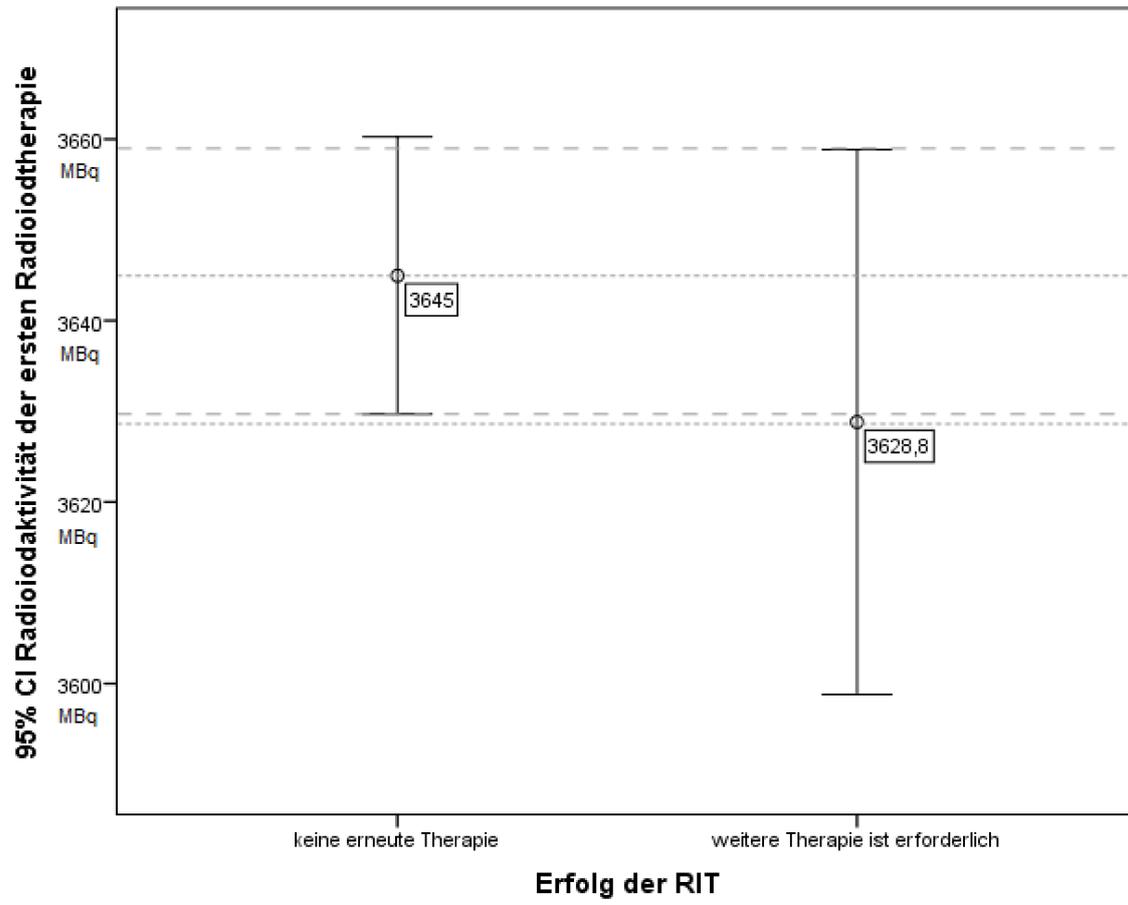


Abbildung 3: Fehlerbalken für Radioiodaktivität in MBq

4.1.2 Geschlecht

Von den 142 eingeschlossenen Patienten waren 28,17 % männlich (40) und 71,83 % weiblich (102). Frauen erschienen demzufolge in der Auswertung 2,5mal so häufig wie Männer. 22,5 % der Männer und 18,63 % der Frauen benötigten eine erneute RIT. Von den Patienten, bei denen eine zweite RIT durchgeführt wurde, waren 67,86 % weiblich und 32,14 % männlich.

Abbildung 4 liefert eine Übersicht über die Geschlechterverteilung, im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. Es kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht eines Patienten und dem Ergebnis der RIT angenommen werden.

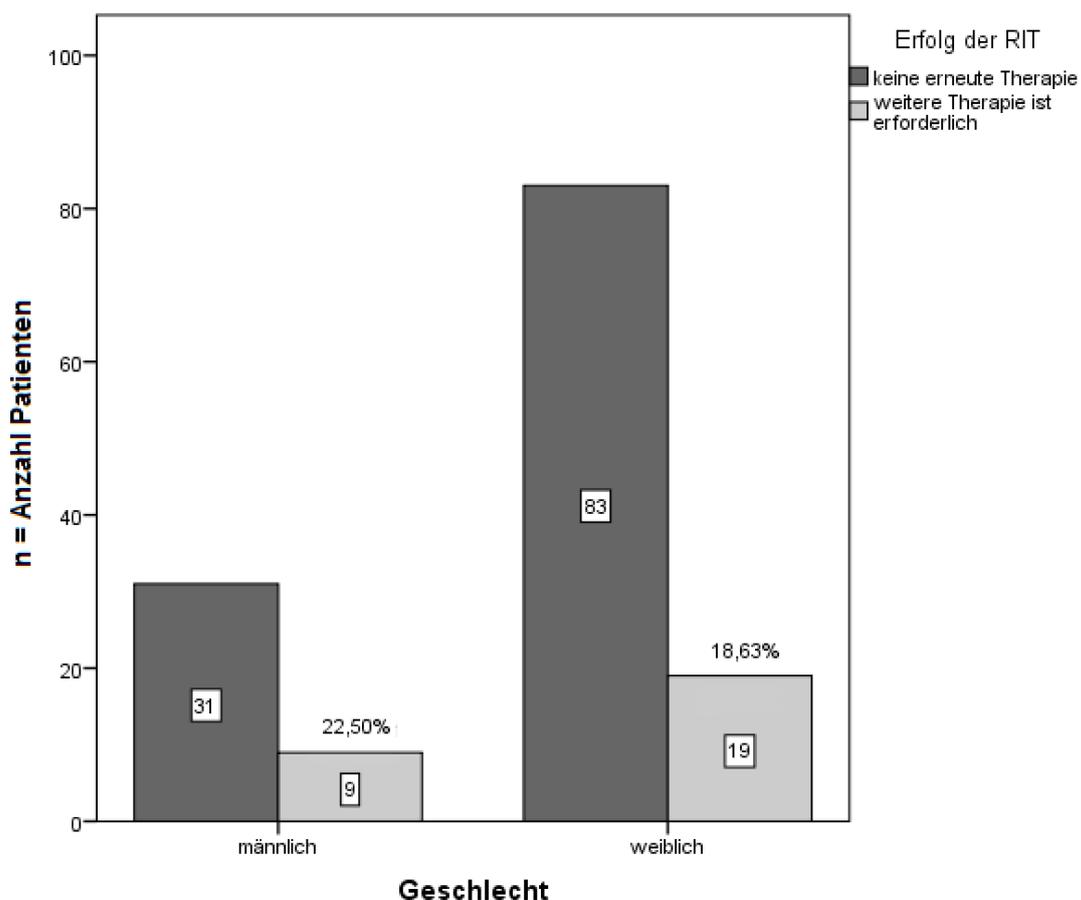


Abbildung 4: Beziehung zwischen Geschlecht und Erfolg der RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit erneuter RIT in der jeweiligen Untergruppe.

4.1.3 Art der Schilddrüsenoperation

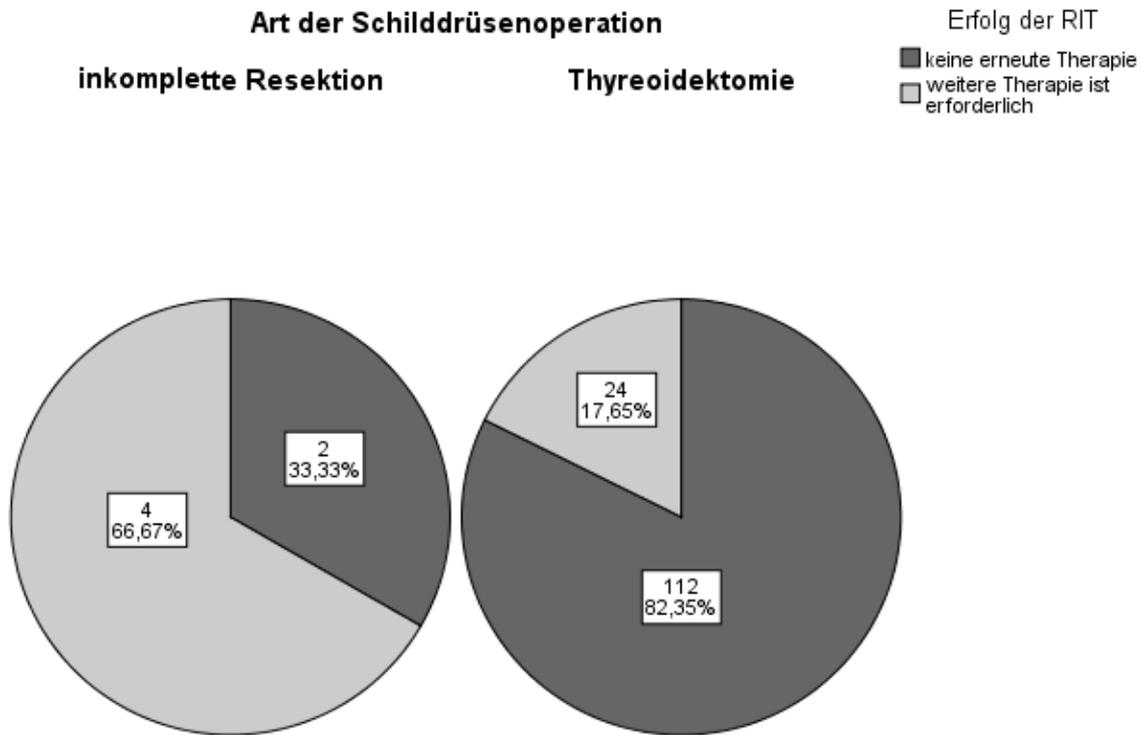


Abbildung 5: Beziehung zwischen Erfolg der RIT und Art der Schilddrüsenoperation

Die Abbildung 5 stellt den Effekt der Art der vorausgegangenen Schilddrüsenoperation auf den Erfolg der RIT dar. Demnach benötigten deutlich weniger (17,65 %) Patienten nach Thyreoidektomie eine erneute RIT als nach inkompletter Resektion (66,67 %). Aufgrund der geringen Fallzahlen für inkomplette Resektionen kann keine Signifikanz angegeben werden.

4.1.4 Art des Tumors

Patienten mit papillären Tumoren brauchten häufiger eine erneute RIT (21,55 %) als Patienten mit follikulären Tumoren (16,67 %). Mischformen kamen nur selten vor. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Art des Tumors und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist oder nicht. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,824 und im Fischers-Exakt-Test ein P-Wert von 0,880. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

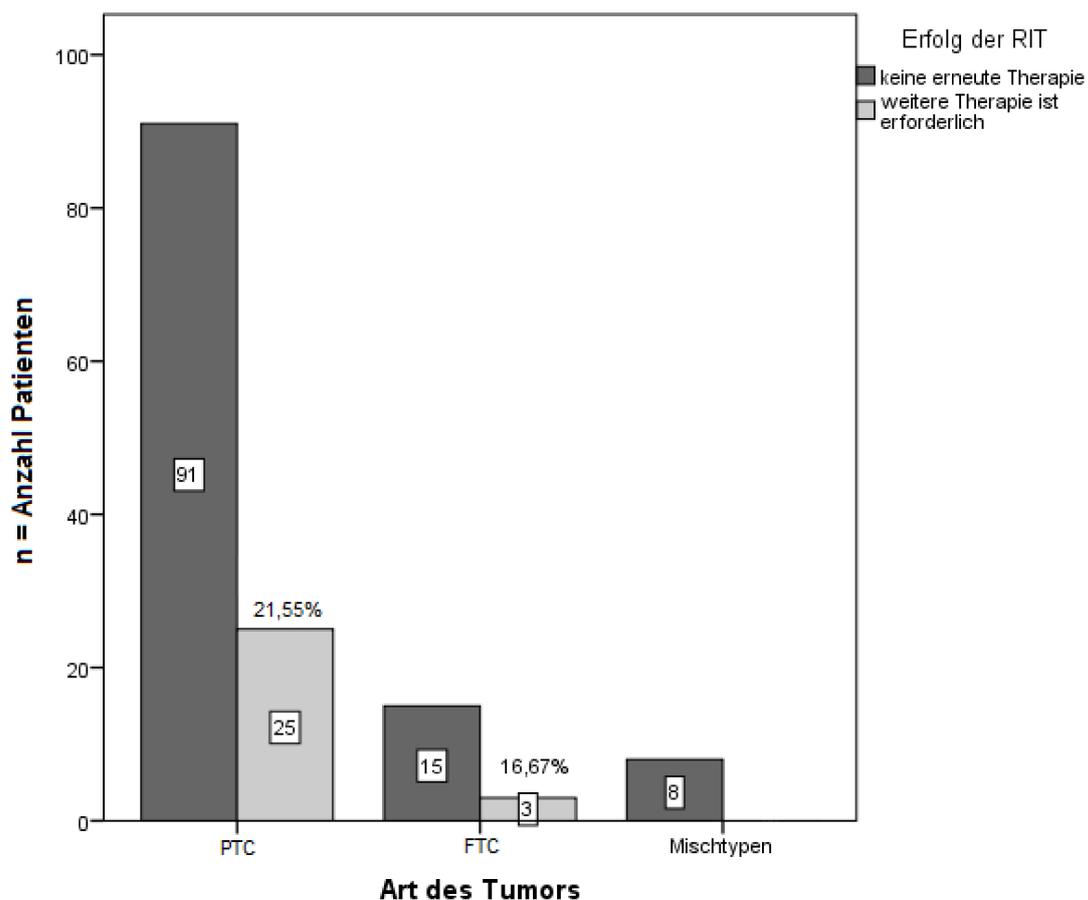


Abbildung 6: Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit von der Art des Tumors; die Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit erneuter RIT in der jeweiligen Untergruppe.

4.1.5 T-Stadium des Tumors

Abbildung 7 liefert eine Übersicht über die Verteilung der T-Stadien im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT.

Bemerkenswert ist, dass die Rate an Patienten mit erneuter RIT bei zunehmendem T-Stadium sinkt.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Tumorklassifikation und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist oder nicht. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen P-Wert von 0,700 und der Fischers-Exakt-Test von 0,875. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

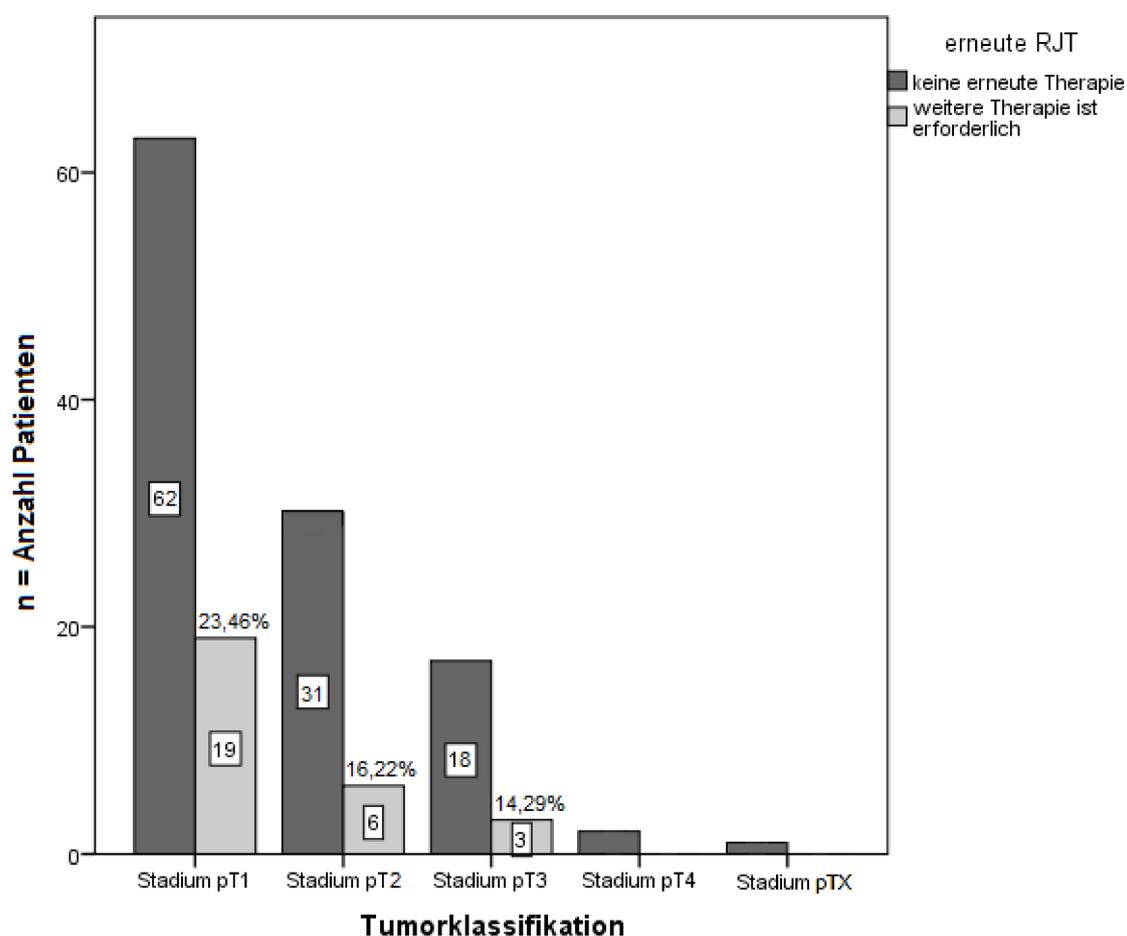


Abbildung 7: Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit vom T-Stadium; die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl erneuter RIT für das jeweilige T-Stadium.

4.1.6 Multifokalität des Tumors

Von den 142 eingeschlossenen Patienten hatten 5,63 % einen multifokalen Tumor (8). Nicht-multifokale Tumore waren demzufolge in der Auswertung 16,75mal so häufig wie multifokale Tumore. Von den Patienten, bei denen eine zweite RIT durchgeführt wurde, hatten 14,29 % einen multifokalen Tumor.

Abbildung 8 liefert eine Übersicht über die Notwendigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit von der Multifokalität. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann keine Signifikanz angegeben werden.

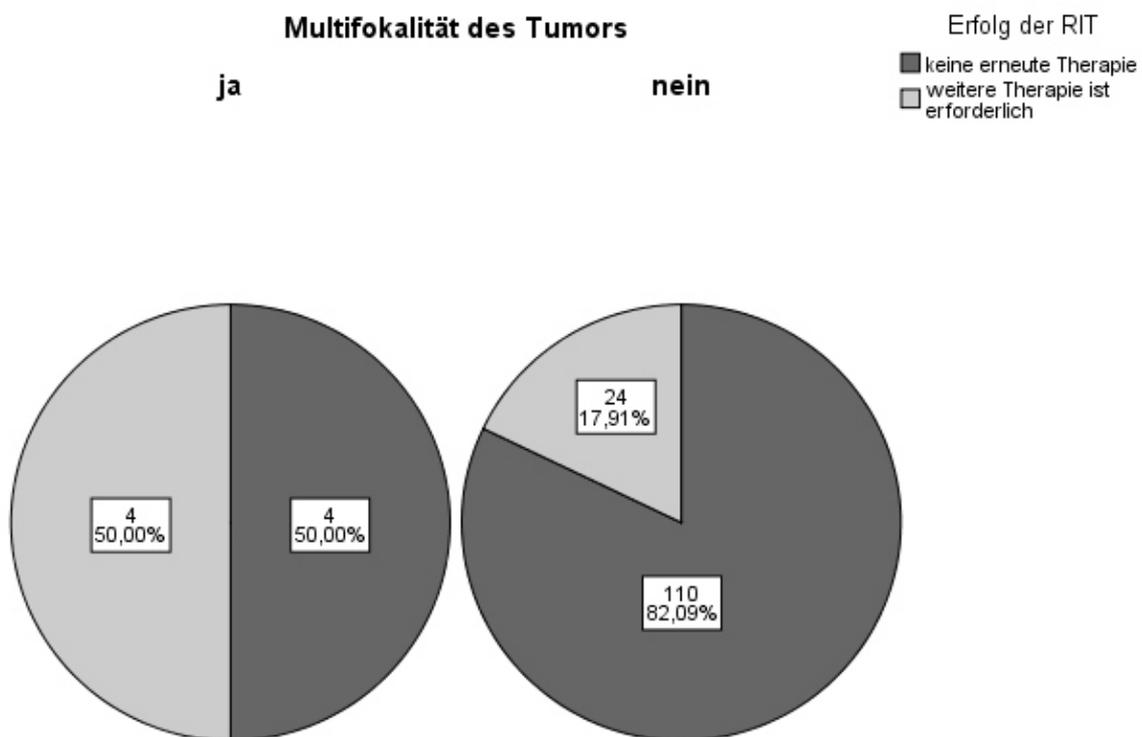


Abbildung 8: Beziehung von erneuter RIT zur Multifokalität des Tumors

4.1.7 Sonographiebefund

Bei 116 Patienten konnte laut Sonographiebefund kein Restgewebe identifiziert werden, bei einem Patienten war zwar Restgewebe erkennbar, es fehlte aber eine Angabe hinsichtlich des Volumens.

Abbildung 9 liefert eine Übersicht über die Verteilung der Sonographiebefunde im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT.

Bemerkenswert ist, dass bei zunehmendem Schilddrüsenrestvolumen auch der Anteil der Patienten mit erneuter RIT steigt.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Sonographiebefund und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,363 im Fischers-Exakt-Test von 0,285. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

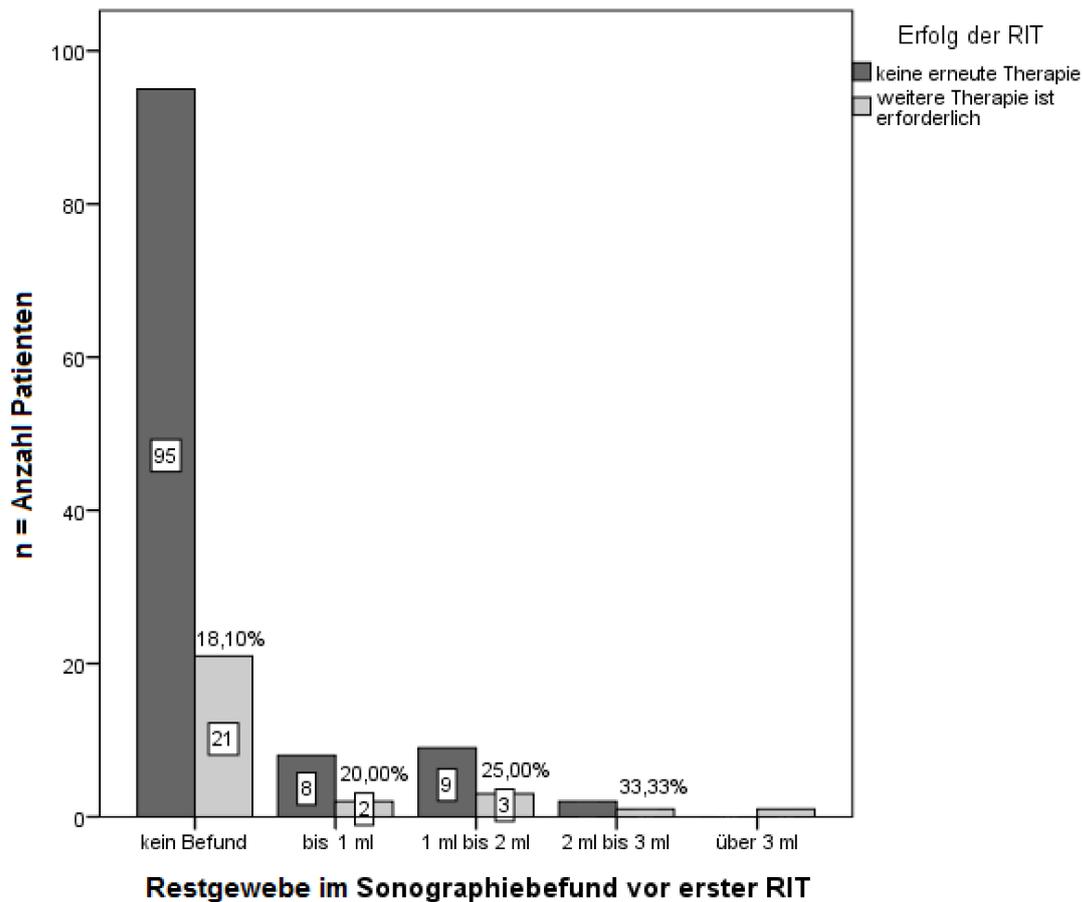


Abbildung 9: Beziehung zwischen Erfolg der RIT und dem sonographisch nachweisbaren Schilddrüsenrestgewebe; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT in den jeweiligen Befundgruppen.

Bei einer Unterteilung der Sonographiebefunde in Gruppen von Restgewebe ≤ 1 ml und > 1 ml hatten 16 Patienten einen Wert über 1 ml. Von ihnen brauchten 31,25 % eine zweite RIT.

Bei dieser Unterteilung ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein P-Wert von 0,457 und im Fischers-Exakt-Test von 0,457, so dass ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar ist.

4.1.8 24h-Iod-Uptake

Bei 141 der 142 Patienten fand sich eine Angabe zum 24h-Iod-Uptake-Wert. Die Werte lagen in einem Bereich von 1,64 bis 22,00 %, Mittelwert: 5,78 %, Median: 5,00 %, 5. Perzentile: 2,00 %, 25. Perzentile: 3,30 %, 75. Perzentile: 7,70 % und 95. Perzentile: 12,21 %. Nach Shapiro-Wilk lag keine Normalverteilung vor.

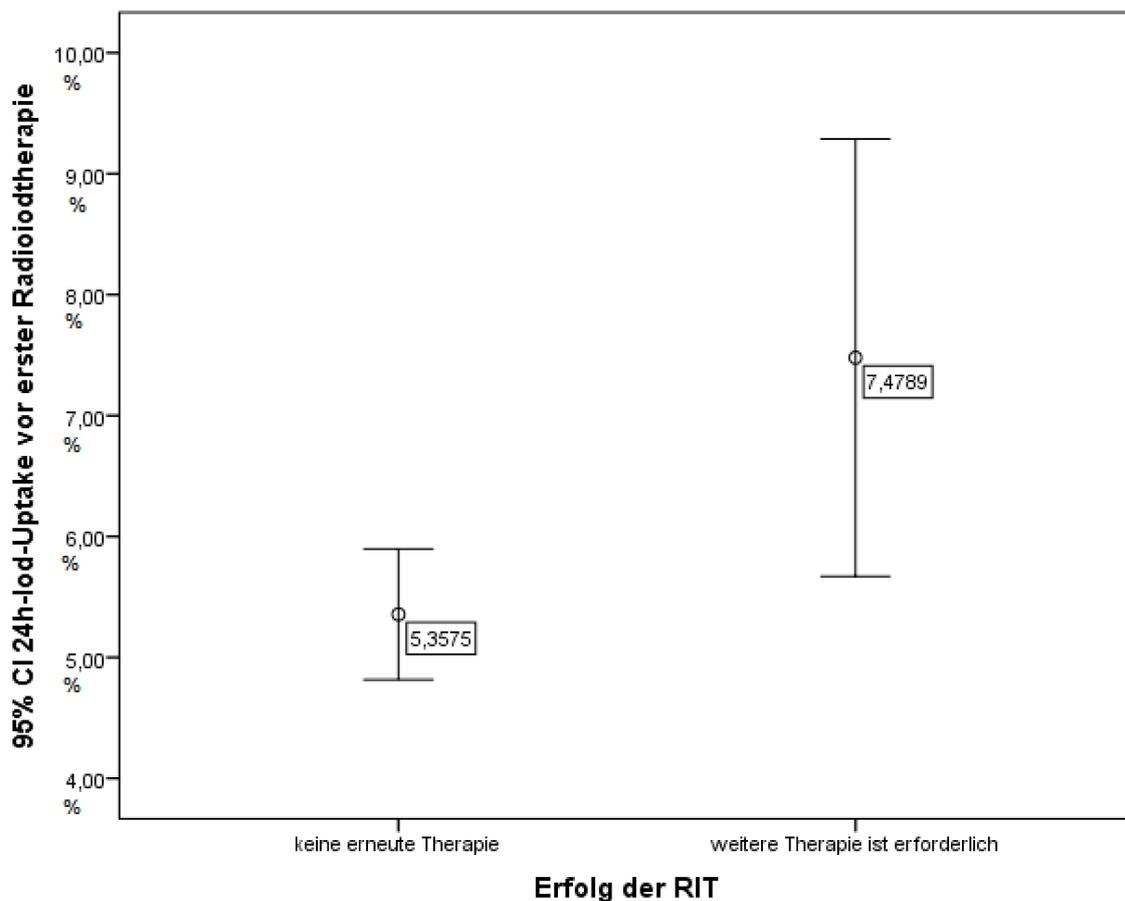


Abbildung 10: 24h-Iod-Uptake (%) bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT

Auffallend ist, dass die Mittelwerte der Gruppen mit und ohne zweite RIT deutlich auseinander lagen. Dennoch überschneiden sich die 95 % Intervalle ein wenig. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem 24h-Iod-Uptake vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im U-Test für unabhängige Stichproben ergab sich ein P-Wert von 0,026. Somit ist von einem Zusammenhang auszugehen.

4.1.9 Technetium-Szintigraphie (Anzahl der Herde)

Abbildung 11 liefert eine Übersicht über die Verteilung der Herdzahl im Technetium-Szintigramm im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT.

Es ist zu erkennen, dass der Anteil von Patienten, welche eine erneute RIT benötigten, bei steigender Herdzahl auch steigt. Zwischen keinem Herd und einem Herd steigt der Anteil mit erneuter RIT sehr stark an, danach etwas weniger. Der einzige Patient mit vier Herden brauchte keine zweite RIT.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Technetium-Szintigraphie vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,025 und im Fischers-Exakt-Test ein P-Wert von 0,010. Somit ist von einem Zusammenhang auszugehen.

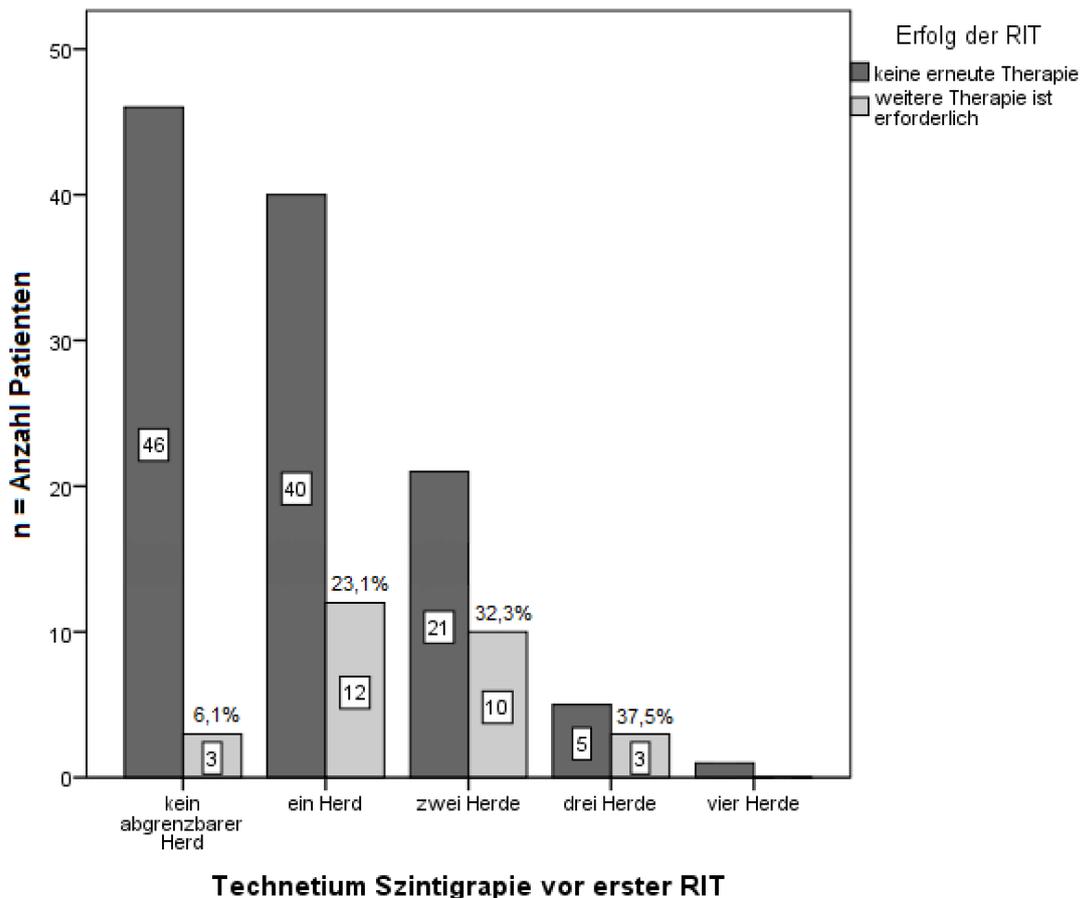


Abbildung 11: Beziehung zwischen Erfolg der RIT und Herdnachweis im Technetium-Szintigramm; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Befund-Typ.

4.1.10 Technetium-Uptake

Abbildung 12 liefert eine Übersicht über die Verteilung des Technetium-Uptakes im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT.

Es lässt sich keine Tendenz zwischen dem Anteil der Patienten mit erneuter RIT und dem Technetium-Uptake erkennen. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Technetium-Uptake vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 4,57 und im Fischers-Exakt-Test von 4,83. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

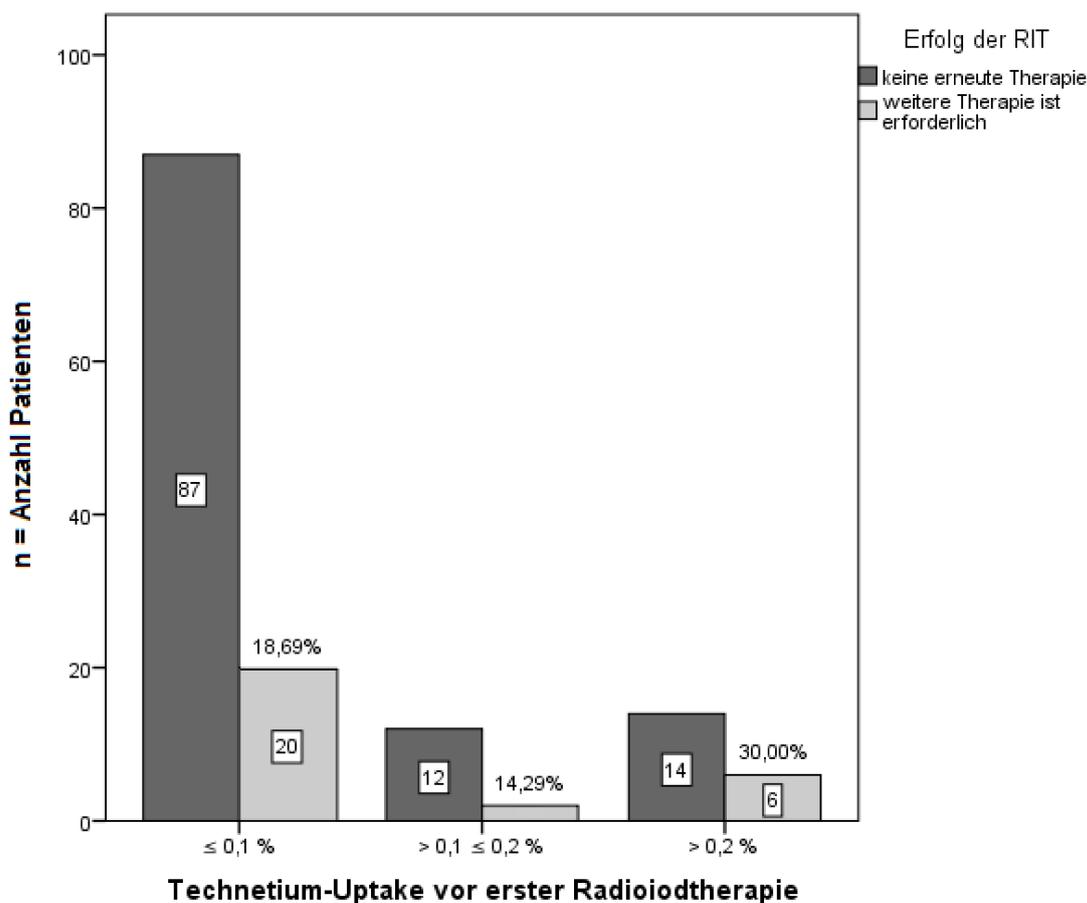


Abbildung 12: Beziehung zwischen dem Erfolg der RIT und dem Technetium-Uptake; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit von Zweittherapien im jeweiligen Uptake-Bereich.

Unterteilt man die Technetium-Uptake-Werte in Gruppen $\leq 0,2\%$ und $> 0,2\%$, hatten 121 Patienten einen Wert unter $0,2\%$. Von ihnen brauchten $18,18\%$ eine zweite RIT. Bei dieser Unterteilung ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein P-Wert von $0,233$ und im Fischers-Exakt-Test ebenfalls von $0,233$. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

4.1.11 Weitere Tumoreinteilungen (Residualtumor, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion)

Abbildung 13 liefert eine Übersicht über die Verteilung der R-L-V Tumorstadien im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. Danach benötigten von den 117 Patienten mit einem R0, L0, V0 Tumorstadium 22,22 % eine zweite RIT. Bei den Patienten mit einem anderen R-L-V Tumorstadium (12,03 %) war keine erneute RIT nötig.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem RVL-Status und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,113 und im Fischers-Exakt-Test von 0,150. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

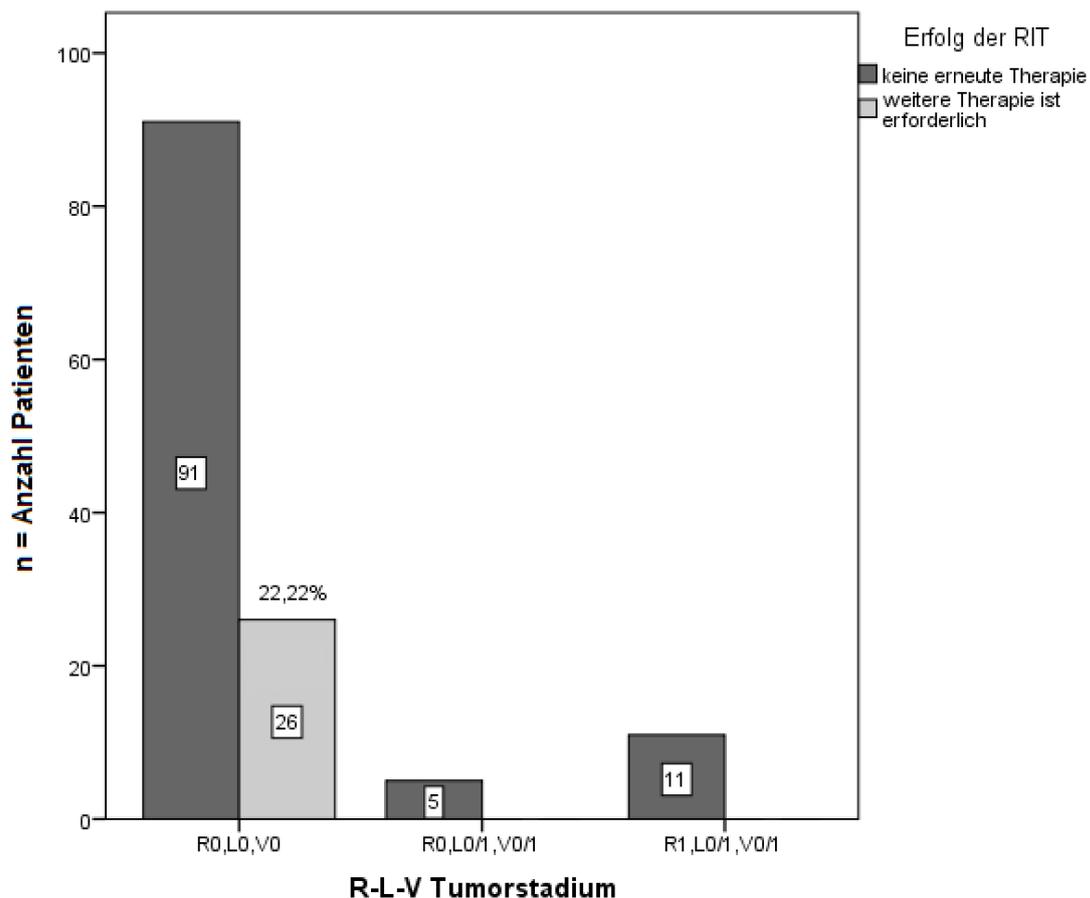


Abbildung 13: Beziehung zwischen Erfolg der RIT und R-L-V Tumorstadien; die Prozentangabe bezieht sich auf die Häufigkeit einer Zweittherapie in der Untergruppe.

4.1.12 TSH-Wert

Abbildung 14 liefert eine Übersicht über die Verteilung der TSH-Werte im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. Auffallend ist, dass viele Patienten mit einem TSH von 15 bis 30 mU/l eine erneute RIT benötigten. Zwischen 30 und > 75 mU/l sinkt die Häufigkeit einer Zweittherapie nur unwesentlich ab.

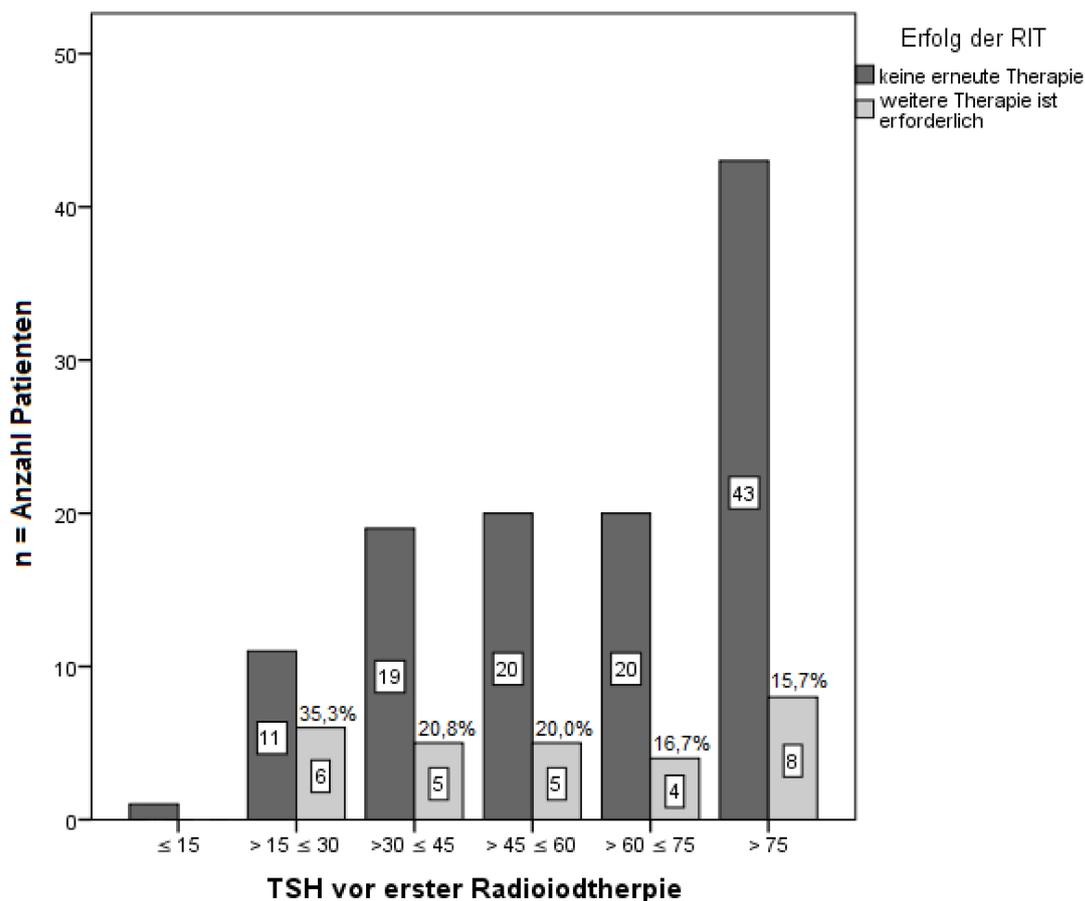


Abbildung 14: Häufigkeit einer zweiten RIT in Abhängigkeit vom TSH-Wert (in mU/l) zum Zeitpunkt der ersten RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT in den jeweiligen TSH-Gruppen.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem TSH-Wert vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,622 und im Fischers-Exakt-Test von 0,623. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

Bei einer Unterteilung der TSH-Werte in die Gruppen ≤ 30 mU/l und > 30 mU/l hatten 18 Patienten einen Wert unter 30 mU/l und 124 einen Wert über 30 mU/l. Von den Patienten mit einem TSH-Wert ≤ 30 mU/l brauchten 33,33 % eine zweite RIT, von den Patienten mit einem TSH-Wert > 30 mU/l waren es 21,57 %. Bei dieser

Unterteilung ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein P-Wert von 0,200 und im Fischers-Exakt-Test von 0,125. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

4.1.13 Thyreoglobulin-Spiegel im Serum (hTg)

Das Testverfahren, welches hTg-Werte ab 0,3 ng/ml nachweist, wurde bei 87 Patienten der Hauptgruppe (bei der Nachuntersuchung) angewandt. Von ihnen benötigten 17,24 % eine weitere RIT. Bei den Patienten, welche mit dem anderen Verfahren getestet wurden, benötigten 23,63 % eine erneute RIT. Die ermittelte Erfolgsrate der RIT scheint somit nicht von der Art des eingesetzten hTg-Tests abzuhängen.

Abbildung 15 liefert eine Übersicht über die Verteilung der hTg-Werte im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. Zu erkennen ist eine Tendenz zu einem steigenden Anteil von Patienten mit zweiter RIT bei höheren hTg-Werten. Allerdings ist dies nicht durchgängig der Fall. Zwischen zwei und fünf ng/ml sinkt der Anteil auf einen Wert unter dem des Gesamtkollektivs ab. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem hTg-Wert vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein P-Wert von 0,002 und im Fischers-Exakt-Test von 0,003. Somit ist ein Zusammenhang gesichert.

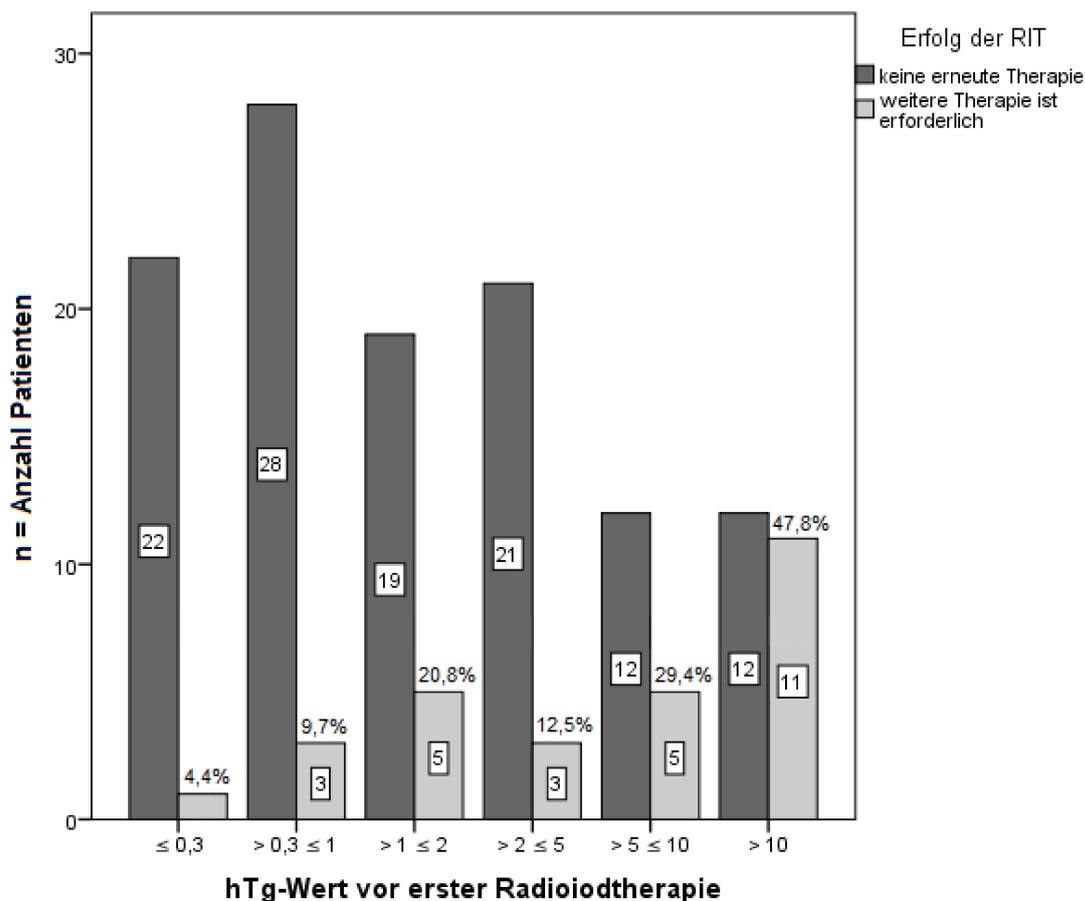


Abbildung 15: Beziehung zwischen dem hTg-Wert (in ng/ml) zum Zeitpunkt der ersten RIT und der Notwendigkeit einer zweiten RIT; die Prozentangaben beziehen sich auf die Notwendigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Werte-Bereich.

Bei einer Unterteilung der hTg-Werte in Gruppen $\leq 1,00$ ng/ml und $> 1,00$ ng/ml hatten 54 Patienten einen Wert unter 1,00 ng/ml und 88 einen Wert über 1,00 ng/ml. Von den Patienten mit einem hTg-Wert unter 1,00ng/ml brauchten 7,41 % eine zweite RIT, von denen mit einem hTg-Wert $> 1,00$ ng/ml waren es 27,27 %. Bei dieser Unterteilung ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein P-Wert von 0,004 und im Fischers-Exakt-Test ebenfalls von 0,004. Somit ist von einem Zusammenhang auszugehen.

hTg-Wiederfindungstest

Der Wiederfindungstest ergab Werte im Normalbereich. Für alle 142 Patienten lag ein Ergebnis für den Wiederfindungs-Test der jeweiligen hTg-Bestimmung vor. Hinweis für eine Beeinflussung der hTg-Bestimmung durch Störfaktoren (z.B. Thyreoglobulin-Autoantikörper) fanden sich hierbei nicht.

4.1.14 Iod im Urin

Für alle 142 Patienten lag ein Messergebnis vor. Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Iod-Werte im Urin. Auch hier lagen die Mittelwerte der beiden Gruppen mit und ohne zweite RIT sehr nahe beieinander (75,286/77,504 $\mu\text{g/l}$). Das 95 % Intervall der Gruppe mit erneuter RIT deckten das 95 % Spektrum der Patienten ohne zweite RIT vollständig ab. Es konnte somit kein relevanter Unterschied im Fehlerbalken festgestellt werden.

Tabelle 15: Verteilung Iod im Urin vor erster RIT (Angaben in $\mu\text{g/l}$)

	Mittelwert	Median	Minimum	Perzentil 05	Perzentil 25	Perzentil 75	Perzentil 95	Maximum
Iod im Urin vor erster RIT	75,7	51,8	9,0	14,6	30,0	97,4	187,0	802,0

In der Testung auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Tests) lag der P-Wert für Patienten, die keine weitere RIT benötigten bei 0,0001 und für diejenigen, welche einer zweiten RIT bedurften, bei 0,003. Da beide P-Werte $< 0,05$ waren, lag keine Normalverteilung vor.

Es wurde durch den U-Test für zwei unabhängige Stichproben geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Iod-Konzentration im Urin vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Es ergab sich ein P-Wert von 0,296. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

4.1.15 Iod im Urin pro g Kreatinin (IUK)

Für 139 Patienten lag ein Messergebnis vor. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von 27,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bis 539,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin, der Median lag bei 94,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin und der Mittelwert bei 106,9 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin. Die 5. Perzentile lag bei 37,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin, die 25. Perzentile bei 65,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin, die 75. Perzentile bei 140,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin und die 95. Perzentile bei 206,0 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin.

Im Fehlerbalken (Abbildung 16) ist zu erkennen, dass sich die Mittelwerte der beiden Gruppen mit und ohne zweite RIT deutlich unterscheiden. Dennoch liegen der Mittelwert der Patienten ohne erneute RIT im 95 % Intervall der anderen Gruppe. Die Intervalle überdecken sich über weite Strecken. Auffallend ist, dass Patienten mit einer erneuten RIT eher höhere Werte für Iod im Urin pro g Kreatinin hatten als die ohne erneute RIT.

Im Shapiro-Wilk-Test ergab sich für die Gruppe ohne weitere RIT ein $P < 0,0001$ und für diejenigen mit einer weiteren RIT ein $P = 0,272$.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Iod-Konzentration im Urin pro g Kreatinin und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Da bei der Patientengruppe ohne zweite RIT von nicht normalverteilten Daten, bei der Patientengruppe mit erneuter RIT dagegen von normalverteilten Daten auszugehen war ($P > 0,05$), wurde hier ein nicht-parametrischer Test angewandt. Im Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergab sich ein P-Wert von 0,049. Somit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

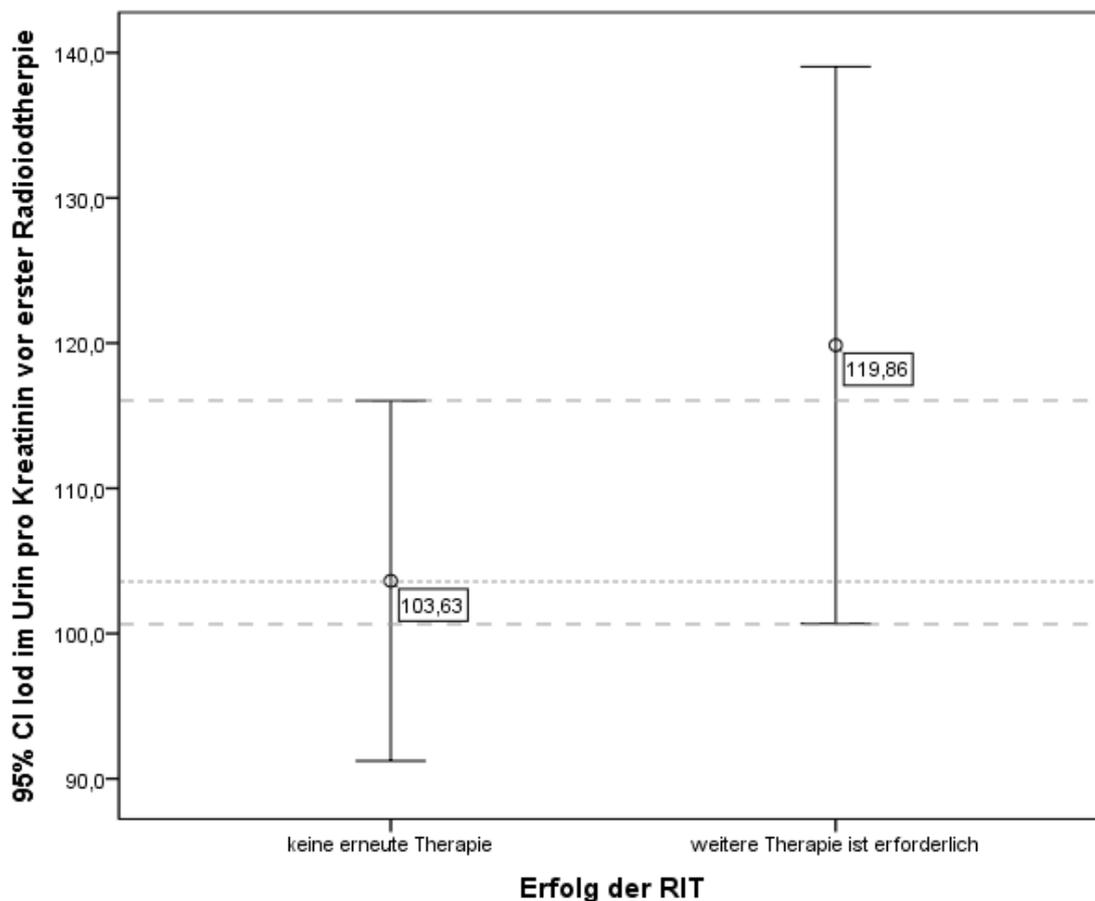


Abbildung 16: Verteilung von Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT

4.1.16 Thyreoglobulin Antikörper (TAK)

Abbildung 17 liefert eine Übersicht über die Verteilung der TAK-Werte im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT.

Der Anteil der Patienten mit zweiter RIT ist in den einzelnen TAK-Gruppen nur wenig unterschiedlich. Eine Tendenz lässt sich nicht erkennen.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem TAK-Wert vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich ein P-Wert von 0,360 und im Fischers-Exakt-Test von 0,336. Somit ist nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

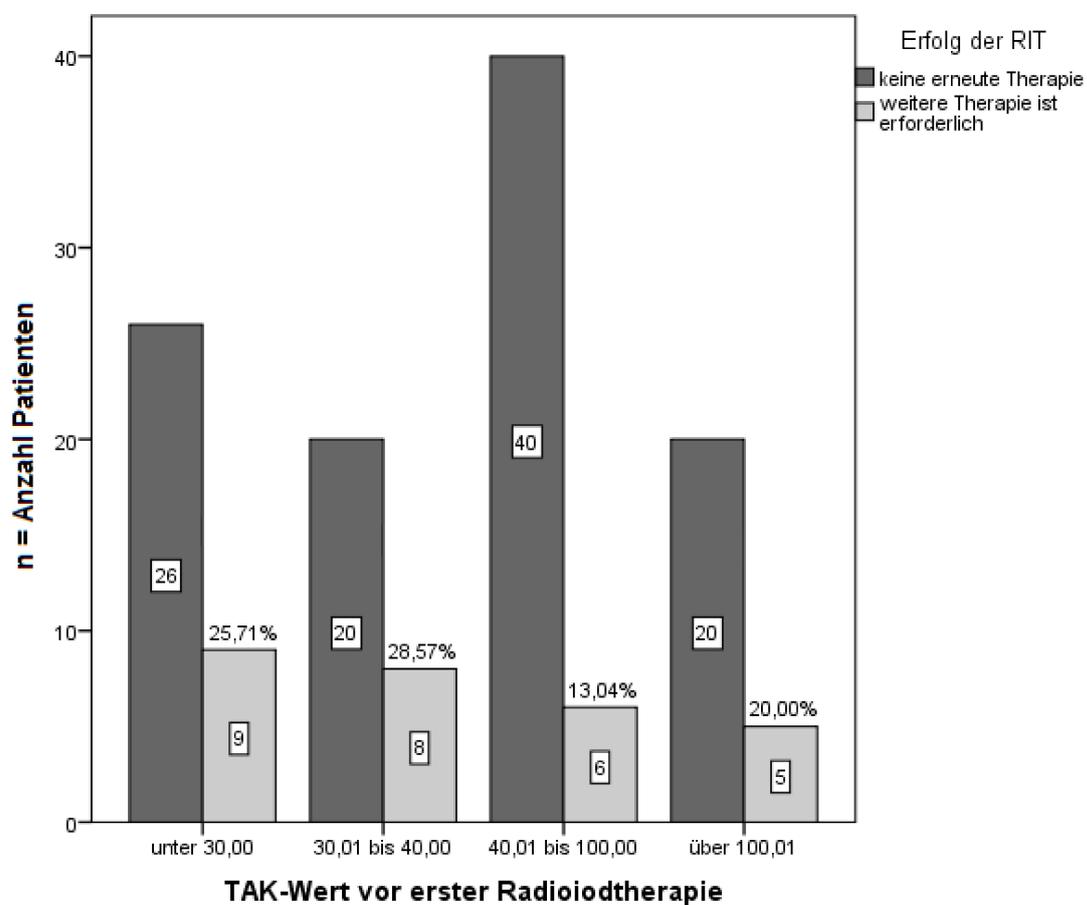


Abbildung 17: Beziehung zwischen dem Erfolg der RIT und dem Vorhandensein von Thyreoglobulin Antikörper (Angaben in kU/l); die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit einer erneuten RIT für den jeweiligen Werte-Bereich.

4.1.17 Kreatinin im Serum

Für 141 Patienten bestanden Angaben über den Kreatinin-Spiegel vor Therapie. Die Werte erstreckten sich von 0,6 mg/dl bis 1,5 mg/dl. Der Median lag bei 0,9 mg/dl, der Mittelwert bei 1,0 mg/dl. Die 5. Perzentile lag bei 0,7 mg/dl, die 25. Perzentile bei 0,8 mg/dl, die 75. Perzentile bei 1,1 mg/dl und die 95. Perzentile bei 1,3 mg/dl.

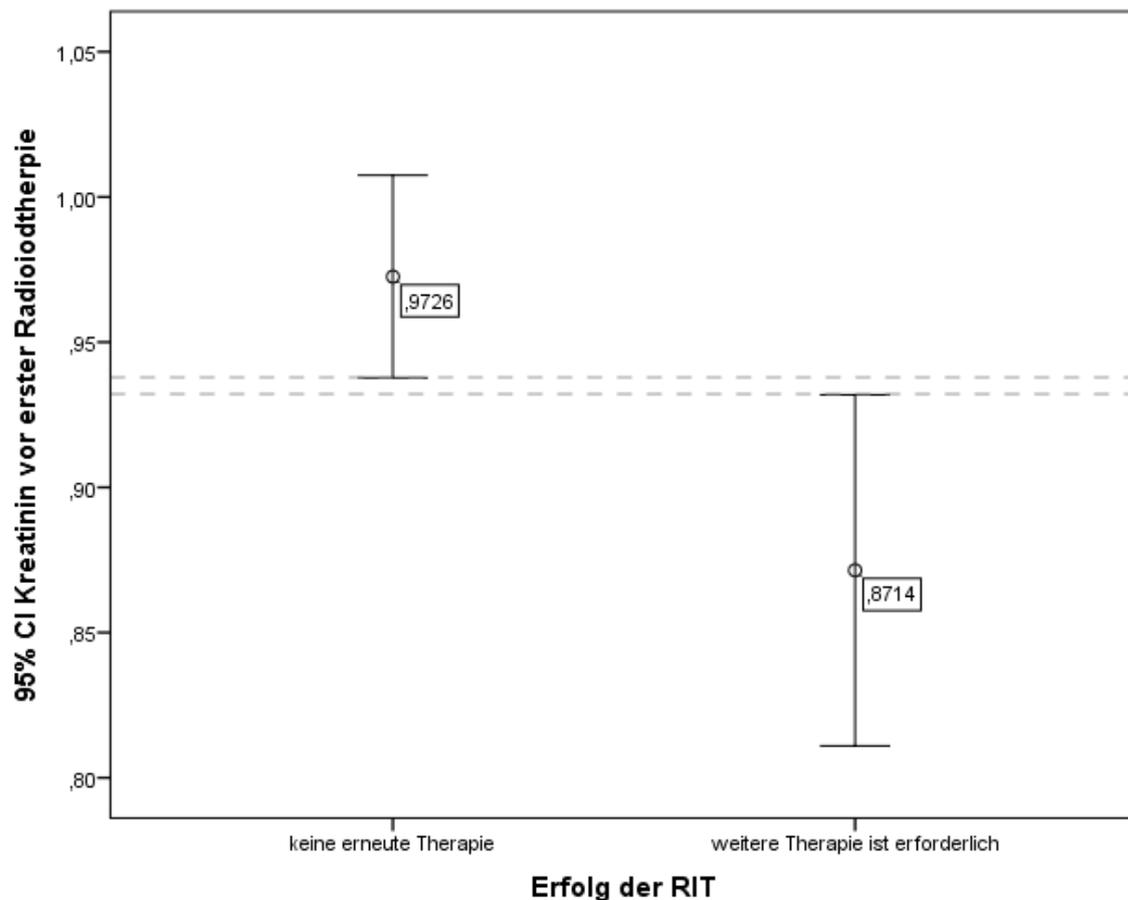


Abbildung 18: Kreatinin-Spiegel im Serum (mg/dl) bei Patienten mit ein- oder mehrmaliger RIT

Die Mittelwerte der beiden Gruppen mit und ohne zweite RIT unterscheiden sich stark voneinander. Die 95 % Intervalle überlappen sich nicht. Somit ist deutlich zu erkennen, dass Patienten mit erneuter RIT ein niedrigeres Kreatinin im Serum hatten als Patienten ohne eine erneute RIT.

Bei der Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests ergab sich $P < 0,0001$ für die Patienten ohne zweite RIT und $P = 0,022$ für Patienten mit erneuter Therapie. Damit war in beiden Fällen von nicht normalverteilten Daten auszugehen. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Kreatinin im Serum vor RIT

und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Es kam ein nicht-parametrischer Test zum Einsatz. Im U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergab sich ein P-Wert von 0,006. Somit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

4.1.18 Glomeruläre Filtrationsrate

Für 141 Patienten konnte eine eGFR mit Hilfe der vereinfachten MDRD-Formel berechnet werden. Die Werte erstreckten sich von 36,81 bis 122,37 ml/min/1,73m². Der Median lag bei 73,71 ml/min/1,73m² der Mittelwert bei 75,87 ml/min/1,73m². Die 5. Perzentile lag bei 56,45 ml/min/1,73m², die 25. Perzentile bei 66,09 ml/min, die 75. Perzentile bei 84,44 ml/min/1,73m² und die 95. Perzentile bei 103,07 ml/min/1,73m².

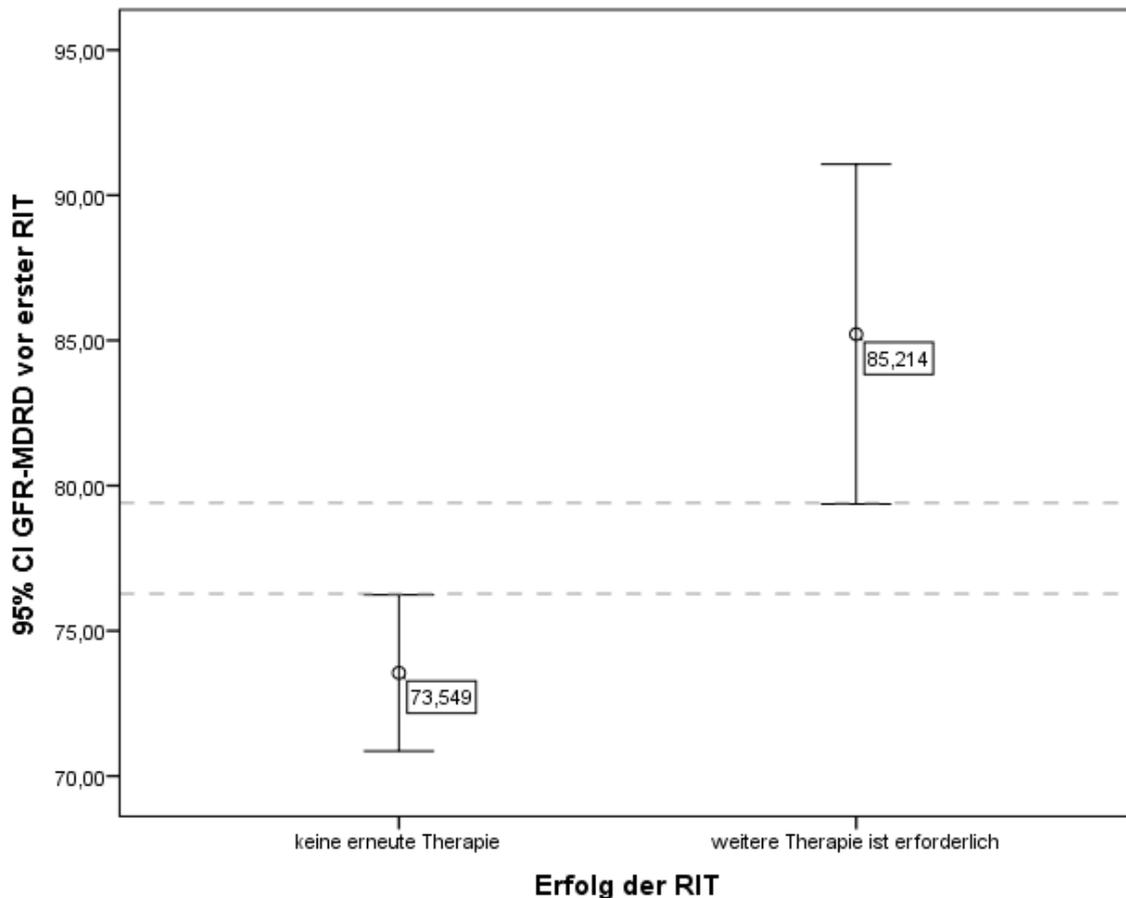


Abbildung 19: Fehlerbalken zur eGFR in ml/min/1,73m²

Deutlich zu erkennen ist, dass Patienten mit erneuter RIT eine höhere eGFR hatten als Patienten ohne zweite RIT. Dies wird deutlich, da die 95 % Intervalle der beiden Gruppen und ihre Mittelwerte sich nicht überschneiden.

Bei Überprüfung auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test ergab sich $P < 0,002$ für die Patientengruppe ohne RIT und $P = 0,903$ für die Patientengruppe mit erneuter RIT. Damit war für die Patienten ohne zweite RIT von nicht normalverteilten Daten auszugehen, für die Patienten mit zweiter RIT dagegen von normalverteilten Daten.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der eGFR vor RIT und dem Wiederholen der RIT anzunehmen ist. Im Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergab sich ein P-Wert von $\leq 0,001$. Somit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

4.1.19 Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht

Für 131 Patienten konnte die applizierte Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht berechnet werden.

Tabelle 16: Verteilung der applizierten Radioaktivitätsmenge pro Körpergewicht (Angaben in MBq/kg)

	Mittelwert	Median	Minimum	Perzentil 05	Perzentil 25	Perzentil 75	Perzentil 95	Maximum
Radiojodaktivität pro kg KG bei erster RIT	48,12	47,75	24,99	75,23	33,56	67,00	48,10	48,21

Es lässt sich kaum ein Unterschied zwischen den Patienten mit und denen ohne zweite RIT erkennen. Die Mittelwerte sind fast identisch (48,099/48,21 MBq/kg).

Im Shapiro-Wilk-Test wurde für die Gruppen ein $P = 0,314$ bzw. $P = 0,580$ ermittelt. Da das Histogramm für beide Patientengruppen einer Normalverteilung ähnelt, der Boxplot symmetrisch ist und beide P-Werte aus dem Shapiro-Wilk-Test $> 0,05$ sind, kann von normalverteilten Daten ausgegangen werden.

Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht und dem Wiederholen der RIT anzunehmen ist. Hierzu wurde ein parametrischer T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. In diesem ergab sich $P = 0,963$. Somit ist nicht von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

4.1.20 Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg (Thyreoglobulin-Spiegel im Serum)

Für 141 Patienten konnte der Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg (Thyreoglobulin-Spiegel im Serum) berechnet werden. Dabei wurde bei einem hTg $< 0,3$ ng/ml ein mathematischer Wert von 0,3 ng/ml zugrunde gelegt.

Tabelle 17: Verteilung des Quotienten aus 24h-Iod-Uptake und hTg (Angaben in % pro ng/ml)

Quotient 24hIU pro hTg	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Range	Anzahl Patienten
Alle Patienten	4,72	2,7	0,06	42,33	42,28	141
Patienten mit erneuter RIT	2,35	1,01	0,06	13,91	13,86	28
Patienten ohne erneute RIT	5,31	3,25	0,07	42,33	42,27	113

Nach Shapiro-Wilk lag keine Normalverteilung vor. Auffallend ist, dass die Mittelwerte der Gruppen mit und ohne zweite RIT deutlich auseinander liegen. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus 24h-Iod-Uptake und hTg vor RIT und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Im U-Test für unabhängige Stichproben ergab sich ein P-Wert von $\leq 0,001$. Somit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

4.2 Cut-Off-Werte der Hauptgruppe

In der Hauptgruppe treten bei den folgenden sieben Parametern auffällige Signifikanzen auf: 24h-Iod-Uptake, Ergebnis der Technetium-Szintigraphie, hTg-Wert, Iod im Urin pro g Kreatinin, Kreatinin im Serum, eGFR und 24h-Iod-Uptake/hTg.

Zu jedem dieser Parameter wurde, wie im Folgenden beschrieben, ein möglicher Cut-Off-Wert berechnet. Dieser soll die Patientengruppe so aufteilen, dass für einen Teil der Patienten eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit einer zweiten RIT besteht.

4.2.1 Cut-Off-Werte für den 24h-Iod-Uptake

Tabelle 18: Cut-Off-Werte für den 24h-Iod-Uptake

n = Anzahl Patienten

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

24h-Iod-Uptake (%)	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>2	131	105	26	19,8	0,990	0,691
>3	108	85	23	21,30	1,515	0,601
>4	75	64	21	28,00	2,297	0,120
>5	67	49	18	26,87	2,351	0,077
>6	51	35	16	31,37	2,971	0,019
>7	40	29	11	27,50	1,874	0,233
>8	33	22	11	33,33	2,676	0,050
>9	25	14	11	44,00	4,576	0,002
>10	15	7	8	53,33	6,057	0,002
>11	10	5	5	50,00	4,696	0,039
>12	9	5	4	44,44	3,600	0,141
>13	4	1	3	75,00	13,44	0,031
>14	2	0	2	100,00	*	0,050
≤ 2	10	8	2	20,00	1,010	0,691
≤ 3	33	28	5	15,15	0,660	0,601
≤ 4	56	49	7	12,50	0,435	0,120
≤ 5	74	64	10	13,51	0,425	0,077
≤ 6	90	78	12	13,33	0,337	0,019
≤ 7	101	84	17	16,33	0,534	0,233
≤ 8	108	91	17	15,74	0,374	0,050
≤ 9	116	99	17	14,66	0,219	0,002
≤ 10	126	106	20	15,87	0,165	0,002
≤ 11	131	108	23	17,56	0,213	0,039
≤ 12	132	108	24	18,88	0,278	0,141
≤ 13	137	112	25	18,24	0,074	0,031
≤ 14	139	113	26	18,71	*	0,050

In einem signifikanten Bereich ($\leq 0,05$) liegen die Cut-Off-Werte 6,8 bis 11, 13 und 14 %.

Der optimale Cut-Off-Wert wurde auf einen 24h-Iod-Uptake von 10 % vor Therapie festgelegt. Dies geschah aus folgenden Gründen: Er liegt im signifikanten Bereich, weist den bestmöglichen MHT-Wert auf und definiert auch die höchste Quote von Patienten, welche eine zweite RIT benötigten.

Die Odds Ratio (MHT) für diesen Cut-Off-Wert liegt bei 6,06. Dies bedeutet, dass das Risiko, eine erneute RIT zu benötigen, in der Gruppe mit einem 24h-Iod-Uptake über 10 % sechsmal so hoch ist wie in der Gruppe unter 10 %.

Wird davon ausgegangen, dass anhand eines 24h-Iod-Uptakes über 10 % eine Notwendigkeit zur erneuten RIT erkannt werden kann, so weist dieser Cut-Off-Wert nur eine Sensitivität (Anteil richtig erkannter RIT-Wiederholer an allen Patienten mit zweiter RIT) von 0,29 auf. Die Spezifität (Anteil richtig erkannter Patienten ohne zweite RIT an allen Patienten ohne zweite RIT) hingegen liegt bei 0,94. Sieben Patienten brauchten keine erneute RIT, hatten aber einen 24h-Iod-Uptake über 10 % (falsch positiv Rate von 0,06). Die Rate falsch negativer liegt hingegen bei 0,71.

4.2.2 Cut-Off-Werte bei der Technetium-Szintigraphie

Tabelle 19: Cut-Off-Werte bei der Technetium-Szintigraphie

n = Anzahl Patienten

Tc-Sz = Anzahl der Herde in der Technetium-Szintigraphie

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

Tc-Sz	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
> 0	92	67	25	27,17	5,721	0,006
≤ 0	49	46	3	6,12	0,175	0,006
> 1	40	27	13	32,50	2,760	0,033
≤ 1	101	86	15	14,85	0,033	0,033
> 2	9	6	3	33,33	2,140	0,540
≤ 2	132	107	25	19,94	0,467	0,540
> 3	1	1	0	00,00	*	0,450
≤ 3	140	112	28	20,00	*	0,450

Als Cut-Off-Wert wurde null definiert, d.h. kein Herd im Technetium-Szintigramm. Dieser Wert liegt im signifikanten Bereich, er erzielt den besten MHT-Wert sowie die niedrigste Quote von Patienten, welche eine zweite RIT benötigten.

Für diesen Cut-Off-Wert liegt die Sensitivität bei 0,89. Die Spezifität liegt hingegen nur bei 0,41. Es wird eine Rate falsch negativer Einschätzungen von 0,11 und von falsch positiven Einschätzungen von 0,59 erreicht.

4.2.3 Cut-Off-Werte für Thyreoglobulin (hTg)

Tabelle 20: Cut-Off-Werte für Thyreoglobulin (hTg)

n = Anzahl Patienten
hTg = hTg-Wert in ng/ml

hTg	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>0,3	119	92	27	22,69	6,457	0,083
>0,5	109	83	26	23,85	4,855	0,046
>1	88	64	24	27,27	4,688	0,008
>2	64	45	19	29,69	3,237	0,013
>5	40	24	16	40,00	5,000	< 0,001
>8	28	16	12	41,80	4,594	0,002
>9	24	12	12	50,00	6,375	<0,001
>10	23	12	11	47,80	5,500	0,001
>11	20	10	10	50,00	5,778	0,001
>12	15	7	8	53,33	6,114	0,002
>13	14	7	7	50,00	5,095	0,008
>15	11	6	5	45,45	3,913	0,067
>20	7	4	3	42,90	3,300	0,277
≤ 0,3	23	22	1	4,35	0,155	0,083
≤ 0,5	33	31	2	6,06	0,206	0,046
≤ 1	54	50	4	7,40	0,213	0,008
≤ 2	78	69	9	11,54	0,309	0,013
≤ 5	102	90	12	11,70	0,200	< 0,001
≤ 8	114	98	16	14,04	0,218	0,002
≤ 9	118	102	16	13,56	0,157	< 0,001
≤ 10	119	102	17	14,28	0,182	0,001
≤ 11	122	104	18	14,75	0,173	0,001
≤ 12	127	107	20	15,75	0,164	0,002
≤ 13	128	107	21	16,04	0,196	0,008
≤ 15	131	108	23	17,56	0,256	0,067
≤ 20	135	110	25	18,51	0,303	0,277

Die Cut-Off-Werte zwischen 0,5 und 13 ng/ml liegen in einem signifikanten Bereich ($P \leq 0,05$).

Als optimaler Cut-Off wurde ein hTg-Wert von 9 ng/ml festgelegt, da hiermit der beste MHT-Wert im signifikanten Bereich und die niedrigste Quote von Patienten erzielt wird, welche eine erneute RIT benötigten.

Für diesen Cut-Off-Wert liegt die Sensitivität nur bei 0,43, die Spezifität hingegen bei 0,89. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,57 und eine falsch positiv Rate von 0,11 erreicht.

4.2.4 Cut-Off-Werte für Iod im Urin pro g Kreatinin

Tabelle 21: Cut-Off-Werte für Iod im Urin pro g Kreatinin

n = Anzahl Patienten

IUK = Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

IUK	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>30	135	108	27	20,00	0,750	0,700
>40	127	100	27	21,26	2,970	0,491
>45	122	96	26	21,31	2,031	0,552
>50	117	91	26	22,20	2,857	0,265
>60	110	84	26	23,63	4,179	0,083
>65	101	77	24	23,76	2,649	0,136
>70	99	75	24	24,24	2,880	0,098
> 80	86	63	23	26,74	3,505	0,025
>90	75	55	20	26,67	2,545	0,063
>100	62	47	15	24,19	1,571	0,394
>150	25	17	8	32,00	2,212	0,176
>180	17	13	4	23,53	1,256	0,961
>190	13	9	4	30,77	1,889	0,524
>195	10	8	2	20,00	0,990	0,692
>200	8	8	0	00,00	*	0,315
≤ 30	4	3	1	25,00	1,333	0,700
≤ 40	12	11	1	8,33	0,337	0,491
≤ 45	17	15	2	11,76	0,492	0,552
≤ 50	22	20	2	9,09	0,350	0,265
≤ 60	29	27	2	6,90	0,239	0,083
≤ 65	38	34	4	10,52	0,377	0,136
≤ 70	40	36	4	10,00	0,347	0,098
≤ 80	53	48	5	9,43	0,285	0,025
≤ 90	64	56	8	12,50	0,393	0,063
≤ 100	77	64	13	16,88	0,636	0,394
≤ 150	114	94	20	17,54	0,452	0,176
≤ 180	122	98	24	19,67	0,796	0,961
≤ 190	126	102	24	19,05	0,529	0,524
≤ 195	129	103	26	20,16	1,010	0,692
≤ 200	131	103	28	21,37	*	0,315

Als optimaler Cut-Off wurde 80 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin vor Therapie festgelegt, da dieser im signifikanten Bereich liegt.

Für diesen Cut-Off-Wert liegt die Sensitivität bei 0,82, die Spezifität hingegen nur bei 0,43. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,18 und eine falsch positiv Rate von 0,56 erreicht.

4.2.5 Cut-Off-Werte für Kreatinin im Serum

Tabelle 22: Cut-Off-Werte bei Kreatinin im Serum

n = Anzahl Patienten

Krea = Kreatinin im Serum in mg/dl

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

Krea	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>0,6	139	112	27	19,42	0,241	0,855
>0,7	124	101	23	18,54	0,547	0,468
>0,8	96	83	13	13,54	0,313	0,012
>0,9	63	56	7	11,11	0,339	0,034
>1,0	37	34	3	8,11	0,279	0,066
>1,1	22	20	2	9,09	0,358	0,279
>1,2	9	8	1	11,11	0,486	0,805
>1,3	5	5	0	00,00	*	0,575
≤ 0,6	2	1	1	50,00	4,148	0,855
≤ 0,7	17	12	5	29,41	1,830	0,468
≤ 0,8	45	30	15	33,33	3,192	0,012
≤ 0,9	78	57	21	26,92	2,947	0,034
≤ 1,0	104	79	25	24,04	3,586	0,066
≤ 1,1	119	93	26	21,85	2,796	0,279
≤ 1,2	132	105	27	20,45	2,05	0,805
≤ 1,3	136	108	28	20,59	*	0,575

In einem signifikanten Bereich ($\leq 0,05$) liegen 0,8 und 0,9 mg/dl Kreatinin im Serum. Als optimaler Cut-Off wurde ein Kreatinin im Serum von 0,8 mg/dl vor Therapie festgelegt, da dieser von den im signifikanten Bereich gelegenen Werten den besten MHT-Wert liefert sowie die höchste Quote von Patienten, welche eine erneute RIT benötigten.

Für diesen Cut-Off-Wert liegt die Sensitivität bei 0,75, die Spezifität hingegen nur bei 0,50. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,25 und eine falsch positiv Rate von 0,50 erreicht.

4.2.6 Cut-Off-Werte bei eGFR

Tabelle 23: Cut-Off-Werte bei eGFR

n = Anzahl Patienten

eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate, abgeschätzt durch die MDRD-Formel in ml/min/1,73m²

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

eGFR	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>50	136	108	28	20,59	*	0,575
>60	124	97	27	21,77	4,454	0,226
>70	88	65	23	26,14	3,397	0,029
>80	49	31	18	36,73	4,761	0,001
>90	23	13	10	43,48	4,274	0,005
>100	9	5	4	44,44	3,600	0,141
>110	5	3	2	40,00	2,821	0,564
>120	1	1	0	00,00	*	0,450
≤ 50	5	5	0	00,00	*	0,575
≤ 60	17	16	1	5,88	0,225	0,226
≤ 70	53	48	5	9,43	0,294	0,029
≤ 80	92	82	10	10,87	0,210	0,001
≤ 90	118	100	18	15,25	0,234	0,005
≤ 100	132	108	24	18,18	0,278	0,141
≤ 110	136	110	26	19,12	0,155	0,564
≤ 120	140	112	28	20,00	*	0,450

In einem signifikanten Bereich ($\leq 0,05$) liegen die Werte 80 und 90 ml/min/1,73m² eGFR.

Als optimaler Cut-Off wurde eine eGFR von 80 ml/min/1,73m² vor Therapie festgelegt, da dieser Wert den besten MHT-Wert erzielt.

Für diesen Cut-Off liegt die Sensitivität nur bei 0,64, die Spezifität hingegen bei 0,73. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,36 und eine falsch positiv Rate von 0,27 erreicht.

4.2.7 Cut-Off-Werte beim Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg

Tabelle 24: Cut-Off-Werte beim Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg

n = Anzahl Patienten

24hIU/hTg = Quotient aus 24h-Iod-Uptake pro hTg in % pro ng/ml

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

24hIU/hTg	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
>0,2	139	112	27	19,42	0,24	0,854
>0,5	128	104	24	18,75	0,52	0,503
>1,0	109	94	15	13,76	0,23	0,002
>2,0	78	70	8	10,26	0,25	0,003
>3,0	69	62	7	10,15	0,27	0,009
>4,0	55	49	6	10,91	0,36	0,056
>5,0	48	44	4	8,33	0,26	0,025
>6,0	36	34	2	5,56	0,18	0,024
>7,0	32	30	2	6,25	0,21	0,052
>8,0	26	24	2	7,69	0,28	0,147
>9,0	22	21	1	4,55	0,16	0,095
>10,0	17	16	1	5,88	0,22	0,224
>11,0	13	12	1	7,69	0,31	0,430
>12,0	12	11	1	8,33	0,34	0,504
>13,0	10	9	1	10,00	0,43	0,690
>14,0	8	8	0	0,00	*	0,480
≤ 0,2	2	1	1	50,00	4,15	0,854
≤ 0,5	13	9	4	30,77	1,93	0,503
≤ 1,0	32	19	13	40,63	4,29	0,002
≤ 2,0	63	43	20	31,75	4,07	0,003
≤ 3,0	72	51	21	29,17	3,65	0,009
≤ 4,0	86	64	22	25,58	2,81	0,056
≤ 5,0	93	69	24	25,81	3,83	0,025
≤ 6,0	105	79	26	24,76	5,59	0,024
≤ 7,0	109	83	26	23,85	4,70	0,052
≤ 8,0	115	89	26	22,61	3,51	0,147
≤ 9,0	119	92	27	22,69	6,16	0,095
≤10,0	124	97	27	21,77	4,45	0,224
≤11,0	128	101	27	21,09	3,21	0,430
≤12,0	129	102	27	20,93	2,91	0,504
≤13,0	131	104	27	20,61	2,34	0,690
≤14,0	133	105	28	21,05	*	0,480

In einem signifikanten Bereich ($\leq 0,05$) liegen die Werte zwischen 1,0 und 7,0 % pro ng/ml des Quotienten.

Als optimaler Cut-Off-Wert wurde ein Quotient von 6,0 % pro ng/ml vor Therapie festgelegt, da dieser Wert von den signifikanten Werten den besten MHT-Wert erzielt. Für diesen Cut-Off liegt die Sensitivität bei 0,93, die Spezifität hingegen bei 0,26. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,07 und eine falsch positiv Rate von 0,60 erreicht.

4.2.8 Zusammenfassung Cut-Off-Werte

Für die sieben Parameter, welche eine Signifikanz bezüglich der Therapiewiederholung zeigen, konnten die nachfolgend zusammengestellten Cut-Off-Werte definiert werden:

- o 24h-Iod-Uptake $\leq />$ 10% vor Therapie
- o Trennung nach dem Technetium-Szintigramm in kein Herd bzw. ein bis vier Herde
- o hTg-Wert $\leq />$ 9 ng/ml vor Therapie
- o Iod pro Kreatinin im Urin $\leq />$ 80 ml/min vor Therapie
- o Kreatinin im Serum $\leq />$ 0,8 mg/dl vor Therapie
- o eGFR $\leq />$ 80 ml/min/1,73m² vor Therapie
- o Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg $\leq />$ 6,0 % pro ng/ml vor Therapie

4.3 Vergleich der Parameter der Hauptgruppe

Zur Überprüfung der Kollinearität der einzelnen Parameter wurden die jeweiligen Häufigkeiten unterhalb bzw. oberhalb der Cut-Off-Werte miteinander verglichen. Dabei wurden jeweils die Summe der Patienten, bei denen beide Parameter als positiv oder als negativ einzustufen waren, ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten gesetzt. Verglichen wurden Kreatinin im Serum mit der eGFR und der Iod-Konzentration im Urin pro g Kreatinin. Darüber hinaus wurden der Sonographiebefund, Technetium-Uptake, die Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm und der hTg-Wert jeweils mit dem 24h-Iod-Uptake verglichen. Der Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg wurde jeweils mit 24h-Iod-Uptake und hTg verglichen. Bei unter 50 % Übereinstimmung wurde das Fehlen einer Kollinearität angenommen, bei über 80 % wurde von einer Kollinearität ausgegangen.

4.3.1 Vergleich zwischen dem Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg und hTg

Kollinearität der Cut-Off-Werte für 24h-Iod-Uptake pro hTg und hTg

Tabelle 25: 24hIU/hTg - hTg

24hIU/hTg = Quotient 24h-Iod-Uptake pro hTg in % pro ng/ml
 hTg = hTg in ng/ml

-	24hIU/hTg > 6,0	24hIU/hTg ≤ 6,0	Summe
hTg ≤ 9,0	36	81	117
hTg > 9,0	0	24	24
Summe	36	105	
	36 + 24 = 60	60 von 141	= 42,55 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist nicht anzunehmen.

4.3.2 Vergleich zwischen dem Quotienten 24h-Iod-Uptake pro hTg und 24h-Iod-Uptake

Kollinearität der Cut-Off-Werte für 24h-Iod-Uptake pro hTg und 24h-Iod-Uptake

Tabelle 26: 24hIU/hTg - 24hIU

24hIU/hTg = Quotient 24h-Iod-Uptake pro hTg in % pro ng/ml
 hTg = hTg in ng/ml

-	24hIU/hTg > 6,0	24hIU/hTg ≤ 6,0	Summe
24hIU ≤ 10	34	92	126
24hIU > 10	2	13	14
Summe	36	105	
	34 + 13 = 47	47 von 141	= 33,33 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist nicht anzunehmen.

4.3.3 Vergleich zwischen Kreatinin im Serum und eGFR

Kollinearität der Cut-Off-Werte für Kreatinin im Serum und eGFR

Tabelle 27: Kreatinin - eGFR

Krea = Kreatinin im Serum in mg/dl

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

-	Krea > 0,8	Krea ≤ 0,8	Summe
eGFR ≤ 80	80	12	92
eGFR > 80	16	33	49
Summe	96	45	
	80 + 33 = 113	113 von 141	= 80,14 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist anzunehmen.

4.3.4 Vergleich zwischen Kreatinin im Serum und Iod im Urin pro g Kreatinin

Kollinearität der Cut-Off-Werte von Kreatinin im Serum und Iod im Urin pro g Kreatinin

Tabelle 28: Kreatinin - Iod im Urin pro g Kreatinin

Krea = Kreatinin im Serum in mg/dl

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in µg/g Kreatinin

-	Krea > 0,8	Krea ≤ 0,8	Summe
IUK ≤ 80	41	12	53
IUK > 80	53	32	85
Summe	94	44	
	41 + 32 = 73	73 von 138	= 52,89 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter wird nicht definitiv ausgeschlossen, ist aber eher unwahrscheinlich.

4.3.5 Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und hTg im Serum

Wie im Boxplot (Abbildung 20) dargestellt, ist mit zunehmendem hTg-Wert auch eine Zunahme der jeweiligen 24h-Iod-Uptake-Werte zu beobachten.

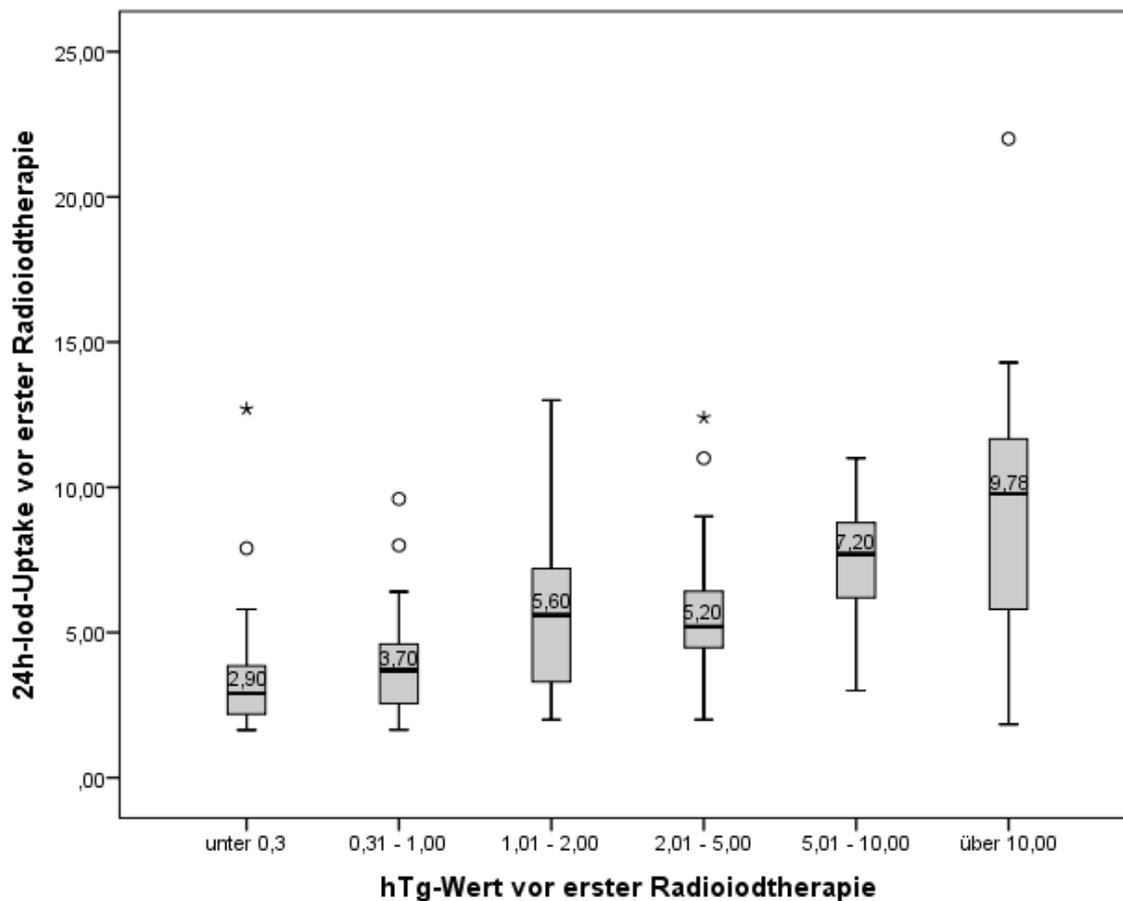


Abbildung 20: Beziehung zwischen 24h-Iod-Uptake in % und hTg-Wert in ng/ml vor erster RIT

Kollinearität der Cut-Off-Werte von 24h-Iod-Uptake und hTg-Wert

Tabelle 29: 24h-Iod-Uptake - hTg

24hIU= 24h-Iod-Uptake in %
 hTg = hTg in ng/ml

-	24hIU ≤ 10	24hIU > 10	Summe
hTg ≤ 9	111	6	117
hTg > 9	15	9	24
Summe	126	15	
	111 + 9 =120	120 von 141	= 85,11 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist anzunehmen.

4.3.6 Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm

Die Verteilung der 24h-Iod-Uptake-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der erkennbaren Herde im Technetium-Szintigramm ist im Boxplot (Abbildung 21) dargestellt. Bei zunehmender Anzahl der Herde steigt auch der jeweilige Median der 24h-Iod-Uptake-Werte. Bei vier Herden sinkt dieser, hier liegt allerdings nur eine geringe Patientenzahl vor.

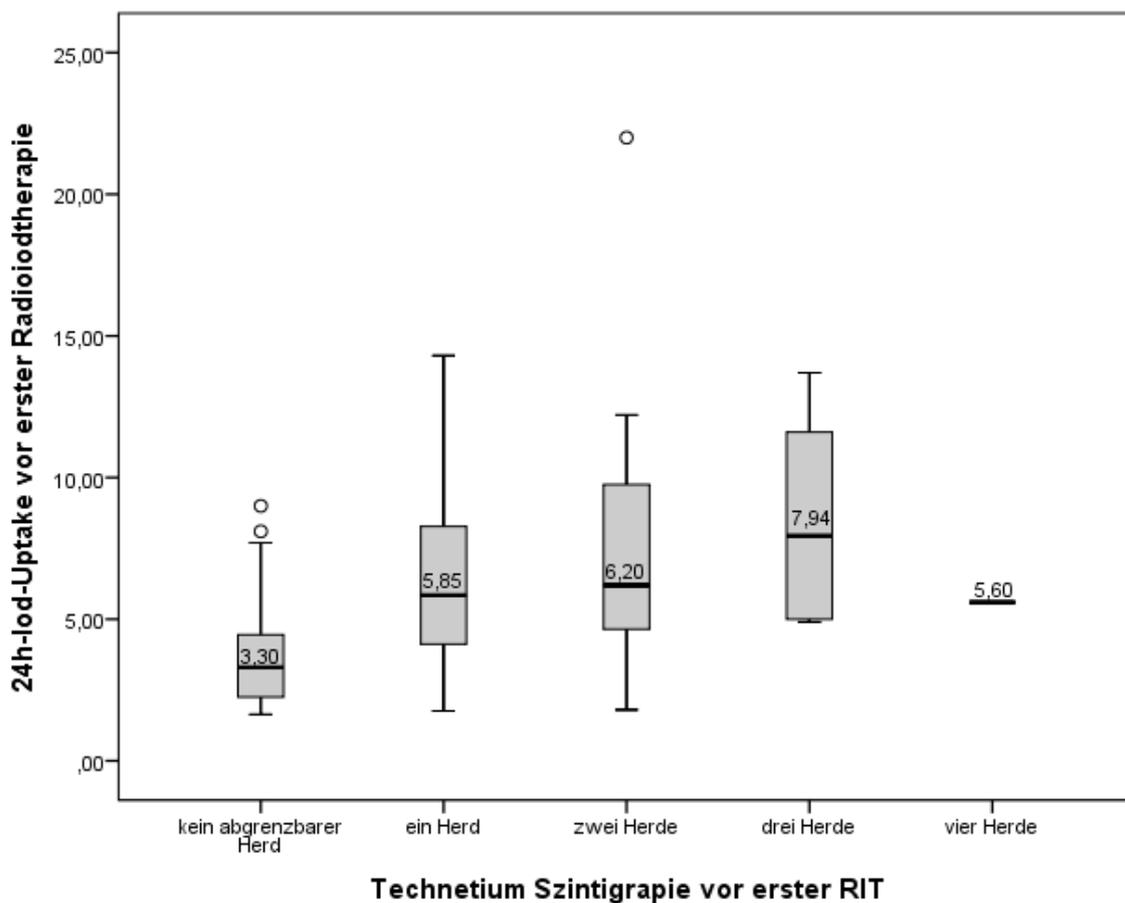


Abbildung 21: Beziehung zwischen dem 24h-Iod-Uptake in % und der Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm vor erster RIT

Kollinearität der Cut-Off-Werte von 24h-Iod-Uptake und Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm

Tabelle 30: 24h-Iod-Uptake - Technetium-Szintigraphie

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

-	24hIU \leq 10	24hIU $>$ 10	Summe
Tc-Sz = 0	49	0	49
Tc-Sz $>$ 0	77	15	92
Summe	126	15	
	49 + 15 = 64	64 von 141	= 45,39 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist nicht anzunehmen. Alle Patienten ohne Herd im Technetium-Szintigramm hatten einen 24h-Iod-Uptake \leq 10 %.

Cut-Off-Wert beim Sonographiebefund

Da der sonographische Restgewebefund nicht in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Therapieergebnis steht, ist bisher kein Cut-Off-Wert berechnet worden. Dies wurde nun vorgenommen, um eine eventuelle Kollinearität zu erfassen. Es wurde hierbei davon ausgegangen, dass bei fehlender Angabe im sonographischen Befund das Restgewebesvolumen unter 0,5 ml betrug.

Tabelle 31: Cut-Off-Werte beim Sonographiebefund

n = Anzahl Patienten

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar war

Sonographiebefund in ml	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT
\leq 0,5	121	100	21	17,36	0,420
\leq 1,0	126	103	23	18,25	0,491
\leq 1,5	134	110	24	17,91	0,218
\leq 2,0	138	112	26	18,84	0,232
\leq 2,5	141	114	27	19,15	*
$>$ 0,5	21	14	7	33,33	2,381
$>$ 1,0	16	11	5	31,25	2,036
$>$ 1,5	8	4	4	50,00	4,583
$>$ 2,0	4	2	2	50,00	4,308
$>$ 2,5	1	0	1	100,00	*

Die Cut-Off-Werte liegen nicht in einem signifikanten Bereich.

Als optimaler Cut-Off wurde ein sonographisches Restschilddrüsengewebe von 0,5 ml

festgelegt, da hier der beste MHT-Wert liegt.

4.3.7 Vergleich zwischen hTg im Serum und Sonographiebefund

Kollinearität der Cut-Off-Werte für hTg und das sonographische Restgewebevolumen

Mit Hilfe des Cut-Off-Wertes konnte nun die Kollinearität zwischen dem hTg und dem sonographisch bestimmten Restvolumen geprüft werden. Es wurde hierbei davon ausgegangen, dass bei fehlender Angabe im sonographischen Befund das Restgewebevolumen unter 0,5 ml betrug.

Tabelle 32: hTg - Sonographiebefund

hTg = hTg-Werte im Serum in ng/ml

Sono = Sonographiebefund in ml

-	hTg \leq 9	hTg $>$ 9	Summe
Sono \leq 0,5	104	17	121
Sono $>$ 0,5	14	7	21
Summe	118	24	
	104+7 =111	111 von 142	= 78,17 %

Eine Kollinearität zwischen den anhand der zuvor berechneten Cut-Off-Werte unterteilten Parameter ist nicht bewiesen. Ein Zusammenhang ist aber wahrscheinlich.

4.4 Multivariate Analyse der Hauptgruppe

Es wurde geprüft, welche Parameter in die multivariate Analyse eingeschlossen werden. Die beiden Originalwerte hTg und 24h-Iod-Uptake weisen jeweils bessere MHT-Werte auf als der Quotient dieser Parameter, daher wurde der Quotient nicht in die weiteren Berechnungen eingeschlossen.

Unter den sechs verbleibenden Parametern, die in einem signifikanten Zusammenhang zum Erfolg der Therapie stehen, wurden zwei Kollinearitäten zwischen hTg im Serum und dem 24h-Iod-Uptake sowie zwischen Kreatinin im Serum und der eGFR gefunden. In der nun folgenden multivariaten Analyse wurden diese Parameter dennoch miteinbezogen, um den geeigneteren der beiden zu identifizieren.

Nun wurde ermittelt, welcher der sechs Cut-Off-Werte das gesamte Patientengut der Hauptgruppe so unterteilt, dass über- oder unterhalb eine möglichst hohe bzw. niedrige Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer zweiten RIT besteht. Dazu wurde von jedem der Cut-Off-Werte ein Mantel-Haenszel-Test (MHT) angefertigt.

MHT für alle Patienten der Hauptgruppe

Alle Cut-Off-Werte liegen in einem signifikanten Bereich. Den bestmöglichen MHT-Wert hat der Cut-Off-Wert des hTg. Dieser liegt bei 6,375 (95 % - Konfidenzintervall 2,446 - 16,618) für Patienten mit einem hTg > 9 ng/ml und bei 0,157 (95 % - Konfidenzintervall 0,060 - 0,409) für die Patienten mit einem hTg-Wert ≤ 9 ng/ml. Er unterteilt das Gesamt-Patientengut in eine Gruppe Ia (hTg > 9 ng/ml) mit 24 Patienten, von denen 50,00 % (zwölf Patienten) eine zweite RIT benötigten und eine Gruppe Ib (hTg ≤ 9 ng/ml) mit 118 Patienten, von denen 13,56 % (16 Patienten) einer zweiten RIT benötigten.

Tabelle 33: MHT der sechs Cut-Off-Werte der gesamten Hauptgruppe

n = Anzahl Patienten

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

hTg = hTg-Wert in ng/ml

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in µg/g Kreatinin

Krea = Kreatinin in mg/dl

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Cut-Off-Wert	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
eGFR >80	49	31	18	36,73	4,761	0,001
eGFR ≤ 80	92	82	10	10,87	0,210	0,001
24hIU >10	15	7	8	53,33	6,057	0,002
24hIU ≤ 10	126	106	20	15,87	0,165	0,002
Tc-Sz >0	92	67	25	27,17	5,721	0,006
Tc-Sz = 0	49	46	3	6,12	0,175	0,006
hTg >9	24	12	12	50,00	6,375	< 0,001
hTg ≤ 9	118	102	16	13,56	0,157	< 0,001
IUK >80	86	63	23	26,74	3,505	0,025
IUK ≤ 80	53	48	5	9,43	0,285	0,025
Krea >0,8	96	83	13	13,54	0,313	0,012
Krea ≤ 0,8	45	30	15	33,33	3,192	0,012

Zur Veranschaulichung dieser Vorgehensweise dient das in Abbildung 22 dargestellte Schaubild. Im oberen Kästchen wird das gesamte Patientenkollektiv betrachtet. Im darunterliegenden mittleren Kästchen (hier hTg; MHT: 6,375/0,157; Sign.: ≤ 0,001) ist ersichtlich, welcher Parameter (hier hTg) diese Gruppe mit welchem MHT und mit welcher Signifikanz (hier 6,375/0,157 und ≤ 0,001) optimal unterteilt. In den Kästchen links und rechts (hier Ia und Ib) sind die sich hieraus ergebenden Untergruppen dargestellt. In jedem Kästchen stehen in der ersten Zeile drei Zahlen. Die mittlere Zahl gibt an, wie viele Patienten in dieser Untergruppe enthalten sind, links die Anzahl derer, die keine erneute RIT benötigten und rechts die Anzahl derer, bei denen eine erneute RIT erforderlich war. In der Zeile darunter steht die Quote (%), wie viele Patienten dieser Gruppe eine weitere RIT erhielten.

Im Weiteren wiederholt sich der oben beschriebene Vorgang unter Anwendung der anderen ausgewählten Parameter.

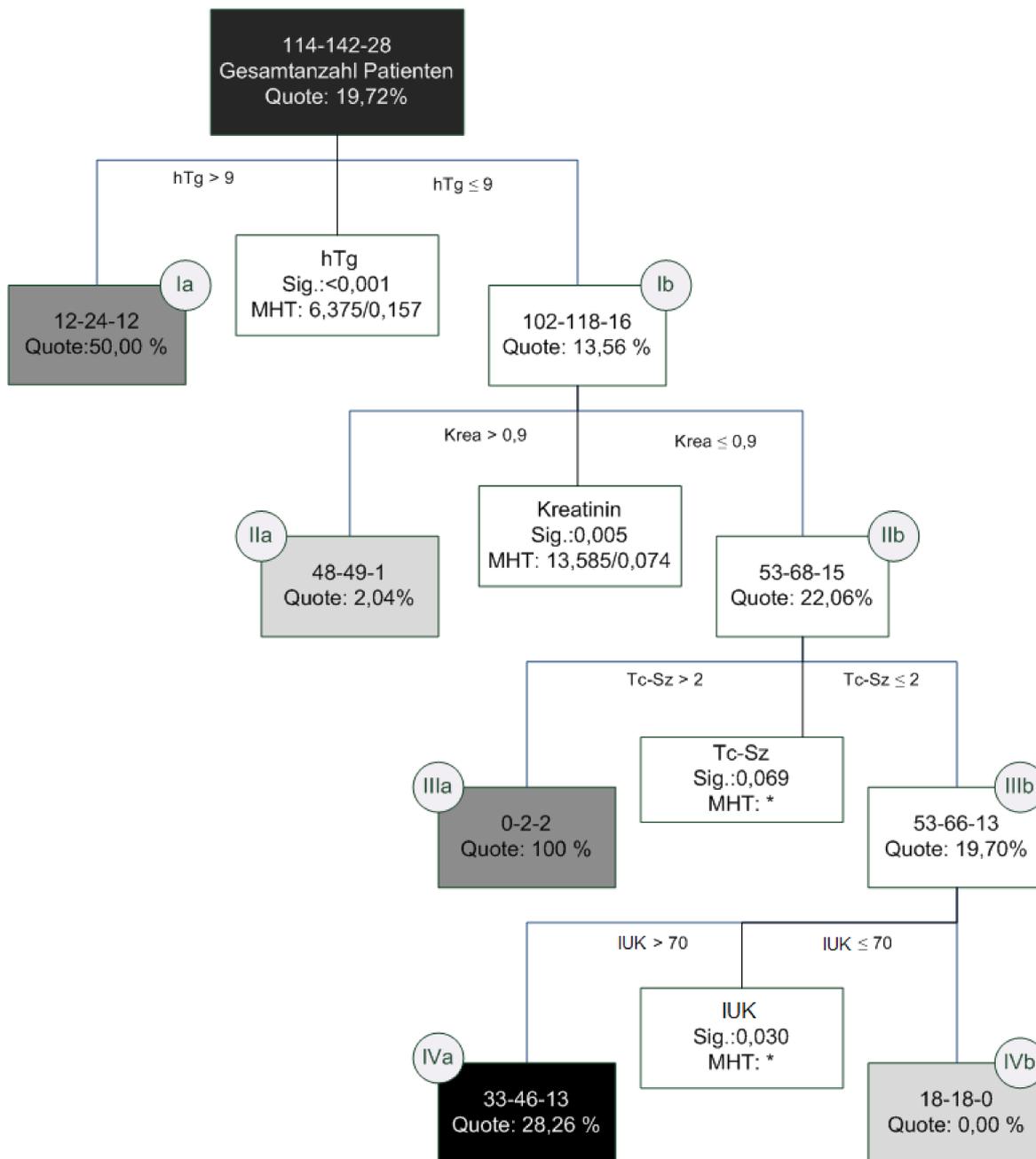


Abbildung 22: Schaubild MHT

Sig. = Signifikanz

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

hTg = hTg-Wert in ng/ml

IUK = Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Krea = Kreatinin in mg/dl

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar war

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Nachfolgend wird erläutert, wie die weitere Unterteilung dieser Untergruppen vorgenommen wurde.

Befanden sich in einer Patientengruppe weniger als 14,2 Patienten, also weniger als 10 % der Gesamtpatientenzahl, so wurde diese nicht mehr weiter unterteilt. Auch nicht weiter unterteilt wurden Gruppen, die weniger als 10 % (2,8 Patienten) der Therapiewiederholer aus der Gesamtgruppe enthielten.

Von den nicht weiter unterteilten Untergruppen wurden diejenigen, bei denen die Wiederholerquote unter der Wiederholerquote des Gesamtkollektivs (19,72 %) liegt, hellgrau hervorgehoben und diejenigen, bei denen die Wiederholerquote über der Wiederholerquote des Gesamtkollektivs (19,72 %) lag, dunkelgrau hervorgehoben.

Gruppe Ia: hTg > 9 ng/ml

Auf eine weitere Aufteilung der Gruppe Ia wurde verzichtet, da unter den verbleibenden fünf Parametern kein im signifikanten Bereich liegender Cut-Off-Wert gefunden werden konnte.

Gruppe Ib: hTg ≤ 9 ng/ml

Es wurde ermittelt, welcher der fünf verbleibenden Cut-Off-Werte die Gruppe Ib optimal für eine möglichst hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit einer weiteren RIT aufteilt. Dazu wurde von jedem der fünf Parameter erneut der beste Cut-Off-Wert anhand eines Mantel-Haenszel-Tests gesucht. In der folgenden Tabelle sind die jeweils für die Gruppe Ib neu gefundenen Cut-Off-Werte zusammengefasst.

Neue Cut-Off-Werte für Gruppe Ib

Tabelle 34: MHT der fünf verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe Ib

n = Anzahl Patienten

eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

24hIU= 24h-Iod-Uptake in %

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Krea = Kreatinin in mg/dl

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Cut-Off-Wert	n.	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
eGFR >70	70	56	14	20,00	5,625	0,032
eGFR \leq 70	47	45	2	4,26	0,178	0,032
IUK >50	59	49	10	16,95	1,803	0,422
IUK \leq 50	59	53	6	10,15	0,555	0,422
Tc-Sz >0	68	55	13	19,12	3,624	0,082
Tc-Sz = 0	49	46	3	6,12	0,276	0,082
24hIU >9	11	8	3	27,27	2,683	0,361
24hIU \leq 9	106	93	13	12,26	0,373	0,361
Krea >0,9	49	48	1	2,04	0,074	0,005
Krea \leq 0,9	68	53	15	22,06	13,585	0,005

Wie aus der Tabelle 34 ersichtlich, liegen die Cut-Off-Werte des Kreatinins und die der eGFR im signifikanten Bereich. Den besseren MHT-Wert hat der Cut-Off-Wert des Kreatinins. Dieser teilt die Gruppe Ib mit einem MHT-Wert von 13,585 (95 %-Konfidenzintervall 1,729 - 106,754) für die Patienten mit einem Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und bei 0,074 (95 %-Konfidenzintervall 0,009 - 0,578) für die Patienten mit einem Kreatinin im Serum $>$ 0,9 mg/dl. So wurde die Gruppe Ib in eine Gruppe IIa (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum $>$ 0,9 mg/dl) mit 49 Patienten, von denen 2,04 % (ein Patient) eine zweite RIT benötigte und eine Gruppe IIb (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl) mit 68 Patienten, von denen 22,06 % (15 Patienten) eine zweite RIT brauchten, unterteilt.

Die Gruppe IIa beinhaltet einen Patienten, der eine erneute RIT benötigte. Da dieser eine Patient weniger als 10 % der Wiederholer des Gesamtkollektivs ausmacht, wurde die Gruppe IIa nicht mehr weiter unterteilt. Die Gruppe IIb wurde hingegen weiter aufgeteilt. Für einen Patienten bestand keine Angabe über den Kreatinin-Spiegel, dieser benötigte keine weitere RIT.

Gruppe Iib: hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl

Es wurde ermittelt, welcher der vier verbleibenden Cut-Off-Werte die Gruppe Iib optimal unterteilt, so dass eine möglichst hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit einer weiteren RIT vorliegt. Dazu wurde von jedem der vier Parameter erneut der beste Cut-Off-Wert anhand eines Mantel-Haenszel-Tests gesucht. In der folgenden Tabelle sind die für die Gruppe Iib neu gefundenen Cut-Off-Werte zusammengefasst.

MHT für Gruppe Iib

Tabelle 35: MHT der vier verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe Iib

n = Anzahl Patienten

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Cut-Off-Wert	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
eGFR >70	55	41	14	25,45	4,098	0,313
eGFR \leq 70	13	12	1	7,69	0,244	0,313
Tc-Sz >2	2	0	2	100,00	*	0,069
Tc-Sz \leq 2	66	53	13	19,70	*	0,069
IUK >70	47	33	14	29,79	7,636	0,070
IUK \leq 70	19	18	1	5,26	0,131	0,070
24hIU >10	4	2	2	50,00	3,923	0,446
24hIU \leq 10	63	51	13	20,63	0,255	0,446

Wie aus der Tabelle 35 ersichtlich, liegt kein Wert im signifikanten Bereich. Bei der Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm kann kein MHT angegeben werden. Deshalb wurde hier zur Bestimmung des besten Cut-Off-Werts die Quote der Patienten, welche eine erneute Therapie benötigten, herangezogen. Hier ist der Cut-Off-Wert der Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm mit einer Quote von 100 % führend.

Unterteilt wurde die Gruppe Iib in eine Gruppe IIIa (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und > 2 Herde im Tc-Szintigramm) mit zwei Patienten, von denen alle eine zweite RIT benötigten und eine Gruppe IIIb (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und \leq zwei Herde in Tc-Szintigramm) mit 66 Patienten, von denen 19,70 % (13 Patienten) eine zweite RIT benötigten.

Die Gruppe IIIa beinhaltet zwei Patienten (\leq 10 % des Gesamtkollektivs) und wurde somit nicht mehr weiter unterteilt. Die Gruppe IIIb wurde hingegen weiter aufgeteilt.

Gruppe IIIb: hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und \leq zwei Herde im Technetium-Szintigramm

Es wurde ermittelt, welcher der drei verbleibenden Cut-Off-Werte die Gruppe IIIa optimal unterteilt, so dass eine möglichst hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit einer zweiten RIT erzielt wird. Dazu wurde von jedem der drei Parameter erneut der beste Cut-Off-Wert anhand eines Mantel-Haenszel-Tests gesucht. In der folgenden Tabelle sind die jeweils für die Gruppe IIIb neu gefundenen Cut-Off-Werte zusammengefasst.

MHT für Gruppe IIIb

Tabelle 36: MHT der drei verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe IIIb

n = Anzahl Patienten

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

* = Keine Angabe, da bei null Patienten kein MHT durchführbar ist

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Cut-Off-Wert	n	n ohne Rad.	n mit Rad.	% mit Rad.	MHT	Signifikanz
eGFR >70	53	41	12	22,64	3,512	0,161
eGFR \leq 70	13	12	1	7,69	0,285	0,161
24hIU >7	15	14	1	6,67	0,232	0,286
24hIU \leq 7	51	39	12	23,53	4,308	0,286
IUK >70	46	33	13	28,26	*	0,030
IUK \leq 70	18	18	0	0,00	*	0,030

Wie aus der Tabelle 36 ersichtlich, liegt nur der Cut-Off-Wert der Iodkonzentration pro Kreatinin im Urin im signifikanten Bereich. Ein MHT-Wert kann nicht angegeben werden. Die Gruppe IIIb wurde in eine Gruppe IVa (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und \leq 2 Herde im Technetium-Szintigramm und Iod pro Kreatinin im Urin > 70 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) mit 46 Patienten, von denen 28,26 % (13 Patienten) eine zweite RIT benötigten und eine Gruppe IVb (hTg \leq 9 ng/ml und Kreatinin im Serum \leq 0,9 mg/dl und \leq 2 Herde im Technetium-Szintigramm und Iod pro Kreatinin im Urin \leq 70 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) mit 18 Patienten, von denen kein Patient einer zweiten RIT brauchte, unterteilt.

Die Gruppe IVb beinhaltet keinen Patienten, der eine erneute RIT benötigte. Da dies weniger als 10 % der Wiederholer des Gesamtkollektivs ausmacht, wurde die Gruppe IVb nicht mehr weiter unterteilt. Es wurde versucht, die Gruppe IVa weiter aufzuteilen. Für zwei Patienten bestand keine Angabe über das Jod im Urin pro g Kreatinin, diese

benötigten keine weitere RIT.

Gruppe IVa: hTg ≤ 9 ng/ml und Kreatinin im Serum $\leq 0,9$ mg/dl und ≤ 2 Herde im Technetium-Szintigramm und Iod pro Kreatinin im Urin > 70 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Es wurde ermittelt, welcher der zwei verbleibenden Cut-Off-Werte die Gruppe IVa optimal unterteilt, so dass eine möglichst hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit einer weiteren RIT vorliegt. Dazu wurde von beiden Parametern erneut der beste Cut-Off-Wert anhand eines Mantel-Haenszel-Tests gesucht. In der folgenden Tabelle sind die jeweils für die Gruppe IVa neu gefundenen Cut-Off-Werte zusammengefasst.

MHT für Gruppe IVa

Tabelle 37: MHT der zwei verbleibenden Cut-Off-Werte zur Gruppe IVa

n = Anzahl Patienten

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Cut-Off-Wert	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT	MHT	Signifikanz
eGFR > 70	37	25	12	32,43	3,840	0,394
eGFR ≤ 70	9	8	1	11,11	0,260	0,394
24hIU > 7	11	10	1	9,09	0,192	0,222
24hIU ≤ 7	35	23	12	34,29	5,217	0,222

Wie aus der Tabelle 37 ersichtlich, liegt kein Cut-Off-Wert im signifikanten Bereich. Am ehesten signifikant ist der 24h-Iod-Uptake-Wert. Sein Konfidenzintervall beinhaltet die Zahl eins. Der MHT liegt bei 0,192 (95 %-Konfidenzintervall 0,022 - 1,680) für die Patienten mit einem 24h-Iod-Uptake > 7 % und bei 5,217 (95 %-Konfidenzintervall 0,595 - 45,736) für die Patienten mit einem 24h-Iod-Uptake ≤ 7 %. Da kein Wert signifikant ist, wurde auf eine weitere Aufteilung verzichtet.

Überblick Untergruppen

Tabelle 38: Gruppeneinteilung, angeordnet nach Risikoprofil

Gr. = Gruppe

hTG = Thyreoglobulin in ng/ml

Krea = Kreatinin im Serum in mg/dl

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

Risk = Prozentualer Anteil der Patienten mit erneuter Therapie an der jeweiligen Gruppe

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Gr.	hTG ≤ 9	hTG >9	Krea $\leq 0,9$	Krea $> 0,9$	Tc-Sz ≤ 2	Tc-Sz >2	IUK ≤ 70	IUK >70	Risk %
IVb	X		X		X		X		0,00
IIa	X			X					2,04
IVa	X		X		X			X	28,26
Ia		X							50,00
IIIa	X		X			X			100,00

Tabelle 39: Überblick Gruppen, angeordnet nach Risikoprofil

n = Anzahl Patienten

Gruppe	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT
IVb	18	18	0	0,00
IIa	49	48	1	2,04
IVa	46	33	12	28,26
Ia	24	12	12	50,00
IIIa	2	0	2	100,00
Summe	139	111	28	20,14
fehlend	3	3	0	0,00

Das Patientengut der Hauptgruppe wurde durch das beschriebene Vorgehen in sieben Untergruppen unterteilt, welche sich hinsichtlich ihrer Anzahl von Therapiewiederholern unterschieden. Anteilig am wenigsten Therapiewiederholer hat die Gruppe IVb mit 0,00 %. Danach folgen die Gruppen IIa mit 2,04 %, IVa mit 28,26 %, Ia mit 50,00 % und IIIa mit 100,00 %.

Zusammenfassung der Untergruppen

Zusammengefasst lässt sich aus Abbildung 22 und den Tabellen 38 und 39 erkennen, dass in den Gruppen IVb und IIa die Wahrscheinlichkeit einer zweiten RIT unterhalb der des Gesamtkollektivs (19,72 %) liegt. Die Zusammenfassung dieser beiden Gruppen (siehe Tabelle 40) ergab ein Kollektiv von 67 Patienten, von denen 66 keine erneute RIT benötigten. Damit liegt hier die Quote der Zweittherapien bei 1,49 %.

Die Odds Ratio (MHT) für diese Gruppe liegt bei 0,01 (110). Wird davon ausgegangen, dass anhand dieser Kollektivzugehörigkeit die Notwendigkeit einer erneuten Therapie erkannt werden kann, so liegt hierfür die Sensitivität nur bei 0,96, die Spezifität hingegen bei 0,59. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,04 und eine falsch positiv Rate von 0,41 erreicht.

Tabelle 40: Gruppen mit wenigen RIT-Wiederholern

n = Anzahl Patienten

Gruppe	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT
IVb	18	18	0	0,00
IIa	49	48	1	2,04
gesamt	67	66	1	1,49

In den Gruppen Ia und IIIa liegt die Notwendigkeit einer zweiten RIT oberhalb der des Gesamtkollektivs. Die Zusammenfassung dieser Patienten (siehe Tabelle 41) ergab eine Gruppe von 26 Patienten, von denen 14 eine erneute RIT benötigten. Damit liegt hier die Quote der Zweittherapien bei 53,85 %.

Die Odds Ratio (MHT) für diese Gruppe liegt bei 8,12. Wird davon ausgegangen, dass anhand dieser Kollektivzugehörigkeit die Notwendigkeit einer erneuten Therapie erkannt werden kann, so liegt die diesbezügliche Sensitivität nur bei 0,50, die Spezifität hingegen bei 0,89. Es wird eine falsch negativ Rate von 0,50 und eine falsch positiv Rate von 0,11 erreicht.

Tabelle 41: Gruppen mit vielen RIT-Wiederholern

n = Anzahl Patienten

Gruppe	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT
Ia	24	12	12	50,00
IIIa	2	0	2	100,00
gesamt	26	12	14	53,85

Es verbleibt eine Patientengruppe (IVa), deren Häufigkeit von Zweittherapien annähernd im Bereich der des Gesamtkollektivs liegt. Diese Gruppe beinhaltet 46 Patienten, von denen 28,26 % (13 Patienten) eine zweite RIT benötigten.

Tabelle 42: Verbleibende Gruppe

n = Anzahl Patienten

Gruppe	n	n ohne RIT	n mit RIT	% mit RIT
IVa	46	33	13	28,26

4.5 Sondergruppe

Bei der Sondergruppe wurden die gleichen Parameter wie bei der Hauptgruppe analysiert. Aus Gründen der Übersicht wurden nur die auffälligen Ergebnisse aufgeführt. Aufgrund der geringen Patientenanzahl (13 Patienten) konnten keine Signifikanzen angegeben werden.

4.5.1 Radioiodaktivität der ersten RIT

Für alle Patienten lag ein Wert vor. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von 1475 MBq bis 3367 MBq, der Median liegt bei 2944 MBq und der Mittelwert bei 2520 MBq. Die 5. Perzentile liegt bei 1475 MBq, die 25. Perzentile bei 1775 MBq, die 75. Perzentile bei 32700 MBq und die 95. Perzentile bei 3367 MBq.

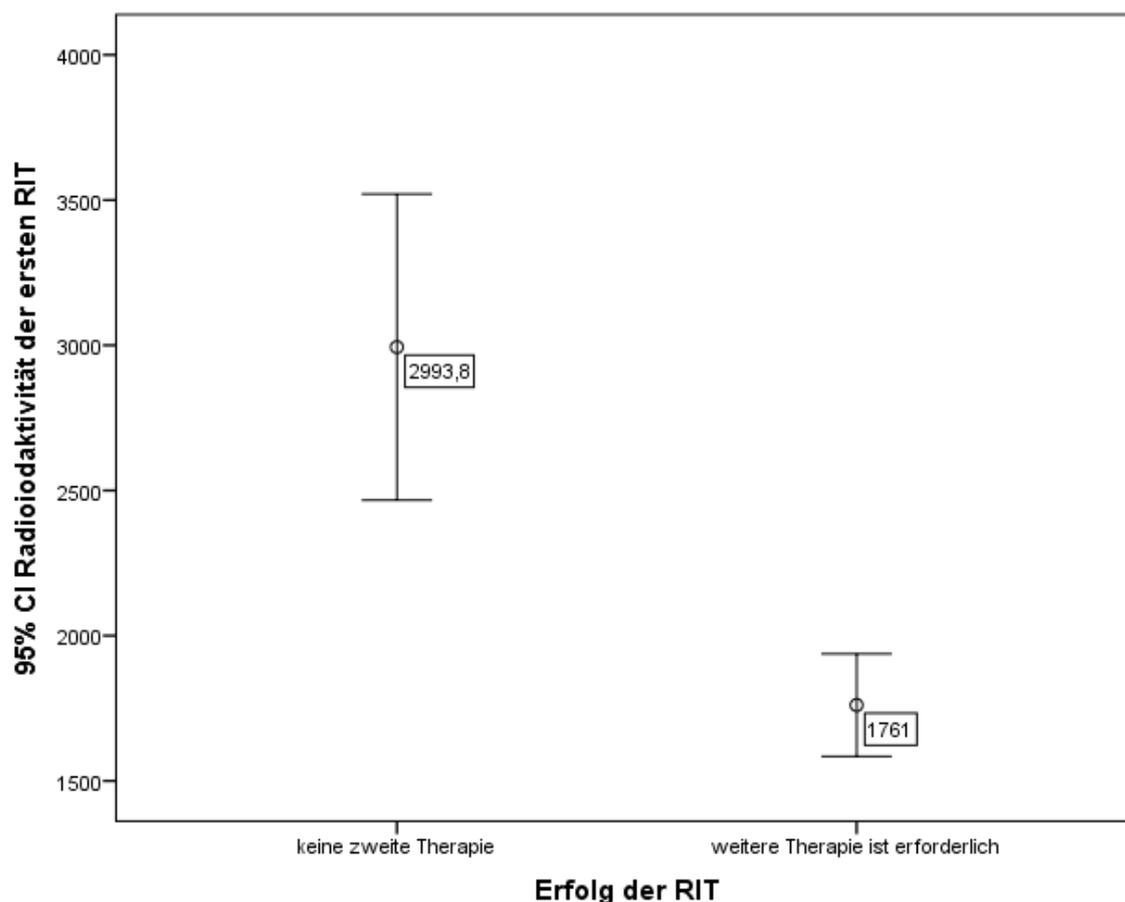


Abbildung 23: Fehlerbalken der Therapie-Radioiodaktivität (MBq) der ersten RIT bei Patienten der Sondergruppe

Die Mittelwerte der beiden Gruppen mit und ohne erneute RIT unterscheiden sich

deutlich. Auch die jeweiligen 95 % Intervalle überschneiden sich nicht. Patienten mit einer niedrigeren Dosis benötigten häufiger eine zweite RIT. Über 2900 MBq Radioaktivität bei der ersten RIT benötigte kein Patient eine erneute RIT, unter 2000 MBq hingegen jeder Patient. Kein Patient hatte eine Radioaktivität zwischen 2000 und 2900 MBq erhalten. Es kann von einem Cut Off Wert zwischen 2000 und 2900 MBq ausgegangen werden.

Im Shapiro-Wilk-Test ergab sich für die Gruppe ohne weitere RIT ein $P < 0,0001$ und für diejenigen mit einer weiteren RIT ein $P = 0,552$. Es wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der Radioiodaktivität und der Wiederholung der RIT anzunehmen ist. Da bei der Patientengruppe ohne zweite RIT von nicht normalverteilten Daten, bei der Patientengruppe mit erneuter RIT dagegen von normalverteilten Daten auszugehen war ($P > 0,05$), wurde hier ein nicht-parametrischer Test angewandt. Im Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zeigte sich ein P-Wert von 0,030. Somit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

4.5.2 Sonographiebefund

Bei sechs der 13 Patienten aus der Sondergruppe konnte Restgewebe festgestellt und volumetriert werden. Die Volumina lagen zwischen 0,2 und 9,0 ml.

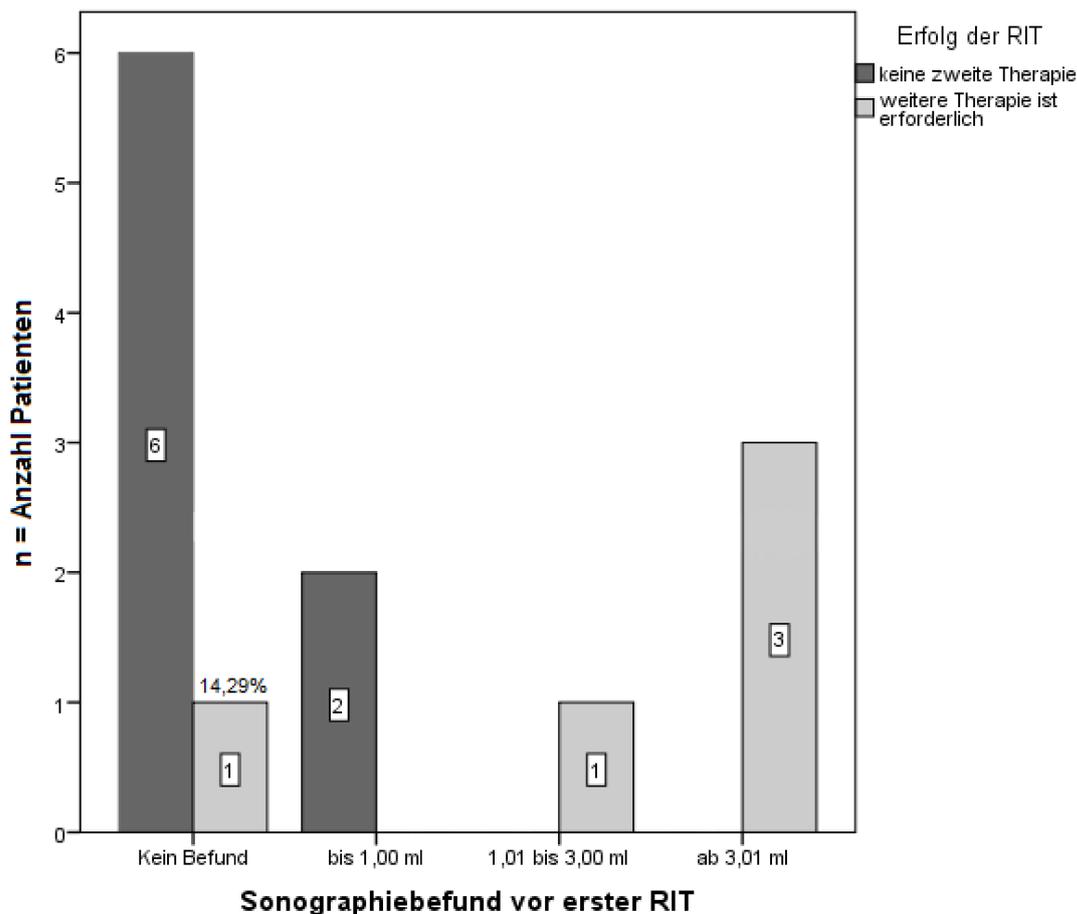


Abbildung 24: Sondergruppe; Beziehung zwischen Ergebnis der RIT und dem sonographisch bestimmten Restgewebe; die Prozentangabe bezieht sich auf die Patienten mit erneuter RIT innerhalb der Untergruppe.

Abbildung 24 liefert eine Übersicht über die Verteilung der Restvolumina der Sondergruppe im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. Bei höheren Restvolumina benötigten mehr Patienten eine erneute RIT.

Bei einer Unterteilung der Sonographiebefunde in die Gruppen kein Restvolumen, ≤ 1 ml und > 1 ml kann bei sieben Patienten kein Restvolumen angegeben werden, von ihnen brauchte einer (14,29 %) eine erneute RIT. Zwei Patienten hatten einen Wert ≤ 1 ml, von ihnen brauchte keiner eine zweite RIT. Vier Patienten hatten einen Wert > 1 ml, alle brauchten eine erneute Therapie. Der beste Cut-Off-Wert liegt zwischen 1,1 und 1,9 ml.

4.5.3 Radioiodaktivität pro sonographisch festgestelltem Restgewebe

Tabelle 43: Radioaktivität pro ml Restvolumen

Radioiodaktivität	ml	Aktivität/ml	erneute RIT
3270	0,2	16350,00	nein
3162	1,0	3162,00	nein
1775	2,0	887,50	ja
1747	3,7	472,16	ja
1953	5,0	390,60	ja
1553	9,0	172,55	ja

Von den Patienten mit Sonographiebefund brauchten 66,67 % eine erneute RIT. Ein Patient hatte nur ein Restgewebe von 0,2 ml. Hier ist fraglich, ob es sich um einen validen sonographischen Befund handelt. Schliesst man diesen Patienten daher aus der Betrachtung aus, dann benötigte der Patient mit der höchsten Aktivität pro ml als Einziger keine erneute RIT. Allerdings betrug bei diesem Patienten das Volumen des Restgewebes nur 1 ml. Dennoch zeigt sich klar, dass bei eindeutig abgrenzbarem Restgewebe eine erhöhte Rate an erneuten RITs vorkam. Der Cut-Off-Wert liegt zwischen 900 und 3000 MBq/ml.

4.5.4 24h-Iod-Uptake

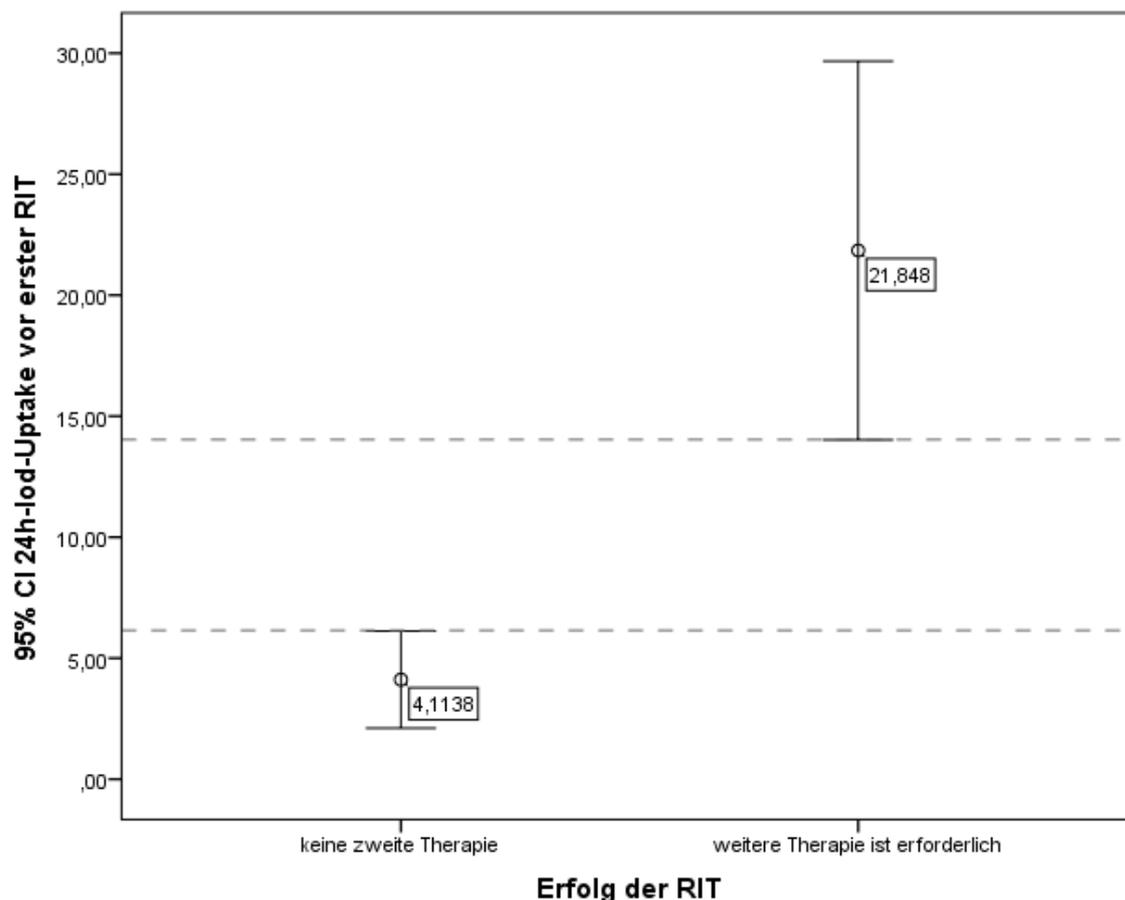


Abbildung 25: Sondergruppe; Verteilung des 24h-Iod-Uptake-Wertes (%) bei Patienten mit einer oder mehreren RIT

Bei allen 13 Patienten lag ein 24h-Iod-Uptake-Wert vor. Die Werte befanden sich in einem Bereich zwischen 1,14 und 31,74 %. Vier Patienten benötigten eine zweite RIT. Der Median beträgt 4,50 %, die 5. Perzentile 1,41 %, die 25. Perzentile 3,80 %, der Mittelwert 10,93 %, die 75. Perzentile 17,00 % und die 95. Perzentile 31,74 %. Die Mittelwerte der Patienten mit und ohne zweite RIT weichen deutlich voneinander ab. Die 95 % Intervalle überschneiden sich nicht. Patienten ohne erneute RIT hatten weniger 24h-Iod-Uptake als die mit einer erneuten RIT (Abbildung 25).

Alle Patienten mit einem 24h-Iod-Uptake über 15 % benötigten eine erneute RIT, unter 10 % benötigte kein Patient eine erneute RIT. Der Cut-Off-Wert liegt somit zwischen 10 und 15%.

Tabelle 44: 24h-Iod-Uptake in der Sondergruppe

24h-Iod-Uptake in %	erneute RIT
31,74	ja
24,00	ja
20,10	ja
17,00	ja
16,40	ja
9,40	nein
4,50	nein
4,16	nein
4,10	nein
3,80	nein
3,50	nein
2,04	nein
1,41	nein

4.5.5 Vergleich zwischen 24h-Iod-Uptake und sonographischem Restgewebenachweis

Bei sechs der 13 Patienten konnte sowohl ein 24h-Iod-Uptake-Wert wie auch ein Restgewebewolumen ermittelt werden. In Abbildung 26 wird deutlich, dass bei steigendem sonographisch nachweisbarem Restgewebewolumen auch der 24h-Iod-Uptake zunimmt. Trotz der sehr geringen Patientenzahl ist eine Abhängigkeit zu vermuten.

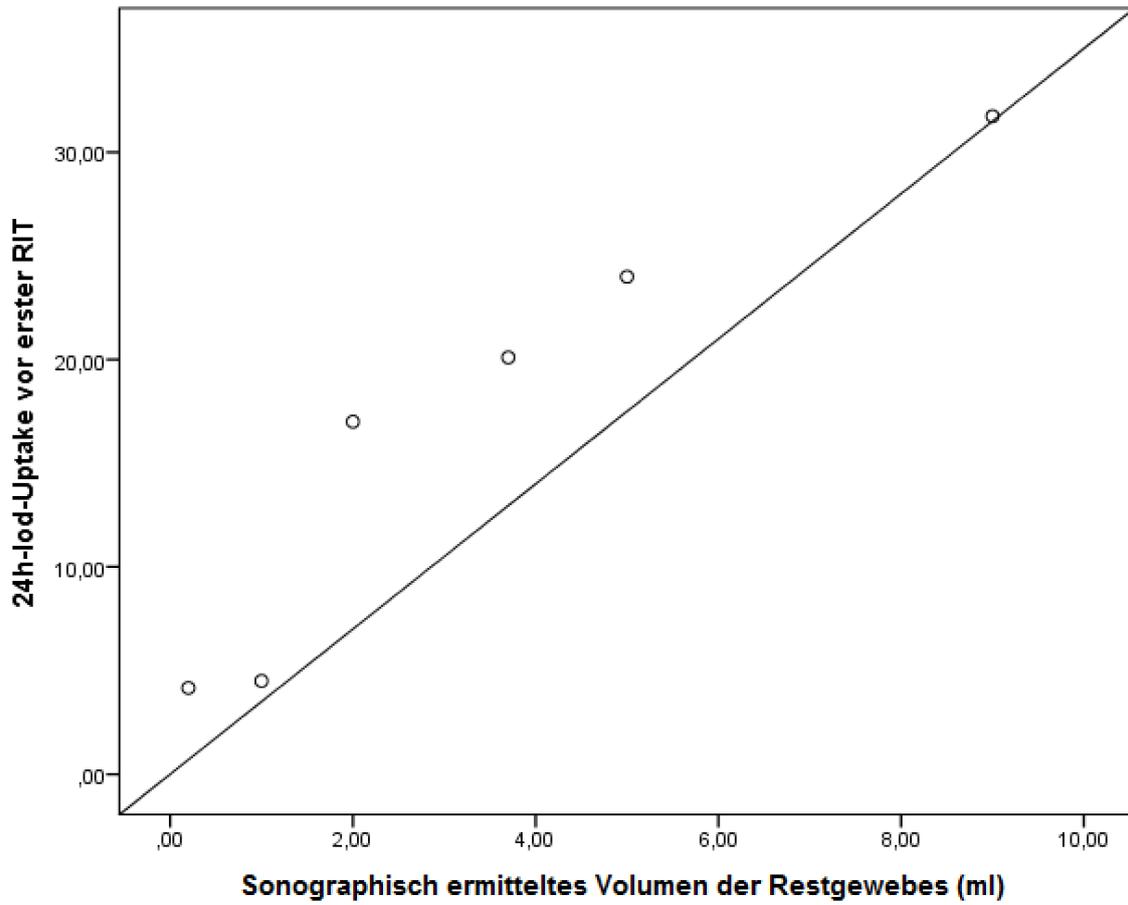


Abbildung 26: Beziehung zwischen dem 24h-Iod-Uptake (%) und dem sonographisch gemessenen Restgewebe (ml) vor erster RIT

Kollinearität der Cut-Off-Werte von 24h-Iod-Uptake und sonographischen Restgewebenachweis (Sondergruppe)

Tabelle 45: 24h-Iod-Uptake - sonographischer Restgewebenachweis, Sondergruppe

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Sono = Sonographiebefund in ml

In Klammern: Zahlen unter Einschluss der Patienten ohne Sonographiebefund

-	24hIU ≤ 10	24hIU > 10	Summe
Sono ≤ 1,0	2 (8)	0 (1)	2 (9)
Sono > 1,0	0 (0)	4 (4)	4 (4)
Summe	2 (8)	4 (5)	
Pat. m. Sonobefund	2 + 4 = 6	6 von 6	= 100,00 %
+ Pat. o. Sonobefund	8 + 4 = 12	12 von 13	= 92,30 %

Es ist von einer Kollinearität auszugehen.

4.5.6 TSH-Wert

Für alle 13 Patienten gab es einen TSH-Wert vor der Therapie. Die Werte erstreckten sich zwischen zwei und 191 mU/l. Die Verteilung und Häufigkeit einer zweiten RIT ist in Abbildung 27 dargestellt.

Unter einem TSH von 26 mU/l benötigten alle Patienten nur eine RIT. Über einem TSH von 30 mU/l hingegen benötigte jeder Patient eine weitere RIT. Ein geeigneter Cut-Off-Wert liegt somit zwischen 26 und 30 mU/l TSH.

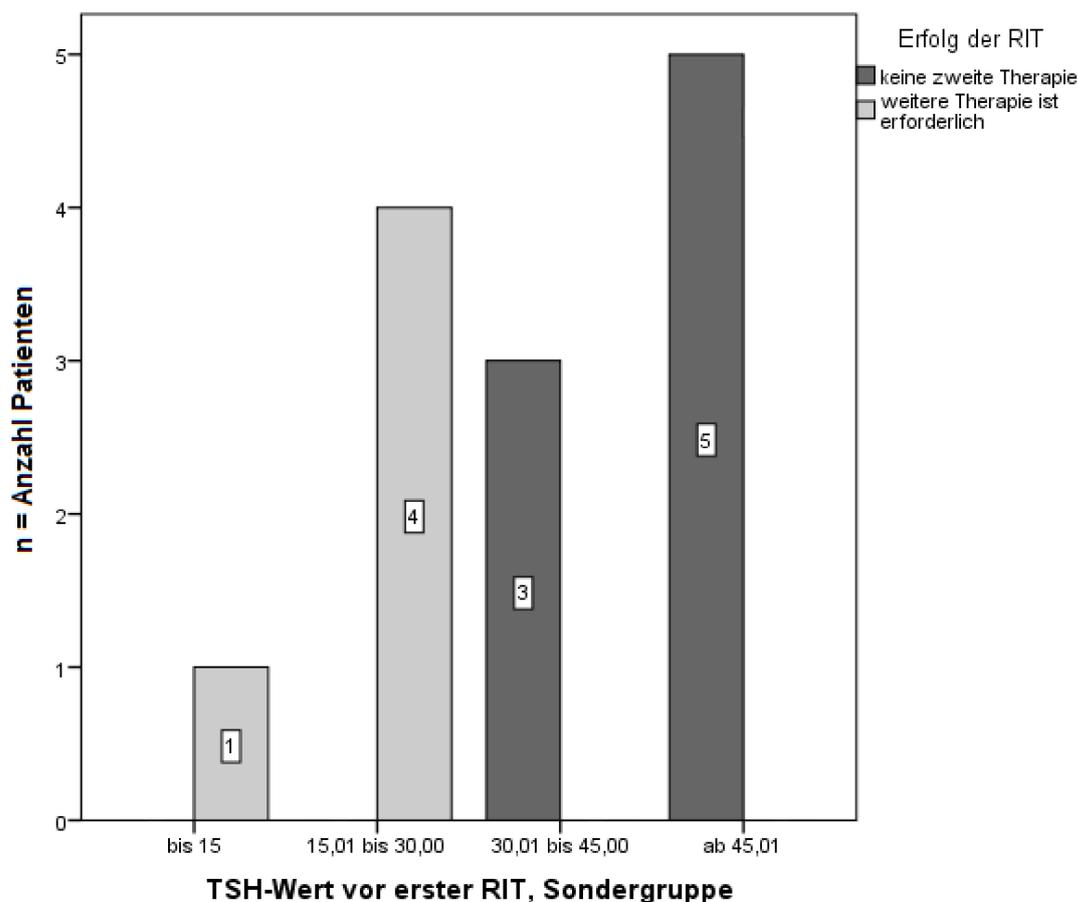


Abbildung 27: Sondergruppe; Beziehung zwischen der Notwendigkeit einer zweiten RIT und dem TSH (mU/l) vor RIT

4.5.7 hTg-Wert

Für alle 13 Patienten lag ein hTg-Wert vor. Die Werte erstreckten sich in einem Bereich zwischen $\leq 0,3$ und 72,50 ng/ml. Die Verteilung und Häufigkeit einer zweiten RIT ist in Abbildung 28 dargestellt. Der in der Hauptgruppe ermittelte Cut-Off-Wert (9 ng/ml) scheint auch die Sondergruppe gut zu unterteilen.

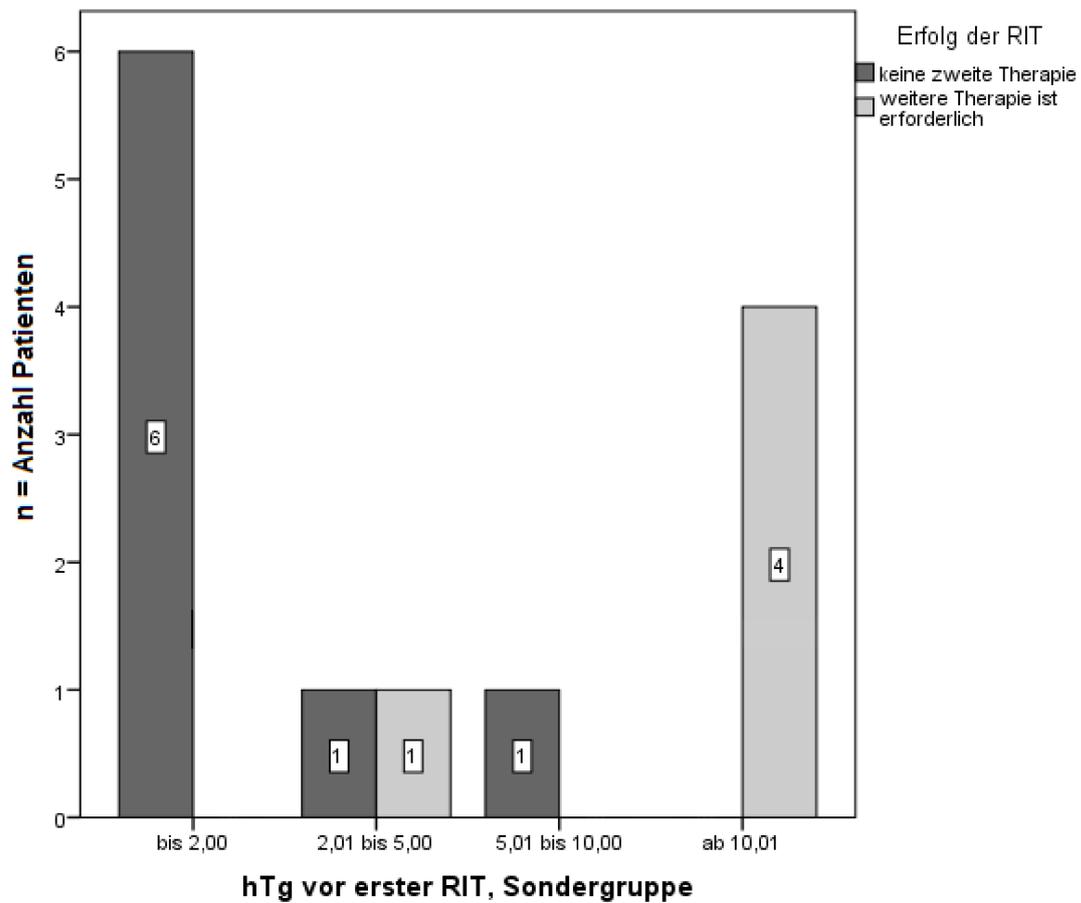


Abbildung 28: Sondergruppe; Beziehung zwischen der Höhe des hTg-Spiegels (ng/ml) und der Notwendigkeit einer erneuten RIT

Tabelle 46: hTg in der Sondergruppe

hTg in ng/ml	erneute RIT
72,50	ja
69,42	ja
28,50	ja
18,50	ja
6,30	nein
3,41	ja
2,86	nein
1,78	nein
1,60	nein
1,45	nein
0,80	nein
0,68	nein
0,20	nein

4.5.8 Andere Parameter

Bei den restlichen Parametern konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Es handelt sich hierbei um die Parameter: Art des Tumors, T-Stadium des Tumors, Multifokalität des Tumors, Art der Schilddrüsenoperation, Technetium-Szintigraphie, Technetium-Uptake, RLV-Tumorstatus, hTg-Wiederfindung, Iod im Urin, Iod im Urin pro g Kreatinin, TAK-Wert, Kreatinin im Serum und eGFR.

4.5.9 Selektion Sondergruppe

Wendet man das in der Hauptgruppe entwickelte Selektionsverfahren (Abbildung 29) bei der Sondergruppe an, ergibt sich folgendes Schaubild:

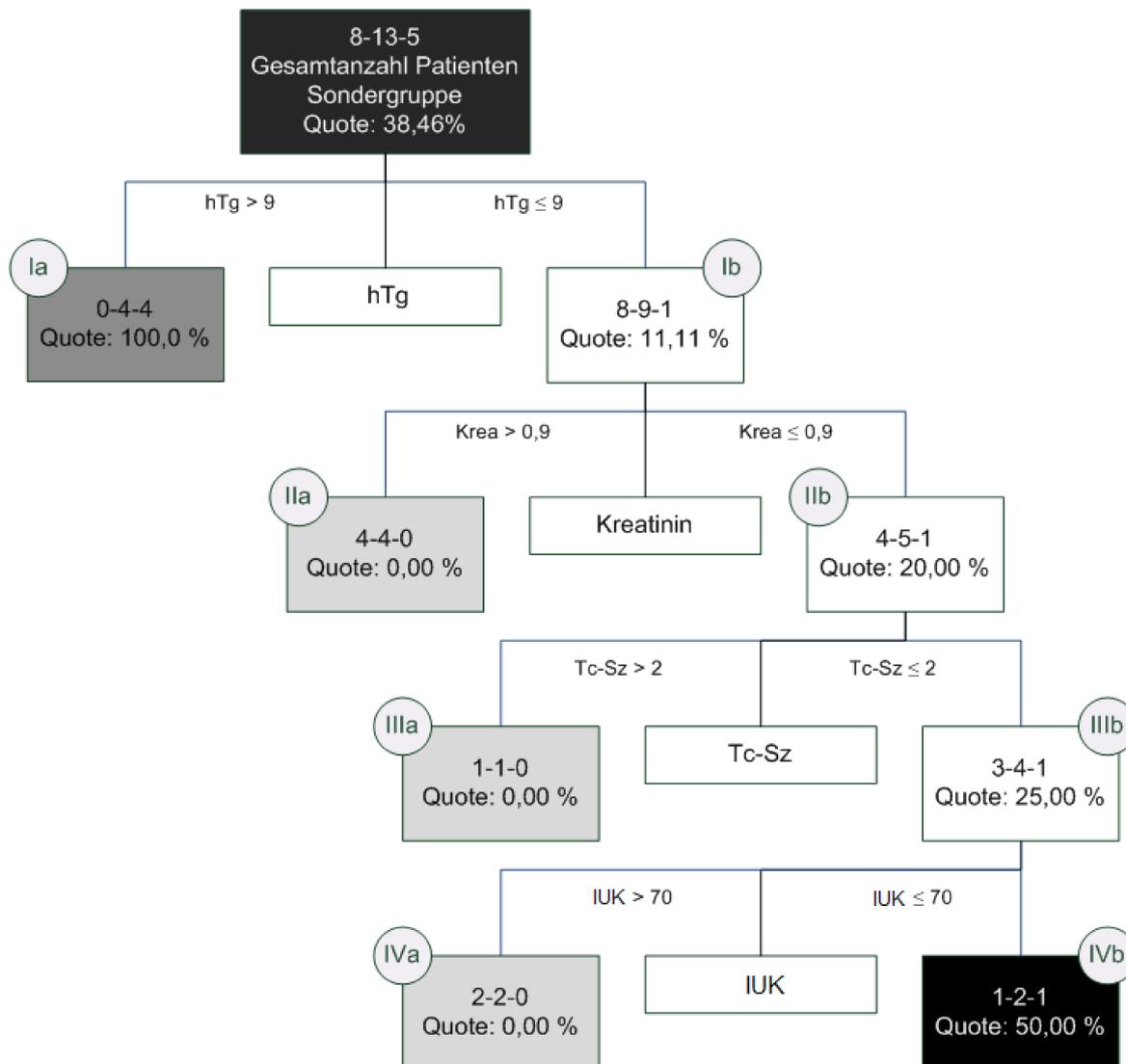


Abbildung 29: Schaubild MHT Sondergruppe

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

hTg = hTg-Wert in ng/ml

IUK = Iod im Urin pro g Kreatinin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Krea = Kreatinin in mg/dl

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Erläuterung zu Abbildung 29: Im oberen Kästchen werden alle Patienten der Sondergruppe betrachtet. Im darunterliegenden mittleren Kästchen (hier hTg) ist ersichtlich, welcher Parameter (hier hTg) benutzt wird, um die Patienten zu unterteilen. In den Kästchen links und rechts (hier Ia und Ib) sind die Untergruppen dargestellt, in welche der Parameter sie unterteilt. In diesen Kästchen stehen in der ersten Zeile drei Zahlen. Die mittlere Zahl gibt an, wie viele Patienten in dieser Gruppe sind. Links steht, wie viele davon keine und rechts, wie viele eine erneute RIT brauchten. In der

Zeile darunter ist eine Quote in % angeführt, die angibt, wie viele Patienten dieser Gruppe eine erneute RIT erhalten haben.

Wie aus Abbildung 29 ersichtlich, benötigen Patienten mit einem hTg-Wert > 9 ng/ml eine erneute Therapie. Keine erneute RIT benötigen hingegen Patienten mit einem hTg-Wert ≤ 9 ng/ml und einem Kreatinin im Serum $> 0,9$ mg/dl.

Verwunderlich ist, dass der Patient in Gruppe IIIa keine erneute RIT benötigt, obwohl bei diesem Patienten mehr als zwei Herde in Technetium-Szintigramm zu sehen sind.

Sucht man unter den Patienten, welche eine geringere Radioiodaktivität bekommen haben (Sondergruppe) nach denen, die laut den in der Hauptgruppe erarbeiteten Kriterien auch eine niedrigere Radioiodaktivität bekommen sollten, so kommt man auf sechs Patienten. Nur einer (16,6 %) benötigte eine erneute RIT. Somit liegt hier trotz geringerer Aktivität die Erfolgsquote über der der Hauptgruppe. Die geringere Aktivität hat somit das Outcome nicht verschlechtert.

Die restlichen fünf Patienten der Sondergruppe brauchen in 80,00 % der Fälle eine zweite RIT. Diese Patienten entsprechen den erarbeiteten Kriterien für eine höhere Aktivität.

Darüberhinaus ist in der Sondergruppe auffallend, dass alle Patienten, welche keine erneute Therapie benötigten, einen 24h-Iod-Uptake ≤ 10 % haben. Alle Patienten, welche eine erneute RIT benötigten, haben hingegen einen 24h-Iod-Uptake > 10 %. Siehe hierzu Abbildung 30

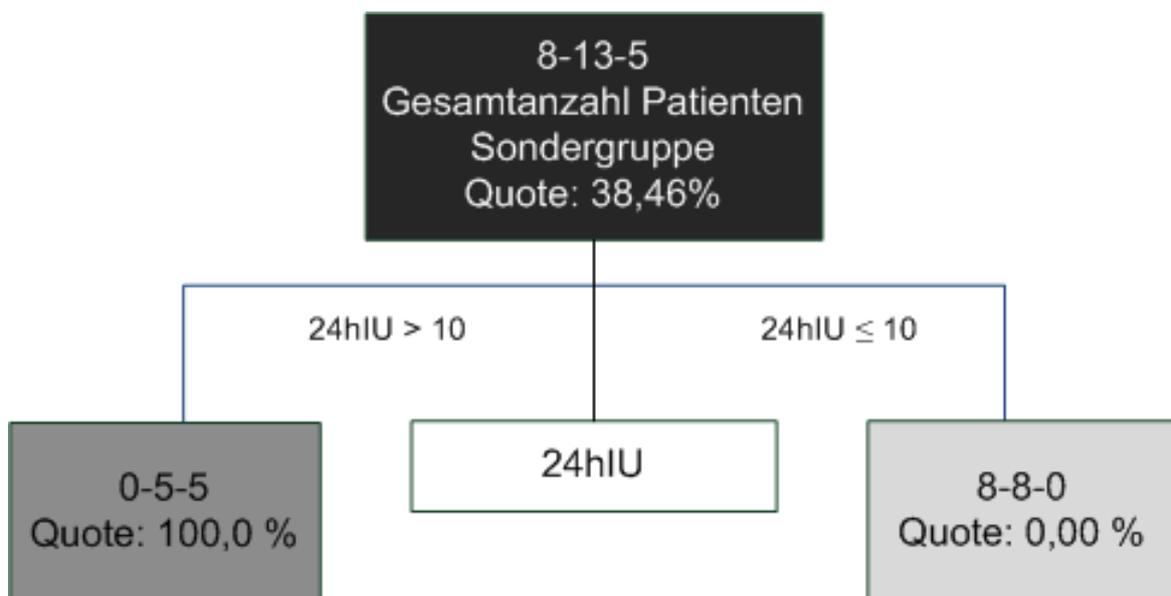


Abbildung 30: Schaubild MHT 24h-Iod-Uptake Sondergruppe

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Kapitel 5

Diskussion

Diese retrospektive Arbeit mit explorativem Charakter diente der Hypothesengenerierung. Es wurden 155 Patienten aus den Jahren 2007 bis 2011 betrachtet, bei denen ein differenziertes, nicht metastasiertes Schilddrüsenkarzinom histologisch nachgewiesen und operativ behandelt worden war. Bei allen wurde eine ablativ RIT durchgeführt, für die eine Standardaktivität von ± 3700 MBq (142 Patienten, Hauptgruppe) oder in besonderen Fällen eine reduzierte Aktivität < 3400 MBq (13 Patienten, Sondergruppe) verabreicht worden war. Die Datenauswertung erfolgte im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zweiten RIT. 19,72 % der 142 mit der Standardaktivität behandelten Patienten benötigten mindestens eine weitere RIT. Die Höhe der Therapieradioiodaktivität zeigt für die Hauptgruppe (3400 – 4000 MBq) keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Ergebnis der RIT. Es kann jedoch ein auffallender Unterschied zwischen den einmalig und mehrmals Behandelten bezüglich sieben prätherapeutischer Parameter nachgewiesen werden.

5.1 Therapieerfolg und hTg

Besonders wichtig war die Höhe des hTg-Werts. Von den 118 Patienten mit einem hTg-Wert $\leq 9,0$ ng/ml musste bei nur 16 Patienten (13,56 %) mindestens eine weitere RIT durchgeführt werden. Bei 24 Patienten lag der hTg-Wert $> 9,0$ ng/ml. Unter ihnen benötigten 12 Patienten (50,00 %) mindestens eine erneute RIT.

Der hTg-Wert wird als Tumormarker bei der Nachsorge von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen verwendet [47]. Sowohl gesunde Schilddrüsenzellen als auch Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome produzieren hTg [48]. Nach einer Thyreoidektomie ist zu erwarten, dass sich der hTg-Wert auf unter 0,3 ng/ml absenkt, sofern keine Tumorreste vorhanden sind [49].

Von den 23 Patienten mit einem hTg-Wert $\leq 0,3$ ng/ml benötigte nur einer (4,35 %) eine zweite RIT. Für die Patienten mit einem hTg-Wert $> 0,3$ ng/ml liegt die Quote von Zweittherapien dagegen bei 22,69 %.

Die Patienten mit einem hTg-Wert zwischen 0,3 und 9 ng/ml benötigten zu 15,79 % eine erneute Therapie. Patienten mit einem hTg-Wert zwischen 0,3 und 9 ng/ml liegen mit ihrer RIT-Wiederholerquote nahe an der Quote des Gesamtkollektivs. Daher scheint hier weder eine Aktivitätsminderung noch -erhöhung sinnvoll.

Die Höhe des hTg-Werts steht auch in einem Zusammenhang mit anderen Parametern, die Restgewebe nachweisen, wie dem Iod-Uptake und dem sonographischen Befund. Bei konstanter Aktivität hatten Patienten mit größerem Restgewebe ein höheres Risiko für eine erneute RIT. Dies lässt den Schluss zu, dass zur Therapie größerer Restgewebemengen eine höhere Aktivität notwendig ist. Indirekt wird dies durch die Ergebnisse der Sondergruppe bestätigt. Hier benötigten Patienten mit vermehrtem Restgewebe, die mit einer niedrigeren Aktivität behandelt worden waren, häufiger eine erneute RIT. Es drängt sich die Überlegung auf, dass bei Patienten mit einem vor Therapie nicht nachweisbaren hTg ($\leq 0,3$ ng/ml) eine Therapie mit geringerer Aktivität ausreichend oder sogar keine Therapie notwendig sein könnte. Der Cut-Off-Wert hTg 0,3 ng/ml liegt allerdings nicht in einem signifikanten Bereich. Dies kann an der geringen Zahl der Patienten (ein Patient) liegen, welche einen hTg-Wert $\leq 0,3$ ng/ml hatten und eine erneute Therapie benötigten.

Bei einem hTg-Wert nach Thyreoidektomie über 9,0 ng/ml könnte dagegen eine höhere Radioaktivitätsmenge in Betracht gezogen werden, dieser Cut-Off-Wert liegt im signifikanten Bereich.

5.2 Therapieerfolg und Kreatinin sowie eGFR

Prätherapeutisch erhobene Nierenwerte weisen einen auffälligen Zusammenhang mit dem Therapieerfolg auf. Dies gilt sowohl für den Kreatinin-Wert im Serum wie auch für die aus Alter und Kreatinin berechnete eGFR. Da die eGFR mit Hilfe der MDRD-Formel [45][46] und somit mit Hilfe des Kreatinin-Werts berechnet wurde und beide Parameter im Zusammenhang mit der Nierenfunktion stehen, ist eine Kollinearität naheliegend. Diese konnte aber in dieser Arbeit weder bewiesen noch abgelehnt werden. Ein Kreatinin-Wert $> 0,8$ mg/dl trat bei 96 Patienten auf, von denen 13,45 % (13 Patienten) mindestens eine erneute RIT benötigten. Hingegen brauchten von 45 Patienten mit einem Kreatinin Wert $\leq 0,8$ mg/dl 33,33 % (15 Patienten) mindestens eine erneute RIT.

Eine eGFR > 80 ml/min/1,73m² wurde bei 49 Patienten festgestellt. Von ihnen benötigten 36,73 % (18 Patienten) mindestens eine erneute RIT im Vergleich zu 10,87 % bei 92 Patienten mit einer eGFR ≤ 80 ml/min/1,73m².

Die GFR ist vom Alter und Geschlecht der Patienten abhängig, sie nimmt mit zunehmendem Alter ab und ist bei Frauen geringer als bei Männern [50]. So ergeben sich verschiedene Normwerte. Eine GFR >120 ml/min ist bei Patienten im Alter zwischen 30 bis 39 normwertig, während sie bei einem Alter ab 50 Jahren einem erhöhten Wert entspricht [51]. Nach der National Kidney Foundation wird in der Einteilung der Niereninsuffizienzen von 2002 bei einer GFR unter 90 ml/min/1,73m² von einer verminderten Nierenfunktion ausgegangen [52].

Die Patienten, welche nur eine RIT benötigten, hatten häufiger Kreatinin-Werte $> 0,8$ mg/dl und eine eGFR ≤ 80 ml/min/1,73m² als die Patienten, welche mindestens eine erneute Radioiodtherapie benötigten. Da Iod über die Nieren ausgeschieden wird, könnte angenommen werden, dass bei schlechter Nierenfunktion das radioaktive Iod länger im Blutkreislauf bleibt als bei einer guten Nierenfunktion. Dies könnte zu einer vermehrten Iodaufnahme im Schilddrüsenrestgewebe führen und somit ein Erklärungsansatz für das bessere Therapieergebnis dieser Patienten sein.

Das müsste sich in einem höheren Iod-Uptake niederschlagen, während gleichzeitig der hTg-Wert und die sonographisch bestimmten Restgewebevolumina unbeeinflusst wären. Dies wurde in dieser Arbeit jedoch nicht beobachtet.

5.3 Therapieerfolg und Technetium-Szintigraphie

Auch dem prätherapeutischen Technetium-Szintigramm kommt eine Relevanz in Bezug auf den Erfolg der RIT zu. Nur bei drei von 49 Patienten (6,12 %) ohne Herd im Technetium-Szintigramm war mindestens eine weitere RIT nötig. Der prätherapeutische Technetium-Uptake-Wert weist hingegen keine Relevanz in Bezug auf den Erfolg der ersten RIT auf. Dies könnte auf einer ungenügend empfindlichen Bestimmung niedriger Uptake-Werte beruhen. Bei der Technetium-Szintigraphie beruht die Anreicherung im Schilddrüsengewebe auf den nur dort vorhandenen Na/I (Natriumiodid) Symportern [53]. Da dieser Mechanismus auch für den 24h-Iod-Uptake eine Rolle spielt, könnte eine Kollinearität zwischen den Ergebnissen der Technetium-Szintigraphie (Anzahl der Herde), Technetium-Uptake sowie dem 24h-Iod-Uptake bestehen. In der vorgelegten Auswertung konnte unter Berücksichtigung der ermittelten Cut-Off-Werte für die Szintigraphie keine Kollinearität nachgewiesen werden, es ergab sich allerdings eine Kollinearität zwischen Technetium-Uptake und 24h-Iod-Uptake.

5.4 Therapieerfolg und Iod im Urin pro g Kreatinin

Auch Patienten mit einer prätherapeutisch erniedrigten Iodausscheidung im Urin benötigten weniger häufig eine weitere RIT.

So war bei 23 von 86 Patienten (26,74 %) mit einer Iodkonzentration im Urin $> 80 \mu\text{g/g}$ Kreatinin eine zweite RIT erforderlich, demgegenüber nur bei 5 von 53 (9,43 %) mit einer Iodkonzentration im Urin $\leq 80 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Die Iodbestimmung im Urin spiegelt die momentane Iodausscheidung wieder, die von der Zufuhr und der im Körper vorhandenen Iodmenge abhängt. Bei einer Iodkonzentration im Urin $\leq 80 \mu\text{g/g}$ Kreatinin wird ein Iodmangel angenommen [54]. Dies lässt die Folgerung zu, dass unter Bedingungen eines Iodmangels die RIT besser anschlägt, da weniger erneute Therapien benötigt wurden.

Dies könnte durch eine höhere erreichte Dosis und/oder eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit bedingt sein. Eine erhöhte Dosis wäre durch bessere Iodaufnahme ins Schilddrüsengewebe (höherer relativer Uptake) und eine längere Verweilzeit bei Iodmangel denkbar.

Nach den Leitlinien wird zur Vorbereitung des Patienten eine Iod-arme Diät zwei Wochen vor RIT empfohlen [24]. Bisher konnte jedoch keine Korrelation zum Erfolg der RIT nachgewiesen werden [36][37].

5.5 Therapieerfolg und 24h-Iod-Uptake

Ebenfalls beachtlich ist der prätherapeutische 24h-Iod-Uptake-Wert. Ein niedriger 24h-Iod-Uptake fand sich bei Patienten, welche nur eine RIT benötigten. Bei 126 Patienten lag dieser $\leq 10\%$. Von ihnen benötigten 20 Patienten (15,87 %) mindestens eine erneute RIT. Dagegen war bei acht von 15 Patienten (53,33 %) mit einem 24h-Iod-Uptake $> 10\%$ eine weitere RIT erforderlich.

Der prätherapeutische 24h-Iod-Uptake wird bei benignen Schilddrüsenerkrankungen standardmäßig zur Planung der Therapie herangezogen. Er gilt auch als Maß für das Schilddrüsenrestgewebe. Bei malignen Schilddrüsenerkrankungen wird bei hohen 24h-Iod-Uptake-Werten entweder eine Nachresektion angestrebt oder die Radioiodaktivität der RIT reduziert [24]. In der vorliegenden Auswertung stieg die Zahl der Therapiewiederholer mit einem höheren 24h-Iod-Uptake deutlich an. Deshalb wäre bei hohen 24h-Iod-Uptake-Werten eher eine Steigerung der Therapieradioaktivität zu erwägen. Es ist anzunehmen, dass auch ein Zusammenhang zwischen anderen vom Restgewebe abhängigen Parametern besteht: z. B. dem sonographisch bestimmten Volumen des Restgewebes, dem hTg-Spiegel oder der Anzahl von Herdbefunden im Technetium-Szintigramm. Ein Zusammenhang zwischen 24h-Iod-Uptake und sonographisch nachgewiesenem Restgewebe konnte für die Sondergruppe nachgewiesen werden (siehe 5.2 Betrachtung Sondergruppe). Für die Hauptgruppe konnte eine Kollinearität angenommen werden, wenn der fehlende Nachweis einer Speicherung auf ein Volumen unter 0,5 ml bezogen wird. Betrachtet man nur die 26 Patienten, bei denen ein konkretes Restgewebivolumen angegeben werden konnte, so ergibt sich hingegen keine Kollinearität zum 24h-Iod-Uptake. Dies könnte an der geringen Patientenzahl mit meßbarem Restgewebe liegen (26 Patienten). Ein weiterer Grund könnten die geringen Volumina sein, die mit der Sonographie nicht zuverlässig bestimmt werden konnten. In der multivariaten Analyse (Abbildung 22) war zu erkennen, dass nach der Aufteilung des Patientenguts mit Hilfe von hTg-Wert, Kreatinin in Serum, Anzahl der Herde im Technetium-Szintigramm und Iod pro Kreatinin im Urin durch die 24h-Iod-Uptake-Werte keine weitere Differenzierung der Patienten erreicht werden konnte.

5.6 Therapieerfolg und Quotient aus 24h-Iod-Uptake und hTg

24h-Iod-Uptake und hTg sind, über verschiedene Mechanismen, physiologische Parameter, die mit der Menge des noch vorhandenen Schilddrüsengewebes in Zusammenhang stehen. Iodid wird in die Follikel epithelzellen der Schilddrüse durch einen Na/I Sym-

porter aufgenommen und in der Zelle zu Iod oxidiert [55]. Beim Iod-Uptake wird der Anteil des in die Schilddrüse aufgenommenen Iodids gemessen [56]. HTg ist die Speicherform der Schilddrüsenhormone T3 und T4 [55]. Es wird in den Follikel epithelzellen unter dem Einfluss von TSH produziert und im extracellulären Kolloid der Schilddrüse gespeichert [55]. Die Produktion wird von TSH angeregt [55]. T3 und T4 wiederum hemmen die Ausschüttung von TSH aus der Hypophyse und darüber die Produktion von hTg [55].

Idealerweise sollte man sowohl aus dem 24h-Iod-Uptake als auch dem hTg auf das Schilddrüsenvolumen schließen können und dabei zu einem vergleichbaren Resultat kommen. In der Praxis ist dies nicht der Fall. Aufgrund der eingesetzten Messverfahren sollte der hTg-Wert insbesondere für die Abschätzung kleiner Schilddrüsenvolumina genauer sein und ist nicht von der Iodversorgung abhängig, die andererseits jedoch den 24h-Iod-Uptake und damit auch die erforderliche Therapieaktivität beeinflusst.

Sieht man hTg als Surrogat-Parameter für das Volumen des Schilddrüsenrestgewebes, so kann der Quotient 24h-Iod-Uptake/hTg eine relative Iodaufnahme und somit die Iodavidität darstellen und in guter Relation zum Therapieergebnis stehen. Die Kombination aus zwei Verfahren zur Detektion von Schilddrüsenengewebe könnte eventuell eine noch genauere Aussage über das vorhandene Restschilddrüsenengewebe geben.

In der Tat zeigt sich, wie für die Einzelparameter 24h-Iod-Uptake und hTg, ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Quotienten und dem Therapieerfolg. Der Mittelwert für Patienten mit höherer Erfolgsquote (5,31 % pro ng/ml) liegt höher als für Patienten, welche häufiger eine zweite RIT benötigten (2,35 % pro ng/ml). Der Cut-Off-Wert für den Quotienten liegt bei 6,0 % pro ng/ml. Patienten mit kleinen Werten hatten 5,56 mal so häufig eine Zweittherapie benötigt als Patienten mit einem Wert über 6,0 % pro ng/ml.

Allerdings teilt der Cut-Off-Wert des Quotienten (MHT=5,59) die Patientengruppe weniger genau in Therapiewiederholer und Nichtwiederholer auf als die jeweiligen Einzelparameter (24h-Iod-Uptake MHT=6,06, hTg MHT=6,38). Deshalb wurde der Quotient nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dass der Quotient einen schlechteren Cut-Off-Wert als die Einzelparameter besitzt, könnte daran liegen, dass beide Einzelparameter eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit besitzen. Kombiniert man diese Parameter miteinander, so wird auch die Irrtumswahrscheinlichkeit größer.

5.7 Erfolgskriterien

In den publizierten Studien wurden unterschiedliche Kriterien für die Erfolgsbeurteilung einer ablativen RIT gewählt. Wichtig war hierbei insbesondere der posttherapeutische hTg-Wert. Bei Schlumberger et. al. [57] wurde neben anderen Kriterien ein Misserfolg erst bei einem hTg $> 1,0$ ng/ml angenommen, bei Mallick et. al. [58] sogar erst ab einem hTg-Wert $> 2,0$ ng/ml. Hier fand sich eine Misserfolgs-Quote zwischen 15 und 11,1 %. In der vorgelegten Arbeit wird dagegen bereits bei einem hTg-Wert über der Nachweisgrenze (0,3 oder 0,2 ng/ml) von einem Misserfolg ausgegangen.

Es stellt sich somit die Frage nach den Zielen einer ablativen RIT bzw. deren Kontrolle. Primäres Ziel ist es, den Patienten zu heilen bzw. ein möglichst langes rezidivfreies Überleben zu erreichen. Hierzu wird eine möglichst vollständige Beseitigung des Restgewebes angestrebt. Inwieweit diese Reduktion des Restschilddrüsengewebes mit dem Überleben des Patienten zusammenhängt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Es werden daher verschieden hohe hTg-Werte toleriert, um die Anzahl der erforderlichen RIT's und somit die Strahlenbelastung für den Patienten zu reduzieren. Giovanella verglich im Jahr 2002 die hTg-Spiegel bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach Therapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Er stellte fest, dass bei einem Grenzwert von 0,2 ng/ml oder 0,5 ng/ml (je nach L-Thyroxin Substitution) eine gute Sensitivität (0,92/0,97) und weniger falsch negative Ergebnisse erzielt werden als bei einem Cut-Off-Wert von 1,0 ng/ml [59].

In der vorgelegten Studie geht es um die möglichst vollständige Elimination des Restgewebes. Da hTg ein guter Marker für Schilddrüsengewebe ist, sollte demzufolge hTg durch die RIT unter die Nachweisgrenze abgesenkt werden. Auf diese Weise wird versucht, auch restierendes Tumorgewebe möglichst auszuschließen.

Verwendet man weichere Erfolgskriterien, könnte man vermutlich die Radioiodaktivitätsmenge reduzieren ohne die Erfolgsquote wesentlich zu senken. Allerdings stellt sich dann die Frage nach dem onkologischen Ziel einer solchen Therapie, da bei noch nachweisbarem hTg auch Tumorestgewebe in Kauf genommen wird. Man könnte sich anstelle einer obligaten, niedrig dosierten RIT auf eine Iod-Ganzkörperzintigraphie mit ^{123}I beschränken und nur bei Metastasen-suspekten Befunden eine RIT durchführen. Ob dies ohne Einfluß auf das Gesamtüberleben möglich wäre, müsste in einer prospektiven Studie überprüft werden.

5.8 Folgerung

Es können wegen der geringen Patientenzahl keine definitiven Dosierungsempfehlungen, sondern lediglich Prädiktoren für ein gutes oder schlechtes Ansprechen der RIT definiert werden, die prospektiv überprüft werden müssen.

Tabelle 47: Cut-Off-Werte für wenige/viele Therapiewiederholer

TH = Therapiewiederholer

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m²

24hIU = 24h-Iod-Uptake in %

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

hTg = hTg-Wert in ng/ml

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Krea = Kreatinin in mg/dl

24hIU/hTg = Quotient aus 24h-Iod-Uptake pro hTg in % pro ng/ml

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Wert	% wenige TH	Gruppe wenige TH	Cut-Off-Wert	Gruppe viele TH	% viele TH
hTg	13,56	≤ 9	9	> 9	50,00
Krea	13,54	$> 0,8$	0,8	$\leq 0,8$	33,33
Tc-Sz	6,12	≤ 0	0	> 0	27,17
IUK	9,43	≤ 80	80	> 80	26,74
24hIU	15,87	≤ 10	10	> 10	53,33
eGFR	10,87	≤ 80	80	> 80	36,73
24hIU/hTg	5,56	$> 6,0$	6,0	$\leq 6,0$	24,76

Tabelle 48: Gruppeneinteilung angeordnet nach Risikoprofil

Gr. = Gruppe

hTG = Thyreoglobulin in ng/ml

Krea = Kreatinin im Serum in mg/dl

IUK = Iod pro Kreatinin im Urin in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Tc-Sz = Herde im Technetium-Szintigramm

Risk = Prozentualer Anteil der Patienten mit erneuter Therapie an der jeweiligen Gruppe

n = Anzahl der Patienten

n ohne RIT = Anzahl der Patienten dieser Gruppe ohne erneute RIT

n mit RIT = Anzahl der Patienten dieser Gruppe mit erneuter RIT

Alle Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der ersten Radioiodtherapie

Gr.	hTG ≤ 9	hTG > 9	Krea $\leq 0,9$	Krea $> 0,9$	Tc-Sz ≤ 2	Tc-Sz > 2	IUK ≤ 70	IUK > 70	Risk %	n	n ohne RIT	n mit RIT
IVb	X		X		X		X		0,00	18	18	0
IIa	X			X					2,04	49	48	1
IVa	X		X		X			X	28,26	46	33	12
Ia		X							50,00	24	12	12
IIIa	X		X			X			100,00	2	0	2
Summe									20,14	139	111	28
fehlend									0,00	3	3	0

Bei welchen Patienten ist eine niedrigere Radioaktivität sinnvoll?**Low-Risk-Profil**

Festzustellen ist, dass Patienten mit einem prätherapeutischen hTg ≤ 9 ng/ml, 24h-Iod-Uptake ≤ 10 %, eGFR ≤ 80 ml/min/1,73m², maximal einem Herd im Technetium-Szintigramm, Kreatinin im Serum $> 0,8$ mg/dl oder Iod pro Kreatinin im Urin ≤ 80 μ g/g Kreatinin weniger häufig eine erneute RIT benötigten.

Eine besonders niedrige Wahrscheinlichkeit für eine weitere RIT ergibt sich bei Patienten mit den nachfolgend beschriebenen Kombinationen.

In der ersten Kombination ist der hTg ≤ 9 ng/ml und das Kreatinin im Serum $> 0,9$ mg/dl, in der zweiten ist der 24h-Iod-Uptake ≤ 10 %, der hTg-Wert ≤ 9 ng/ml, das Kreatinin im Serum $\leq 0,9$ mg/dl, \leq zwei Herde im Technetium-Szintigramm und das Iod pro Kreatinin im Urin ≤ 70 μ g/g Kreatinin.

Im untersuchten Kollektiv erfüllen 67 Patienten diese Kriterien mit einer Therapiewiederholer-Quote von 1,49 %. Bei diesen Patientengruppen könnte daher die Gabe einer geringeren Radioiodaktivität (z. B. 2500 MBq) geprüft werden.

Bei welchen Patienten ist eine höhere Radioaktivität sinnvoll?**High-Risk-Profil**

Patienten mit einem prätherapeutischen hTg > 9 ng/ml, 24h-Iod-Uptake > 10 %, eGFR > 80 ml/min/1,73m², mindestens zwei Herden im Technetium-Szintigramm, Kreatinin im Serum $\leq 0,8$ mg/dl oder Iod pro Kreatinin im Urin > 80 μ g/g Kreatinin benötigten gehäuft eine erneute RIT.

Dies betrifft insbesondere Patienten mit den nachfolgend beschriebenen Konstellationen.

In der ersten Konstellation ist der hTg > 9 ng/ml und in der zweiten ist der hTg ≤ 9 ng/ml, das Kreatinin im Serum $\leq 0,9$ mg/dl und $>$ zwei Herde im Technetium-Szintigramm.

Im ausgewerteten Kollektiv erfüllen 26 Patienten diese Kriterien mit einer Therapiewiederholer-Quote von 53,85 %. Bei diesen Patientengruppen könnte daher die Durchführung einer RIT mit höheren Radioiodaktivitätsmengen (z. B. 5550 MBq) geprüft werden.

5.9 Sondergruppe

Bemerkenswert ist, dass alle Patienten der Sondergruppe, welche keine erneute RIT benötigten, einen 24h-Iod-Uptake ≤ 10 % hatten (Abbildung 29).

Vergleicht man die Gründe für die applizierte geringere Aktivität bei den Patienten, welche einer erneuten RIT bedurften, mit denen, für die dies nicht zutraf, fällt auf, dass bei allen Patienten mit einem erhöhten sonographischen Restgewebivolumen mindestens eine weitere RIT erforderlich wurde. Das gleiche gilt für die Patienten mit einem erhöhten 24h-Iod-Uptake.

Dies bestätigt den in der Hauptgruppe gefundenen Zusammenhang zwischen 24h-Iod-Uptake und dem Erfolg der RIT.

Da der 24h-Iod-Uptake auch ein Maß für das Restgewebe ist, lässt dies den Schluss zu, dass bei größerem Restgewebe (sonographisch über 3 ml oder bei 24h-Iod-Uptake über 16 %) keine verminderte Radioaktivitätsmenge gegeben werden sollte.

Nur in der Sondergruppe lässt sich ein Zusammenhang zwischen 24h-Iod-Uptake und dem sonographisch festgestellten Restgewebivolumen nachweisen (Tabelle 45). Dies könnte dadurch begründet sein, dass die sonographische Restgewebivolumetrie nur bei größeren Volumina zuverlässig anwendbar ist. In einer Studie des Robert-Bosch-Krankenhauses/Stuttgart konnte bei Patienten nach Thyreoidektomie in nur 17 % der Fälle sonographisch (B-Bild) Restschilddrüsengewebe festgestellt werden, szintigraphisch hingegen in allen Fällen [60]. Da gruppenunabhängig alle Patienten mit Restvolumina über 3,0 ml eine erneute RIT benötigten, könnte hier eine Erhöhung der Aktivität erwogen werden.

Neben dem Sonographiebefund und dem 24h-Iod-Uptake haben in der Sondergruppe auch noch der hTg- und der TSH-Wert in Bezug auf den Erfolg der RIT eine Bedeutung. Sowohl in der Sondergruppe als auch in der Hauptgruppe ließ sich eine Korrelation zwischen dem prätherapeutischen hTg-Wert und dem Therapieerfolg der ersten RIT belegen. Bezüglich des prätherapeutischen TSH-Werts benötigten alle Patienten mit Werten ≤ 30 mU/l eine erneute RIT. Auch in der Hauptgruppe ist eine leichte Tendenz hin zu weniger Therapieversagern bei höherem TSH-Wert zu erkennen (Histogramm 4.14), diese erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Die Bewertung der TSH-Spiegel ist jedoch problematisch, da einerseits über ein niedriges TSH auf ein erhöhtes Restgewebivolumen geschlossen werden kann, andererseits hängt die Höhe des TSH-Spiegels jedoch auch vom zeitlichen Abstand zur Thyreoidektomie ab.

5.10 Kann die Radioaktivität in manchen Fällen reduziert werden?

Es stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren (Low-Risk-Profil) für das Therapieansprechen die Radioaktivitätsmenge reduziert werden könnte. In kürzlich veröffentlichten Studien aus Frankreich bzw. Großbritannien wur-

den Patienten mit einem Low-Risk-Profil teils mit einer reduzierten (1,1 GBq) und teils mit der Standardaktivität (3,7 GBq) behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die niedrigdosierte RIT (1,1 GBq) für die gewählte Patientengruppe zu keinem schlechteren Ergebnis führte, wobei sich die verwendeten Erfolgskriterien jedoch erheblich von den in Deutschland akzeptierten Kriterien unterschieden. Als Low-Risk wurden Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär, keine Mischtypen), ohne Fernmetastasen, mit einem Alter von mindestens 18 Jahren und einem TNM-Stadium von $pT1 \leq 1\text{cm}$ N1/Nx oder $pT1 > 1\text{cm}$ alle N oder $pT2$ N0 definiert [57].

Auch das vorliegende Kollektiv bestand aus Patienten im Alter über 18 Jahre, mit follikulären oder papillären Karzinomen und einem TNM-Stadium von $pT1$ oder $pT2$. Patienten mit Lymphmetastasen wurden jedoch ausgeschlossen. Bei Schlumberger wurde ein Misserfolg der RIT dann angenommen, wenn entweder ein erhöhtes hTg ($> 1,0$ ng/ml), ein abnormaler diagnostischer Ganzkörperscan oder eine auffällige Sonographie nach der RIT vorlag [57]. Bei 53 (8 %) Patienten wurde ein solcher Misserfolg angenommen. Davon hatte ein Patient einen abnormalen diagnostischen Ganzkörperscan, 27 Patienten hatten ein erhöhtes hTg, 17 Patienten einen auffälligen Sonographiebefund und acht Patienten sowohl ein erhöhtes hTg wie auch einen auffälligen Sonographiebefund [57].

In der vorgelegten Auswertung wird ein Misserfolg der ersten RIT dann angenommen, wenn im Rahmen des nach drei Monaten durchgeführten Radioiodtests hTg ($\leq 0,3$ ng/ml im Gegensatz zu 1 ng/ml bei Schlumberger) und/oder eine eindeutige Iodspeicherung im Schilddrüsenbett noch nachweisbar war. Dies war bei 19,67 % der Patienten der Fall. Aufgrund der unterschiedlichen Erfolgskriterien ist es schwierig, beide Studien zu vergleichen. Wendet man einen hTg-Grenzwert von > 1 ng/ml auf das vorliegende Kollektiv an, läge die Rate an Misserfolgen bei 6,34 % (neun Patienten).

Eine Metaanalyse von neun randomisierten kontrollierten Studien mit 2569 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf den Erfolg der Ablation des Schilddrüsenrestgewebes mit 1100 MBq oder 3700 MBq. Allerdings konnten signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen sowie kürzere Krankenhausaufenthalte in der Gruppe mit 1100 MBq festgestellt werden [61].

In einer weiteren Studie, in der Low-Risk-Patienten mit low-dose (1110 MBq) oder standard-dose (3700 MBq) behandelt wurden, konnte im Whole-Body-Scan kein Unterschied im Schilddrüsenbett, aber weniger Uptake im Restkörper (z. B. Leber) bei geringerer Aktivität festgestellt werden [62].

Andererseits zeigte eine randomisierte Doppelblindstudie mit 341 Patienten, dass bei einer Radioiodaktivitätsmenge von 1100 MBq häufiger eine erneute RIT benötigt wurde und somit nach 12 Monaten eine höhere kumulative Dosis und längere stationäre

Krankenhausaufenthalte auftraten als bei Patienten mit initial 3700MBq [63].

Wünschenswert wäre eine Reduktion der Therapieradioaktivität ohne den Erfolg der RIT zu mindern. Dies wäre am ehesten bei Patienten möglich, welche nach den vorliegenden Ergebnissen ein Low-Risk-Profil aufweisen.

Geht man von der nach unseren Kriterien erreichten Erfolgsquote von ca. 80 % aus, könnten die Ziele einer Therapieoptimierung wie folgt formuliert werden:

- 1) Reduktion der Zweittherapien um 50 % (Erfolgsrate dann 90 %)
- 2) Reduktion der Therapieradioaktivität in Subgruppen mit einer Ansprechrate von 90-95 % um zunächst 25 % oder 33 %

Dies könnte in einer prospektiven Studie unter Nutzung der o. g. prognostischen Kriterien untersucht werden.

5.11 Sollte die Radioaktivität in manchen Fällen erhöht werden?

Ziel dieser Arbeit ist es, Parameter zu entwickeln, anhand derer Patienten identifiziert werden könnten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine erneute RIT benötigen würden. 26 Patienten erfüllen diese Kriterien und 14 von ihnen (53,85 %) benötigten mindestens eine erneute RIT. Für eine Therapie mit Standardaktivität (3700 MBq) wurden in verschiedenen Studien Erfolgsquoten zwischen 64,1 und 88,5 % angegeben [63][64][65][66]. Im betrachteten Subkollektiv liegt hingegen nur noch eine Erfolgsquote von 46,18 % vor. Ziel der Therapieoptimierung wäre eine Reduktion der Zweittherapien. Hier würde sich eine Steigerung der Therapieaktivität anbieten. In einer Studie mit Intermediate- und Low-Risk-Patienten eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, welche entweder mit 1,1 oder 5,5 GBq therapiert wurden, konnte allerdings kein Unterschied bezüglich des Outcomes gefunden werden [67].

Wie weit kann die Radioaktivität gesteigert werden, ohne langanhaltende Nebenwirkungen zu verursachen? Von F. A. Verburg et al. [68] wurden die Auswirkungen von Hochdosistherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die beobachteten Nebenwirkungen waren entweder nur von kurzer Dauer oder normalisierten sich nach drei Monaten wieder [68]. Kita, T. fand gastrointestinale Komplikationen ab einer Radioaktivität über 55,5 MBq/kg (bei 60 kg Körpergewicht entspräche dies 3330 MBq) und zunehmend mit erhöhtem TSH [69].

Kapitel 6

Zusammenfassung

Bei der konventionellen ablativen Radioiodtherapie kommt eine standardisierte Radioaktivitätsmenge (hier 3,7 GBq) zur Anwendung [24]. Mit einem individualisierten Vorgehen könnte die Zahl der Zweittherapien vermindert und gleichzeitig bei einem Teil der Patienten die Aktivitätsmenge reduziert werden. Dies würde für einige Patienten zu einer Abnahme der Strahlenexposition führen.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, Patienten zu identifizieren, welche ein besonders hohes oder niedriges Risiko für eine Zweittherapie aufweisen. Zu diesem Zweck wurde ein Patientengut mit nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gebildet, welches im Zeitraum zwischen 2007 und 2011 eine ablative Radioiodtherapie (RIT) an der Universitätsklinik Tübingen erhalten hatte. Diese Patienten wurden in eine Hauptgruppe mit einer Standardtherapie (3400 MBq bis 4000 MBq) und in eine Sondergruppe (Therapieradioaktivität < 3400 MBq) eingeteilt.

Die prätherapeutisch erhobenen Parameter wurden in Relation zum Ergebnis der RIT gesetzt, um Auffälligkeiten zu erkennen. Eine weitere RIT war dann indiziert, wenn nach drei Monaten entweder ein noch messbarer hTg-Wert ($> 0,3$ ng/ml) und/oder im Szintigramm eine eindeutige Iod-Speicherung im Schilddrüsenbett nachzuweisen war. Bei auffälligen Parametern wurde mit Hilfe eines Mantel-Haenszel-Tests ein Cut-Off-Wert ermittelt.

Bei den 142 Patienten der Hauptgruppe lag die Rate an Zweittherapien bei 19,21 %. Es können sieben prätherapeutische Parameter identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Häufigkeit von Zweittherapien haben. Dabei handelt es sich um den hTg-Wert, 24h-Iod-Uptake, Kreatinin im Serum, eGFR, Iod im Urin pro g Kreatinin, Herdanzahl im Technetium-Szintigramm und den Quotienten 24h-Iod-Uptake/hTg. Anhand der Einzelparameter wird das Patientengut in fünf Gruppen mit verschiedenen Therapiewiederholungs-Quoten eingeteilt. In der Gruppe mit einem hTg ≤ 9 ng/ml und Kreatinin im Serum $\leq 0,9$ mg/dl und \leq zwei Herden im Technetium-

Szintigramm und Iod im Urin pro g Kreatinin $\leq 70 \mu\text{g/g}$ Kreatinin benötigte kein Patient eine Zweittherapie. Eine Quote von 100,00 % Therapiewiederholern hat hingegen die Gruppe mit einem prätherapeutischen hTg $\leq 9 \text{ ng/ml}$ und Kreatinin im Serum $\leq 0,9 \text{ mg/dl}$ und $>$ zwei Herden im Technetium-Szintigramm.

Nach den Ergebnissen dieser Studie erscheint eine Verminderung der Therapieaktivität bei Patienten möglich, welche die nachfolgenden prätherapeutisch erhobenen Parameterkombinationen aufweisen:

- 1) hTg $\leq 9 \text{ ng/ml}$ und das Kreatinin im Serum $> 0,9 \text{ mg/dl}$
 - 2) hTg $\leq 9 \text{ ng/ml}$, das Kreatinin im Serum $\leq 0,9 \text{ mg/dl}$, \leq zwei Herde im Technetium-Szintigramm und das Iod im Urin pro g Kreatinin $\leq 70 \mu\text{g/g}$ Kreatinin
- 67 Patienten erfüllen die Kriterien zu 1) und 2), ihre Therapiewiederholungs-Quote betrug 1,49%.
- 3) Der Quotient 24h-Iod-Uptake/hTg $> 6,0 \%$ pro ng/ml

Eine Aktivitätserhöhung erscheint dann sinnvoll, wenn die nachfolgenden Parameterkonstellationen erfüllt sind:

- 1) hTg $> 9 \text{ ng/ml}$
 - 2) hTg $\leq 9 \text{ ng/ml}$, das Kreatinin im Serum $\leq 0,9 \text{ mg/dl}$ und $>$ zwei Herde im Technetium-Szintigramm
- 26 Patienten erfüllen die Kriterien zu 1) und 2) mit einer Therapiewiederholungs-Quote von 53,85 %.
- 3) Der Quotient 24h-Iod-Uptake/hTg $\leq 6,0 \%$ pro ng/ml

Diese Ergebnisse bedürfen jedoch einer Überprüfung im Rahmen einer prospektiven Studie, bei der die Effektivität einer Therapie mit Standardradioaktivität mit der einer Therapie mit an das Risiko eines Mißerfolges angepasster Radioaktivität gemäß den Ergebnissen dieser Studie verglichen wird.

Literaturverzeichnis

- [1] Wittekind, Ch. ; Meyer, H.-J. und Bootz, F.: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Bd. 6. 2002
- [2] Wittekind, Ch. und Meyer, H.-J.: *TNM Klassifikation maligner Tumore*. Bd. 7. Wiley-Blackwell, 2010, S. 55–59
- [3] *ICD-10-GM 2019 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision- German Modification*. Köln : DIMDI, 2018
- [4] Schmid, K. W.: Molecular pathology of thyroid tumors. In: *Pathologe* 31 Suppl 2 (2010), S. 229–33
- [5] DeLellis, R.A. ; Lloyd, R.V. ; Heitz, P.U. und Eng, C.: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetic of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon : IARC Press, 2004
- [6] Wilmanns, W. ; Huhn, D. und Wilms, K.: *Internistische Onkologie*. Bd. 2. Georg Thieme Verlag, 2000, S. 682–683
- [7] Schmid, K.W. ; Sheu, S.Y. ; Görges, R. ; Ensinger, C. und Tötsch, M.: Tumoren der Schilddrüse. In: *Der Pathologe, Pathologie der endokrinen Organe, Teil 2, Springer-Verlag* 5 (2003), S. 357–372
- [8] Schmid, K.W.: Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. In: *Onkologe Springer-Verlag* 7 (2010), S. 644–656
- [9] Herold, G. und Mitarbeiter: *Innere Medizin*. Köln : Dr. med. Gerd Herold, 2010, S. 728–730
- [10] *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Bd. 8. Berlin : Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2012, S. 100–103

- [11] Ahuja, S. und Ernst, H.: Schilddrüsenkarzinome - Derzeitiger Stand der Diagnostik. In: *Dtsch Arztebl* (60) Heft 24 vom 11. Juni 1986; 83. Jahrgang Ausgabe A (1986), S. 1780–1786
- [12] Schmid, K.W. ; Ting, S. und Sheu, S.-Y.: Familiäre Karzinome der Schilddrüse. In: *Pathologie* 31 (2010)
- [13] Komminoth, P. ; Kunz, E. K. ; Matias-Guiu, X. ; Hiort, O. ; Christiansen, G. ; Colomer, A. ; Roth, J. und Heitz, P. U.: Analysis of RET protooncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas. In: *Cancer* 76 (1995), Nr. 3, S. 479–89
- [14] Stoyke, M.: *Einflussfaktoren auf das Überleben und die Rezidivfreiheit von 1502 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom. Eine retrospektive Analyse.* Westfälischen Wilhelms-Universität Münster : Dissertation, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, 2012
- [15] Herold, G. und Mitarbeiter: *Innere Medizin.* Köln : Dr. med. Gerd Herold, 2014, S. 764–766
- [16] Bühling, K. J. ; Lepenies, J. und Witt, K.: *Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie.* Bd. 4. München : Elsevier (Urban Fischer Verlag), 2008
- [17] *Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen Stand: 11/2012 AWMF-Registernummer: 088-002.* Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2012, (AWMF online). – https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, abgerufen am 04.05.2019
- [18] Dralle, H.: *Maligne Schilddrüsentumoren.* In: *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien.* München : Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.) Verlag: Zuckschwerdt, 2008
- [19] Asari, R. ; Koperek, O. ; Scheuba, C. ; Riss, P. ; Kaserer, K. ; Hoffmann, M. und Niederle, B.: Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiterregion: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. In: *Ann Surg* (2009), S. 249: 1023 – 1031
- [20] Böcker, W. ; Denk, H. ; Heitz, P. U. und Moch, H.: *Pathologie.* Bd. 3. München : Elsevier (Urban Fischer Verlag), 2004
- [21] McConahey, W. M. ; Hay, I. D. ; Woolner, L. B. ; Heerden, J. A. und Taylor, W. F.: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970:

- initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. In: *Mayo Clin Proc* 61 (1986), Nr. 12, S. 978–96
- [22] Price, R. ; Horvath, K. und Moore, F. D. Jr.: Surgery for solitary thyroid nodules: assessment of methods to select patients at low risk for unsuspected malignancy in the unaffected lobe and the possible utility of preoperative thyroid ultrasound. In: *Thyroid* 3 (1993), Nr. 2, S. 87–92
- [23] Hedinger, C. ; Williams, E. D. und Sobin, L. H.: The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. In: *Cancer* 63 (1989), Nr. 5, S. 908–11
- [24] Dietlein, M. ; Dressler, J. ; Eschner, W. ; Grunwald, F. ; Lassmann, M. ; Leisner, B. ; Luster, M. ; Moser, E. ; Reiners, C. ; Schicha, H. und Schober, O.: Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). In: *Nuklearmedizin* 46 (2007), Nr. 5, S. 213–9
- [25] Yiallourous, M. und dkg-web Redaktion (i.V. Christmann D.): Schilddrüsenkrebs-Therapie. (2016). <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/schilddruesenkrebs/therapie.html>, abgerufen am 28.04.2019
- [26] Schmoll, H.-J. ; Höffken, K. und Possinger, K.: *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer Verlag, 2006
- [27] Vogelsang, H.: Wiederholungseingriffe beim Schilddrüsenkarzinom. In: *Chirurg* 76 (2005), Nr. 3, S. 238
- [28] *Leitlinie des OSP Stuttgart zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms*. Arbeitsgruppe Schilddrüsenkarzinome, verabschiedet im OSP-Kolloquium 22.11.2011, 2011. – https://www.osp-stuttgart.de/files/osp_site/content/grafiken/inhalt/downloads/11_schilddruese.pdf, abgerufen am 13.06.2019
- [29] Blogger rme: Schilddrüsenkarzinom: Neue Kriterien zeigen fehlende Malignität an. (2016). <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/66348/Schilddruesenkarzinom-Neue-Kriterien-zeigen-fehlende-Malignitaet-an>, abgerufen am 24.12.2018
- [30] Koch, E.: Schilddrüsenkarzinom: Erste systemische Standardtherapie; Tyrosinkinasehemmer Vandetanib: eine Therapieoption für das nichtresektable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte medulläre Schilddrüsenkarzinom. In: *Dtsch Arztebl* Jg. 109, Heft 22 - 23, 4. Juni 2012, A1193 (2012)

- [31] Schicha, H. und Schober, O.: *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. Bd. 7. Auflage. Schattauer (Verlag), 2013
- [32] Sommer, C.: *Thyroidaler Jodgehalt und Radiojodkinetik bei Hyperthyreose*. Ludwig-Maximilians-Universität München : Dissertation, Medizinische Klinik Innenstadt, 2008
- [33] Leisner, B.: Radioiodine treatment of hyperthyroid states. In: *Dtsch Med Wochenschr* 116 (1991), Nr. 11, S. 423–5
- [34] Seeliger, S.: *Retrospektive Analyse der Therapie und Prognose des Schilddrüsenkarzinoms aus dem Krankengut der Radiologischen Universitätsklinik Jena von 01/1991-12-2000 unter besonderer Berücksichtigung der Tumorstadien T3 und T4*. Friedrich-Schiller-Universität Jena : Dissertation, Medizinische Fakultät, 2010
- [35] Pacini, F. ; Ladenson, P. W. ; Schlumberger, M. ; Driedger, A. ; Luster, M. ; Kloos, R. T. ; Sherman, S. ; Haugen, B. ; Corone, C. ; Molinaro, E. ; Elisei, R. ; Ceccarelli, C. ; Pinchera, A. ; Wahl, R. L. ; Leboulleux, S. ; Ricard, M. ; Yoo, J. ; Busaidy, N. L. ; Delpassand, E. ; Hanscheid, H. ; Felbinger, R. ; Lassmann, M. und Reiners, C.: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. In: *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), Nr. 3, S. 926–32
- [36] Meller, B. ; Haase, A. ; Seyfarth, M. ; Wenzel, B. E. ; Richter, E. und Baehre, M.: Reduced radioiodine uptake at increased iodine intake and ¹³¹I-induced release of 'cold' iodine stored in the thyroid. In: *Nuklearmedizin* 44 (2005), Nr. 4, S. 137–42
- [37] Gotthardt, M. ; Stubinger, M. ; Pansegrau, J. ; Buchwald, B. ; Goecke, J. ; Pfestroff, A. ; Corstens, F. H. und Behr, T. M.: Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy. In: *Nuklearmedizin* 45 (2006), Nr. 3, S. 122–5
- [38] Krieger, H.: *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Bd. 4. Wiesbaden : Springer Spektrum, 2012
- [39] Pacini, F. ; Schlumberger, M. ; Dralle, H. ; Elisei, R. ; Smit, J. W. ; Wiersinga, W. und European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. In: *Eur J Endocrinol* 154 (2006), Nr. 6, S. 787–803

- [40] Marinelli, L. D. ; Quimby, E. H. und Hine, G. J.: Dosage determination with radioactive isotopes; biological considerations and practical applications. In: *Nucleonics* 2 (1948), Nr. 5 Pt 1, S. 44–9
- [41] Schicha, H. ; Schober, O. ; Dietlein, M. ; Eschner, W. ; Kopka, K. ; Weckesser, M. und Wellner, U.: *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. Bd. 5. Köln und Münster : Schattauer Verlag, 2003
- [42] Dietlein, M. ; Dressler, J. ; Eschner, W. ; Lassmann, M. ; Leisner, B. ; Reiners, C. und Schicha, H.: Procedure guideline for radioiodine test (Version 3). In: *Nuklearmedizin* 46 (2007), Nr. 5, S. 198–202
- [43] Dietlein, M. ; Dressler, J. ; Eschner, W. ; Grunwald, F. ; Lassmann, M. ; Leisner, B. ; Luster, M. ; Reiners, C. ; Schicha, H. und Schober, O.: Procedure guideline for iodine-131 whole-body scintigraphy for differentiated thyroid cancer (version 3). In: *Nuklearmedizin* 46 (2007), Nr. 5, S. 206–12
- [44] Nüchel, C. ; Boddenberg, B. und Schicha, H.: The importance of the radioiodine test for the calculation of the therapeutic dose in benign thyroid diseases. In: *Nuklearmedizin* 32 (1993), Nr. 2, S. 91–8
- [45] Levey, A. S. ; Bosch, J. P. ; Lewis, J. B. ; Greene, T. ; Rogers, N. und Roth, D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Ann Intern Med* 130 (1999), Nr. 6, S. 461–70
- [46] Levey, A. S. ; Eckardt, K. U. ; Tsukamoto, Y. ; Levin, A. ; Coresh, J. ; Rossert, J. ; Zeeuw, D. de ; Hostetter, T. H. ; Lameire, N. und Eknoyan, G.: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: *Kidney International* 67 (2005), Nr. 6, S. 2089–2100
- [47] *Pschyrembel In: Klinisches Wörterbuch*. Bd. 262. Berlin, New York : Walter de Gruyter-Verlag, 2011, S. 2067
- [48] Iervasi, A. ; Iervasi, G. ; Ferdeghini, M. ; Solimeo, C. ; Bottoni, A. ; Rossi, L. ; Colato, C. und Zucchelli, G. C.: Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 (2007), Nr. 3, S. 434–41
- [49] Wascher, J.: *Untersuchungen zum Verhalten des Thyreoglobulins (Tg) in Abhängigkeit vom Funktionszustand und den Erkrankungen der Schilddrüse*. Uni-

- versität Hamburg : Dissertation, Institut für Fortpflanzungsmedizin und Endokrinologie und Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, 2000
- [50] Herold, G. und Mitarbeiter: *Innere Medizin*. Köln : Dr. med. Gerd Herold, 2010, S. 580–581
- [51] Thomas, L.: *Labor und Diagnose*. Bd. 6. Frankfurt/Main : TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 2005
- [52] National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. In: *Am J Kidney Dis* (2002 (suppl 1)), S. 39:S1–S266,
- [53] Sauer, R.: *Strahlentherapie und Onkologie*. Bd. 5. München : Elsevier Urban Fischer, 2010
- [54] WHO: *"Trace elements in human nutrition and health"*. Belgium, Geneva : World Health Organization (Hrsg.), 1996, S. 49–71
- [55] Zilles, K. und Tillmann, B.N.: *Anatomie*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, S. 384–387
- [56] Dietlein, M. ; Eschner, W. ; Lassmann, M. ; Hänscheid, H. ; Verburg, F.A. und Luster, M.: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtest (Version 4) Stand: 10/2014 AWMF-Registernummer: 031-012. (2014). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/11/031-012.html>, abgerufen am 21.02.2019
- [57] 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, M. E. ; Leboulleux, S. ; Ricard, M. und Benhamou, E.: Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. In: *N Engl J Med* 366 (2012), Nr. 18, S. 1663–73
- [58] Mallick, U. ; Harmer, C. ; Yap, B. ; Wadsley, J. ; Clarke, S. ; Moss, L. ; Nicol, A. ; Clark, P. M. ; Farnell, K. ; McCready, R. ; Smellie, J. ; Franklyn, J. A. ; John, R. ; Nutting, C. M. ; 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. ; Kadalayil, L. und Hackshaw, A.: Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. In: *N Engl J Med* 366 (2012), Nr. 18, S. 1674–85

- [59] Giovanella, L. und Ceriani, L.: High-sensitivity human thyroglobulin (hTG) immunoradiometric assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. In: *Clin Chem Lab Med* 40 (2002), Nr. 5, S. 480–4
- [60] Fernandez Sanchez, J. ; Lins, S. ; Pappas, X. ; Knupfer, R. und Geissler, A.: Rest-Schilddrüsengewebe nach Thyreoidektomie wegen differenziertem Schilddrüsenkarzinom: Evaluation mit Color-Doppler-Sonographie. In: *Fortschr Geb Rontgenstr; 179-VO_203_2* (2007)
- [61] Cheng, W. ; Ma, C. ; Fu, H. ; Li, J. ; Chen, S. ; Wu, S. und Wang, H.: Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. In: *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013), Nr. 4, S. 1353–60
- [62] Abdulrezzak, U. ; Tutus, A. ; Isik, I. ; Kurt, Y. und Kula, M.: The quantitative comparison of low dose and standard dose radio iodine therapy effectiveness in patients with low risk differentiated thyroid cancer. In: *Q J Nucl Med Mol Imaging* (2015)
- [63] Fallahi, B. ; Beiki, D. ; Takavar, A. ; Fard-Esfahani, A. ; Gilani, K. A. ; Saghari, M. und 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. In: *Nucl Med Commun* 33 (2012), Nr. 3, S. 275–82
- [64] Flux, G. D. ; Haq, M. ; Chittenden, S. J. ; Buckley, S. ; Hindorf, C. ; Newbold, K. und Harmer, C. L.: A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 (2010), Nr. 2, S. 270–5
- [65] Zhang, Y. ; Liang, J. ; Yang, X. ; Yang, K. und Lin, Y.: Low-dose radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer with macroscopic extrathyroidal extension and low level of preablative-stimulated thyroglobulin. In: *Nucl Med Commun* 36 (2015), Nr. 6, S. 553–9
- [66] Bal, C. ; Chandra, P. ; Kumar, A. und Dwivedi, S.: A randomized equivalence trial to determine the optimum dose of iodine-131 for remnant ablation in differentiated thyroid cancer. In: *Nucl Med Commun* 33 (2012), Nr. 10, S. 1039–47
- [67] Han, J. M. ; Kim, W. G. ; Kim, T. Y. ; Jeon, M. J. ; Ryu, J. S. ; Song, D. E. ; Hong, S. J. ; Shong, Y. K. und Kim, W. B.: Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. In: *Thyroid* 24 (2014), Nr. 5, S. 820–5

- [68] Verburg, F. A. ; Hanscheid, H. ; Biko, J. ; Hategan, M. C. ; Lassmann, M. ; Kreissl, M. C. ; Reiners, C. und Luster, M.: Dosimetry-guided high-activity (¹³¹I) therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 (2010), Nr. 5, S. 896–903
- [69] Kita, T. ; Yokoyama, K. ; Higuchi, T. ; Kinuya, S. ; Taki, J. ; Nakajima, K. ; Michigishi, T. und Tonami, N.: Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. In: *Ann Nucl Med* 18 (2004), Nr. 4, S. 345–9

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildung der Univeristätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. R. Bares durchgeführt.

Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. R. Bares.

Die Datenerhebung wurde von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Christoph Meisner vom Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch Prof. Dr. med. R. Bares verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Luisa Ruppel

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bares für die Überlassung des Themas, die fachliche und umfangreiche Beratung sowie die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung an der Universität Tübingen zu erstellen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Desweiteren bedanke ich mich bei Dr. Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Biometrie für seine Betreuung hinsichtlich der Statistik.