

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung von Parametern für das krankheitsspezifische Risiko nach adjuvanter Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinom

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Eleonore Magdalena Christina Roggemann-Wichterich  
aus Berlin

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 27. September 2024

Für die Großeltern

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	II
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
I. Einleitung und Ziel der Dissertation .....	1
A. Schilddrüsenkrebs: Merkmale, Ausprägungen und Therapie.....	1
1. Histopathologie.....	1
2. Epidemiologie von DTC.....	1
3. Aktuelle Therapie .....	3
B. Risikostratifizierung bei Schilddrüsenkrebs .....	5
1. Diskussion von Risikofaktoren und Therapieansätzen in der internationalen Forschung.....	5
2. Relevanz der diskutierten Risikofaktoren und Therapieansätze für die vorliegende Arbeit .....	7
C. Forschungsfragen.....	8
II. Material und Methoden .....	10
A. Material.....	10
B. Methoden.....	11
1. Datenübermittlung des Krebs- und Mortalitätsregisters Rheinland-Pfalz.....	11
2. Statistische Methoden .....	12
III. Ergebnisse .....	14
A. Deskriptive statistische Datenauswertung.....	14
1. Auftretenshäufigkeit der Parameter im Datensatz.....	14
2. Krankheitsspezifisches Risiko und Auffälligkeiten im Nachsorgeverlauf anhand der Registerrückmeldung .....	23
B. Inferenzielle statistische Datenauswertung .....	26
1. Krankheitsspezifisches Risiko anhand der Mortalitätsregisterabfrage:.....	26
2. Auffälligkeiten im Therapieverlauf anhand der Krebsregisterabfrage: .....	29
IV. Diskussion.....	33
A. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	33
B. Limitationen und Ausblick.....	38
V. Zusammenfassung .....	42
VI. Literaturverzeichnis.....	44
VII. Anhang.....	IV
VIII. Danksagung.....	XXII
IX. Tabellarischer Lebenslauf.....	XXIII

## Abkürzungsverzeichnis

ATA .....	American Thyroid Association
C73.....	DTC ICD10-Code
DTC .....	differentiated thyroid carcinoma (differenzierter Schilddrüsenkrebs)
ETA .....	European Thyroid Association
FTC .....	follicular thyroid carcinoma
PTC .....	papillary thyroid carcinoma
RJT .....	Radiojodtherapie
RKI .....	Robert Koch-Institut
RLP .....	Rheinland-Pfalz

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema bei DTC von Initialtherapie und Nachsorgeintervalle .....	4
Abbildung 2: Datenübermittlung zwischen medizinischer Versorgungseinrichtung und Krebsregister.....	11
Abbildung 3: Tumordurchmesser bei Erstdiagnose in Abhängigkeit der Zeit bis zum Ereignis Tod an C73 .....	16
Abbildung 4: Häufigkeit Lymphknotenmetastasen (1-5 oder 6 Nodi) bezogen auf Altersklassen Erstdiagnose.....	17
Abbildung 5: Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose in Abhängigkeit der Zeit bis zum Ereignis Tod an C73 .....	17
Abbildung 6: Häufigkeiten der Klassifikation M .....	18
Abbildung 7: Wiederholtes Auftreten über die Messzeitpunkte der Tumormarkererhöhung in der Therapie .....	21
Abbildung 8: Eintritt der Todesursachen .....	25
Abbildung 9: Rückmeldung Krebsregister von Karzinomen und Aufzeigung der Therapieaktivität (>7,8 [GBq]) in der Nachsorge von C73.....	30
Abbildung 10: Anhang Neuerkrankungs - und Sterberate nach Geschlecht pro 100.000, ICD-10 (C73), Deutschland 1999-2018/2019 Prognose (Inzidenz) bis 2022 RKI .....	IV
Abbildung 11: Anhang Sterbefälle deutschlandweit C73 2005-2018 aufgeteilt nach Geschlecht DESTATIS .....	V
Abbildung 12: Anhang Neuerkrankungs - und Sterberate in den U.S.A 1992-2019 entnommen aus SEER _ Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer.....	V
Abbildung 13: Anhang Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstdiagnose.....	VII
Abbildung 14: Anhang Häufigkeitsverteilung Tumordurchmesser bei Erstdiagnose DTC .....	VII
Abbildung 15: Anhang Zusammenschau laborchemischer Tumormarkernachweis in Messreihe und klinischem Rezidiv mit Therapiekonsequenz.....	IX
Abbildung 16: Anhang EORTC QLQ-C30 Fragebogen Seite 1 .....	XI
Abbildung 17: Anhang EORTC QLQ Fragebogen Seite 2 .....	XII

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Übersicht der Auswahl von 15 klinischen, bildgebenden und biochemischen Parametern im Gesamtkollektiv des Datensatzes .....	8
Tabelle 2: Segmentierung der Grundgesamtheit am Ende der Nachbeobachtungszeit .....	10
Tabelle 3: Merkmalsausprägung Parameter bei DTC .....	14
Tabelle 4: Demographie Krebsentitäten DTC .....	15
Tabelle 5: Demographie Krebsentität bezüglich der Altersklassen Erstdiagnose DTC .....	15
Tabelle 6: Krebsentitäten Auftreten bei Geschlecht .....	18
Tabelle 7: Krebsentitäten mit Multifokalität .....	19
Tabelle 8: Demographie BRAF-V600E-Mutation bei PTC gemäß Geschlecht .....	19
Tabelle 9: Vorliegen einer BRAF-Mutation bei Zweitmalignom oder Tumorrezidiv .....	19
Tabelle 10: Gesamtaktivität > 7,8 [GBq] in adjuvanter Therapie bezogen auf histologische Entität .....	20
Tabelle 11: Messergebnisse der hTg Werte bis zum 4. Jahr der Nachsorge .....	20
Tabelle 12: Rückmeldung Mortalitätsregister RLP mit Tod an C73 und adjuvante Therapie .....	22
Tabelle 13: FDG-PET/CT Bildgebung bei Krebsentitäten im Nachsorgeverlauf .....	22
Tabelle 14: Jodspeichernde Fernmetastasen bei PTC und Ereignis Tod .....	23
Tabelle 15: Jodspeichernde Fernmetastasen bei FTC und Ereignis Tod .....	23
Tabelle 16: Bestimmung des Wohlbefindens nach adjuvanter Therapie .....	23
Tabelle 17: Todesursachen bis Ende Nachbeobachtung .....	24
Tabelle 18: 3 Verlaufsparemeter mit Relevanz in der nuklearmedizinischen Therapie bei Tod an DTC .....	26
Tabelle 19: Tumordurchmesser in Altersklassen bezogen auf Tod an C73 .....	27
Tabelle 20: Altersklassen bei Erstdiagnose DTC multiple Coxregression bezogen auf Eintritt Tod .....	27
Tabelle 21: Univariate Coxregression für M-Staging Tod an C73 (n=14) .....	28
Tabelle 22: Entität DTC und Tod C73 bezogen auf Geschlecht .....	28
Tabelle 23: Häufigste weitere Krebsentitäten bei Schilddrüsenkarzinom .....	29
Tabelle 24: Auftreten Malignom bezogen auf die Gesamtaktivität in Therapie [GBq] .....	31
Tabelle 25: C73 unter 21 Jahren mit Primärmalignom in Anamnese (n=3/35) .....	31
Tabelle 26: Alter bei Erstdiagnose C73 und Aktivität [GBq] für Zweitmalignomfälle im Therapieverlauf von C73 (n=35) .....	31
Tabelle 27: Gemeldete Pathologien von Krebs- und Mortalitätsregister bezogen auf Todesfälle bei Ende der Nachbeobachtung (n=49) .....	36
Tabelle 28: Übersicht Alter bei Erstdiagnose C73 und weiteres Karzinom .....	38
Tabelle 29: C73 unter 21 Jahren mit Primärmalignom in der Anamnese (n=3/35) .....	38
Tabelle 30: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei Fernmetastase (pM1) .....	VIII
Tabelle 31: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei Fernmetastase (cM1) .....	IX
Tabelle 32: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei FDG-PET/CT auffällig .....	X
Tabelle 33: Anhang Angabe Wohlbefinden Nachsorge .....	XIII

Tabelle 34: Anhang Gesamtübersicht Merkmalsausprägungen Erstdiagnoseparameter bei Verstorbenen (n=49) im Follow-up.....	XIV
Tabelle 35: Anhang Gesamtübersicht Merkmalsausprägung Verlaufparameter und BRAF Mutation bei Verstorbenen im Follow-up .....	XV
Tabelle 36: Anhang Todesursachen Mortalitätsregister und Detailinfos zu Tod durch „Sonstige Krebsentität“ anhand DESTATIS.....	XVI
Tabelle 37: Anhang Merkmalsausprägung von 5 Verlaufsparemtern in Therapie mit Tod an DTC (14/49) .....	XVII
Tabelle 38: Anhang Vorliegen von Merkmalsausprägung der 5 Verlaufsparemter während der Therapie bei Tod an DTC (14/49).....	XVII
Tabelle 39: Anhang T-Stadium bei Erstdiagnose und Auftreten von s in Therapie .....	XVIII
Tabelle 40: Anhang Univariate Coxregression jedes Erstdiagnoseparameters bezogen auf Tod C73 .....	XVIII
Tabelle 41: Anhang Multiple Coxregression Erstdiagnoseparameter in univariater Analyse signifikant bezogen auf Tod C73 .....	XVIII
Tabelle 42: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 0-12 Monate .....	XIX
Tabelle 43: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 13-60 Monate .....	XIX
Tabelle 44: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 61-120 Monate .....	XIX
Tabelle 45: Anhang Zuerst DTC mit Gesamtaktivität < 7,8 [GBq] und bei Zweitmalignom anderer Krebs (n=16) .....	XX
Tabelle 46: Anhang Zuerst DTC mit Gesamtaktivität > 7,8 [GBq] und bei Zweitmalignom anderer Krebs (n=19) .....	XXI
Tabelle 47: Anhang Zuerst anderer Krebs und bei Zweitmalignom DTC mit Gesamtaktivität > 7,8 [GBq] (n=21) .....	XXI

## I. Einleitung und Ziel der Dissertation

Ziel dieser Untersuchung ist es, einen Beitrag zum besseren Verständnis von Risikofaktoren, Versorgungsrealität und dem Auftreten von Zweitmalignomen bei Schilddrüsenkarzinomen zu leisten. In einem Kollektiv von 889 Patienten werden krankheitsspezifische Parameter, Therapieverlauf und Therapieerfolg untersucht. Der Fokus wird dabei auf das krankheitsspezifische Risiko und Auffälligkeiten im Therapieverlauf nach adjuvanter Radiojodtherapie gerichtet. Auf diese Weise sollen Therapiemethoden und Änderungen in Behandlungsentscheidungen künftig exakter bewertet werden können.

Im Folgenden werden die Merkmale, Ausprägungen und Therapieansätze bei Schilddrüsenkrebs beschrieben (A) sowie die in der internationalen Forschung diskutierte Risikostratifizierung und die daraus resultierenden Untersuchungsparameter erörtert (B). Anschließend werden die hieraus abgeleiteten Forschungsfragen der vorliegenden Arbeit vorgestellt (C).

### A. Schilddrüsenkrebs: Merkmale, Ausprägungen und Therapie

#### 1. Histopathologie

Die histologische Einteilung von differenziertem Schilddrüsenkarzinom (engl. DTC= differentiated thyroid carcinoma) in Abgrenzung zum medullären oder anaplastischen Schilddrüsenkrebs ergibt sich aus der mikroskopisch zu erschießenden Zellwachstumsform. Die größte Gruppe von Schilddrüsenkrebs macht die DTC-Entität (DTC ICD-Code C73) aus, deren 2 Untergruppen sich durch ein differenziertes Wachstumsmuster auszeichnen. Diese unterscheiden sich in ihrer papillären (engl. PTC= papillary thyroid carcinoma) oder follikulären (engl. FTC= follicular thyroid carcinoma) Wachstumsform und haben aus Thyreozyten entstehend den gleichen Zellursprung. Die Metastasierung erfolgt beim PTC eher lymphogen und beim FTC eher hämatogen. Der Vollständigkeit halber sollte als Untergruppe von differenziertem Schilddrüsenkrebs noch das Hürthle Zell Karzinom erwähnt werden, das einen histopathologisch sehr seltenen Subtyp des DTC darstellt. Während die anaplastische Form undifferenzierte Wachstumsformen zeigt, ist die medulläre Form nicht thyroidalen, sondern C-Zell Ursprungs. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom.

#### 2. Epidemiologie von DTC

##### a) Erfassung in Krebs- und Mortalitätsregistern auf Bundesebene

Bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom tritt PTC in > 2/3 der Fälle häufiger auf als FTC (1). Die Häufigkeitsverteilung der DTC Untergruppen zeigt überdies geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Frauen tritt DTC in einem 3:1 Verhältnis häufiger auf als bei Männern (2). Es wird vermutet, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer, weil das weibliche Östrogen das papilläre Wachstum der Thyreozyten fördern könnte (3).

Neben Östrogen als Risikofaktor für die Manifestation von DTC lagen in der Anamnese vieler Patienten Jodmangel oder benigne Schilddrüsenerkrankungen, beispielsweise Adenome oder Struma, vor, die ebenso das Eintreten von Schilddrüsenkarzinomen begünstigen könnten (5). Gleichzeitig zeigen Studien auch, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von DTC steigt, sobald bei Schilddrüsenkrebserkrankten vorher ein anderer Krebs diagnostiziert worden war. Besonders beim Pankreaskarzinom oder Weichteilsarkom könnte sich das Erkrankungsrisiko für PTC erhöhen, wenn auch der Grund für diese Risikoerhöhung zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ist (vgl. (4)).

##### Neuerkrankungsrate von C73 in Deutschland

In Deutschland erkrankten 2018 laut Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) circa 4.270 Frauen sowie 1.930 Männer an DTC. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 51 und bei Männern bei 56 Jahren und trat somit im Vergleich zu anderen Krebsarten in relativ jungem Alter auf (5). In der Zeit von 1999 bis 2018 bildeten die vom Robert Koch-Institut erfassten und altersstandardisierten Inzidenzen in Deutschland zunächst einen Positivtrend ab. Hier lag insbesondere bei Frauen ein Anstieg vor. Mittlerweile hat sich ein konstantes Niveau eingestellt. Die Inzidenzrate lag im Jahr 2018 in Deutschland für Frauen bei 10,2 und für Männer bei 4,7 pro 100.000 Menschen und die Prognose für 2022 für Frauen bei 11,7 und Männer bei 5,4 (5). Schilddrüsenkrebs gehört im prozentualen Vergleich somit zu den eher häufigen Krebsarten. Die Inzidenz von DTC bei den Krebsneuerkrankten im Jahr 2018 lag für Frauen bei 1,8% und für Männer bei 0,7% (6).

Der Anstieg von C73 bis 2018 ist in Deutschland nahezu gänzlich auf das prognostisch günstige PTC zurückzuführen (7). Über die Gründe für diesen Anstieg können nach derzeitigem Stand nur Mutmaßungen geäußert werden. Wahrscheinlich ist die Zunahme der Erkrankungsrate auf eine vermehrt betriebene bildgebende Diagnostik zurückzuführen und darauf, dass die Untersuchungsmethoden der Diagnostik und Bildgebung grundsätzlich verbessert und sensitiver geworden sind (5, 8). Es gibt allerdings auch Hinweise darauf, dass diese Entwicklung zu vermehrter Überdiagnostizierung und als Konsequenz daraus zu einer möglichen Übertherapierung führt (49). Als weitere mögliche Gründe für den Inzidenzanstieg werden eine erhöhte Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie ionisierender Strahlung ((9) Bundesamt Strahlenschutz) sowie zunehmende lebensstil- oder ernährungsbezogene Risikofaktoren (Insulinresistenz bei Adipositas, Rauchen) diskutiert (10).

### Detailansicht der Sterberate von C73 in Deutschland

Eine detailliertere Übersicht der Sterbefälle mit C73 in Deutschland wurde mithilfe der Online-Datenbank des Statistischen Bundesamts ermittelt (Anhang: Abbildung 11) (4). Hierbei zeigt sich, dass die Sterberate annähernd konstant bleibt oder minimal sinkt, obwohl ein deutlicher Anstieg der Inzidenz vorliegt. Das Gesamtüberleben beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland sehr hoch (5-Jahresüberlebensrate 93%, Stand 2018), bei einer Sterberate von 1 pro 100.000 Menschen. Auch die geschlechtsabhängige Sterberate ist in den letzten Jahrzehnten nicht gestiegen (5). Die relativen 5-Jahresüberlebensraten liegen bei 95% bei Frauen und 91% bei Männern (Anhang: Abbildung 10). Wenn auch FTC meist eine verminderte Prognose im Vergleich zu PTC aufweist, so hat differenzierter Schilddrüsenkrebs insgesamt bei einem sehr hohen Gesamtüberleben eine sehr günstige Prognose (10-12).

### Neuerkrankungs- und Sterberate von C73 am Beispiel USA 2020

International sind ähnliche Trends der Neuerkrankung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom beobachtet worden (Anhang: Abbildung 12) (2, 10, 11, 13). Als Beispiel sei hier die USA genannt. Das US-amerikanische Krebs- und Mortalitätsregister (*surveillance, epidemiology and end results*, SEER) gibt bei der Krebsentität C73 eine 5-Jahresüberlebensrate (2012-2017) von 98,3% an. Die geschätzte Inzidenz 2019 liegt bei 44.280 bei einer Gesamtbevölkerung von 330.66 Millionen. Der Anteil von C73 von allen Krebsinzidenzen liegt bei 2,3%. Im Jahr 2019 wurde die Sterberate von C73 auf 2.200 geschätzt, somit war C73 für 0,4% aller onkologischen Todesfälle verantwortlich (14).

#### b) Erfassung in Krebs- und Mortalitätsregistern auf Landesebene

Zusätzlich zur Erfassung auf Bundesebene und der epidemiologischen Verteilung von DTC in anderen Ländern (USA) wurde im Speziellen auch das Krebs- und Mortalitätsregister auf Landesebene konsultiert. Dadurch wurden mehr Informationen über die an der Mainzer Universitätsklinik behandelten DTC-Patienten gewonnen.

### Hintergrund und Rechtliches über das Mortalitätsregister RLP

Die Rechtsgrundlage für die Führung der Todesursachenstatistik, die im statistischen Bundesamt aus allen Bundesländern zusammenfließt, ist in § 4 *Landesdatenschutzgesetz RLP* sowie in § 4 Abs. 3 *der Landesverordnung zur Durchführung des Bestattungsgesetzes RLP* verankert (15). Insgesamt geht diese Verkettung der Informationsweitergabe von demographischen Daten auf das *Bevölkerungstatistikgesetz* zurück (16). Die deutschlandweite Erfassung und Zusammenführung der Landesämter führt das statistische Bundesamt aus (17).

Liegt der Totenschein eines Verstorbenen vor, ist die ausstellende ärztliche Fachperson verpflichtet, diesen an das Gesundheitsamt weiterzuleiten. Von dort geht die Meldung an die Verwaltungsstelle „Datenmanagementsystem Mortalität“ des statistischen Landesamtes.

Neben der Auskunft über Todesursachen als ICD-Code und Todesdatum, enthält die Datensammlung des Mortalitätsregisters Angaben zu Malignomen und Pathologien. Diese sind zwar nicht auf dem Totenschein gelistet, sie wurden aber aus der Krankenhausakte oder – wenn auch in seltenen Fällen – aus der Akte des Hausarztes an das Mortalitätsregister übermittelt. Im Fall eines Widerspruchs durch Betroffene oder wenn keine weiteren Gesundheitsdaten in anderen Registern gemeldet worden sind und nur Daten aus dem Totenschein (Hausarzt-, Krankenhausakte) vorliegen, erscheint der Verstorbene mit seinen Angaben am Ende des Lebens nur noch mit einem Eintrag in der Bevölkerungsstatistik als *Death Certificate Only*.

Die *Death Certificate Only*-Rate (Registrierung von Gesundheitsdaten nur im Mortalitätsregister) stellt ein Problem für die Qualitätssicherung der Versorgungsforschung dar, weil genaue Diagnosedaten (keine Datumsangabe von vermerkten Pathologien) fehlen. Diese wären aber wichtig, um retrospektiv Krankheitsverläufe zu analysieren. Je länger und besser Register und der Datenaustausch mit den medizinischen

Meldestellen etabliert sind, desto geringer fällt die *Death Certificate Only*-Rate aus und desto valider sind die Registrierungsergebnisse (18). Das Nichtmelden von onkologischen Daten als medizinische Meldestelle ist überdies eine Ordnungswidrigkeit.

### Hintergrund und Rechtliches über das Krebsregister RLP

Bevölkerungs- und Mortalitätsdaten werden auf Basis des Bundeskrebsregisterdatengesetzes seit 2009 auf Landesebene im Krebs- und Mortalitätsregister erfasst. Auf Bundesebene werden sie anschließend im Robert Koch-Institut am Zentrum für Krebsregisterdaten zusammengetragen (19). Diese Daten stehen der Versorgungs- und Ursachenforschung zur Verfügung und geben auf Landesebene teilweise noch tiefere Einblicke – zumindest beim Krebsregister RLP – als es das länderübergreifende Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI gewährleistet (20). Ergänzt wurde diese gesetzliche Regelung 2013 durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz, das eine Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und der Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister darstellt (21).

Die Interoperabilität verbesserte sich weiter, als im August 2021 der Deutsche Bundestag das Gesetz „Zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten“ verabschiedete (22, 23). In diesem ist unter anderem festgelegt, dass sach- und fachkundige Mitglieder für mindestens 5 Jahre eingestellt werden, um die Erweiterung und Vertiefung der Daten zu gewährleisten und diese auf Landes- und Bundesebene zu verknüpfen. Es können sich hierdurch epidemiologische Krebsregister untereinander über Diagnose und Therapie von onkologischen Krankheitsverläufen mittels anonymisierter Daten zu Forschungszwecken austauschen (24).

Die klinische Krebsregistrierung dient in erster Linie der Qualitätssicherung der Versorgung. Hierbei haben insbesondere die Krankenkassen ein großes Interesse an hoher Qualität auf Grund von Kosten-Risiko-Analysen von Gesundheitsversicherten. Die Finanzierung der Krebsregister auf Landesebene tragen zu 90% die Krankenkassen (gesetzliche und private) und zu 10% die jeweiligen Landeshaushalte (25). Der Anteil der Länder entspricht in etwa dem Kostenanteil für die epidemiologische Krebsregistrierung, die auch vor dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes im Jahr 2013 von den Ländern getragen worden ist (21). Das länderübergreifende Zentrum für Krebsregisterdaten wird, wie das gesamte Robert Koch-Institut, aus dem Gesundheitsressort des Bundeshaushalts finanziert.

Eine Meldepflicht des medizinischen Fachpersonals besteht seit dem 1995 beschlossenen und 1999 in Kraft getretenen Gesetz zur Erfassung von Krebsdaten. Diese Regelung hat das Ziel, eine Erfassungsquote von über 90% zu erreichen, um eine hochwertige Krebsstatistik zu erhalten. Die onkologischen Daten werden in der behandelnden Klinik erfasst und an das landesweite Krebsregister weitergeleitet. Patienten, die der Speicherung ihrer Daten widersprochen haben, sind nicht miteingeschlossen. Im Rahmen dieser Widerspruchslösung können diese sich auch direkt an das Krebsregister wenden, sodass ihre Daten gelöscht werden.

Der Durchsetzung dieser gesetzlichen Regelungen und ihrer gesundheitspolitischen Ziele dienen Sanktionsdrohungen für die onkologischen Zentren bei Nichtmeldung. Diese stellt gemäß §§ 16, 17 Landeskrebsregistergesetz RLP eine Ordnungswidrigkeit dar und kann mit einem Bußgeld (in NRW bis zu 50.000€ (26)) oder einer Freiheitsstrafe von bis zu 2 Jahren geahndet werden (27). Die Krebsregistrierung in Deutschland trägt durch das Sammeln klinischer und epidemiologischer Krebsdaten zur Ursachenforschung, Angabe von Rückfallquoten oder Therapiewirkungen, Prävention und zur Aufklärung der Öffentlichkeit bei.

### 3. Aktuelle Therapie

#### Therapeutisches Vorgehen an der Mainzer Universitätsmedizin

Die Therapie von differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen chirurgische Abteilungen und die Nuklearmedizin eng zusammenarbeiten, beruht auf drei Säulen.

- Schilddrüsenoperation
- Postoperative Radiojodtherapie (RJT)
- Suppressive TSH-Hormon-Einstellung mittels Levothyroxingabe

Die Schilddrüsenoperation dient der Entfernung des malignen Zellgewebes auf makroskopischer Ebene. Hierbei kann entweder eine komplette Organentfernung (Thyreoidektomie) oder im Falle von Mikrokarzinomen eine Teilentfernung (Hemithyreoidektomie) erfolgen. Im Rahmen dieser Operation wird meist auch eine Lymphknotendissektion von zervikalen Segmenten der 6 Halslymphknotenlevel nach Robbins durchgeführt. Maligne Zellen haben sich meist auch schon über den Lymphabfluss der Schilddrüse ausgesiedelt und das PTC lymphogen metastasiert (28).

Die post-operative Therapie mit radioaktivem  $^{131}\text{I}$  isodisotop erfolgt einige Wochen nach der makroskopischen Entfernung des Tumorgewebes. Sie dient damit der Ablation des Restschilddrüsengewebes auf mikroskopischer Ebene. Darüber hinaus soll diese Therapie zur Elimination und Vorbeugung von Metastasen führen. Bei der RJT wird eine Aktivität von 2-7,8 [GBq] verwendet. Hierbei ist bisher kein deutschlandweiter Einheitswert definiert. Der Standard der Mainzer Universitätsmedizin liegt bei 3,7 [GBq] pro ablativer RJT (1).

Im Falle einer Thyreoidektomie werden die Schilddrüsenhormone mittels Levothyroxin substituiert.

An die Initialtherapie bei Erstdiagnose schließt sich ein Nachsorgeschema an. Während dieser lebenslangen, ambulanten Nachsorge finden regelmäßig Untersuchungstermine statt. Bei diesen wird mittels einer Blutentnahme zum Thyreoglobulinmonitoring sowie Palpation und Sonographie der Zervikalregion der Nachsorgeverlauf überprüft. Die palpatorische und sonographische Untersuchung der Schilddrüsenregion zeigt wiederum lokale Veränderungen auf. Sie gibt damit einen Hinweis für die mögliche Entwicklung von Rezidiven oder Lymphknotenmetastasen in dieser Region.

Die Nachsorgetermine finden ab der ablativen RJT halbjährlich bis zu 5 Jahre nach Erstdiagnose statt und erfolgen danach jährlich. Sofern sich hierbei keine Auffälligkeiten ergeben, können die Nachsorgeintervalle individuell vergrößert werden. Der Standard der nuklearmedizinischen Zentren ist jedoch nicht ganz einheitlich. Es fehlt eine Leitlinie mit Einheitsschema. Abweichungen bestehen zum Beispiel bei den Nachsorgeintervallen der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose. Manche Kliniken untersuchen alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre, während andere ab dem 2. Jahr bereits 6-monatliche Nachsorgeintervalle ansetzen.

Ein Patient gilt als kurativ geheilt, sobald 5 Jahre nach Erstdiagnose keine Auffälligkeiten wie Tumormarkeranstieg, suspekter Sonographiebefunde oder Rezidive aufgetreten. Das Nachsorgeintervall besteht danach lebenslang aus jährlichen Untersuchungsterminen. Auffälligkeiten ergeben sich, wenn hohe hTg Werte ( $>2$  [ng/ml]) gemessen werden oder wenn die Sonographie suspekter Befunde zeigt. Bei solchen Konstellationen werden weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergriffen. Diese verlaufsabhängige Individualisierung des Nachsorgeschemas umfasst weitere Bildgebungen, wie das F-18 FDG-PET/CT. Es kann auch therapeutische Schritte wie zum Beispiel eine erneute Radiojoddiagnostik/-therapie oder operative Eingriffe bedeuten.

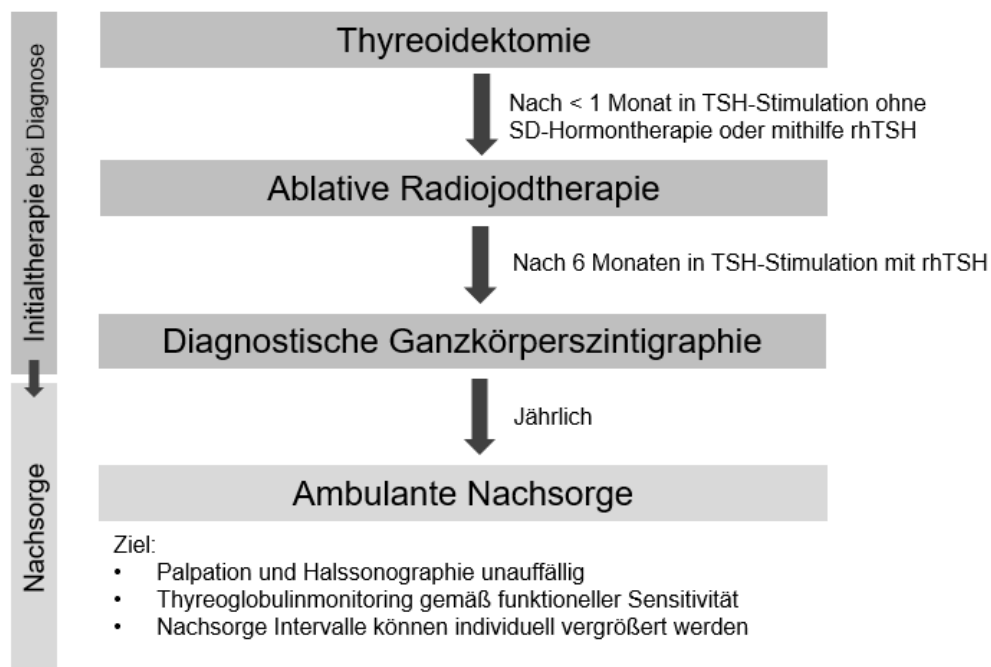


Abbildung 1: Behandlungsschema bei DTC von Initialtherapie und Nachsorgeintervalle

## Veränderung des therapeutischen Vorgehens in den letzten Jahrzehnten

In den letzten 2 Jahrzehnten ist der zuvor beschriebene Therapiealgorithmus zunehmend international zurückhaltender eingesetzt worden (29). Dies liegt daran, dass die Diagnose- und Untersuchungsmethoden exakter und sensitiver geworden sind und ganz allgemein die Prognose bei DTC sehr gut ist.

In der adjuvanten Therapie in der Nuklearmedizin wird heutzutage eine geringere Aktivität angewendet (29). In den 90er Jahren bestand der Therapiestandard für nahezu alle DTC-Fälle darin, die post-operative ablative RJT mit einer Aktivität von bis zu 7,4 [GBq] durchzuführen. Heutzutage liegt die durchschnittliche Aktivität bei 3,7 [GBq] (1, 9, 30). Die meisten Untersuchungen und die klinische Praxis deuten darauf hin, dass 3,7 [GBq] in den meisten Behandlungsfällen genügt, um eine ausreichende Ablation zu erzielen. Darüber hinaus werden inzwischen auch noch niedrigere Aktivitäten 1,1 [GBq] mit 3,7 oder 5,55 [GBq] hinsichtlich des Ablationserfolgs oder der Rezidivrate vergleichend untersucht (31-33). Aktivitäten von > 7,8 [GBq] werden hingegen erst bei gravierenden Krankheitsverläufen und nicht mehr post-operativ ablativ, sondern zur Metastasentherapie angewendet (5, 14).

## B. Risikostratifizierung bei Schilddrüsenkrebs

### 1. Diskussion von Risikofaktoren und Therapieansätzen in der internationalen Forschung

Zur Frage, welche Faktoren sich nachteilig für DTC und dessen Prognose auswirken könnten, besteht Forschungsbedarf in der Risikostratifizierung von DTC auf nationaler und internationaler Ebene. Forschungsschwerpunkte bestehen auf nationaler Ebene in der fehlenden Standardisierung der Therapie. International offenbart die aktuelle Literatur Uneinigkeit in Fragen zum prognostischen Risiko und Unklarheiten bei der Bewertung einzelner Parameter (34).

Im Folgenden werden vieldiskutierte Parameter beschrieben, welche die Krankheit negativ beeinflussen könnten. Für diese Parameter besteht daher ein großer Bedarf einer umfassenderen Datengrundlage.

### Bedeutung der ATA Leitlinie 2016 in der Risikostratifizierung

In der Forschung und Auswertung klinischer Daten von DTC sowie den daraus abgeleiteten Diagnostik- und Therapieempfehlungen nehmen US-amerikanische Arbeitsgruppen eine prominente Rolle ein. Internationale Beachtung fanden die 2015 veröffentlichten *Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* der American Thyroid Association (ATA) (35). Darin fasste die ATA Risikofaktoren zusammen, die die Risikoeinschätzung und Behandlung von DTC maßgeblich beeinflussen (35). Hierbei wurde eine Risikoabschätzung bezogen auf histopathologische und klinische Merkmale entwickelt. Auf dieser Stratifizierung basierend wurden über 100 Diagnostik- und Therapieempfehlungen ausgearbeitet. Zum Beispiel soll ein T1-Stadium mittels einer *active surveillance* beobachtet werden. Als therapeutischer Eingriff soll, wenn überhaupt, eine Hemithyreoidektomie, anstatt wie bisher eine Totalthyreoidektomie, vollzogen werden (36). Angelehnt an diese Empfehlungen werden im Folgenden relevante Themenfelder und Risikofaktoren bei der Therapie und Nachsorge von DTC beschrieben.

### Rolle der Radiojodtherapie

Nach wie vor herrscht in der internationalen Diskussion Uneinigkeit über die Ergebnisqualität und den Nutzen der adjuvanten RJT (37-40). Die deutsche Nuklearmedizin tendiert hier zu einer positiven Empfehlung für die adjuvante Therapie mittels RJT (35). Auch im Rahmen dieser Arbeit wird die RJT im Zusammenhang mit Auffälligkeiten im Therapieverlauf untersucht.

Während die ATA-Leitlinie zum Beispiel die Therapie mit radioaktiven <sup>131</sup>Iod eher zurückhaltend empfahl, sprach sich eine deutsche Arbeitsgruppe als Antwort auf die ATA-Empfehlung von 2015 deutlich für die Beibehaltung der RJT in der Therapie aus (41). Studien haben gezeigt, dass die Verminderung der RJT-Aktivität die Prognose verschlechterten, sodass die völlige Unterlassung dieser Therapie noch schwerwiegender sei (42). Auch andere Ländern widmeten sich der Untersuchung des Therapieerfolgs bzw. der -folgen (bspw. Zweitmalignome durch ionisierende Strahlung) der RJT und der Auswirkung der ATA-Risikostratifizierung von 2015. Hierbei appellierten sie dazu, dass man bei der Bewertung der RJT mehr Faktoren der RJT einbezieht, um ein abschließendes Urteil zu fällen, weil die Anwendung der RJT zu prognostisch günstigen Verläufe führt (38).

Andere sahen ebenfalls einen Vorteil in der RJT. Sie bewerteten die Empfehlung der ATA hinsichtlich des Einsatzes der RJT als zu generell dahingehend, in welchen Fällen die RJT bei DTC eingesetzt werden soll. Die Empfehlung der ATA unterscheidet nicht in Restablation, adjuvante Therapie oder die Behandlung von Metastasen bezogen auf die RJT, als sie die Unterlassung der RJT bei Niedrigrisiko DTC-Fällen empfahl, so Choudhury e.a. (37).

Die European Thyroid Association (ETA) veröffentlichte 2021 eine Stellungnahme auf der Grundlage eines Konsenses für den postoperativen Einsatz der RJT nach Thyreoidektomie. Danach sollte diese nicht standardmäßig postoperativ eingesetzt oder unterlassen werden. Die RJT sollte individuell angepasst an Hoch- oder Niedrigrisiko-Konstellationen beim Staging – wie zum Beispiel hohes T-Stadium, N1-Status und vorliegende Fernmetastasen – angepasst werden (43). In Antwort darauf sprach sich 2022 die deutsche Nuklearmedizin und Schilddrüsenchirurgie in einem Positionspapier für die RJT aus bzw. appellierte dafür, die RJT weiterhin in die Therapie miteinzubeziehen, weil sie seit langem gut etablierte Praxis mit hohem Therapieerfolg bei niedrigem Nebenwirkungsprofil sei (44).

### Zweitmalignomrisiko durch ionisierende Strahlung

Bei der RJT mit <sup>131</sup>Iod sind die Betroffenen ionisierender Strahlung ausgesetzt. Die Iod-Natrium-Symporter (Na<sup>(+)</sup>/I<sup>(-)</sup> symporter (NIS)) befinden sich fast ausschließlich in der Zellmembran der Thyreozyten. Das Iod wirkt dort vor allem lokal und kann geringfügig aber auch mit den Mundspeicheldrüsen oder im Magen reagieren, wo ebenfalls die Iod-Natrium-Symporter vorliegen (45). Es ist nicht abschließend auszuschließen, dass die Iodisotope negative Therapiefolgen haben, die über die selten auftretende Xerostomie nach RJT hinausgehen (9, 46). Dies ist auch ein Grund, warum über Risiko und Nutzen der RJT diskutiert wird mit dem Anspruch, die angewendete Aktivität zu minimieren (35-42).

Ionisierende Strahlung stellt ein mutagenes Risiko auf DNA-Ebene dar und es besteht bei dessen Anwendung ein stochastisches Risiko für Strahlenschäden. Je höher die kumulierte Gesamtaktivität ist, desto mehr steigt das Risiko für assoziierte Zweitmalignome (9, 46). Die Nachsorge bei DTC sollte folglich nicht nur dem Ausschluss von Auffälligkeiten wie Rezidiven führen. Sie sollte ebenso der lebenslangen Überwachung hinsichtlich eventueller Strahlenschäden dienen, welche durch die ionisierende Strahlung während der Therapie ausgelöst worden sein konnten.

### Risikoauswertung von geschlechtsspezifischen Untersuchungen

Neben der Risikostratifizierung von einzelnen klinischen und histopathologischen Merkmalen beim DTC richten andere Untersuchungen ihren Fokus auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Diese werden in die Untersuchung wegen der Tendenz zur Überdiagnostizierung je nach betroffenem Geschlecht durch die fortschreitende Verbesserungen der Diagnostik miteinbezogen. Geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen sich nicht nur in der vermehrt betriebenen Diagnostik beim weiblichen Geschlecht, sondern sollten auch in der Therapieanwendung berücksichtigt werden (10, 47-49). Manche nennen Lebensstil (Rauchen) und Ernährung (Insulinresistenz und Adipositas) als zu berücksichtigende Faktoren bei Geschlechtsunterschieden. Andere weisen auf bevölkerungsspezifische Unterschiede hin, die sich in nationalen Untersuchungen anders darstellen als international (48, 50).

Frauen sind eher prädestiniert, DTC zu entwickeln. Dies könnte durch die proliferative Wirkung von Östrogenrezeptoren (Östrogenrezeptoralpha oder -beta), der auch an papillären Schilddrüsenzellen exprimiert wird, bedingt sein (3, 51, 52). Während PTC und somit allgemein DTC bei Frauen häufiger auftritt, ist gleichzeitig die Diagnose DTC bei Männern meist mit einer schlechteren Prognose verbunden als bei Frauen (47, 53).

Einen Hinweis auf die Relevanz des Geschlechts für die Prognose von DTC bei Männern liefern Microarray Genanalysen (GO :0016032 (54)). Dort sind durchgemachte virale Infektionen bei 7/14 Genen (u.a. PSMB1) bei Männern mit einer schlechteren Prognose verbunden als bei Frauen (53). Basierend auf diesem Forschungsstand wird in der vorliegenden Arbeit eine geschlechterabhängige Auswertung des krankheitsspezifischen Risikos durchgeführt.

### Durchführung eines FDG-PET/CT zur Feststellung von Auffälligkeiten

Das FDG-PET/CT hilft die Diagnosegenauigkeit zu verbessern. Im FDG-PET/CT können jod-negative oder gering jod-positive Läsionen früh erkannt werden (55-57), während die Radiojodszintigraphie in solchen Fällen (noch) keine suspekten Herde detektiert. Mit Zunahme des FDG Uptakes sinkt das *disease-specific-survival* und die Sensitivität der Radiojodszintigraphie (58). Diesem „Flip-Flop-Phänomen“ und weiteren biologischen Eigenschaften wird in dieser Untersuchung nachgegangen.

## BRAF V600E Mutation bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Die Rolle von Tumormarkern (bspw. RET, RAS, BRAF) stellt bei der Prognose von DTC ebenfalls einen wichtigen Faktor dar. Zur molekularen Charakterisierung in onkologischen Prozessen, wie der Signaltransduktionskaskade des MAP-Kinase-Wegs (engl. MAP=mitogen-activated protein), werden Suppressor- oder Treibergene häufig untersucht. Durch die Analyse der Gene versucht man die wenigen Fälle festzustellen, die einen besonders gravierenden Verlauf nehmen könnten (59-62). Die BRAF-Mutation hat sich hierbei noch am ehesten als hinweisgebender und am längsten untersuchter Faktor etabliert (37, 38). Das generelle Ergebnis der molekularen Untersuchung bei DTC ist für die Kliniker noch immer uneindeutig. Es liegen kontroverse Ergebnisse in der Wissenschaft vor. Diese Unterschiede könnten zwischen Ethnien und Nationalitäten sowie methodischem Vorgehen oder Stichprobenumfang zu unterschiedlichen Resultaten in diesem Forschungsfeld führen (60, 63). In Korea stellt beispielsweise das Vorliegen einer BRAF-Mutation keinen prognostischen Faktor dar (56). Andere Länder in Europa oder Nordamerika sehen diese Mutation hingegen durchaus als einen die Prognose verschlechternden Faktor an (61, 64-67). Während die prognostische Bedeutung dieser Mutation umstritten ist, steht fest, dass eine solche Mutation für das Auftreten von PTC spezifisch ist (68). So wird auch in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen einer BRAF-Mutation und Auffälligkeiten im Therapieverlauf (Tumorrezidiv) bzw. dessen krankheitsspezifisches Risiko (Eintreten von Tod) untersucht.

## Altersabhängige Prognose

Andere Hypothesen in der Forschung zum DTC untersuchen speziell einzelne Faktoren hinsichtlich ihres Krankheitsrisikos, wie beispielsweise die Anzahl von Lymphknotenmetastasen in Bezug auf die Prognose bei jungen Menschen (1) oder das Diagnosealter als Cut-off-Wert bei Therapieentscheidungen (67, 69). Hinsichtlich des Alters und histopathologischen Ergebnissen besteht die Tendenz der Überdiagnostizierung durch bildgebende Methoden bzw. Überinterpretation. Bei jungen Menschen wird eher ein verschärftes Therapieregime ergriffen als bei Älteren. Beispielsweise schließt man bei einer hohen Anzahl an Lymphknotenmetastasen bei jungen Menschen auf einen aggressiven Krankheitsverlauf und ergreift eine invasivere Therapie (bspw. erneute RJT, Feinnadelpunktion oder erneute Operation der Schilddrüsenloge). Bei Älteren mit der gleichen Anzahl an befallenen Lymphknoten verwendet man stattdessen weniger invasive Methoden bzw. wartet teilweise erstmal ab und beobachtet (11, 70).

Es besteht auf internationaler Ebene auch Uneinigkeit über Cut-off-Alterswerte zur Entscheidung über den Therapiealgorithmus. Im Rahmen einer multizentrischen Auswertung befasste sich beispielsweise eine Arbeitsgruppe mit dem Alter bei Erstdiagnose. Hierbei verglich man den bisherigen Cut-off-Wert ‚über oder unter 45 Jahren‘ mit ‚älter als 55 Jahren‘ als Entscheidungspunkt für ein verändertes Therapieregime von diesem Alter an. Ob man über oder unter 45 Jahren bei DTC Diagnose ist, führt zu unterschiedlicher Risikoeinteilung (Hoch- oder Niedrigisiko) in der TNM-Klassifikation der *Union for International Cancer Control* (UICC). Möglicherweise wäre es sinnvoll, den bisher bestehenden Cut-off von 45 Jahren auf 55 Jahre zu erhöhen. Dies würde in der Versorgungsrealität dazu führen, dass weniger als Hochrisiko eingeschätzt werden, sodass eine präzisere Unterscheidung beim Staging zwischen den Risikogruppen möglich wäre und weniger Überdiagnostik mit vermeintlicher Übertherapie bestünde, so Nixon e. a. (69). Auch die vorliegende Arbeit untersucht das krankheitsspezifische Risiko verschiedener Altersintervalle in der Auswertung von verschiedenen Parametern (Risikofaktoren: Tod, Rezidiv).

## 2. Relevanz der diskutierten Risikofaktoren und Therapieansätze für die vorliegende Arbeit

Der zusammengefasste Forschungsstand macht weiteren Forschungsbedarf zur Therapiefolgenforschung (Gesamtaktivität, assoziierte Zweitmalignome durch ionisierende Strahlung) sowie zur klinischen Relevanz bestimmter Erstdiagnosemerkmale (Alter, TNM-Status, BRAF-Status, Geschlecht) ersichtlich. Vor diesem Hintergrund nimmt sich die vorliegende Arbeit der vorstehend genannten Themenfelder an und untersucht das Auftreten relevanter Parameter in einem Kollektiv von 889 Patienten.

Die Entscheidung über die Erhebung und Bewertung von Risikofaktoren aus dem verwendeten Datensatz wurde anhand der drei folgenden Aspekte getroffen: (1.) Forschungsbedarf nach Sichtung der aktuellen Literatur, sowie (2.) der Häufigkeit des Auftretens dieser Risikofaktoren im untersuchten Datensatz, und (3.) dem spezifischen Fokus in der nuklearmedizinischen Therapie. Basierend auf diesen 3 Gesichtspunkten sind die folgenden 15 Parameter für die Untersuchung und Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit selektiert worden. Diese Auswahl von Parametern umfasst Merkmalsausprägungen, die bei der Erstdiagnose und der Behandlung in der Nachsorge bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom vorlagen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Auswahl von 15 klinischen, bildgebenden und biochemischen Parametern im Gesamtkollektiv des Datensatzes

---

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
Papilläres Schilddrüsenkarzinom
Alter <45 bei DTC
Geschlecht
N-Stadium
M-Stadium
Multifokalität
PTC mit BRAF-V600-Mutation
T-Durchmesser [mm]
Anzahl Lymphknotenmetastasen (zervikal)

---

Erhöhte Therapieaktivität >7,8 [GBq]
Tumormarkernachweis 3-5 Monate nach 1. RJT >0,2 [ng/ml]
Jodspeichernde Fernmetastasen
FDG-PET-CT
Angabe von Wohlbefinden

---

*Anmerkung.* Gesamt n=889 (100%)  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Die im vorstehenden Kapitel beschriebenen Schwerpunkte sind in dieser Parameterauswahl miteingefasst. Alter < 45 Jahre, TNM-Stadium und Anzahl der Lymphknotenmetastasen (zervikal) entsprechen dem Forschungsfeld altersabhängiger, prognostischer Merkmale.

Die Rolle einer BRAF-V600E-Mutation im Krankheitsverlauf und hinsichtlich der Rezidivrate, wenn eine solche Mutation vorliegt, wird durch die Untersuchung von PTC-Fällen beleuchtet, die eine BRAF-Mutation aufweisen.

Der wichtige Stellenwert von Bildgebungsmethoden (Durchführung FDG-PET/CT) zur Untersuchung der Biologie des Tumormetabolismus (Warburg-Effekt: hoher Glukoseverbrauch eines Tumors wegen aerober Glykolyse) und zur Rezidivdiagnostik ist ebenfalls in der Parameterauswahl berücksichtigt.

Weitere relevante Schwerpunkte bei der Untersuchung von DTC sind auch die Multifokalität der Tumorherde, eventuelle jodspeichernde Fernmetastasen und der Tumormarkernachweis (hTg>0,2 [ng/ml]).

Die erhöhte Therapieaktivität >7,8 [GBq] entsteht durch die Intensivierung der Therapie bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen, wenn beispielsweise Rezidive auftreten. Eine erhöhte kumulierte Gesamtaktivität könnte ein potentiell mutagenes Risiko durch die ionisierende Strahlung von <sup>131</sup>Iod beinhalten. Es fehlt hierbei an evidenten Daten zum Einsatz der RJT und die Nutzen-Risiko-Abwägung ionisierende Strahlung bei einem Krebs mit guter Prognose anzuwenden, ist nach wie vor eine offene Problematik. Die RJT enthält ionisierende Strahlung, gleichzeitig ist diese Therapie in der adjuvanten Therapie bei differenziertem Schilddrüsenkrebs etabliert und trägt dazu bei, dass auf mikroskopischer Ebene Karzinomrestzellen zerstört werden, die trotz Thyreoidektomie noch vorlagen. Durch eine RJT wird die Entstehung eines Rezidivs vermindert und der prognostische Verlauf dieser Krebsentität verbessert. Der Parameter „erhöhte Therapieaktivität“ dient in dieser Untersuchung dazu, Auffälligkeiten im Therapieverlauf hinsichtlich der Zweitmalignomrate bei Schilddrüsenkarzinom zu prüfen.

### C. Forschungsfragen

Die Arbeit wird im Rahmen einer monozentrischen Erfassung und Auswertung von Patientendaten aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz zum Thema differenziertes Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Ausgangspunkt ist die Untersuchung von Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben bei Ersttherapie und nach adjuvanter Behandlung mit RJT anhand der erhobenen 15 klinischen Parametern aus Soziodemographie, Bildgebung, Histopathologie und Biochemie (Tabelle 1).

Es wird eine detaillierte Übersicht der Möglichkeiten einer unizentrischen, retrospektiven Datenerhebung erarbeitet und methodisch durchgeführt. Dazu werden für das weitere Vorgehen die folgenden Forschungsfragen anhand von Meldeergebnissen der Krebs- und Mortalitätsregister auf Landesebene aus zwei klinischen Themenfeldern entwickelt:

Krankheitsspezifisches Risiko anhand der Mortalitätsregisterabfrage

**Welchen Einfluss haben die untersuchten Parameter auf das Gesamtüberleben?**

Auffälligkeiten im Therapieverlauf anhand der Krebsregisterabfrage

**Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Zweitmalignomen vor oder nach der Manifestation von DTC mit einer erhöhten Therapieaktivität?**

Es besteht ein erhebliches Forschungsinteresse daran, relevante Parameter bei DTC zu identifizieren, die Hinweise auf das Gesamtüberleben sowie das damit verbundene Allgemeinrisiko liefern könnten (35, 71, 72). Die vorliegende Arbeit möchte damit zur Diskussion der zuvor beschriebenen Themenfelder, insbesondere zur Therapiefolgenforschung und Mortalität, beitragen.

Ein weiterführender Beitrag dieser Untersuchung besteht auch darin, eine Diskussionsgrundlage zur möglichen Entwicklung eines gemeinsamen methodischen Vorgehens an verschiedenen nuklearmedizinischen Zentren zu liefern. Durch ein einheitliches Vorgehen könnten die Ergebnisse der parallel durchgeführten Untersuchungen in einer multizentrischen Auswertung analysiert werden, um aussagekräftigere Antworten auf gemeinsame Fragestellungen zu erhalten.

Die nuklearmedizinische Therapie bei Schilddrüsenkrebs richtet sich nach den Erkenntnissen der ATA und ETA sowie vor allem nach den aktuellen deutschen Leitlinien (73, 74). Das Fehlen einer deutschen S3-Leitlinie ist ein Grund für die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die Erstellung belastbarer Daten zu vertiefen. Es liegen Uneinigkeit auf internationaler und fehlende Grundstandards auf nationaler Ebene vor, die den Entstehungsprozess eines solchen Leitlinienniveaus verlangsamen.

## II. Material und Methoden

### A. Material

Der dieser Untersuchung zugrunde liegende Forschungsdatensatz besteht aus Patienten mit DTC, die von 2005-2020 in der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz adjuvant behandelt worden sind (75). Es handelt sich dabei um ein Gesamtkollektiv von 889 Patienten.

Der Beobachtungszeitraum, in dem Neumanifestationen (TNM Auflage UICC 6-8) in die Studie aufgenommen worden sind, erstreckte sich von 2005 bis 2017. In der sich daran anschließenden Nachbeobachtungszeit von 2018-2020 wurden zudem jährlich Abfragen bei dem Krebs- und Mortalitätsregister von Rheinland-Pfalz (RLP) getätigt. Anhand der Ergebnisse dieser Abfragen sollten genauere Aussagen über neu aufgetretene Malignome oder den Verbleib der Patienten unabhängig von der Nachsorgeuntersuchung im Klinik-Information-System (KIS) bis 01.01.2021 ermöglicht werden. Hieraus ergibt sich folgende Aufteilung des Datensatzes:

Tabelle 2: Segmentierung der Grundgesamtheit am Ende der Nachbeobachtungszeit

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
Im Follow up	568	63,9%
Lost to follow up	272	30,6%
Verstorben	49	5,5%

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Im Rahmen der onkologischen Initialtherapie (Operation und RJT) und der sich anschließenden ambulanten Nachsorge wird zu jedem ambulanten Therapietermin ein Arztbrief erstellt. Dieser umfasst standardisiert neben personenbezogenen Daten auch die onkologische Erstdiagnose, den bisherigen Krankheitsverlauf und die relevanten Nebendiagnosen. Zusätzlich zu diesem allgemeinen Überblick der Epikrise werden der Allgemeinzustand und das Befinden sowie die aktuelle nuklearmedizinische Untersuchung beschrieben. Es wird hierbei auf aktuelle biochemische Messwerte (hTg Spiegel) und sonographische Ergebnisse Bezug genommen und der Bedarf an weiterer (beispielsweise bildgebender) Diagnostik genannt.

Die vorliegende monozentrische Datenerhebung wurde mittels der genannten Arztbriefe erstellt. Die vorliegende Datenerfassung und -auswertung wurde mit folgenden Programmen ausgeführt:

- *Microsoft Excel* Erstellung der Datenbank und Datenzusammenführung,
- *Gapit* onkologischer Arztbrief als Quelle für die Patientendaten,
- *Adobe PDF-Reader* zum Auslesen der Daten,
- *EndNote* und *Pubmed* zur Literaturrecherche,
- *IBM SPSS Statistics 26 + 27* zur statistischen Auswertung sowie
- *Microsoft Word* zur Erstellung der Dissertationsschrift.

Inhaltliche und identifizierende Merkmale aus dem aktuellen Arztbrief der adjuvanten Therapie wurden pro Einzelfall erfasst. Hieraus sowie aus den Abfragen des Krebs- und Mortalitätsregisters (2018, 2019, 2020) ergaben sich 150 Merkmalsausprägungen pro Patient.

Auf Grundlage der 150 Merkmalsausprägungen pro Fall sowie aus dem in der Einleitung beschriebenen Stand der Forschung wurde der letztendliche Arbeitskatalog hergeleitet, der sich aus einem Gesamtkollektiv von 15 Parametern zusammensetzt. Das Exzerpt von 15 Parametern ist erstellt worden, weil zu Beginn der Studienplanung die monozentrische Datensatz Teil einer multizentrischen Schilddrüsenkrebsregister-Datenbank werden sollte. Im Laufe der Umsetzung ergab sich jedoch, dass eine multizentrische Auswertung einer kleinen Zahl an Einzelparametern leichter im Rahmen einer mehrzentrischen Bearbeitung umsetzbar ist, bis ein multizentrisches Register etabliert sein wird.

## B. Methoden

### 1. Datenübermittlung des Krebs- und Mortalitätsregisters Rheinland-Pfalz

Der Gesamtüberblick über die Versorgungsforschung der Krebsentität DTC wird in Deutschland vom RKI und vom Statistischen Bundesamt hergestellt. In der staatlich etablierten Versorgungsforschung der Krebs- und Mortalitätsregister auf Landesebene werden Patientenbezogene Daten systematisch zum Zwecke der Beschreibung und Auswertung von inhaltlichen Merkmalen (z.B. Diagnose oder Krankheitsverläufe) erfasst. Krebs- und Mortalitätsregister stellen genauere Daten zur Verfügung und gewähren Kliniken die individuelle Datennutzung zu Forschungszwecken.

Die Universitätsmedizin Mainz meldet Behandlungsdaten an diese Register in Form eines Merkmalskatalogs, dessen Meldung, Erfassung sowie dessen Pseudonymisierung durch die Eingabemaske des Registers festgelegt ist (76). Gleichzeitig erhält man als Meldestelle auf Anfrage bei diesen Registern auch Informationen über Behandelte zurück. Die klinischen Register im Bundesland sind nicht nur Meldestellen für onkologische Zentren. Diese Register dienen als Forschungsinstrument, wenn man als Zentrum Auskunft über Tumorfallhistorie oder Todesursachen von behandelten Patienten erhalten möchte.

Es ist bei dem Krebsregister RLP auch vorteilhaft, dass hier behandelte Patienten gemeldet werden, obwohl sie in einem anderen Bundesland ihren Wohnsitz haben. Ihre Adresse ist nicht entscheidend über die Angliederung an ein Landeskrebsregister, sodass beispielsweise aus Wiesbaden (Hessen) angereiste und an der Universitätsmedizin Mainz behandelte Menschen vom Krebsregister RLP erfasst werden.

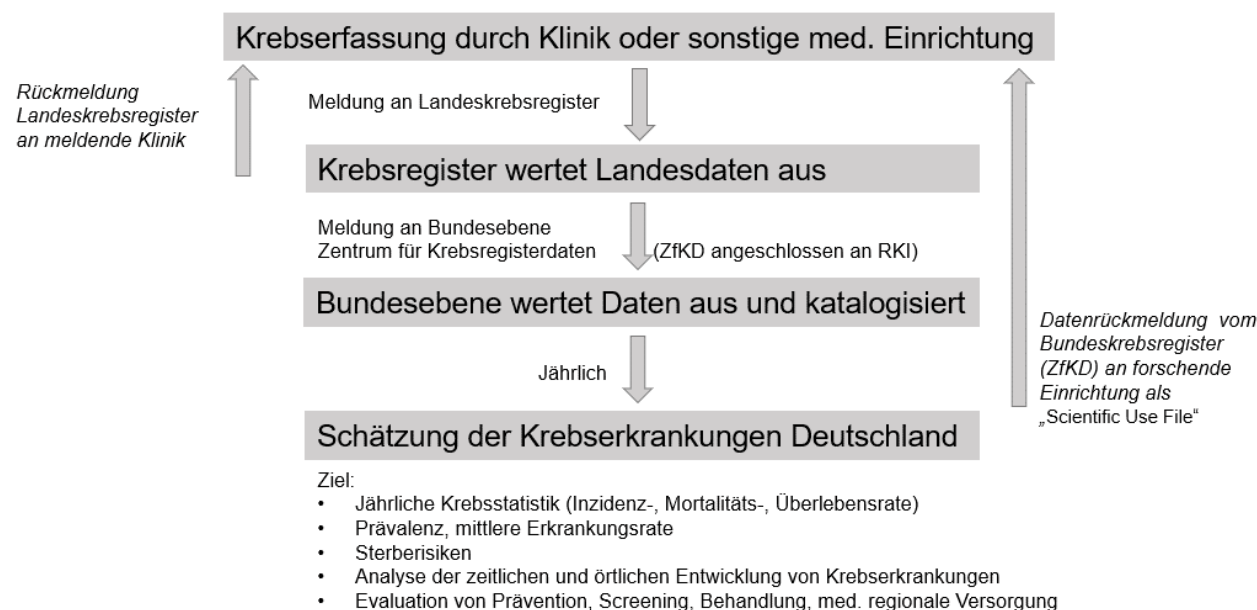


Abbildung 2: Datenübermittlung zwischen medizinischer Versorgungseinrichtung und Krebsregister

Hierbei funktioniert der Austausch der Daten in RLP zwischen Meldestelle (Universitätsmedizin Mainz) und Register sehr gut. Das liegt nicht nur an der Organisation des Registers (*Record-Linkage* Klarnamen im Melde- und Vertrauensbereich), sondern auch an der Öffentlichkeitsarbeit, bei der u.a. Erklärungsvideos über Zusammenarbeit und sonstige technische Fragen für Meldende erklärt werden (20).

Um den Forschungsfragen der vorliegenden Arbeit nachzugehen, wurde in der Nachbeobachtungszeit von 2018-2020 für jedes Jahr eine Datenabfrage zu behandelten Schilddrüsenkrebspatienten beim Krebs- und Mortalitätsregister RLP vorgenommen. Dadurch wird beispielsweise das Fernbleiben von Therapieterminen nicht mehr als *lost-to-follow-up* eingeordnet, sondern als „verstorben“, wenn Betroffene laut Rückmeldung des Mortalitätsregisters gestorben sind. Gleichzeitig wurden auch Erkenntnisse über Zweitmalignome anhand der Krebsregisterrückmeldung gewonnen, die bisher im Datensatz nicht bekannt waren.

Im Folgenden wird wegen ihrer praktischen Bedeutung auf einige Einzelheiten der Registrierungsprozesse und der Zusammenarbeit zwischen den onkologischen Versorgungszentren, wie die Uniklinik Mainz, und den Landesregistern eingegangen.

### Der rechtliche Schutz von personensensiblen Daten

Die Nutzung der epidemiologischen und klinischen Daten anhand der Register wurde dadurch ermöglicht, dass die personenbezogene Identität (Klarnamen) sowie krankheits- und tumorbezogene Daten im Registerbereich zusammengeführt vorliegen (*Record-Linkage*) (77).

Als Meldestelle für onkologische Daten ist es der Universitätsmedizin Mainz auf Anfrage beim Register möglich, erhobene Registerdaten mit Klarnamen und Zusatzdiagnosen wieder zurückgemeldet zu bekommen, wenn diese institutsintern behandelt worden sind. Die Weitergabe der Daten erfolgt entsprechend dem Landesdatenschutzgesetz zum Schutz des Individualrechts auf informationelle Selbstbestimmung. Danach ist es den Patienten möglich, im Rahmen eines Widerspruchsverfahrens die Datenweitergabe nicht zu gestatten (vgl. Landesdatenschutzgesetz RLP (78)). Des Weiteren sind auch die Anforderungen der europäischen Datenschutzgrundverordnung von 2018 zu beachten, die die Erhebung speziell bei personensensiblen Daten aufwändiger werden lassen (79). Bei der Zusammenarbeit mit den Landesregistern ist diese Hürde verhältnismäßig gering im Verhältnis zum wissenschaftlichen Ertrag. Die Einhaltung des Datenschutzes verliert bei dieser methodischen Kooperation quasi ihren limitierenden Faktor für Durchführbarkeit und Praktikabilität in der medizinischen Versorgungsforschung.

### Zugangs- und Datennutzung zwischen Universitätsmedizin Mainz und Krebsregister RLP

Das Krebsregister RLP erhält – wie auch die Register anderer Bundesländer – eine Meldung über die onkologische Erstdiagnose und die Therapie von einer medizinischen Versorgungseinrichtung aus dem klinischen oder niedergelassenen ambulanten Bereich. Aus dieser Erfassung ergibt sich das populationsbezogene Aufzeigen des Krebsgeschehens anhand von Inzidenzraten. Es umfasst auch zeitliche und räumliche Veränderungen von Populationen in festgelegten Einzugsgebieten.

Die klinische Nutzung der Daten kann hierbei unterschiedliche Formate haben: Aggregierte Daten (Einzelfälle werden durch eine Vorauswahl zusammengefasst), Einzelfalldaten (anonymisiert erhält man Informationen zu allen Fällen mit z.B. einer Tumorentität), Kohortenabgleiche oder individuelle Patientendaten. Letztere wurden durch die Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz im Nachbeobachtungszeitraum beim Krebsregister RLP erfragt. Durch den Zugangsweg über Klarnamen (*Record-Linkage*) konnten alle Patienten, die mit DTC an der Universitätsmedizin Mainz behandelt worden sind, individuell mit den Daten aus dem Krebsregister abgeglichen werden. Hierbei stellten sich Tumorentitäten samt Diagnosedatum heraus, die durch die institutsinterne Materialsammlung noch nicht erfasst worden waren. Durch diese Zusatzinformationen konnten Auffälligkeiten im Therapieverlauf genauer untersucht und ausgewertet werden.

### Zugangs- und Datennutzung der Sterbe- und Mortalitätsregister in der Praxis

Im Folgenden wird aufgezeigt, mit welchen Methoden eine Verknüpfung zwischen institutsinternem Datensatz und dem Mortalitätsregister hergestellt wurde, um die Datenqualität zu erhöhen.

Der Verbleib von behandelten Patienten ist oft unklar, sobald diese nicht mehr zur Nachsorge erscheinen. Das Mortalitätsregister RLP bildet auf Länderebene ein Datenmanagementsystem zur statistischen Erfassung der monokausalen Todesursache und begleitenden Todesursachen. Angegliedert ist das Register an das Bundesamt für Statistik (Destatis). Die Abfrage auf Landesebene verläuft digital über eine extra eingerichtete Plattform des Registers. Neben der oder den Ursachen wird hierbei auch das genaue Todesdatum laut Totenschein mitgeteilt.

## 2. Statistische Methoden

### a) Deskriptive Statistik

Zur Durchführung der statistischen Analyse wird das Programm *SPSS Statistic Version 26* und *27* (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Für die Variablen (Ausgangscharakteristika, primäre, sekundäre und weitere Ergebnisse der 15 zu untersuchenden Parameter) werden deskriptive Statistiken zu Effektgrößen einschließlich Häufigkeiten (%(N)), Mittelwerte (min-max), Mediane (min-max), Standardabweichungen, Spannweite und Proportionen ermittelt. Es wird eine deskriptive Übersicht der Parameter angegeben.

Das Gesamtkollektiv der priorisierten 15 Parameter wird für die statistische Auswertung in ein Subkollektiv unterteilt, in dem 10 Parameter bei Erstdiagnose und 5 Verlaufparameter getrennt behandelt werden. Eine Voraussetzung zur Anwendung bestimmter statistischer Methoden

(Cox-Regression) ist, dass die Parameter alle in einem gleichen Zeitraum (Initialtherapie bei Erstdiagnose) eintreten. Die Erstdiagnoseparameter traten alle in dem gleichen Zeitraum (Initialtherapie nach Diagnose DTC) ein und erfüllten somit diese Voraussetzung. Anhand der Erstdiagnoseparameter wurde das krankheitsspezifische Risiko analysiert. Die Parameter, die im Nachsorgeverlauf und hierbei zu unterschiedlichen Zeitpunkten eintraten, wurden deskriptiv dargestellt. Sie wurden zur Darstellung von Auffälligkeiten im Therapieverlauf verwendet.

Neben kategorialen Parametern (DTC Entität, Alter < 45 Jahre, Geschlecht, TNM-Stadium, Multifokalität, BRAF-Mutation), umfasst die Datenerhebung metrische (T-Durchmesser [mm], Anzahl der Lymphknotenmetastasen (zervikal)) und Ereigniszeit-Parameter. Es handelt sich bei Letzteren (Erhöhte Therapieaktivität > 7,8 [GBq], Tumormarkernachweis > 0,2 [ng/ml] (3-5 Monate, 2 Jahre, 4 Jahre post-operativ), jodspeichernde Fernmetastasen, FDG-PET/CT, Angabe von Wohlbefinden bei Arztbesuch zum Beobachtungsende) um *time-to-event-Daten* bzw. Verlaufsdaten. Letztere traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Nachsorge ein. Diese Verlaufsdaten (Ereigniszeit-Parameter) werden von den Erstdiagnosedaten, die pro Fall zum selben Zeitpunkt vorlagen, in der Untersuchung aus statistisch-methodischen Gründen separat ausgewertet, weil bei ihnen der Eintritt des Ereignisses unterschiedlich ist.

Die Beobachtungszeit und Aufnahme in den Datensatz erstreckt sich von 2005-2017. Ein Patient stand ab der Erstdiagnose C73 oder, falls diese nicht angegeben war, ab dem Operationsdatum der Thyreoidektomie unter Beobachtung. Die Nachbeobachtung von 2018-2020 umfasst 3 Jahre. Jährlich wurden Abfragen im Krebs- und Mortalitätsregister von RLP durchgeführt, um mehr Informationen über das Patientenkollektiv zu erhalten.

Eine Rechtszensur lag vor, sobald die Nachbeobachtungszeit am 31.12.2020 abgeschlossen war, der Patient bis dahin überlebt hat und an den Nachsorgeterminen teilgenommen hat. Die Eingruppierung in *lost-to-follow-up* liegt vor, sobald der Patient nicht mehr zum Folgetermin erschienen ist, der zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes vereinbart worden war (*Eine Wiedervorstellung ist für den 1.1.2011 geplant; nicht erschienen => lost-to-follow-up*). Durch die Rückmeldung aus dem Mortalitätsregister ergab sich in 49 Fällen, dass die Rechtszensur aufgehoben wurde, weil das Todesereignis der Grund für das Ende der Beobachtung war.

### b) Inferenzielle Statistik

Die Endpunkte von Effektschätzungen werden mit dem 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Das gewählte Signifikanzniveau ist  $\alpha \leq 5\%$  (p-Wert  $\leq 0,05$ ).

### COX-REGRESSION

Das krankheitsspezifische Risiko wird im Hinblick auf das Ereignis Tod (Endpunkt) untersucht. Hierfür wird eine Überlebenszeitanalyse mittels univariater und anschließend multipler Cox-Regression durchgeführt. Hierbei wird eine Vorwärtsselektion der signifikanten unabhängigen Variablen (Erstdiagnoseparameter) bezogen auf die abhängige Variable (Tod) getätigt. Hierbei wird zunächst eine univariate Coxregression mit je einer der Einflussgrößen (Erstdiagnoseparameter) durchgeführt. Für jeden Erstdiagnoseparameter, der hierbei einen p-Wert unter dem Signifikanzniveau ( $\alpha \leq 5\%$ ) aufweist, wird anschließend eine multiple Cox-Regression gerechnet. Mithilfe dieser Analyse soll evaluiert werden, wie stark der mögliche Zusammenhang einzelner Parameter mit der Zielgröße (Todesereignis) ist.

Bei allen Cox-Regressionsmodellen werden *proportional hazards* (PH) innerhalb des Beobachtungszeitraums vorausgesetzt (PH-Annahme).

### Weitere Methoden

Weitere statistische Methoden dieser Arbeit sind der Log-Rank-Test, der Mann-Whitney U-Test, der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) und das Effektstärkemaß (Cramer's V).

### III. Ergebnisse

Die ausgewählten und in einer Datenbank zusammengefassten 15 Parameter werden in dem nachstehenden Kapitel wiedergegeben. Zunächst wird die Auftretenshäufigkeit in der vorliegenden Materialsammlung dargestellt. Einige Parameter werden hierbei mit dem Eintritt Tod an C73 oder der Rezidiventstehung detaillierter gegenübergestellt. Die Rückmeldungen des Mortalitätsregisters konnten individuell in der Datenbank zugeordnet werden. Hieraus ergab sich eine Gesamtübersicht vom Auftreten der Parameter bei Verstorbenen im *follow-up* (Anhang: Tabelle 34, Tabelle 35).

Im Anschluss an die deskriptive Statistik folgt das Kapitel über die auswertende inferenzielle Statistik. In diesem werden die Parameter in einer Ereigniszeitanalyse (*overall survival*) auf das krankheitsspezifische Risiko und Auffälligkeiten im Therapieverlauf untersucht.

#### A. Deskriptive statistische Datenauswertung

##### 1. Auftretenshäufigkeit der Parameter im Datensatz

Einleitend wird die Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs der 15 Parameter der monozentrischen Datenbank abgebildet. Die Dauer der Nachbeobachtung liegt im Median bei 66 Monaten (Mittelwert=74 (0-189)) . Nachfolgend werden die erfassten Einzelparameter beschrieben:

Tabelle 3: Merkmalsausprägung Parameter bei DTC

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	757	85,2%
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	125	14,1%
Geschlecht männlich	282	31,7%
Geschlecht weiblich	607	68,3%
Alter < 45 bei DTC	365	41,1%
Alter < 45 bei PTC	37	10,1%
Alter < 45 bei FTC	328	36,9%
Staging bei Erstdiagnose Mx+M1	178	20,0%
Staging bei Erstdiagnose M1	43	4,8%
N-Stadium	340	38,2%
Multifokalität	267	30,0%
PTC mit BRAF-V600-Mutation	137	15,4%

	Spezifikation	Häufigkeit	
		n	Anteil (%)
Erhöhte Therapieaktivität	[> 8,0 GBq]	137	15,4%
Tumormarkernachweis im 1. Jahr Nachsorge	[>0,2 ng/ml]	112	12,6%
FDG-PET-CT	Kein FDG-PET CT	779	87,6%
	FDG-PET CT auffällig	95	10,7%
	FDG-PET CT unauffällig	15	1,7%
Jodspeichernde Fernmetastasen	ja	64	7,2%
Wohlbefinden	ja	627	70,5%

*Anmerkung.* Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%) Gesamt n=889 (100%); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Karzinomentitäten bei DTC

In der Auswertung wurden die zwei großen Entitäts-Untergruppen von DTC, papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom, verwendet, da diese Unterscheidung klinisch relevant ist (76). Vom Hürthle Zell Karzinom wurde aufgrund der geringen Fallzahl – insbesondere im Vergleich zur Häufigkeit der anderen – in der Auswertung abgesehen.

Tabelle 4: Demographie Krebsentitäten DTC

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
PTC	757	85%
FTC	125	14%
HTC	7	1%

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%);

Beobachtungszeitraum: 2005-2017;

Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Alter bei Erstdiagnose bezogen auf Entität

Bei der Erfassung des Alters ist interessant, inwiefern der Cut-off <45 Jahre oder > 55 Jahre sich in Hinblick auf Mortalität und Morbidität unterscheidet (69, 80). In der Literatur finden sich auch Forschungsarbeiten, die sich mit besonders jungen Patientenkohorten sowie älteren befassen, sodass auch eine genauere Aufteilung der Altersgruppen in 15 Jahresschritten zur deskriptiven Beschreibung des Mainzer Datensatzes vorgenommen wird (81-84).

Tabelle 5: Demographie Krebsentität bezüglich der Altersklassen Erstdiagnose DTC

Altersklassen [Jahren]	PTC		FTC		Gesamt pro Alterklasse	Anteil pro Alterklasse
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)		
0-15	7	0,9%	1	0,8%	8	0,9%
16-30	102	13,5%	8	6,4%	110	12,5%
31-45	241	31,8%	30	24,0%	271	30,7%
46-60	249	32,9%	26	20,8%	275	31,2%
61-75	133	17,6%	46	36,8%	179	20,3%
76-90	25	3,3%	14	11,2%	39	4,4%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 48 (Mittelwert 49 (13-89)) Jahren mit einer Spannweite von 76 Jahren. Das häufigste Alter bei Erstdiagnose lag bei 44 Jahren. Es stellte sich eine eingipfelige Altersverteilung dar. DTC trat gehäuft zwischen 40-60 Jahren auf (Abbildung 13: Anhang Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstdiagnose).

## TNM-T \_ Tumordurchmesser als Größe in [mm]

Die Volumengröße und der Durchmesser des Tumors wurden anhand der TNM-Klassifikation der *Union for International Cancer Control* gemäß der Auflage der aktuellen Klassifikation bei Erstdiagnose miteinbezogen. Der Beobachtungszeitraum von 2005-2018 umfasste die Auflage 6-8.

Die 6-8 Auflage der TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome ordnen T1 Tumordurchmesser unter 2 [cm] ein. Der Median lag im Kollektiv bei 17 (1-126) [mm] und entsprach somit einem Diagnosezeitpunkt, bei dem eine gute Prognose bestand (Anhang: Abbildung 14).

Bei den Tumordurchmessern der an C73 Verstorbenen zeigte sich eine minimale Tendenz, dass bei einem großer Durchmesser ein baldiger Tod nach Erstdiagnose eintrat. Bei einem langen Therapiezeitraum und Tod an C73 lagen hingegen eher kleinere Tumordurchmesser vor. Zu beachten ist auch, dass sich dieser Trend auf eine sehr geringe Fallzahl bezog (Abbildung 3).

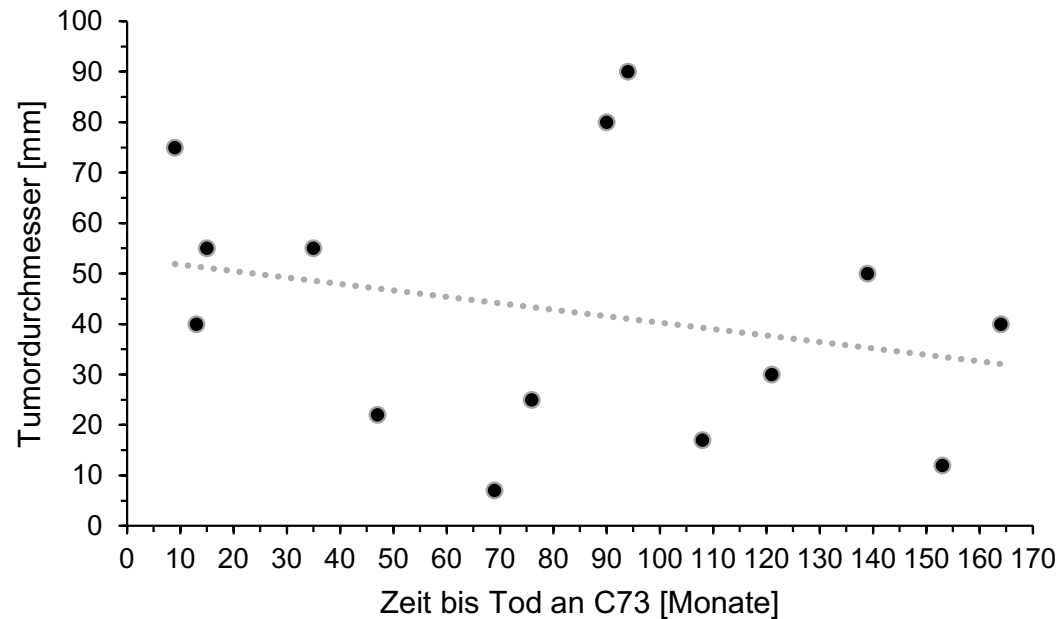


Abbildung 3: Tumordurchmesser bei Erstdiagnose in Abhängigkeit der Zeit bis zum Ereignis Tod an C73

Mit steigendem T-Stadium nahm der Anteil der Rezidive im Verhältnis anteilig zu. T 3 und T 4 und das Auftreten eines Rezidivs waren abhängig voneinander, wenn auch bei geringem Effektstärkemaß (standardisierte Residuum T3= 3,1; T4=5,3; Cramers V= 0,242).

#### TNM-N \_ Lymphknotenmetastasen

Der Befall von Lymphknoten wurde in diesem Kollektiv miterfasst. Einerseits wurde das Vorliegen von zervikalen Metastasen (N1) metrisch sowie dichotom bei Erstdiagnose auf Eintreten eines Rezidivs oder des Todes dargestellt. Andererseits wurde untersucht, ob die Lymphknotenmetastasenanzahl besonders oft bei jungem Erstdiagnosealter vorliegt (85). Als Vorlage hierzu dienten andere Studien, welche postulieren, dass sich die Malignität von DTC bei jungen Menschen ab n=6 nicht mehr in dem Maße erhöht, wie bei beispielsweise 2 oder 4 gleichzeitig betroffenen Lymphknotenmetastasen (86).

71,2% (633/889) Patienten wiesen keine Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose auf bzw. hatten anfangs die Verdachtsdiagnose mit N1, die zur Ausräumung führte, wobei die entnommenen Nodi keine Malignen aufwiesen (84/340 mit N1 unmittelbar bei Erstdiagnose). 28,8% (256/889) hatten  $\geq 1$  Lymphknotenmetastase bei Erstdiagnose. Der Trend, dass DTC-Erkrankte jüngeren Alters eine höhere Anzahl an Lymphknotenmetastasen aufweisen, zeigte sich auch in dem Kollektiv dieser Arbeit (Abbildung 4). 33,2% (85/256) der Patienten wiesen n=6 oder mehr davon auf. Im Alter von 16-45 Jahren lag der Großteil von  $\geq 6$  Metastasen vor. Weniger als 6 Lymphknotenmetastasen hatten dem gegenüber 66,8% (171/256). Der Peak lag im Intervall von 31-60 Jahren.

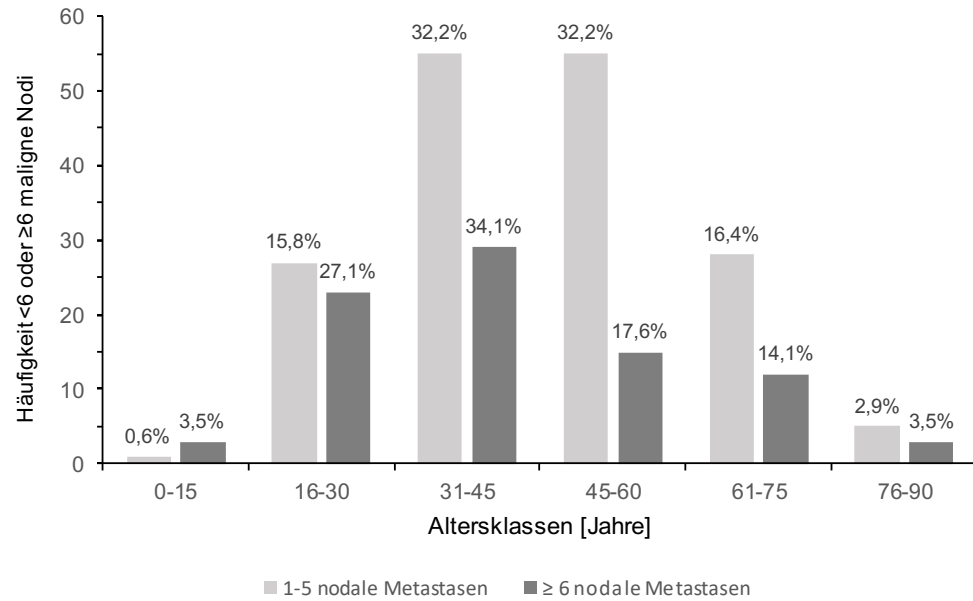


Abbildung 4: Häufigkeit Lymphknotenmetastasen (1-5 oder 6 Nodi) bezogen auf Altersklassen Erstdiagnose

Hier nicht abgebildet: Angabe von keine nodalen Metastasen n=633 (71,2 %)

Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen pro Altersklasse wurde mit dem Ereignis Tod an C73 in Beziehung gesetzt. Die Altersklasse 16-30 und 31-45 wies zwar bei Erstdiagnose besonders viele zervikale Lymphknotenmetastasen auf. Es bestand hierbei kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Endpunktes Tod an C73 und der Anzahl an Lymphknotenmetastasen (Chi-Quadrat-Test  $\chi^2$   $\alpha > 5\%$ ). Stellte man die Anzahl der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit zu der Zeit bis zum Tod an C73, zeigte sich bei den 14 Verstorbenen der Trend, dass man mit weniger Lymphknotenmetastasen später verstorben ist (Abbildung 5).

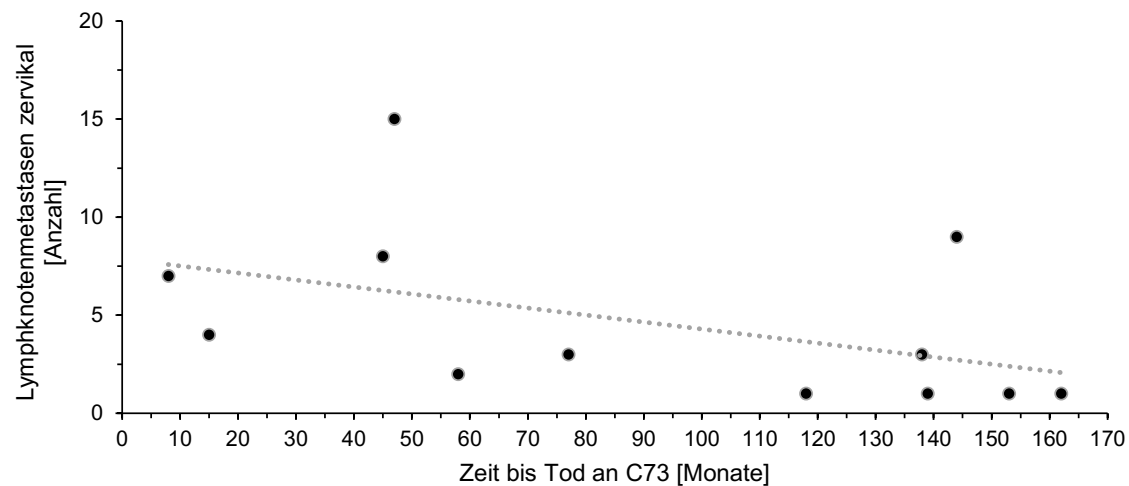


Abbildung 5: Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose in Abhängigkeit der Zeit bis zum Ereignis Tod an C73

### TNM-M Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Das pathologische Institut der Universitätsmedizin Mainz gibt seit einigen Jahren den Fernmetastasenstatus nicht in der TNM-Formel an. Ausgenommen von dieser Konvention sind Operationpräparate, die als Metastase entnommen worden sind. Früher galt eine andere Übereinkunft in der Pathologie. Das erklärt, dass bei Epikrisen, die sich bis 2005 zum Beginn der Beobachtungszeit erstrecken, Mx angegeben worden ist, ohne dass diese einer histopathologischen Diagnose gemäß pM1 entsprochen hätte.

Beim Initialstaging bei Erstdiagnose ist nicht bekannt, welcher Gewebetyp tatsächlich betroffen ist. Eine Aussage über Lymphknoten, Muskel oder sonstiges Gewebe wurde anfangs als Mx angegeben. Im Verlauf klärt sich meist, welches Gewebe betroffen ist, weil zusätzliche Bildgebungen berücksichtigt werden. In der Auswertung wurde deshalb das Staging bei Erstdiagnose einmal mit Mx+M1 (n=178), M1 (pM1+cM1=43) und den Einzelunterscheidungen (cM1, pM1) dargestellt (Abbildung 6).

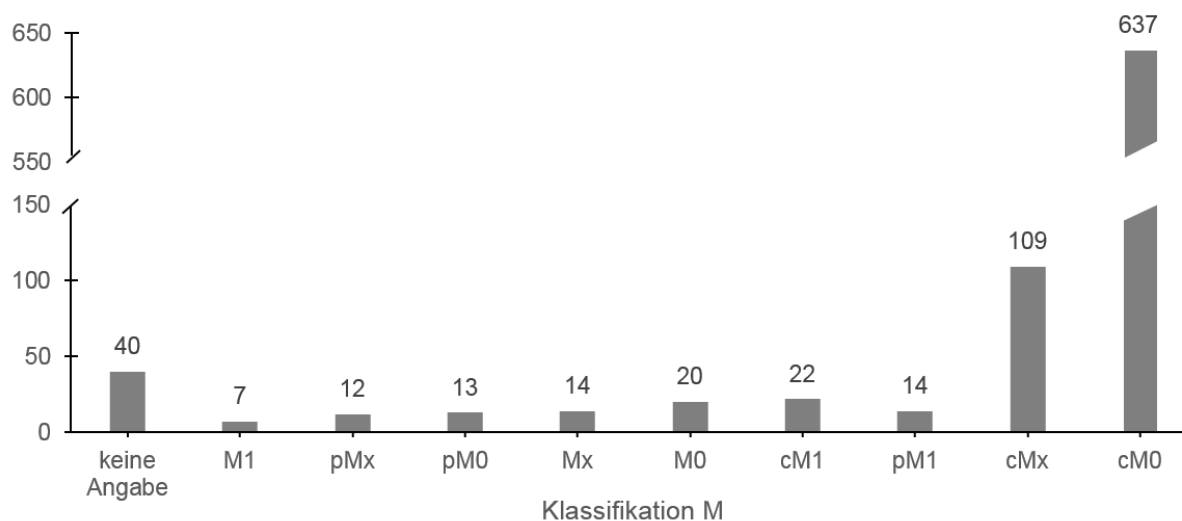


Abbildung 6: Häufigkeiten der Klassifikation M

### Geschlecht

Bei Frauen tritt DTC häufiger auf als bei Männern (10). Gleichzeitig weisen Männer häufiger eine schwerere Prognose sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (51, 53). Es wurde eine deskriptive Gegenüberstellung vorgenommen, um geschlechtsabhängige Unterschiede hinsichtlich Morbidität und Mortalität an C73 zu untersuchen (Tabelle 6, Tabelle 8 sowie s. S. 28)

Der Großteil der Patienten war mit mehr als 2/3 weiblich. Dieses Verhältnis lag vor allem bei der häufigsten Entität PTC vor. Die Verteilung änderte sich bei FTC und Hürthle Zell Karzinom mehr zu Lasten der Männer. Männer waren vom Hürthle Zell Karzinom sogar vermehrt betroffen.

Tabelle 6: Krebsentitäten Auftreten bei Geschlecht

	Männlich		Weiblich	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
PTC	227	30,0%	530	70,0%
FTC	51	40,8%	74	59,2%
Hürthle Zell Karzinom	4	57,1%	3	42,9%
Gesamt	282	31,7%	607	68,3%

Anmerkung. N (gesamt)=889; 757 (PTC); 125 (FTC); 7 (Hürthle Zell CA); 282 (m); 607 (w)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Multifokalität

Multifokales Auftreten der Tumorherde steht in Assoziation mit einer schlechteren Prognose (87). 12% (15/125) der an FTC-Erkrankten und 33,3% (251/757) mit PTC wiesen Multifokalität auf. Bezogen auf das Gesamtkollektiv waren 30% (266/889) von multifokalen Herden bei Erstdiagnose betroffen.

Tabelle 7: Krebsentitäten mit Multifokalität

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
PTC	251	33,3%
FTC	15	12,0%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC); 7 (Hürthle Zell Karzinom)  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## BRAF-V600E-Mutation bei papillären DTC

Insgesamt wiesen 18,1% (137/757) eine BRAF-Mutation bei der Untergruppe PTC vom differenziertem Schilddrüsenkrebs auf. Hinsichtlich der Aufteilung in die Geschlechter zeigte sich, dass Männer mit 18,5% (42/227) anteilig gleich oft eine BRAF-Mutation aufwiesen wie Frauen mit 17,9% (95/530).

Tabelle 8: Demographie BRAF-V600E-Mutation bei PTC gemäß Geschlecht

	Männlich		Weiblich	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
PTC (gesamt)	227	30%	530	70%
PTC mit BRAF	42	18,5%	95	17,9%
PTC ohne BRAF	185	81,5%	435	82,1%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); gesamt: 282 (m); 607 (w);  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Das Vorliegen der BRAF-Mutation bei PTC zeigte keine Auffälligkeit im Therapieverlauf hinsichtlich weiterer Malignome. Einerseits traten in dieser Gruppe Rezidive nicht vermehrt ein, weil von den 7,3% (65/889) mit klinischer Therapiekonsequenz bei Tumorrezidiv gleichzeitig 27,7% (18/65) eine BRAF-Mutation aufwiesen.

Es war auch kein überdurchschnittlich hohes Auftreten von Zweitmalignomen aus den Angaben von Krebs- und Mortalitätsregister bei BRAF-Mutierten festzustellen. Von den 11,1% (99/889) Fällen, bei denen ein Zweitmalignom vorlag, hatten 18,2% (18/99) eine BRAF-Mutation (Tabelle 9; BRAF bei TNM-M1 s. Anhang: Tabelle 30, Tabelle 31).

Tabelle 9: Vorliegen einer BRAF-Mutation bei Zweitmalignom oder Tumorrezidiv

	Zweitmalignom				Rezidiv mit Therapiekonsequenz				
	nein	Anteil (%)	ja	Anteil (%)	nein	Anteil (%)	ja	Anteil (%)	
PTC ohne BRAF	671	84,9%	81	81,8%	705	85,6%	47	72,3%	
PTC mit BRAF	119	15,1%	18	18,2%	119	14,4%	18	27,7%	
Gesamtergebnis	889	790	88,9%	99	11,1%	824	92,7%	65	7,3%

Anmerkung. n (gesamt)=757/889 (85,2% PTC); 137/757 (18,1% PTC mit BRAF); 65/889 (7,3% Rezidiv mit klinischer Therapiekonsequenz)  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Erhöhte Therapieaktivität [GBq]

In der Behandlung von DTC wird üblicherweise einmalig eine RJT post-operativ im Rahmen der Initialtherapie bei Diagnosestellung durchgeführt. Im Rahmen der adjuvanten Therapie erhielten alle 889 Patienten folglich eine ablative RJT in Mainz mit standardmäßig 3,7 (2,8-4,8) [GBq].

Ergeben sich Auffälligkeiten in der Nachsorge in Form eines hTg Anstiegs (>2 [ng/ml]) oder eines suspekten Sonographiebefundes, werden weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergriffen. Zum Beispiel wird eine erneute RJT durchgeführt, um eventuelle Metastasen zu behandeln. Bei Patienten, die Radiojodtherapien mit dem Ziel der Ablation von Restgewebe erhalten haben, kann die kumulierte Aktivität aufgrund der verwendeten Aktivitäten (3,7 [GBq] bei max. 2 Therapien und 370 [MBq] zur diagnostischen Kontrolle) nicht höher als 7,8 [GBq] liegen. Der Wert 7,8 [GBq] ist der Schwellenwert für die Einordnung in die Gruppe mit einer erhöhten kumulierten Gesamtaktivität im Rahmen dieser Datenauswertung. Hierbei ist der Wert 7,8 [GBq] der Schwellenwert für die Einordnung in die Gruppe mit einer erhöhten kumulierten Gesamtaktivität im Rahmen dieser Datenauswertung. Zusätzliche Indikationen in der Nachsorge zur RJT bei Initialtherapie können sich aus tumorbedingten Gründen entwickeln oder wenn die Ablation nicht erfolgreich war. Im Verlauf erhielten 43,3% (385/889) der Betroffenen weitere RJTs, weil sie nach wie vor pathologische Auffälligkeiten aufwiesen oder eine auffällige Kriterienkonstellation beruhend auf hTg Wert und zervikaler Sonographie vorlag. Bei 15,3% (136/889) lag am Ende der Beobachtungszeit eine kumulierte Gesamtaktivität von > 7,8 [GBq] vor. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über das Vorliegen einer Gesamtaktivität von > 7,8 [GBq] bei den unterschiedlichen Tumorentitäten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Gesamtaktivität &gt; 7,8 [GBq] in adjuvanter Therapie bezogen auf histologische Entität

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
PTC	108	14,3%
FTC	28	22,4%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017;

Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Tumormarker humane Thyreoglobulin (hTg) Messreihe

Das humane Thyreoglobulin aus dem endoplasmatischen Retikulum der Thyreozyten ist Aufschluss gebend für die Aktivität der Schilddrüsenzellen, die durch TSH der Adenohypophyse stimuliert werden. In der Nachsorge sollte nach einer Thyreoidektomie ein hTg Wert nicht mehr messbar sein. Der TSH Wert sollte normal-niedrig durch die Levothyroxineinnahme eingestellt sein. Die Nachweisbarkeit von hTg ist folglich hinweisgebend für aktive, im Körper verbliebene Restzellen oder ein Rezidiv.

Es wurden die Werte zum Zeitpunkt 3 Monate nach erster RJT, 2 Jahre nach 1. RJT und 4 Jahre nach 1. RJT ermittelt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Messergebnisse der hTg Werte bis zum 4. Jahr der Nachsorge

[ng/ml]	3 Monate nach erster RJT	2 Jahre nach 1. RJT	4 Jahre nach 1. RJT
Mittelwert	8,44	46,59	184,94
Median	0,80	1,34	1,10
Min.	0,03	0,03	0,02
Max.	47345,00	19991,00	4499,00

Als erhöhter Wert wurde der Tumormarkernachweis ab  $\geq 0,2$  [ng/ml] entsprechend der funktionellen Assay-Sensitivität definiert und alle darüber liegenden Werte eingeschlossen. Insgesamt wiesen 13,6% (121/889) der Patienten einen Tumormarke  $\geq 0,2$  [ng/ml] auf. Die Hälfte zeigte mit 50,9% (n=57/121) an allen drei Messzeitpunkten erhöhte hTg Werte. Jeweils circa  $\frac{1}{4}$  (n=25 erster Messzeitpunkt; n=29 zweiter Messzeitpunkt) hatten am 1. und 2. Messzeitpunkt eine Markererhöhung. 8,3% (n=10/121) wiesen nur einmalig eine Erhöhung auf, ohne dass bei erster Messung ein erhöhter Tumormarker vorlag (Abbildung 7).

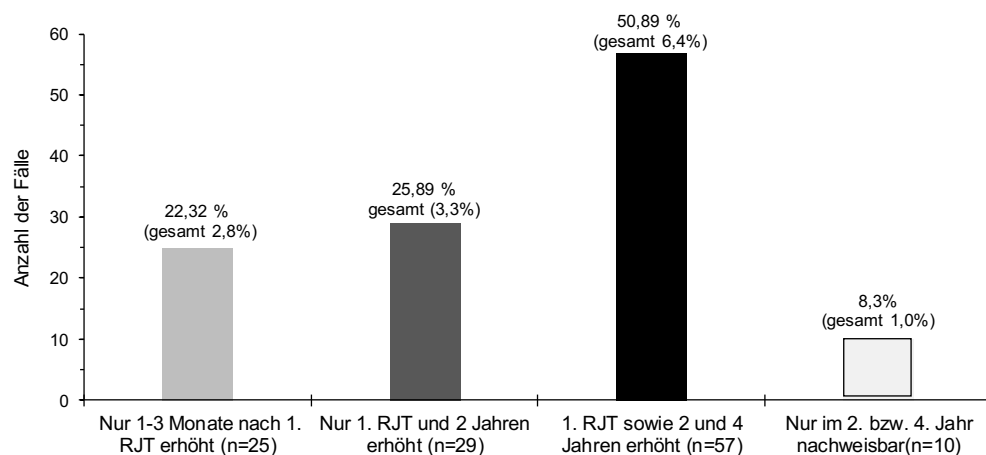


Abbildung. Tumormarkernachweis [hTg > 0,2 ng/ml] n (gesamt)=121/889 (13,6%); Kein Nachweis hTg n=768 /889 (86,4%)

Abbildung 7: Wiederholtes Auftreten über die Messzeitpunkte der Tumormarkererhöhung in der Therapie

Stellte man den Tumormarkernachweis einem zervikalen Rezidiv gegenüber, ergab sich, dass ein Tumormarkeranstieg in ca. 1/3 der Fälle zusammen mit einem Tumorrezidiv eintrat (Anhang: Abbildung 15). Hierbei war es nicht unbedingt ausschlaggebend, ob der Nachweis direkt nach der 1. RJT erhöht blieb. Das Verhältnis zwischen Rezidiv mit therapeutischer Konsequenz und Markernachweis blieb über den ganzen Messzeitraum konstant. Ein erhöhter Tumormarker war meist in 1/3 der Fälle auch ein Rezidiv, welches eine klinische Therapieeskalation mit sich zog. In 2/3 der Fälle wurde trotz angestiegenem Tumormarker ohne Therapieintensivierung abgewartet. An allen drei Messzeitpunkten (1. Jahr, 2. Jahr, 4. Jahr nach Diagnose) führten erhöhte hTg Level nur in 1/3 der Fälle zu einem therapeutischen Eingriff aufgrund eines Rezidivs.

In Beziehung zu den 14 Fällen von Verstorbenen an C73 anhand den Rückmeldungen aus dem Mortalitätsregister ergab sich kein eindeutiger Trend, ob ein Tumormarkernachweis in der Therapie für das Eintreten Tod prädestinierte. Die, bei denen *zu einem Messzeitpunkt* – in 4/14 Fällen direkt nach erster RJT – ein Tumormarkernachweis vorlag, sind in der kürzesten Therapiezeit verstorben. Im Median verstarben diese mit einmaligem Tumormarkernachweis innerhalb von 11 (5-84) Monaten nach Nachweis eines erhöhten hTg Spiegels. Von der Gruppe *Nachweis an 2 Messezeitpunkten* verstarben 4/14 innerhalb einer medianen Nachsorge von 41 (5-116) Monaten. Die Gruppe *Nachweis an 3 Messzeitpunkten* überlebte im Median 110 (104-116) Monate (Tabelle 12).

Neben dem Eintritt Tod an C73 und dem Vorliegen eines Tumormarkernachweises wurde auch untersucht, inwiefern ein erhöhter hTg Wert mit dem Auftreten eines DTC-Tumorrezidivs zusammen auftrat (Tabelle 12). Ein Rezidiv wurde erfasst, sobald das gängige Therapieschema als Folge von Untersuchungsergebnissen verschärft worden ist. Ein Rezidiv entsprach einer klinischen Therapieeskalation mit operativen Eingriffen in der Zervikalregion. Auffällige Laborwerte (deutlicher hTg Anstieg > 10 [ng/ml]) gaben dafür einen Hinweis und ausschlaggebend war die histologische Untersuchung des Operationpräparats nach erneutem Eingriff.

Der überwiegende Teil von 78,6% (11/14) war ohne den Nachweis eines klinischen Rezidivs verstorben. Hierfür könnte ursächlich sein, dass ein Entitätswechsel zum anaplastischen Karzinom diagnostiziert wurde, eine palliative Versorgung oder ein *Lost-to-follow-up* vorlag oder die Diagnose in der ambulanten Versorgung von der Diagnose auf dem Totenschein abwich. 3 der 14 Verstorbenen an C73 wiesen ein Rezidiv mit klinischer Therapiekonsequenz auf. 2 derer mit Rezidiv hatte eine Tumormarkererhöhung an allen drei Messzeitpunkten (1,2,4 Jahr der Nachsorge). Im Median lag der Tumormarker bei 788 (1-1692) [ng/ml] und der Tod trat im Median innerhalb von 48,5 (33-158) Monaten ein.

Tabelle 12: Rückmeldung Mortalitätsregister RLP mit Tod an C73 und adjuvante Therapie

		Häufigkeit Tod durch C73		Monate Nachweis bis Tod			Werte [ng/ml]		
		n	Anteil in (%)	Median	Min	Max	Median [ng/ml]	Min	Max
Rezidiv (zervikal)	Kein Rezidiv	11	78,6%						
	Rezidiv	3	21,0%	48,5	33	158	788	1	1692
Nachweisbarkeit hTg	An drei Messzeitpunkten	2	14,3%	110	104	116	192	152	232
	An zwei Messzeitpunkten	4	28,6%	41	5	116	49,1	9	19991
	An einem Messzeitpunkt	4	28,6%	11	5	84	12,215	0,7	47345
	Kein Nachweis	4	28,6%						

Anmerkung. 10/14 Nachweisbarkeit hTg; 11/14 kein Rezidiv ursächlich Entitätswechsel zum anaplastischen Karzinom, palliative Versorgung, Lost-to-follow-up, Diagnose abweichend in ambulanter Versorgung oder auf Totenschein; Beobachtungszeitraum: 2005-2017;

## F-18 FDG-PET/CT

Es wurde untersucht, ob ein FDG-PET/CT durchgeführt wurde oder nicht und ob sich auffälliges oder unauffälliges Bildmaterial daraus ergab. Diese Bildgebung wird eingesetzt, um bei radiojodnegativen Läsionen die Diagnostik zu verbessern, weil es letztere oder gering jod-positive früher detektiert, sodass eine klinische Intervention ergriffen wird ( bspw. Operation) und der Progress somit verlangsamt wird (55, 56).

Bei der Evaluation der Bildgebungsmethode wurde unterteilt in FDG-PET/CT *erhalten: ja* oder *nein* und falls *ja*, (war das Ergebnis) *auffällig* oder *unauffällig*. Die folgende Darstellung gibt eine Übersicht über *auffällig* oder *unauffällig* bezogen auf die Entität und, ob damit auch jodspeichernde Fernmetastasen (außerhalb der Zervikalregion) detektiert werden konnten (Tabelle 13).

Tabelle 13: FDG-PET/CT Bildgebung bei Krebsentitäten im Nachsorgeverlauf

	Hinweis im FDG-PET-CT		Unauffälliges FDG-PET-CT	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
PTC	71	84,5%	13	15,5%
FTC	22	91,7%	2	8,3%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Jodspeichernde Fernmetastasen

In Anlehnung an das FDG-PET/CT wurde das Vorliegen jodspeichernder Fernmetastasen in diesem Kollektiv als Verlaufsparemeter der adjuvanten Therapie erfasst. Hierbei ist es von klinisch-prognostischer Relevanz, im Verlauf jodnegative Läsionen frühzeitig erkennen zu können, bzw. schwache jod-positive Bereiche zu detektieren (27-30). Primär lagen 6,7% (60/889) jodspeichernde Fernmetastase unmittelbar bei Erstdiagnose vor. Unterteilt in die Entität hatten bei FTC 15,2% (19/125) und bei PTC 5,4% (41/757) eine Jodspeicherung vorliegen.

Es wurde nicht zusätzlich erfasst, ob Metastasen auch im Verlauf aufgetreten sind, sondern nur bei Initialtherapie und Untersuchung bei Diagnosestellung von C73.

Insgesamt verstarben von den 60, die jodspeichernde Fernmetastasen aufwiesen, 21,7% (13/60). Von diesen 21,7%, die eine Jodspeicherung aufwiesen, starben 5 an C73 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 107 (47-153) Monaten und deren mittleres Diagnosealter war 64 (53-76) Jahre. 8 der 13 mit Jodspeicherung verstarben an sonstiger Todesursache (s. Tabelle 14, Tabelle 15; Detailübersicht s. Anhang: Tabelle 34).

Tabelle 14: Jodspeichernde Fernmetastasen bei PTC und Ereignis Tod

PTC und Jodspeicherung	Alter bei ED	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache
1	53	64	Anderer Krebs
1	76	47	C73
1	60	139	C73
1	78	76	C73
1	57	153	C73
1	53	107	C73
1	79	4	Sonstige Ursache
1	78	138	Sonstige Ursache
1	65	17	Sonstige Ursache
1	70	4	Sonstige Ursache

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%),PTC und Jodspeicherung n=41/60; Verstorben n=49; Tod an C73 n=14  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 15: Jodspeichernde Fernmetastasen bei FTC und Ereignis Tod

FTC und Jodspeicherung	Alter bei ED	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache
1	78	58	Sonstige Todesursache
1	64	144	Sonstige Todesursache
1	74	94	C73
1	71	34	Sonstige Todesursache

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%),PTC und Jodspeicherung n=19/60; Verstorben n=49; Tod an C73 n=14  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Wohlbefinden

Die Angabe von Wohlbefinden (griech. *Eudaimonia*) wurde beim letzten Termin der Beobachtungszeit erfasst. Es zeigte sich bei PTC und FTC eine ausgewogene Verteilung, in der gut 1/3 der Patienten eine Einschränkungen des Wohlbefindens (bspw. Mundtrockenheit, persistierender Hustenreiz oder Fatigue) angab.

Tabelle 16: Bestimmung des Wohlbefindens nach adjuvanter Therapie

	Wohlbefinden		Eingeschränktes Wohlbefinden	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
PTC	531	70,1%	226	29,9%
FTC	91	72,8%	34	27,2%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## 2. Krankheitsspezifisches Risiko und Auffälligkeiten im Nachsorgeverlauf anhand der Registerrückmeldung

### Krankheitsspezifisches Risiko anhand des Mortalitätsregisters

Deutschlandweit zeichnet sich ein minimaler Anstieg der Todesursache C73 im beobachteten Zeitraum 2005-2018 ab (Anhang: Abbildung 10). Der Einfluss verschiedener Merkmalsausprägungen auf das Gesamtüberleben und die Ereigniszeit der Todesursachen wurde mithilfe der Mortalitätsregisterabfrage in der Nachbeobachtungszeit von 2018-2020 untersucht. Die jährliche Rückmeldung aus dem Mortalitätsregister offenbarte die Todesursachen während der Nachsorge (Tabelle 17).

Tabelle 17: Todesursachen bis Ende Nachbeobachtung

	Häufigkeit	
	n	Anteil (%)
Andere Ursache	27	3,0%
Schilddrüsenkrebs	14	1,6%
Sonstige Krebsentität	8	0,9%
Rechtszensiert	840	94,5%

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Die monokausale Ursache ergab sich aus den ICD-Kürzeln der Registerabfragen<sup>1</sup>. Danach starben an Schilddrüsenkrebs (C73) 28,6% (14/49) bzw. vom Gesamtkollektiv 1,6% (14/889). Folglich war das Gesamtüberleben (*overall survival*) 98,4% bezogen auf das Ereignis Tod an C73. An einer sonstigen Krebsentität erlagen 16,3% (8/49) bzw. vom Gesamtkollektiv 0,9% (8/889). Aufgrund nicht-karzinomassozierten Todesursachen (z.B. Unfall) starben 55,1% (27/49) und vom Gesamtkollektiv 3,0% (27/889) (Tabelle 36).

Das mediane Todesalter bei C73 ist 75 Jahre (44-85) (Mittelwert=74,5). Bis zum Eintritt *Tod in der Nachsorge an C73* vergingen median 82 (9-164) Monate. Verglichen mit den zwei anderen Ursacheneinteilungen wies die C73 Gruppe das höchste Todeseintrittsalter auf. Bis Tod an *Schilddrüsenkrebs (C73)* eintrat, verlief die längste Nachbeobachtungszeit. Die Streuung des Todesalters und die Nachbeobachtungszeit (bzw. *time-to-death*) war mit den 2 anderen Gruppen (*Andere Ursache, Sonstige Krebsentität*) vergleichbar (Genauerer s. Anhang: Tabelle 34).

Das mediane Todesalter bei sonstigem Krebs ist 74 (53-82) Jahre. Bis zum Eintritt *Tod in der Nachsorge an sonstigem Krebs* vergingen median 72 (4-144) Monate. Das mediane Todesalter bei sonstiger Todesursache ist 74 (39-89) Jahre. Bis zum Eintritt *Tod in der Nachsorge an sonstiger Ursache* vergingen median 48 (2-163) Monate. Das mediane Todesalter aller Verstorbener liegt bei 74 (39-89; häufigste Alter=79) Jahre. Die mediane *time-to-death* der Gesamtgruppe liegt bei 59 (2-164) Monaten (Abbildung 8).

<sup>1</sup> Bei dem Begriff „monokausale Todesursache“ führe zwar ein anderer Grund zum Tod, jedoch bestehe eine direkte Kausalkette mit der monokausalen Todesursache (z.B. C73), sodass diese angegeben werde, so die Auskunft des Mortalitätsregisters über Begriffsbildung „monokausale Todesursache“ in den Meldungsergebnissen (20.01.2022).

Abbildung 8: Eintritt der Todesursachen

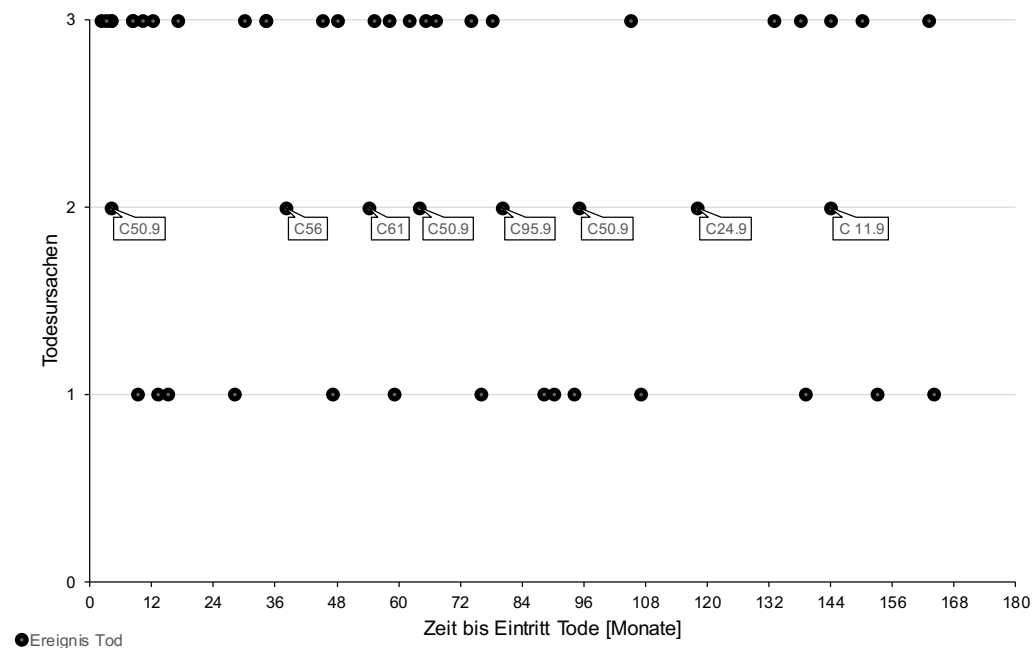


Abbildung. Todesereignisse n=49/889 (5,5%)  
 1=Schildrüsenkrebs (C73) n=14/49 (28,6%) Zeitraum  $\bar{m}$ =82 (9-164) [Monat] Medianes Todesalter 75 (44-85) Jahre;  
 2=Sonstige Krebsentität n=8/49 (16,3%) Zeitraum  $\bar{m}$ =72 (4-144) [Monate]; Medianes Todesalter 74 (53-82) Jahre;  
 3=Andere Ursache n=27/49 (55,1%) Zeitraum  $\bar{m}$ =48 (2-163) [Monate]; Medianes Todesalter 74 (39-89) Jahre  
 Beobachtungszeitraum 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum 2018-2020

### Krankheitsspezifisches Risiko *Tod an C73* bezogen auf nuklearmedizinische Parameter

Die Parameter, die sich in der nuklearmedizinischen Nachsorge ergaben (Jodspeichernde Fernmetastasen, Tumormarkernachweis 3-5 Monate nach 1. RJT, Auffälligkeit im FDG-PET/CT, kumulierte Gesamtaktivität > 7,8 [GBq], Angabe von Wohlbefinden oder Beschwerden bei der Frage nach der Lebensqualität), sind der Mortalitätsregister Rückmeldung zu C73 individuell zugeordnet worden (Anhang: Tabelle 37, Tabelle 35, Tabelle 38).

Auf die beschriebenen Initialtherapie nach der Diagnose folgt standardmäßig die ambulante Nachsorge. In dieser wird mittels einer Blutentnahme zum Thyreoglobulinmonitoring und Sonographie der Zervikalregion auf suspekter Herde der Verlauf überprüft. Ergeben sich Auffälligkeiten in der Nachsorge in Form eines deutlichen hTg Anstiegs (ab > 2 [ng/ml]) oder eines suspekten Sonographiebefundes, werden weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergriffen.

Bei 28,6% (4/14; vom Gesamtkollektiv 0,4% (4/889)) der an C73 Verstorbenen lagen eine Tumormarkererhöhung, jodspeichernde Fernmetastasen und eine Auffälligkeit in der Bildgebung beim FDG-PET/CT vor. Auffallend ist, dass alle, die ein auffälliges FDG-PET/CT hatten, verstorben sind oder kein FDG-PET/CT erhalten hatten. Eine Unauffälligkeit in dieser Bildgebung lag bei keinem der an C73 Verstorbenen vor. Die 10 Patienten, bei denen ein auffälliges PET-CT vorlag und C73 die Todesursache war, verstarben im Median 75 (12-104) Monate nach ihrem ersten auffälligen FDG-PET/CT.

43,9% (6/14) verstarben an C73 und wiesen Auffälligkeiten im FDG PET CT, ebenso Jodspeichernde Fernmetastasen und einen Tumormarkernachweis 3-5 Monate nach ablativer Radiojodtherapie auf.

Tabelle 18: 3 Verlaufsparemeter mit Relevanz in der nuklearmedizinischen Therapie bei Tod an DTC

Spezifikation	Häufigkeit gleichzeitiges Auftreten			
	n	Anteil (%)	Median*	Min. - Max.
Tumormarkernachweis 3-5 Monate nach 1. RJT [ $>0,2$ ng/ml]	10	71,4%	12,22 [ng/ml]	0,7 - 47345
Jodspeichernde Fernmetastasen	6	43,9%	8 [Monate]	1 - 57
FDG-PET-CT FDG-PET-CT auffällig	10	71,4%	29,5 [Monate]	1 - 64

Anmerkung. Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter C73.m=74 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C73 FDG PET/CT auffällig, jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre];

\*Median [Monate] von Datum Diagnose C73 bis Parameter eintrag

Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## B. Inferenzielle statistische Datenauswertung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der quantitativen Datenerhebung zur Therapiefolgenforschung bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom und dessen etwaige Zusammenhänge mit anderen Malignitäten und Mortalitätsfaktoren dargelegt.

Über die Auswertung der Therapiefolgenforschung hinaus ermöglicht diese retrospektive Zusammenstellung, Auswahl und Systematisierung von histopathologischen Merkmalen die explorative Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Zusätzlich zum Gesamtüberleben wurden anhand der Datenbank die Todesursachen und der Eintritt von Zweitmalignomen abhängig von der kumulierten Gesamtaktivität in der adjuvanten Therapie gegenübergestellt und analysiert.

Nachdem im vorausgegangenen Kapitel der Fokus auf der Deskription der 15 Parameter lag, werden im Folgenden komplexere statistische Methoden (inferenzielle Statistik) zur Auswertung angewendet. Die zwei bereits in der Einleitung zu erforschenden Aspekte dieser Arbeit – das krankheitsspezifischen Risiko und die Auffälligkeiten im Therapieverlauf – werden nachfolgend untersucht.

### 1. Krankheitsspezifisches Risiko anhand der Mortalitätsregisterabfrage:

#### **Welchen Einfluss haben die untersuchten Parameter auf das Gesamtüberleben?**

##### (1) Log-Rank-Test der Parameter

Um im Rahmen der Analyse der Überlebenszeiten einen Unterschied der Überlebensfunktionen einzelner Merkmalsausprägungen zu tätigen, wurde zunächst ein Log-Rank-Test durchgeführt. Die 10 Parameter, die bei Erstdiagnose vorlagen, wurden darin untersucht. Das Ereignis (Tod) trat zu unterschiedlichen Zeiten auf. Der Log-Rank-Test gewichtet über den gesamten Zeitraum gleichstark (88).

Einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den zwei Kategorien der jeweiligen Parametergruppe (weiblich/männlich; über/unter 45 Jahren; M1/M0) gibt es bei:

- Alter  $< 45$  Jahren bei Erstdiagnose DTC ( $p(\text{AED45})=0,007$ ; Log Rank=7,243;  $df=1$ ),
- TNM - M1-Status bei Erstdiagnose DTC ( $p(\text{M1})=<0,001$ ; Log Rank=66,707; $df=1$ ) sowie
- Geschlecht (weiblich) ( $p(\text{Geschlecht})=0,002$ ; Log Rank=9,690;  $df=1$ )

##### (2) Coxregression der Parameter

An den Log-Rank-Test anschließend wurde die Cox-Regression der Erstdiagnoseparameter durchgeführt. Hiermit wurde der Einfluss auf das Gesamtüberleben (*overall survival*) untersucht. Es wurden 8 dichotome (PTC, FTC, Alter bei Erstdiagnose  $<45$ , Geschlecht, N-Stadium, M-Stadium, Multifokalität, PTC mit BRAF Mutation) und 2 metrische Merkmale (T-Durchmesser, Lymphknotenmetastasen (zervikal)) als unabhängige Variablen bzw. Einflussgrößen definiert. Zunächst wurde eine Überlebenszeitanalyse im Rahmen einer univariaten Coxregression mit den Einflussgrößen (Erstdiagnoseparameter) durchgeführt. Für jeden Erstdiagnoseparameter, der einen p-Wert unter dem Signifikanzniveau aufwies (Geschlecht, Alter unter 45, M-Status), wurde anschließend eine multiple Cox-Regression durchgeführt. Mithilfe dieser Analyse wurde evaluiert, wie stark der Zusammenhang einzelner Parameter mit der Zielgröße (Todesereignis) war.

Hervorzuheben ist, dass in der univariaten Cox-Regression der Tumordurchmesser [mm] eine Zeitabhängigkeit zum Tod aufwies. DTC stellte allgemein ein sehr gutes Gesamtüberleben dar, dies änderte sich jedoch bei größeren Tumordurchmessern. Die durchgeführte zeitabhängige Cox-Regression ergab jedoch keine prädiktive Schätzung über den Einfluss des Tumordurchmessers auf das Eintreten des Todes, sondern einen Nulleffekt (univariate CR,  $p < 0.001$ , HR=1.000, 95% CI [1.000, 1.001]) (siehe: Tabelle 44).

Es zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter ein größerer Tumordurchmesser und Tod an C73 vorliegt. Gleichzeitig tritt DTC am häufigsten im Altersintervall zwischen 40-60 Jahren auf.

Tabelle 19: Tumordurchmesser in Altersklassen bezogen auf Tod an C73

Altersklassen [Jahre]	Häufigkeit Tumordurchmesser			Tod an C73	
	n	Anteil (%)	μm	n	Anteil (%)
0-15	8	0,9%	19	0	0,0%
16-30	110	12,4%	18	0	0,0%
31-45	271	30,5%	15	1	7,1%
45-60	280	31,5%	15	4	28,6%
61-75	180	20,2%	20	5	35,7%
76-90	40	4,5%	35	4	28,6%

Anmerkung. Gesamt n=889 (100%) Tumordurchmesser Median 17,0 ( 1-120) (mm)  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Bei der univariaten Cox-Regression statistisch signifikant in Hinblick auf die Prädiktion der Überlebenszeit sind (Anhang: Tabelle 40):

- Alter < 45 Jahren (univariate CR,  $p < 0,029$ , HR=0,103, 95% CI [0,013 - 0,788])
- TNM - M1-Status (univariate CR,  $p < 0,001$ , HR=21,910, 95% CI [7,558 - 63,518])
- Geschlecht (weiblich) (univariate CR,  $p < 0,005$ , HR=0,192, 95% CI [0,060 - 0,612])

#### Alter unter 45 Jahren

- Alter < 45 Jahren bei Erstdiagnose DTC (univariate CR,  $p < 0,029$ , HR=0,103, 95% CI [0,013 - 0,788])

Das *Hazard Ratio* (HR) ist vergleichsweise nahe null (HR=0.103) und damit in der jungen Altersklasse sehr gering, sodass eine geringe Wahrscheinlichkeit besteht, dass das Ereignis Tod in dieser Altersgruppe eintritt. Bei Aufteilung der Altersklassen in 15 Jahresschritte und der Durchführung einer multiplen Coxregression bezogen auf den Eintritt Tod an C73 stieg das HR mit zunehmenden Alter an (Tabelle 20). Dieser Wert ist statistisch relevant und klinisch interessant, weil bei unter den 45-Jährigen zwar besonders viele Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose vorgelegen haben (siehe Abbildung 4 S.17), diese jedoch nicht dazu geführt haben, dass eine Erhöhung des *Hazard Ratio* eingetreten ist. Es verhält sich also der Erwartung entsprechend, dass vor allem ein höheres Alter dazu führt, dass man an Schilddrüsenkrebs verstirbt, vor allem, weil dieser Krebs eine sehr gute Prognose aufweist.

Tabelle 20: Altersklassen bei Erstdiagnose DTC multiple Coxregression bezogen auf Eintritt Tod

Verlaufsparemeter	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
Altersklassen 0_15 Jahre	0,617	0,049	0,000	6634,360
Altersklassen 16_30 Jahre	0,084	0,040	0,001	1,542
Altersklassen 31_45 Jahre	0,001	0,186	0,067	0,517
Altersklassen 46_60 Jahre	0,045	0,478	0,232	0,984
Altersklassen 61_75 Jahre	0,000	4,169	2,379	7,305
Altersklassen 76_90 Jahre	0,000	11,406	5,886	22,101

Anmerkung. Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%), Gesamt n=889 (100%); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020.

## TNM-M \_ Fernmetastasen bei Erstdiagnose

- TNM - M1-Status bei Erstdiagnose DTC (univariate CR,  $p < 0,001$ , HR=21,910, 95% CI [7,558 - 63,518])

Wie im Unterkapitel der Forschungsergebnisse „TNM-M Fernmetastasen bei Erstdiagnose“ erläutert wurde, ist das Staging bei Erstdiagnose einmal mit Mx+M1 (n=178) und M1 (pM1+ cM1=43) untersucht worden.

Tabelle 21: Univariate Coxregression für M-Staging Tod an C73 (n=14)

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. HR	
			Untere	Obere
Staging bei Erstdiagnose M1	0,000	21,910	7,558	63,518
Staging bei Erstdiagnose cM1	0,000	10,891	3,381	35,089
Staging bei Erstdiagnose pM1	0,000	16,386	4,511	59,521
Staging bei Erstdiagnose Mx	0,717	0,686	0,090	5,262

Anmerkung. Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%), Verstorben an C73 n=14 (1,6%), Gesamt n=889 (100%);

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020.

## Multiple Coxregression

Anhand der signifikanten Parameter der univariaten Analyse ergab sich das *weibliche Geschlecht* in der multiplen Cox-Regression nicht statistisch signifikant in Hinblick auf die Prädiktion der Überlebenszeit. *Alter unter 45 Jahren* und *TNM-M1-Status bei Erstdiagnose* wirken sich signifikant auf die Prädiktion der Überlebenszeit aus (Anhang: Tabelle 41). Ein TNM-Stadium mit M1 bei Erstdiagnose weist auf eine Verminderung der Überlebenszeit hin. Alter unter 45 Jahren bei Erstdiagnose deutet erwartungsgemäß aufgrund des Alters nicht auf eine Verkürzung der Lebenszeit bis zum Eintritt Tod an C73 hin, obwohl diese Betroffenen meist mehr Lymphknotenmetastasen und ein höheres T-Stadium bei Erstdiagnose hatten.

- M1-Stadium (multiple CR,  $p < 0,05$ , HR=10,211, 95% CI [1,203 – 86,633])
- Alter < 45 Jahren (multiple CR,  $p < 0,01$ , HR=0,095, 95% CI [0,029 - 0,308])

## Krankheitsspezifisches Risiko für das Eintreten Tod je nach Geschlecht

Im Folgenden wird das krankheitsspezifische Risiko anhand der Aufteilung in das Geschlecht beschrieben. Die univariate Cox-Regression zeigte einen Einfluss bei der geschlechtlichen Aufteilung (Geschlecht (weiblich) (univariate CR,  $p < 0,005$ , HR=0,192, 95% CI [0,060 - 0,612])). Von den 14 Patienten, die an C73 verstarben, waren mehr Männer und weniger Frauen betroffen. 3 Frauen verstarben nach durchschnittlich 80,6 (47-107) Monaten nach Erstdiagnose an C73. Die 11 Männer verstarben durchschnittlich nach 82,5 (9-164) Monaten.

Für die Ermittlung des Effektstärkemaßes bestand eine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und Tod an C73, jedoch war dieser Zusammenhang sehr klein ( $p=0,037$ ;  $\text{chisq}=4,38$ ; Cramer-V=0,076). Der Eintritt Tod bei den Geschlechtern und der unterschiedlichen DTC Entität wurde folglich rein deskriptiv dargestellt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Entität DTC und Tod C73 bezogen auf Geschlecht

	FTC		PTC		Gesamtanzahl	Sterblichkeit in %
	Anzahl	Tod C73	Anzahl	Tod C73		
männlich	55	4	227	7	282	3,9%
weiblich	77	0	530	3	607	0,5%
Gesamtanzahl	132	4	757	10	889	1,6%

2. Auffälligkeiten im Therapieverlauf anhand der Krebsregisterabfrage:**Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Zweitmalignomen in Zusammenhang mit der kumulierten Therapieaktivität?**

## Gemeldete Krebsentitäten zusätzlich zu DTC

Neben der Untersuchung des krankheitsspezifischen Risikos sind die erhobenen Daten auch auf Zweitmalignome, Wohlbefinden und Nebenwirkungen im Therapieverlauf analysiert worden. Hierbei ging es um die Frage, ob die adjuvante RJT in Zusammenhang mit anderen Malignitäten steht oder gar das Auftreten von Zweitmalignomen begünstigt.

Die Untersuchung basierte auf den Meldeergebnissen des Krebsregisters und den Angaben der Arztbriefe. So wurde bekannt, dass 9,9% (99/889) ein Malignom zusätzlich zu DTC aufwiesen. Es konnte außerdem untersucht werden, ob sich bestimmte Entitäten möglicherweise besonders häufig nach einer Radiojodtherapie bei DTC entwickelten. Es lagen 33 Arten von Karzinomen bei den 9,9% mit Zweitmalignom vor. Von diesen Krebsentitäten, die im Datensatz zusätzlich zu DTC mehr als 5-mal vorkamen, traten Mamma-CA (C50.x) mit 19,2% (n=19/99), bösartige Neubildungen der Haut (C44) mit 12,1% (12/99), bösartige Neubildung der Prostata (C61) mit 11,9% (12/99), bösartiges Melanom der Haut (C43) mit 10,1% (10/99) und bösartige Neubildung der Niere (C64) mit 5,1% (5/99) auf (Tabelle 23).

Tabelle 23: Häufigste weitere Krebsentitäten bei Schilddrüsenkarzinom

ICD Diagnose	n	Anteil (%) von 99	Anteil (%) von 889
Mamma CA C50	19	19,2%	2,1%
Bösartige Neubildung Haut C44	12	12,1%	1,3%
Prostata CA C61	12	12,1%	1,3%
Bösartige Melanom Haut C43	10	10,1%	1,1%
Bösartige Neubildung Niere C64	5	5,1%	0,6%

*Anmerkung.* N (gesamt)=889; 99/889 (9,9% Zweitmalignomangabe mit Datum aus Krebsregister und Arztbrief); 115/889 (12,9% Zweitmalignomangabe Krebs- und Mortalitätsregister und AB; 16/99 (16,2% Ausschluss, weil keine Datumangabe von Mortalitätsregister)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Es zeigte sich, dass mehr Patienten zuerst einen anderen Krebs aufwiesen (n=64/99) und später C73 entwickelten. Bei diesen 64 Fällen trat das Malignom im medianen Alter von 54 (3-75) Jahren auf und C73 entwickelte sich im Median mit 60 (14-79) Jahren. Die zwei häufigsten Diagnosen, die vor C73 in dieser Gruppe auftraten, waren mit je 9 Fällen sonstige bösartige Neubildung der Haut (C44) und Mamma-CA (C50). Von den 64 Fällen hatten 21 eine erhöhte kumulierte Gesamtaktivität > 7,8 [GBq] im Verlauf. In dieser Gruppe gab es kein Hautmalignom und 5 von den 21 wiesen als Erstmalignom C50 auf.

## Zusammenhang zwischen kumulierter Gesamtaktivität und der Manifestation von Zweitmalignomen

Zusätzlich zur Nebenmalignomentität wurde auch das Diagnosedatum vom Krebsregister rückgemeldet. Durch diese Angabe wurde festgestellt, ob es vor oder nach DTC aufgetreten war. Mithilfe dieser chronologischen Einordnung konnte veranschaulicht werden, ob DTC mit bestimmten Karzinomen assoziiert war, und ob es sich in der Nachsorge von DTC entwickelte. Der Zeitpunkt, wann ein weiteres Malignom auftrat, könnte womöglich mit Therapiefolgen von DTC (bspw. RJT) zusammenhängen. Es wurde dem Risiko für Zweitmalignomentstehung bei erhöhter Gesamtaktivität nachgegangen, um Auffälligkeiten im Therapieverlauf und der Frage eines nachteiligen Nebenwirkungspotenzials zu untersuchen

Patienten durchlaufen grundsätzlich einmalig eine RJT mit einer Zielaktivität von 3,7 (2-7,8 [GBq]) als unmittelbare Folge auf die chirurgische Thyreoidektomie in der Initialtherapie bei DTC. Weitere RJTs werden bei einem persistierendem Schilddrüsenrest, einem hohen Rezidivrisiko oder einem nachgewiesenen Rezidiv durchgeführt.

Das Vorliegen einer Gesamtaktivität von  $> 7,8$  [GBq] wurde untersucht, um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Zweitmalignomen (11,1% (99/889)) und der Therapieaktivität zu untersuchen. Es wurden die Patienten mit Malignom vor (64,6% ((64/99)), oder nach (35,4% (35/99)) der Diagnose DTC und einer erhöhten Therapieaktivität ( $>7,8$  [GBq]) einander gegenübergestellt (Abbildung 9).

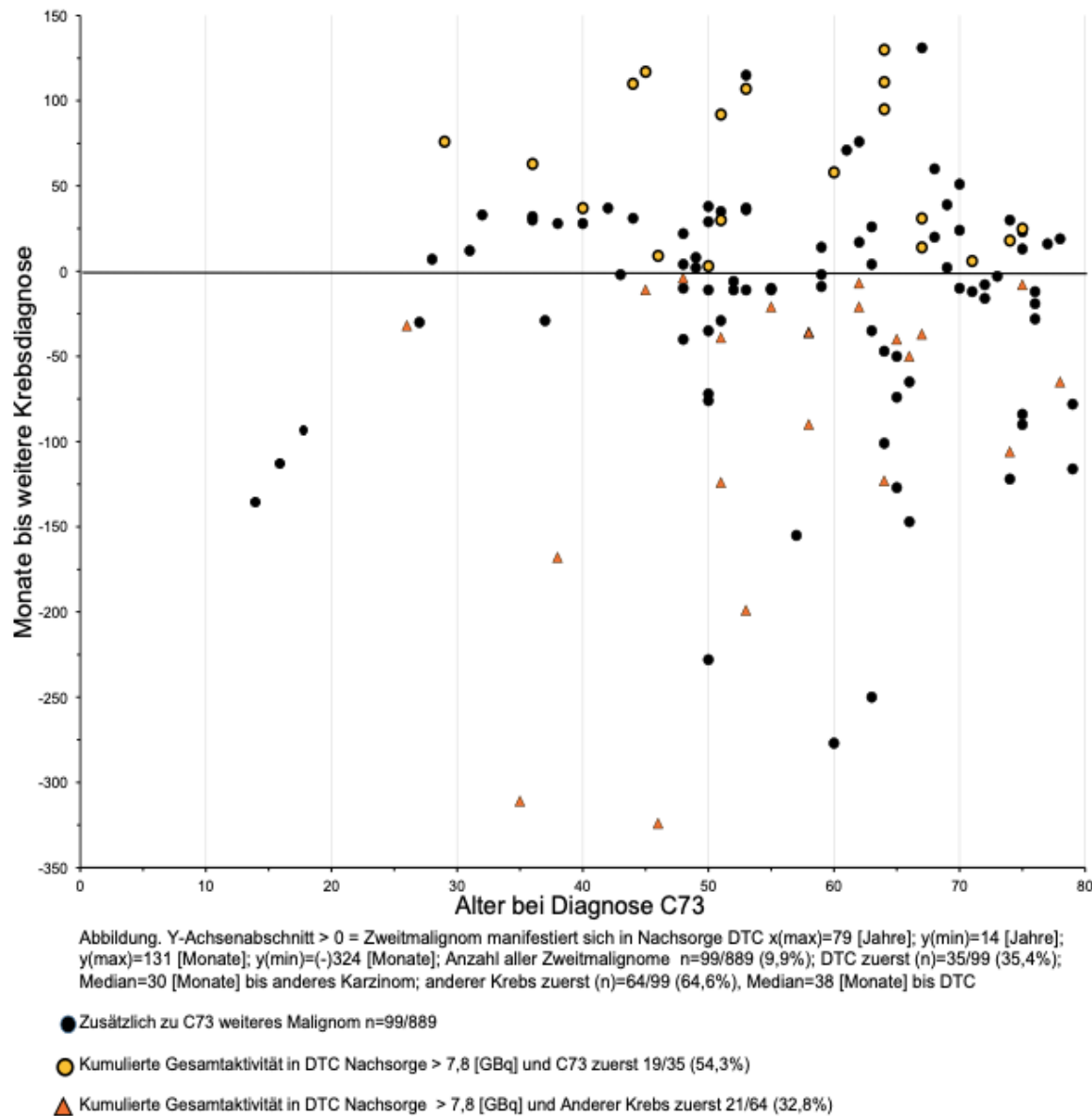


Abbildung 9: Rückmeldung Krebsregister von Karzinomen und Aufzeigung der Therapieaktivität ( $>7,8$  [GBq]) in der Nachsorge von C73

Diese Gruppe *zuerst C73* wurde zusätzlich der Gruppe *zuerst anderer Krebs* gegenübergestellt. Dadurch sollte das allgemeine Auftreten von Nebenmalignomen mit der Gruppe *zuerst C73 und  $> 7,8$  [GBq]* veranschaulicht werden (Tabelle 24; Details siehe Anhang: Tabelle 47, Tabelle 46, Tabelle 45).

Tabelle 24: Auftreten Malignom bezogen auf die Gesamtaktivität in Therapie [GBq]

Kumulierte Gesamtaktivität	Zuerst anderer Krebs		Zuerst C73		Gesamt	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
< 7,8 [GBq]	43	67,2%	16	45,7%	59	59,6%
> 7,8 [GBq]	21	32,8%	19	54,3%	40	40,4%
Gesamt	64		35		99	

Anmerkung. N (gesamt)=889; 99/889 (9,9% Zweitmalignomangabe mit Datum aus Krebsregister und Arztbrief); 115/889 (12,9% Zweitmalignomangabe Krebs- und Mortalitätsregister und AB; 16/99 (16,2% Ausschluss, weil keine Datumangabe von Mortalitätsregister)

Interessant bei den vorausgehenden Krebsarten ist die Untersuchung der vorliegenden Leukämie (C91.x) Fälle. Dies entwickelten 3 Personen ((1.) 23 Jahre, männlich; 32 Monate später Manifestation C73 Aktivität > 7,8 [GBq]); (2.) 54 Jahre, weiblich; > 1 Jahr später Manifestation C73 Aktivität <7,8 [GBq]; (3.) 3 Jahre, weiblich; 108 Monate später Manifestation C73; Aktivität > 7,8 [GBq]) und blieben unter Beobachtung bis zum Studienende.

Überdies wurde die Gruppe *zuerst anderer Krebs* auch hinsichtlich Auffälligkeiten bei Karzinomdiagnosen im jungen Alter ausgewertet. Es wurden alle Patienten, die vor dem 21. (13-20) Lebensjahr C73 entwickelten (n=35/889), bezüglich der Tumorentität des ersten Malignoms untersucht. 8,6% (3/35) wiesen vor C73 ein Primärmalignom auf. Diese Malignome beinhalteten alle eine externe Radiatio im Therapieregime. Bei den primären Malignomen handelte es sich um ein Glioblastom mit 3 Jahren und 11 Jahre vor C73. Eine akute lymphatische Leukämie trat mit 5 Jahren und 9 Jahre vor C73 auf und ein M. Hodgkin manifestierte sich mit 9 Jahren und 7 Jahre vor C73 (Tabelle 25).

Tabelle 25: C73 unter 21 Jahren mit Primärmalignom in Anamnese (n=3/35)

Schilddrüsenkarzinom (C73)									Primärmalignom vor C73			
Alter	Sexus	Follow-up [Monate]	T	N	M	Entität	Radio-Iod [GBq]	Malignom vor C73	Alter	Jahre bis C73	Besonderheit Primärmalignom	
14	w	149	3	0	0	päpilar	6,1	Glioblastom	3	11	Radiatio	
15	w	180	1	1	0	päpilar	7,8	ALL	5	9	Radiatio	
17	w	158	1	1	1	päpilar	12,3	M.Hodgkin	9	7	Radiatio	

Von denjenigen, die ein Zweitmalignom nach DTC entwickelten, hatten 45,7% eine niedrige und 54,7% eine erhöhte Gesamtaktivität erhalten (Tabelle 24). Die 35 Fälle, bei denen sich zuerst C73 entwickelte und dann ein weiterer Krebs, wurden genauer hinsichtlich Auffälligkeiten bei Alter, Gesamtaktivität, Zweitmalignomentität und geschlechtlichen Unterschieden (siehe auch *Krankheitsspezifische Risiko für das Eintreten Tod je nach Geschlecht*) untersucht. Dazu wurden die 64 Fälle, die zuerst ein anderes Karzinom aufwiesen, nicht miteinbezogen, sodass insgesamt 825 Patienten analysiert wurden (Tabelle 26).

Tabelle 26: Alter bei Erstdiagnose C73 und Aktivität [GBq] für Zweitmalignomfälle im Therapieverlauf von C73 (n=35)

Kumulierte Gesamtaktivität	Zuerst C73			Kein Zweitmalignom			Gesamt	
	n	Anteil (%)	„m	n	Anteil (%)	„m	n	Anteil (%)
< 7,8 [GBq]	16	3,2%	64,5	491	96,8%	47,0	507	61,5%
> 7,8 [GBq]	19	6,0%	53,0	299	94,0%	47,0	318	38,5%
Gesamt	35	4,2%	61,0	790	95,8%	47,0	825	100,0%

Anmerkung. n=825 (889-64 Fälle mit anderem Krebs zuerst)

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Höhe der Therapieaktivität (Min.=3,7 [GBq]; Max. =53 [GBq]; Median=4,5 [GBq]) nach Auftreten eines weiteren Malignoms in der Therapie des Schilddrüsenkrebses unterschieden hat (U=863,5; Exakte Signifikanz (2-seitig)=0,015 Z=-2,419). Hier liegt ein signifikanter Unterschied vor. Die Menschen mit einem Zweitmalignom im Therapieverlauf hatten insgesamt eine höhere Gesamtaktivität erhalten als die ohne Zweitmalignom.

Die 4,2% (35/825), die ein Zweitmalignom nach Diagnose C73 entwickelten, waren bei Diagnose C73 im Schnitt 14 Jahre (61 vs. 47) älter, als die 790, die kein Zweitmalignom entwickelten. Bei den 45,7% (16/35) mit Zweitmalignom nach C73 und niedriger Gesamtaktivität trat das Zweitmalignom in einer medianen Zeit von 37 (13-131) Monaten ein. Bei den anderen 54,3% trat das Zweitmalignom in einer medianen Zeit von 58 (3-130) Monaten ein. Mit zunehmenden Alter entstehen also erwartungsgemäß weitere Krebsarten. Die erhöhte Gesamtaktivität kann anhand der Ergebnisse nicht als Ursache für das Auftreten von Zweitmalignomen herangezogen werden (s. Anhang: Tabelle 47, Tabelle 46, Tabelle 45).

Das Mammakarzinom war die mit Abstand häufigste bestehenden Nebenkrebstdiagnose, nachdem bereits C73 vorlag. Bei den 4,2% (35/825), die zuerst DTC und dann ein weiteres Malignom entwickelten, war das häufigste Zweitmalignom in 10 Fällen Mamma-CA (C50). Das zweithäufigste Zweitmalignom war in 4 Fällen Prostata-CA (C61). Auf Grund der niedrigen Fallzahl (n=35 bzw. n=10 Mamma-CA, n=4 Prostata-CA) im Vergleich zum Gesamtkollektiv (n=825) haben die durchgeführten statistischen inferenziellen Untersuchungen (binär logistische Regression) keine Aussagekraft darüber geliefert, dass diese Entitäten in Zusammenhang mit einer erhöhten Therapieaktivität stehen. Es konnte nicht festgestellt werden, ob eine Risikoerhöhung für das Auftreten von Mamma-CA im Rahmen der Therapie von DTC vorliegt (89).

## IV. Diskussion

### A. Zusammenfassung der Ergebnisse

#### Krankheitsspezifisches Risiko anhand der Mortalitätsregisterabfrage

##### **Welchen Einfluss haben die untersuchten Parameter auf das Gesamtüberleben?**

Die erhobenen Parameter wurden im Rahmen eines Cox'schen Regressionsmodells ausgewertet, um das krankheitsspezifische Risiko zu bestimmen. Das Ziel war ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben zu ermitteln. Hierbei stellte sich in der univariaten Cox-Regression 3/15 Parameter (Alter <45 Jahren, Geschlecht, Abwesenheit von M0 bei Erstdiagnose) als signifikant heraus:

- Alter < 45 Jahren bei Erstdiagnose DTC (univariate CR,  $p < 0,029$ , HR=0,103, 95% CI [0,013 - 0,788])
- Geschlecht (weiblich) (univariate CR,  $p < 0,005$ , HR=0,192, 95% CI [0,060 - 0,612])
- TNM - M1-Status bei Erstdiagnose DTC (univariate CR,  $p < 0,001$ , HR=21,910, 95% CI [7,558 - 63,518])

Dieser Analyse vorausgehend wurde eine deskriptive Zusammenschau jedes einzelnen Parameters durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse hieraus zusammenfassend dargelegt.

##### Alter < 45 Jahren bei Erstdiagnose DTC

Bereits existierende Untersuchungen beschäftigen sich explizit mit dem Alter als Cut-off-Wert für das Therapieschema (69, 82). Auch die vorliegende Arbeit ergab, dass ein Alter unter 45 Jahren bei Erstdiagnose signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitmodellierung hat und in dieser Gruppe kein Zusammenhang mit dem Eintreten des Ereignisses *Tod an C73* besteht. Unabhängig davon, dass diese Altersgruppe mehr Lymphknotenmetastasen und größere Tumordurchmesser aufwies, das wiederum dadurch bedingt sein könnte, dass junge Menschen erst später bei subjektiven Verdachtsmomenten ärztlichen Rat suchen als ältere Menschen. Überdies wird man mit zunehmenden Alter vermehrt untersucht, nicht zuletzt, weil Screening-Untersuchung (Mammographie bei Frauen oder Darmspiegelung bei Männern ab 50. Lebensjahr) und sonstige Vorsorgeuntersuchungen (Gesundheits-Check-up ab 35. Lebensjahr alle drei Jahre) durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden (90). Die Zunahme von Untersuchungen mit steigendem Alter führt dazu, dass vermehrt und früher Krankheiten sowie auch Auffälligkeiten in der Schilddrüsenregion entdeckt werden können.

Das Alter stand erst ab 60 Jahren bei Diagnosezeitpunkt im Zusammenhang mit dem Ereignis Tod im vorliegenden Datensatz (s. auch S.27).

##### Lymphknotenmetastasen

In der Literatur wird die Rolle von nodalen Metastasen bei jungen Menschen diskutiert. Dabei wiesen Menschen, die in einem jüngeren Alter (< 45 Jahre) an DTC erkrankten, eine höhere Anzahl an nodalen Lymphknotenmetastasen auf (86, 91). Dies war auch bei dem Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit der Fall. Gleichzeitig stützte die deskriptive Auswertung des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen die Erkenntnis von *Adam et al.*, dass ab einer Anzahl von  $\geq 6$  die Prognose bei jungen Menschen nicht vermindert wird (86). Dies deutet daraufhin, dass die Entscheidung für eine Therapieintensivierung bei jüngeren Menschen nicht ausschließlich wegen besonders hoher Lymphknotenmetastasenanzahl getroffen werden sollte. Es lässt nicht direkt auf einen ungünstigen Krankheitsverlauf oder ein erhöhtes Mortalitätsrisiko schließen, wenn Betroffene jüngeren Alters zum Beispiel 6 oder 18 befallene Nodi (vgl. *Adam et al.* (86)) aufweisen.

##### Geschlecht

Geschlechtsabhängige Unterschiede bei DTC-Erkrankungen werden vielfach diskutiert. Männer scheinen häufiger einen schwereren Verlauf zu entwickeln (47, 49, 50, 92). Die univariate Analyse ergab, dass bei Vorliegen des weiblichen Geschlechts ein geringerer Zusammenhang mit Tod an C73 vorlag als in der männlichen Kohorte (Tod an C73: 4 x Frauen, 10 x Männer).

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Tendenz, dass ein geschlechtsabhängiges Risiko vorliegt. Männer sind häufiger an FTC verstorben als Frauen. Alle 4 Verstorbenen an FTC waren männlichen Geschlechts, wenn auch die Todesfallzahl sehr gering war. Es ist keine Frau mit der FTC Entität verstorben. Es hat sich ein deskriptiver Hinweis gezeigt, dass Männer mit FTC eine schlechtere Prognose hatten als Frauen. Es ist allerdings hervorzuheben, dass dieser Hinweis rein beschreibend ist, weil die Fallzahl zu gering war, um eine statistische Signifikanz zu ermitteln.

### Fernmetastasen

Die Bedeutung von Fernmetastasen bei DTC wurde in dieser Arbeit neben Alter als Cut-off-Wert, den mit Alter einhergehenden Risiken (Lymphknotenmetastasen) und geschlechtsabhängiger Risiken ebenfalls untersucht (93). Sofern der klinische Befund beim Initialstaging eine M1 Diagnose ergeben hat, zeigt sich in der inferenziellen statistischen Analyse, dass dies von allen Erstdiagnoseparametern den stärksten Zusammenhang mit dem Eintreten Tod durch C73 hat (M1 multiple CR,  $p < 0,05$ , HR=10,211, 95% CI [1,203 – 86,633]).

### BRAF-V600E-Mutation

Die Untersuchung der BRAF-Mutation stellt sich nicht als prognostischer Marker mit statistischer Signifikanz heraus. Es konnte kein Zusammenhang in der univariaten Analyse bezogen auf das Ereignis Tod an C73 (univariate CR,  $p = 0,344$ , HR=1,873, 95% CI [0,511 – 6,870]) als auch auf das krankheitsspezifische Risiko für ein Tumorzidiv (univariate CR,  $p = 0,69$ , HR=1,001, 95% CI [0,996 - 1,007]) (vgl. Tabelle 9 S.19) aufgezeigt werden. Es konnten kein erhöhtes krankheitsspezifisches Risiko und keine Auffälligkeiten im Therapieverlauf bei vorliegender BRAF-Mutation festgestellt werden.

Dieses Ergebnis reiht sich somit in die Kontroverse der einleitend dargestellten Diskussion über die Rolle der BRAF-Mutation ein. Diese Mutation ist einer der wohl am ausführlichsten erforschten Marker bei Schilddrüsenkrebs, weil er die Prävalenz für das Eintreten von Schilddrüsenkrebs erhöht (68), dennoch bleibt dessen prognostische Rolle kontrovers diskutiert. Selbst breit angelegte Metaanalysen können zu keiner Eindeutigkeit hierbei beitragen (60). Man verhält sich eher zurückhaltend, die BRAF-Mutation bei Therapieentscheidungen miteinzubeziehen, da keine klare Evidenz festzustellen ist (62). Inzwischen zeichnet sich ein Trend ab, sich auf andere genetische Faktoren, wie die TERT Mutation, zur Risikoabschätzung im Verlauf von PTC bzw. DTC zu fokussieren (61, 94). Allerdings ist auch der Einfluss anderer Mutationen für die Prognose von DTC derzeit noch Stand der Forschung und es bedarf weiterer Daten für die klinische Anwendung.

Die internationale Literatur weist auch darauf hin, dass Therapie- und Prognoseevaluationen bei PTC mit BRAF-Mutation unter Berücksichtigung von Ethnien- und Gender zu beachten sind (4,3,(50, 95)). Während in Ostasien (Korea, Japan) diese Mutation nicht in Zusammenhang mit einer ungünstigen Prognose bei PTC steht, wird ein solcher hingegen in Nordamerika gesehen (6,11). Europäische Forschungen deuten an, dass die westeuropäische Bevölkerung spezifische Unterschiede gegenüber internationalen Gemeinsamkeiten aufweist auch hinsichtlich der Bewertung der BRAF-Mutation für die Prognoseeinschätzung (48, 95). Diese Unterschiede hinsichtlich der Prognose beim Vorliegen bestimmter Merkmale (z.B. BRAF-Mutation) seien in den Kohorten aus verschiedenen Regionen bzw. Ländern zu beachten, wenn die Therapiestandards an internationale Empfehlungen ausgerichtet werden so *Sawant et al.* anhand einer Kohortenstudie mit einem englischen Patientenkollektiv (96).

### Vergleich der Krankheitsangaben aus Krebs-, Mortalitätsregister und Arztbriefen

Durch die Abfragen in den Registern von RLP und die Erfassung der Nebendiagnosen in den Arztbriefen wurde eine Übersicht aller verschiedenen Todesursachen und deren Krankheitsangaben erstellt (Tabelle 27). Die Sammlung der Meldeergebnisse gibt einen Hinweis darauf, wie die Krebs- und Todesursachenstatistik in Bezug auf C73 zu beurteilen ist. Durch die klinische Krebsregistrierung auf Landes- und später Bundesebene (vgl. S.11) wird ein Überblick über Inzidenzen, Morbidität und Mortalität gegeben.

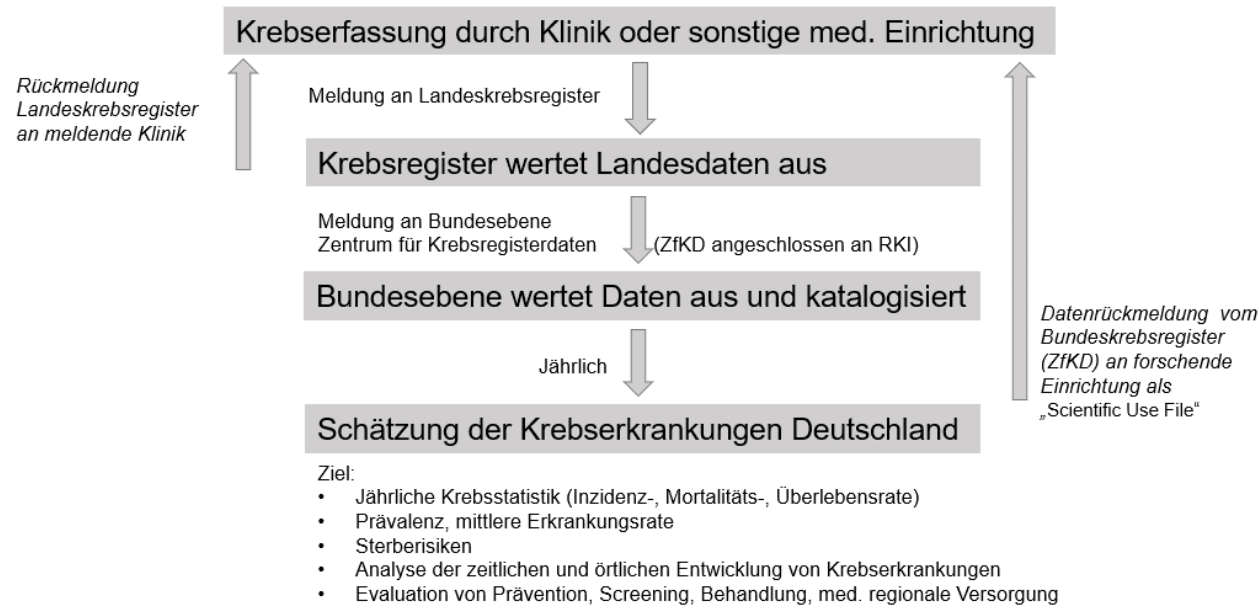


Abbildung 2: Datenübermittlung zwischen medizinischer Versorgungseinrichtung und Krebsregister

Durch die Rückmeldung der Daten an die Universitätsmedizin Mainz wurde gleichzeitig die Qualität des erstellten Datensatzes verbessert, weil genauere Aussagen über das zeitliche Auftreten von Zweitmalignomen, dem Ereignis Tod oder weiteren Nebendiagnosen gemacht werden konnten (Tabelle 27).

Die ICD-Codes aus dem Mortalitätsregister wurden zusammen mit denen aus dem Krebsregister pro Todesfall zugeordnet. Zusätzlich dazu wurden weitere Pathologien bekannt, die beim Mortalitätsregister hinterlegt waren und über die Karzinomdiagnose einschließlich des Krebsregisters hinausgehen. Es stellte sich heraus, dass die Informationen nicht vollständig übereinstimmen. Teilweise waren Pathologien nur im Krebsregister bekannt, aber im Mortalitätsregister nicht und umgekehrt. Die Arztbriefe hatten die am wenigsten allumfassende Informationsdichte und erfassten zum Beispiel häufig nicht sämtliche Zweitmalignome. Die häufigsten Nebenmalignomangaben der Arztbriefe, die bei Verstorbenen vorlagen, deckten sich ungefähr mit dem allgemeinen Auftreten von Zweitmalignomen im Gesamtkollektiv (siehe: S. 36).

Tabelle 27: Gemeldete Pathologien von Krebs- und Mortalitätsregister bezogen auf Todesfälle bei Ende der Nachbeobachtung (n=49)

Mortalitätsregister monokausale Todesursache	Mortalitätsregister Pathologien	Krebsregister ICD_C	Arztbrief_ICD_C
C11.9	C22.9	C11	
C24.9	C24.9	C24,C80	
C50.9	C50.9,K72.9, C78.7 C78.6, C78.0 C73, Z98.8, Z51.0	C50	C 50
C50.9		C18	C 50
C50.9	C50.9,C78.7 C50.9 C73, C64	C50	C65
C56	D48.9,C56,C78.6 C73,I10		
C61	M8.9,N19, C38.4,I50.9, M6.9		
C73	C16.9,C79.9, K22.2,Z90.3, C55,I10		C54
C73	I26.9, C73,I10		C 64
C73	J96.9,C73,C78.0,J69.0		C61
C73	R06.8,C73,C79.9 C78.0,C78.7	C44,C43	
C73	J96.9,C73,C78.0	C32.	
C73	R68.8,C73,C78.0		
C73	C73,C79.9, C73, C78.0, C78.7 N19 M48.0, R52.2		
C73	R58,C73,C79.9,R58		
C73	C79.9,C73		
C73	J96.9,C73,C78.0 J44.9		
C73	C73, C79.5,R91		
C73	C73, C73 C79.9, C79.5, C79.8, I26.9		
C73	D48.9,C73,C79.9		
C73	C73,C78.5,C79.1,D48.7, C56,I10,I35.0,I65.2		
C80	C80.0,C73		
C95.9	C95.9	C61,C19	
E14	E14.5, E14.9 C73, L97, L40.9		
F03	F03		
I13.2	I13.2,I13.2 I50.9 C73, A46		
I25.1	I25.1,I50.9 I25.1, Z95.4, I48.9 I10, C43.9, C73		C43
I34	C67.9,C79.3, C78.0, C79.5, C78.7 C67.9 I25.1, I21.0, C73		C 68
I34.0	I34.0		
I64	N18.5,G81.9,I50.9,I64 C73,R13,R47.0		
J69.0	J69.0		
K74.6	K74.6		
Keine Angabe			C 50
Keine Angabe			C50
Keine Angabe	C16.9 C64,C73	C64	C64
Keine Angabe	I46.1,J18.9 C73	C67,C09	C65
Keine Angabe	I50.9,I25.1 C73		
Keine Angabe	J96.9,C34.9,C73		
Keine Angabe		C54	
Keine Angabe	A41.9,R69 C73		
Keine Angabe			
Keine Angabe	C73		
Keine Angabe			
Keine Angabe			
N17.9	C22.1	C54,C18	
N18.5	R68.8,N18.5,N28.9,Y88.3, Z94.0 C73,I70.2		
R57	R57.0,C73	C61	C43
R68	R68.8,C73		
R99	I11.9,I48.9,Z98.8 C73,D69.3		

Anmerkung. Verstorben n=49; Todesursachen: 14/49 C73; 8/49 Sonstige Krebsentität; n=27/49 Andere Ursache Pathologien Mortalitätsregister 36/49; Krebsregister ICD\_C 13/49; Arztbrief ICD\_C 13/49

Auffälligkeiten im Therapieverlauf anhand der Krebsregisterabfrage:

**Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Zweitmalignomen in Zusammenhang mit der kumulierten Therapieaktivität?**

Welche Nebenwirkungen die ionisierende Strahlung der RJT im Therapieverlauf von DTC verursachen könnte, wird seit langem diskutiert (70, 71, 97, 98). Manche Patienten äußerten Beschwerden, wie Mundtrockenheit, die sie erst nach der RJT entwickelt hatten. Es stellt sich auch die Frage, inwiefern eine erhöhte kumulierte Gesamtaktivität  $> 7,8$  [GBq] in Zusammenhang mit dem Auftreten von Zweitmalignomen stehen könnte.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde eine Übersicht mithilfe der Rückmeldung aus dem Krebsregister erstellt. Alle Patienten, die Zweitmalignome laut Krebsregister und Arztbriefen aufwiesen (99/889) sowie einer kumulierten Aktivität  $> 7,8$  [GBq] ausgesetzt waren (299/889), wurden als Gruppe einander gegenübergestellt. Mehr als eine Krebsentität hatten im Gesamtkollektiv 11,1% (99/889) der Patienten. Eine solche Aktivität im Therapieverlauf erhielten 27,8% (299/825 (=889-64)). Von diesen 299 hatten 35 ein Zweitmalignom nach C73. Von diesen 35 erhielten 19 eine erhöhte kumulierte Gesamtaktivität. 16 Patienten entwickelten ein Zweitmalignom nach C73, ohne einer erhöhten Gesamtaktivität ausgesetzt zu sein.

Die häufigsten zwei Krebsentitäten, die bei den 35 Patienten auftraten, waren Mamma-CA (C50) mit 10 Fällen und Prostata-CA (C61) mit 4 Fällen (s.S.29; Details siehe Anhang: Tabelle 47, Tabelle 46, Tabelle 45). Die häufige Manifestation von C50 könnte einerseits daran liegen, dass bei Frauen sowohl Mamma-CA als auch Schilddrüsenkrebs häufige Karzinomarten darstellen, sodass ein gleichzeitiges Vorliegen erwartbar sein könnte. Andererseits ist Mamma-CA der häufigste Krebs bei Frauen. Bei einer Krebsdiagnose wird man umfangreich untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchung können auch weitere Erkrankungen, wie C73, auffallen, weil intensive Diagnostik zu Entdeckungen von Krankheiten führen.

Das relativ geringe Überwiegen von Patienten, die eine erhöhte Gesamtaktivität erhalten hatten (19:16) und die insgesamt niedrige Fallzahl von Patienten im Datensatz, bei denen nach der Diagnose C73 ein weiterer Krebs auftrat (35/889), liefern keine Anhaltspunkte dafür, dass eine erhöhte Gesamtaktivität im Therapieverlauf häufiger zu Zweitmalignomen führt als eine niedrigere kumulierte Aktivität. Auffällig ist hingegen, dass die Gruppe mit Zweitmalignom nach Diagnose C73 bei Erstdiagnose DTC im Median 14 Jahre älter gewesen ist (Medianes Erkrankungsalter 61 (29-78) Jahre) als das Gesamtkollektiv (Medianes Erkrankungsalter 47 (13-89) Jahre). Dieses höhere Alter könnte bei dieser Gruppe ein Faktor für das Auftreten von Zweitmalignomen sein (s. auch S. 38).

Zukünftig sollte untersucht werden, ob bestimmte Entitäten im Verlauf von C73 öfters auftreten und inwiefern dies möglicherweise mit bestimmten Therapie-Konstellationen (kumulierte Aktivität) assoziiert ist. Es sollte geprüft werden, ob hierbei andere Zusammenhänge, insbesondere beim Geschlecht oder Alter, bestehen könnten. Überdies könnte auch der Einfluss der RJT in der Therapie von schwereinstellbarem Morbus Basedow untersucht werden. Hierbei dient die RJT als Therapieoption, wenn medikamentöse Behandlungen keinen Erfolg erzielten. Es könnte geprüft werden, ob sich Schilddrüsenkarzinome in diesem Kollektiv im Vergleich zur Basedow-Gruppe, die keine RJT erhält, häufen. Hiermit könnte das Risiko der RJT mit einer anderen Kollektivgruppe untersucht werden. Bei einer solchen Untersuchung sind mutmaßlich aber große Kohorten erforderlich, die nur bei multizentrischen Datenerhebungen erreichbar sein dürften.

Eine vergleichbare Studie über den Zusammenhang einer erhöhten Gesamtaktivität ( $> 7,8$  [GBq]) mit dem Auftreten von Zweitmalignomen auch an anderen nuklearmedizinischen Zentren durchzuführen, wäre außerhalb von RLP möglicherweise erschwert. Der Grund liegt in Abweichungen der Datenübermittlung zwischen medizinischer Versorgungseinrichtung und den landeseigenen Krebsregister. Der Vorgang der Krebsregistrierung und der Umfang rückgemeldeter Daten weichen von Bundesland zu Bundesland teilweise ab (23, 99).

Bei der Untersuchung von Auffälligkeiten im Therapieverlauf zwischen Zweitmalignomen und der kumulierten Gesamtaktivität ist es wichtig, die Rolle der RJT in weiteren Untersuchungen darzustellen. Hier besteht auf nationaler Ebene sowie auch auf europäischer Ebene der ETA ein Forschungsinteresse, Vor- und Nachteile zu evaluieren und zu stratifizieren (43) und hoffentlich die internationale Kontroverse zu einigen (Einleitung: Risikostratifizierung bei Schilddrüsenkrebs).

## Andere Einflüsse auf das Eintreten von Zweitmalignomen

Neben der Rolle der Radiojodtherapie wurde das Auftreten von Zweitmalignomen hinsichtlich des Alters, bei dem sich ein Krebs manifestierte, untersucht. Mit steigendem Alter entwickelt man wahrscheinlicher weitere Krebsarten. Die Folgen der Gesamtaktivität in der Nachsorge könnten mit steigendem Patientenalter weniger spezifisch werden. Die meisten Zweitmalignome, die nach C73 eintraten, lagen bei Patienten höheren Alters vor (Tabelle 28).

Tabelle 28: Übersicht Alter bei Erstdiagnose C73 und weiteres Karzinom

	Zuerst C73		Zuerst anderer Krebs		Kein Zweitmalignom		Gesamt	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
Alter < 45 bei DTC	7	20,00%	7	10,94%	351	44,43%	365	41,06%
Alter bei DTC 45-54	9	25,71%	17	26,56%	183	23,16%	209	23,51%
Alter > 54 bei DTC	19	54,29%	40	62,50%	256	32,41%	315	35,43%
Gesamt	35	3,9%	64	7,2%	790	88,9%	889	100,0%

Anmerkung . Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Eine weitere Ursache für zusätzliche Malignome bzw. dem Auftreten von DTC als Zweitmalignom könnte in vorausgegangenen Therapien anderer Karzinome begründet sein. Ionisierende Strahlung hat ein stochastisches Risiko Strahlenschäden für das Auftreten von malignen Erkrankungen (9, 46). Im Gesamtkollektiv wurde dies insbesondere bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Es wurden Patienten mit C73 vor dem 21. Lebensjahr in einem Gesamtkollektiv von Schilddrüsenkarzinompatienten untersucht und die Assoziation von Schilddrüsenkrebserkrankungen mit Zweitmalignomen geprüft.

Im Gesamtkollektiv von 889 Schilddrüsenkarzinompatienten befanden sich 35 Patienten im Alter von 13-20 Jahren mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 109 (18-181) Monaten. Ein Malignom zusätzlich zu Schilddrüsenkarzinom wiesen 8,6% (3/35) auf. Alle Malignome traten vor der Diagnose C73 auf und beinhalteten alle eine externe Radiatio im Therapieregime. Bei den primären Malignomen handelte es sich um ein Glioblastom bei einer 3-Jährigen. Dies trat 11 Jahre vor C73 auf. Eine akute lymphatische Leukämie manifestierte sich bei einer 5-Jährigen 9 Jahre vor C73. Ein Hodgkin-Lymphom entwickelte eine 9-Jährige 7 Jahre vor der Diagnose C73. Das Risiko für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen nach Radiatio ist deutlich erhöht, während sich kein Hinweis auf ein Malignom-Risiko durch die durchgeführte Radiojodtherapie ergab.

Bestimmte Gene oder Proteine erhöhen die Prävalenz von Schilddrüsenkrebs, insbesondere bei Kindern, wenn eine Radiatio in der Anamnese vorlag (RET, NTRK1, NTRK3 fusions) (68). Nach dem Einsatz einer Radiatio könnte untersucht werden, ob in diesen Genen eine Mutation vorliegt und in der Nachsorge dann bei im Speziellen auf Schilddrüsenveränderungen untersuchen. Neben der Genanalyse bietet sich zur Prävention von DTC in der Jugend auch eine Sonographie und zumindest eine Palpation der Schilddrüsenregion an.

Tabelle 29: C73 unter 21 Jahren mit Primärmalignom in der Anamnese (n=3/35)

Schilddrüsenkarzinom (C73)									Primärmalignom vor C73			
Alter	Sexus	Follow-up [Monate]	T	N	M	Entität	Radio-Iod [GBq]	Malignom vor C73	Alter	Jahre bis C73	Besonderheit Primärmalignom	
14	w	149	3	0	0	päpillär	6,1	Glioblastom	3	11	Radiatio	
15	w	180	1	1	0	päpillär	7,8	ALL	5	9	Radiatio	
17	w	158	1	1	1	päpillär	12,3	M.Hodgkin	9	7	Radiatio	

## B. Limitationen und Ausblick

Die zwei großen Schwierigkeiten, die sich bei der Durchführung dieser Arbeit ergaben, waren die niedrige Fallzahl von Einzelereignissen (C73 als Todesursache) und die Rückverfolgung von exakten Verlaufsdaten (z.B. Tumormarkerverlauf) anhand der Arztbriefe innerhalb der Nachsorge bis zum Ende der Nachbeobachtung (31.12.2020). Hierdurch wurde die Untersuchung der zwei Forschungsaspekte *krankheitsspezifisches Risiko (Eintritt Tod)* und *Auffälligkeiten (Tumormarkeranstieg, Rezidiv, suspekter Befund in Bildgebung)* im

*Therapieverlauf* beeinflusst. Diese limitierenden Beeinträchtigungen hinsichtlich der einleitend gestellten Hypothesen werden im Folgenden vertieft diskutiert. Es wird ein Ausblick für weitergehende Forschungen darüber gegeben, wie man zukünftig in der Auswertung verfahren könnte.

### Einschränkungen in der Forschung mit Krebsregisterdaten

Eine Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass die Rückmeldung aus -Krebs- und Mortalitätsregister nicht komplett einheitlich ist. Die Bearbeitungszeiten bis zur Rückmeldung nach den Registerabfrage variierten innerhalb der Nachbeobachtungszeit dieser Arbeit deutlich. Das Mortalitätsregister hatte eine Meldeverzögerung von 1-1,5 Jahren, wohingegen das Krebsregister eine Bearbeitungszeit von ½ Jahr aufweist. Durch die unterschiedlichen Zeiträume, bis eine Antwort kam, entstanden im Ablauf der Arbeit Verzögerungen. Dadurch wurde primär die Nachbeobachtungszeit kleiner.

Eine weitere Einschränkung, die sich in der Zusammenarbeit mit den Registern ergeben hat, liegt darin, dass manche Angaben ausschließlich vom Mortalitätsregister (siehe S. 3 *Death Certificate Only*) gemacht worden sind. Neben der monokausalen Todesursache meldete das Mortalitätsregister in 16 Fällen begleitende weitere Karzinome, die bei den Verstorbenen vorlagen. Hierzu hatte das Krebsregister jedoch keine Angaben gemacht. Diese *Death Certificate Only*-Rate der Registerabfrage bestand insgesamt zu 1,8% (16/889) und bezogen auf das Vorliegen von Zweitmalignomen bei 16,2% (16/99 DTC + Weiteres Malignom). Das Mortalitätsregister gibt jedoch nur das Sterbedatum an. Diese 16 Fälle konnten somit nicht in die Untersuchung von pathologischen Auffälligkeiten im Therapieverlauf aufgenommen werden, weil das Diagnosedatum fehlte. Die Auswertung wurde deshalb mit 99 statt 115 Fällen durchgeführt. In die Analyse wurden folglich nur die Einzelfälle mit Angaben des Diagnosedatums aus dem Krebsregister und den Arztbriefen eingeschlossen. Die *Death Certificate Only*-Rate zeigt das, dass das Krebsregister zwar schon sehr präzise die Daten vorliegend hat, aber auch hier die Daten nicht allumfassend die Realität widerspiegeln (18).

### Erstellung der Parameterauswahl

Die Entscheidung über die Erhebung und Bewertung der 15 Parameter wurde unter Berücksichtigung der drei Aspekte (1.) Forschungsbedarf anhand der aktuellen Literatur, (2.) Häufigkeit des Auftretens der Parameter im untersuchten Datensatz und (3.) dem Fokus auf Parameter in der nuklearmedizinischen Therapie getroffen.

Der Parameter *Wohlbefinden* sollte zukünftig nicht nur anhand des onkologischen Arztbriefes anamnestisch wiedergegeben werden. Es könnte im Rahmen eines festgelegten Fragebogens erhoben werden, um diesen klinischen relevanten Parameter auch für statistische Zwecke messbarer (Item- und Skalenanalyse) zu machen. Eine verstetigte Abfrage mittels des *EORTC QLQ-C30* Fragebogens für onkologische Patienten hätte zusätzlich zur Objektivierung der Ergebnisse auch den Vorteil, dass das Wohlbefinden aus mehreren Perspektiven in 30 Fragen erfasst wird (100). Dieser Fragebogen könnte vor dem Nachsorgetermin ausgefüllt werden oder im Anschluss im frankiertem Rückumschlag mitgegeben werden (Anhang: Abbildung 16: Anhang EORTC QLQ-C30 Fragebogen Seite 1). Angaben zum Wohlbefinden könnten auch in der Schreib-Formatvorlage für den ambulanten onkologischen Arztbrief in der Anamnese standardisiert beispielsweise mittels Karnofsky-Index bestimmt werden, um einheitliche Angaben zu erhalten. Eine Vereinheitlichung hätte den Vorteil, dass der Grad der Zufriedenheit während der Therapie besser evaluieren werden könnte.

### Niedrige Fallzahl von Ereignissen bestimmter Parameter

Die Seltenheit einzelner Ereignisse (*rare events*) bereitete Schwierigkeiten in der Auswertung. Manche traten aus statistisch-mathematischer Sicht zu selten ein, um Analysemethoden mit belastbaren Ergebnissen berechnen zu können. Es ist eine Voraussetzung für ein valides Ergebnis aus der Cox-Regression, dass eine gewisse Mindestanzahl sowohl der abhängigen Variable (Todesereignis) sowie der unabhängigen Variable (Erstdiagnose- und Verlaufparameter) gegeben ist. Bei dem Vorhandensein der Prädiktors (Unabhängige Variable) ist dies mindestens 5, der abhängige Prädiktor sollte idealerweise mehr als 30 Ereignisse aufweisen. Bei *rare events* ist die Coxregression in der Funktion als prädiktives regressionsanalytisches Verfahren zur Modellierung von Überlebenszeit begrenzt in ihrer Aussagefähigkeit, wenn dieses zahlenmäßige Verhältnis der Variablen nicht vorliegt. Im vorliegenden Datensatz handelt es sich beispielsweise beim Ereignis Tod durch C73 mit 1,6% (n=14/889) um ein *rare event* bedingt durch die gute Prognose (s. auch S.1 Einleitung).

Ein weiteres *rare event* stellt das Hürthle Zell Karzinom als Untergruppe von DTC dar. Es wurde neben PTC und FTC im Datensatz erfasst. In die weitere Untersuchung wurde es jedoch nicht separat einbezogen, weil die Fallzahl 0,8% (7/889) zu gering war. Es zeigte sich jedoch, dass von den 7 Fällen das Geschlechterverhältnis von 3:1 Frauen im Gesamtkollektiv von 889 für Hürthle Zell Karzinom nicht gilt. Hürthle Zell Karzinom wiesen 3 Frauen und 4 Männer auf (siehe: Tabelle 6, S. 18).

### Ereigniszeitpunkt der untersuchten Parameter

Verlaufsparameter, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Nachbeobachtung gemessen werden und dann alle andere *time-to-event* Intervalle (Ereigniszeitpunkte) haben, sind statistisch anders zu behandeln als Werte, die alle zu einem gleichen Zeitpunkt – bzw. im selben Zeitraum (wie z.B. Primärtherapie: Erstdiagnose Thyreoidektomie und histopathologische Bestimmung im Krankenhausablauf 1-2 Monate) – vorliegen. Bei der Datenerfassung für diese Untersuchung wurde dichotom unterschieden, ob ein Verlaufsparameter anhand der Arztbriefangaben vorlag oder nicht. Es wurde keine Übersicht der Verlaufsparameter pro Jahr über den gesamten Beobachtungszeitraum erstellt. Es wurde beispielsweise nicht erfasst, in welchem Jahr der Beobachtung die erhöhte Aktivität 7,8 [GBq] bei Patienten auftrat.

In multi-state Modellen wird der Therapie- oder Beobachtungszeitraum abschnittsweise (bspw. pro Jahr bei 10 Jahren Nachbeobachtung) untergliedert. Aus dieser Diskretisierung der Zeit ergibt sich pro Jahr eine Tabelle, die angibt, ob ein Parameter in diesem Abschnitt eintrat oder nicht. Aus dieser Tabelle kann mittels logistischer Regression die *Odds-Ratio* ermittelt werden und ob dieser mit dem Endpunkt (Tod) korreliert. Diese pro Jahr erfasste *Odds-Ratio* der Verlaufsparameter bezogen auf den Endpunkt Tod ergibt, in welchen Zeiträumen ein stärkerer Zusammenhang zwischen Parameter mit dem Endpunkt vorliegt. Die Odds-Ratio zeigt, welches Risiko die Parameter zu welchen Zeiträumen für das Eintreten des Endpunkts im Krankheits- und Nachsorgeverlauf bilden. Folglich könnte ein solches Modell ein tieferes Verständnis über die Auswirkung auf die klinische Situation durch das (Nicht-) Eintreten von Verlaufsparametern oder Veränderungen in der Behandlung (bspw. neues Therapieregime im 2. Jahr nach Erstdiagnose) im Krankheitsprozess ermöglichen.

Den gesamten Nachsorgeverlauf (Mittelwert 73 (0-189) Monate) von 889 Patienten pro Jahr zurückzuverfolgen, stand nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit. Die Verläufe jedes einzelnen Falles detailliert darzustellen, war nicht im Umfang der primären Studienplanung vorgesehen. Der erhobene Datensatz gibt einen allgemeineren Überblick des onkologischen Krankheitsverlaufs. Ein *multi-state-model* ist basierend auf dieser Arbeit eine sinnvolle methodische Herangehensweise für weitere Untersuchungen von DTC. Hierfür könnten Subgruppen (bspw. Fälle mit erhöhter Gesamtaktivität, Fälle mit Zweitmalignomen vor oder nach C73, Untersuchung der jüngeren (<21 Jahre) oder älteren Populationen (>75 Jahre)) aus dem erstellten Datensatz verwendet werden.

### Multizentrische Auswertung

Die geringe Anzahl von Einzelereignissen (*rare events* (Tod an C73 n=14/889)) führt zu dem Schluss, dass es sinnvoll wäre, wenn sich mehrere Kliniken zusammenschließen, um eine größere Datensammlung zu haben. Die Datensätze der Zentren sind für sich genommen oft nicht ausreichend groß, um bestimmte Fragestellungen rückblickend zu untersuchen. Exemplarisch hierfür ist die gute Prognose von C73, aus der sich in dem vorliegenden Datensatz nur wenig Einzelfälle (s. S. 38 *rare events*) beim Endpunkt Tod ergaben.

Es hat sich gezeigt, dass Einzelereignisse in dem Maße limitiert vorliegen, dass eine multizentrische Auswertung und langfristig ein deutschlandweites Register notwendig wären, um eine tiefergehende Untersuchungen von *rare events* zu initiieren (12). Ein solches Vorgehen bzw. multizentrischer Datensatz ermöglichen die Durchführung weiterer statistischer Methoden. Mit steigender Stichprobengröße werden statistische Ergebnisse bei binomialer logistischen Regressionen exakter. Dies hat sowohl mit der Generalisierbarkeit von Ergebnissen zu tun als auch mit dem Passungsverfahren (*Maximum-Likelihood-Estimation*), das logistischen Regressionen zugrunde liegt.

Zur quantitativen Erhebung der medizinisch relevanten Merkmale für die Untersuchung der Forschungsanliegen und um die Auswertung der erhobenen Daten in anderen nuklearmedizinischen Versorgungszentren zu reproduzieren, könnte auch die priorisierte Auswahl der Parameter Verwendung finden. Die Hürde des Datenschutzes, die meist einen limitierenden Faktor vieler Forschungsvorhaben darstellt, könnte gelöst werden. Jedes Zentrum erhebt vorort die internen Daten im gleichen Umfang wie die anderen Zentren und die Auswertung findet dann ebenfalls vor Ort statt. Diese Möglichkeit in der mehrzentrischen Durchführung ergibt sich, wenn beispielsweise die hier vorgestellte Parameterauswahl und Methoden zur Auswertung zukünftig in den anderen Zentren übernommen würden.

Durch den Zusammenschluss in einer multizentrischen Auswertung ergibt sich ein Gesamtkollektiv, das die wissenschaftliche Grundlage für Therapie- und Prognoseempfehlungen auf nationaler Ebene bilden könnte. Hieraus könnte sich möglicherweise ein Register mit spezifischen Empfehlungen für Deutschland ableiten lassen.

### Datenschutz

Ein multizentrisches Vorgehen ist allerdings trotz wünschenswerter Bestrebungen und Vorteilen als Forschungsinstrument aufgrund des Datenschutzes eingeschränkt (79). Der Schutz von personensensiblen Daten ist groß, wenn man kollaborierend mit anderen medizinischen

Einrichtungen zusammenarbeiten möchte, um multizentrisch Daten zu erheben. Je nach Bundesland liegen andere Möglichkeiten der Kooperation zwischen einer Klinik und dem Krebs- oder Mortalitätsregister vor. So ist zum Beispiel der Zugriff auf personensensible Daten in Form von Klarnamen in RLP für das klinische Zentrum möglich, das die Meldung bzw. die Diagnose und Therapie ausgeführt hat. In Nordrhein-Westfalen hingegen erhält die behandelnde Klinik keinen Einblick in die Landesregister über den Verbleib ihrer klinikinternen behandelten Patienten.

Bei der überregionalen Zusammenarbeit werden auch die einzuhaltenden Richtlinien des Datenschutzes deutlich. Diese werden durch die europäische Datenschutzgrundverordnung, zuletzt aus dem Jahr 2018, immer aufwändiger. Es wird zu prüfen sein, ob deswegen möglicherweise zukünftige Auswertungen oder Registerstudien multizentrisch nur mit einem so hohen Aufwand (bspw. weiteres Personal: *study nurses* zur Datenerhebung, Informatiker zur IT-Umsetzung) durchgeführt werden können, dass dieser nicht im Verhältnis zum wissenschaftlichen Ertrag steht. Eine Alternativoption ist einerseits die Zusammenarbeit mit den klinischen Landesregistern zu vertiefen oder andererseits eine multizentrische Auswertung auf Outcomeparameter zu beziehen, die man institutsintern bereits vorliegen hat.

Die Untersuchung unterstreicht damit zusammenfassend die Notwendigkeit sowie die Schwierigkeiten der multizentrischen Auswertungsansätze. Aus den vorstehend im einzelnen dargelegten Gründen können Parameter, Behandlungsmethoden und der Therapieerfolg vor allem auf einer solchen mehrzentrischen Grundlage hinreichend beurteilt werden.

## V. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist Risikofaktoren für das Gesamtüberleben bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom sowie das Auftreten von Zweitmalignomen nach adjuvanter Radiojodtherapie bei DTC zu untersuchen.

Hierzu wurde der Fokus auf das krankheitsspezifische Risiko (Tod) und die Auffälligkeiten (suspekte Bildgebungsbefunde, Tumormarkeranstiege, Rezidive) im Therapieverlauf gerichtet. Hierdurch sollten zukünftige Effekte von Änderungen in Therapie- und Behandlungsentscheidungen, wie zum Beispiel Reduktion oder Unterlassen der Radiojodtherapie, exakter bewerten zu können.

Diese Arbeit ist eine monozentrische, retrospektive Untersuchung von 889 Patienten, die zwischen 2005 und 2017 mit der Diagnose C73 und einer adjuvanten RJT in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Im Beobachtungszeitraum (2005-2017) wurden 150 histopathologische und klinische Parameter als Merkmalskriterien pro Patient anhand von Arztbriefen erfasst. Aus den Einträgen der landesweiten -Krebs- und Mortalitätsregister, die in der Nachbeobachtungsphase von 2018-2020 erhoben worden sind, resultierten weitere Informationen über das individuelle Krankheitsgeschehen dieses Patientenkollektivs. Die Nachbeobachtung endete am 31.12.2020.

Im Datensatz wurden 15 Parameter selektiert und dienten der weiteren Auswertung:

1. Alter bei Erstdiagnose < 45 Jahre
2. Geschlecht
3. Histologische Entität PTC
4. Histologische Entität FTC
5. Tumordurchmesser [mm]
6. Lymphknotenstatus (TNM)
7. Metastasenstatus (TNM) bei Thyreoidektomie
8. Gesamtanzahl der malignen zervikalen Lymphknotenmetastasen im Resektat
9. Multifokalität
10. BRAF-Mutation
11. Jodspeichernde Fernmetastasen
12. Angabe von Wohlbefinden oder Beschwerden am letzten Termin der Beobachtung
13. Kumulierte Gesamtaktivität [GBq]
14. FDG-PET/CT positive Läsionen
15. Tumormarkeranstieg im 3-5 Monate nach 1. RJT hTg <0,2 [ng/ml]

Diese Auswahl entspricht (1.) dem aktuellen Forschungsbedarf bei DTC, insbesondere der Risikostratifizierung der ATA Leitlinie von 2015, (2.) der Auftretenshäufigkeit im Datensatz und (3.) dem Fokus von Parametern des nuklearmedizinischen Nachsorge. Im Rahmen der Auswertung wurde dieses Parameterkollektiv aus methodischen Gründen in der statistischen Analyse in Erstdiagnose- und Verlaufparameter unterteilt (s. S.12 statistische Methoden).

Der Untersuchung des krankheitsspezifischen Risikos in Bezug auf das Gesamtüberleben anhand der Mortalitätsregisterrückmeldung dienten die Erstdiagnoseparameter (s.o. Parameter 1.-10.). Es ergab sich, dass insgesamt 5,5% (49/889) bis zum Ende der Nachbeobachtung in einer medianen Zeit von 59 (2-164) Monaten verstorben sind. Von denen erlagen 28,6% (14/49) bzw. von gesamt 1,6% (14/889) an C73 nach einer medianen Zeit von 82 (9-164) Monaten.

In einer univariaten Cox-Regression waren die Merkmalsausprägungen der Erstdiagnoseparameter Prädiktoren und das Ereignis Tod an C73 Endpunkt zur Ermittlung der Überlebenschance. Im Cox'schen Regressionmodell ergaben 3 der 10 Erstdiagnoseparameter ein signifikantes Ergebnis bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$ . Hinsichtlich des Vorhersagewertes der Überlebenszeit waren TNM-M1 (HR=21,90), Alter bei Erstdiagnose < 45 Jahre (HR=0,103) und weibliches Geschlecht (HR=0,192) signifikant. In der anschließenden multiplen Coxregression ergab sich von den 3 Parametern nur TNM-M1 ( $p < 0,05$ ; HR=10,21) als signifikant im Zusammenhang mit dem Endpunkt Tod an C73. Das Vorliegen einer Fernmetastase bei Erstdiagnose erhöht das Risiko an C73 zu versterben.

Um Auffälligkeiten im Therapieverlauf anhand der Krebsregisterrückmeldung und möglichen Therapiefolgen (Zweitmalignome) nachzugehen, wurden die Verlaufparameter (s. S. 42: Parameter 11.-15.) deskriptiv analysiert. Die Höhe der kumulierten Gesamtaktivität (>7,8 [GBq]) und das Auftreten von Zweitmalignomen im Nachsorgeverlauf von DTC hatten hierbei einen besonderen Untersuchungsfokus.

Von den 99 Patienten mit Zweitmalignom hatten 64,6% (64/99) zuerst einen anderen Krebs und entwickelten später C73. 67,2% (43/64) waren einer Aktivität unter 7,8 [GBq] ausgesetzt und 32,8% (21/64) hatten eine erhöhte kumulierte Gesamtaktivität in der Therapie ihres Zweitmalignoms DTC und einen anderen Krebs als Primärmalignom. Zuerst C73 und im Verlauf ein weiteres Malignom entwickelten 35,4% (35/99). Bei 45,7% (16/35) dieser 35 Fälle lag eine Gesamtaktivität von < 7,8 [GBq] vor. 54,3% (19/35) der Behandelten waren einer erhöhten Aktivität (>7,8 [GBq]) ausgesetzt (siehe auch S. 38 Tabelle 24).

Das Überwiegen von Patienten, die eine erhöhte Gesamtaktivität erhalten hatten (19:16), und die insgesamt niedrige Fallzahl von Patienten im Datensatz, bei denen nach C73 ein weiterer Krebs auftrat (35/889), liefert keine validen Anhaltspunkte dafür, dass eine erhöhte Gesamtaktivität im Therapieverlauf häufiger zu Zweitmalignomen führt als eine niedrigere kumulierte Aktivität.

Auffällig ist hingegen, dass die Gruppe mit Zweitmalignom nach Diagnose C73 (35/825) bei Erstdiagnose DTC im Median 14 Jahre älter gewesen ist (Median 61, Mittelwert 58 (29-78) Jahre) als das Gesamtkollektiv (Median und Mittelwert 47 (13-89) Jahre) von 825 bei Diagnosestellung C73. Das höhere Erkrankungsalter in dieser Gruppe könnte ein erwartungsgemäßer Faktor für das vermehrte Auftreten von Zweitmalignomen sein.

Interessant ist, dass vor C73 als Primärmalignom am häufigsten Hautmalignome in 11 Fällen (C44 n=7; C43 n=4) auftraten und nach C73 am häufigsten in 9 Fällen Mammakarzinom (C50) als Zweitmalignom bestand.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Zusammenstellung, Systematisierung und Auswertung verdeutlichen, dass ein größerer Gesamtdatensatz notwendig ist, um spezifischere Aussagen über das krankheitsspezifische Risiko und die Auffälligkeiten im Therapieverlauf bei DTC zu treffen. Dies liegt vor allem daran, dass bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom manche Ereignisse nur selten eintreten, weil diese onkologische Entität eine sehr gute Prognose hat.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Schober S. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung: Schattauer; 2013. 456 S p.
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
3. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(1):33-41.
4. Schonfeld SJ, Morton LM, Berrington de González A, Curtis RE, Kitahara CM. Risk of second primary papillary thyroid cancer among adult cancer survivors in the United States, 2000-2015. *Cancer Epidemiol*. 2020;64:101664.
5. Koch-Institut R. Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022, je 100.000 (alter Europastandard) 2022 [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_inhalt.html) (Letzter Zugriff 19.04.2024; 10:10 Uhr).
6. Robert-Koch-Institut. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 29.11.2021 [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten\\_node.html;jsessionid=E3692B577311873D55C6E0069B574390.internet091](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html;jsessionid=E3692B577311873D55C6E0069B574390.internet091) (Letzter Zugriff 07.01.2022 17:20 Uhr).
7. Radespiel-Tröger M, Batzler WU, Hollecsek B, Luttmann S, Pritzkeleit R, Stabenow R, et al. Inzidenzzunahme des papillären Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):84-92.
8. Krebsregisterdaten Zf. Krebs in Deutschland Robert Koch Institut: Robert Koch Institut; [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html) (Letzter Zugriff 13.04.2021; 17:10 Uhr).
9. Strahlenschutz Bf. Empfehlungen von BfS, DEGRO, DGMP und DGN zur Risikoanalyse bei therapeutischen Strahlenanwendungen 06.04.2017 [Available from: <https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/empfehlungen-risikoanalyse.html> (Letzter Zugriff 21.02.2022; 12:35 Uhr).
10. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317-22.
11. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646-53.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
13. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*. 2017;317(13):1338-48.
14. USA SPbDoCCaPS. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer U.S. Department of Health and Human Services: National Cancer Institute; 2022 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Letzter Zugriff 20.01.2022 14:09 Uhr).
15. Rheinland-Pfalz SL. Mortalitätsregister Rheinland-Pfalz [Available from: <https://www.statistik.rlp.de/de/gesellschaft-staat/gesundheit/mortalitaetsregister/> Letzter Zugriff 13.4.21 12:20 Uhr.
16. Bundesamt-Justiz. Gesetz über die Statistik der Bevölkerungsbewegung und die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerungsstatistikgesetz - BevStatG) BGBl. I S. 16492013 [Available from: [https://www.gesetze-im-internet.de/bevstatg\\_2013/BJNR082600013.html](https://www.gesetze-im-internet.de/bevstatg_2013/BJNR082600013.html) (Letzter Zugriff: 03.12.2021; 13:10).
17. Bundesamt S. Todesursachenstatistik: Statistisches Bundesamt DESTATIS; 2020 [Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen_inhalt.html) (Letzter Zugriff 13.4.21; 12:50).
18. Blettner M, Ludwig S. Epidemiologische Forschung mit den Daten der Krebsregister. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):47-51.
19. Bundesamt-Justiz. Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) 10.08.2009 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/bkrg/BJNR270700009.html> (Letzter Zugriff 13.01.2022 17:14 Uhr).
20. gGmbH KR-P. Krebsregister Rheinland-Pfalz [Available from: <https://www.krebsregister-rlp.de/ueber-uns/was-wir-tun/> (Letzter Zugriff 14.01.2022; 11:41 Uhr).
21. Bundesausschuss G. Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG). In: Bundestag, editor. BGBl. I S. 2477, 24822013. p. 617-23 (S. 20 unten).
22. Windeler J. Sammeln mit System. *Gesundheit und Gesellschaft*. 2021;5/2021:33.
23. Bundesgesundheitsministerium. Entwurf eines Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2021/1-quartal/krebsregisterdaten-kabinett.html> (Letzter Zugriff

- 29.06.2021; 12:51 Uhr); 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2021/1-quartal/krebsregisterdaten-kabinett.html>].
24. BGBl. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [Gesetzestext Seite 3]. 2021 [Available from: <https://dip.bundestag.de/vorgang/.../273932> (Letzter Zugriff 14.01.2022; 13:14 Uhr)].
25. Christa Stegmaier SH, Ferdinand, Hofstädter AK, Anett, Tillack MK-SH. Das Manual der Krebsregistrierung: Zuckschwerdt Verlag GmbH für Medizin und Naturwissenschaften; 2019. 240 S. p.
26. Ärzteblatt D. NRW will Regeln für das Krebsregister verschärfen: 50.000 Euro Bußgeld. Deutsches Ärzteblatt. 2013.
27. Landeskrebsregistergesetz (LKRGG) RLP: Bundesland RLP; 2015 [Available from: <https://landesrecht.rlp.de/bsrp/document/jlr-KrebsRegGRP2015pP17> (Letzter Zugriff 20.01.2022 19:01 Uhr)].
28. Imke Stöver PF. Praxismanual Strahlentherapie: Springer Berlin Heidelberg; 2018. XXXII, 497 Seiten p.
29. Stahl, Negele, Nagel. Schilddrüse-Skript.info
- Eine praxisnahe Orientierung mit Illustrationen: nuk-verlag; 2019. 267 Seiten p.
30. Büll, Schicha, Biersack. Nuklearmedizin. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Stuttgart, Thieme Georg Verlag; 1994. p. 512 (473-7).
31. Minguez P, Genolla J, Dominguez M, Exposito A, Santos B, Rodeno E. Dependency of the remnant (<sup>131</sup>I)-NaI biokinetics on the administered activity in patients with differentiated thyroid cancer. *Phys Med.* 2021;88:45-52.
32. Konishi K, Ishiba R, Ikenohira T, Asao T, Hirata M, Ohira K, et al. The relationship between the quantitative evaluation of thyroid bed uptake and the disappearance of accumulation in adjuvant radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(2):159-66.
33. Juweid ME, Rabadi NJ, Tulchinsky M, Aloqaily M, Al-Momani A, Arabiat M, et al. Assessing potential impact of 2015 American Thyroid Association guidelines on community standard practice for I-131 treatment of low-risk differentiated thyroid cancer: case study of Jordan. *Endocrine.* 2021;73(3):633-40.
34. Czarniecka A, Zeman M, Wozniak G, Maciejewski A, Stobiecka E, Chmielik E, et al. Therapeutic Strategy in Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma - Long-Term Results of the First Single-Center Prospective Non-Randomized Trial Between 2011 and 2015. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:718833.
35. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
36. Sutton W, Crepeau PK, Canner JK, Karzai S, Segev DL, Mathur A. Impact of the 2015 American thyroid association guidelines on treatment in older adults with low-risk, differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 2022.
37. Choudhury S, Agrawal A, Pantvaitya G, Shah S, Purandare N, Puranik A, et al. Assessment of the impact of 2015 American Thyroid Association guidelines in management of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(3):547-53.
38. Kwon SY, Lee SW, Kong EJ, Kim K, Kim BI, Kim J, et al. Clinicopathologic risk factors of radioactive iodine therapy based on response assessment in patients with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(3):561-71.
39. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Catargi BN, Cao CD, et al. Estimabl2: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Patients?: Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). *Journal of the Endocrine Society.* 2021;5(Supplement\_1):A875-A.
40. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, van Ginhoven TM, Visser WE, et al. Evaluation of the 2015 ATA Guidelines in Patients With Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
41. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1001-5.
42. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Häscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical <sup>131</sup>I therapy in both high- and low-risk patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014;99 12:4487-96.
43. Pacini F, Fuhrer, Dagmar, Smit, Johannes. ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal.* 2021.
44. Schmidt M, Bartenstein P, Bucerius J, Dietlein M, Drzezga A, Herrmann K, et al. Individualized treatment of differentiated thyroid cancer: The value of surgery in combination with radioiodine imaging and therapy - A German position paper from Surgery and Nuclear Medicine. *Nuklearmedizin.* 2022.

45. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:261-89.
46. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4); 2007.
47. Zhang D, Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Gong Y, et al. Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma: a Retrospective Analysis Based on SEER. *Horm Cancer.* 2018;9(5):361-70.
48. Sawant R, Hey SY, Hulse K, Hay A, Gibb FW, Adamson R, et al. Clinicopathological features of DTC presenting in the UK versus internationally: An observational cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2020.
49. Asban A, Chung SK, Xie R, Lindeman BM, Balentine CJ, Kirklin JK, et al. Gender and Racial Disparities in Survival After Surgery Among Papillary and Patients With Follicular Thyroid Cancer: A 45-Year Experience. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12:1179551419866196.
50. Patel S, Pappoppula L, Guddati AK, Annamaraju P. Analysis of Race and Gender Disparities in Incidence-Based Mortality in Patients Diagnosed with Thyroid Cancer from 2000 to 2016. *Int J Gen Med.* 2020;13:1589-94.
51. Caini S, Gibelli B, Palli D, Saieva C, Ruscica M, Gandini S. Menstrual and reproductive history and use of exogenous sex hormones and risk of thyroid cancer among women: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control.* 2015;26(4):511-8.
52. Fan D, Liu SYW, van Hasselt CA, Vlantis AC, Ng EKW, Zhang H, et al. Estrogen Receptor  $\alpha$  Induces Prosurvival Autophagy in Papillary Thyroid Cancer via Stimulating Reactive Oxygen Species and Extracellular Signal Regulated Kinases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(4):E561-E71.
53. Wan D, Yang X, Li G, Du Y, Cao J, Gao Y, et al. A Set of Markers Related to Viral-Infection Has a Sex-sensitive Prognostic Value in Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021.
54. GO:0016032: Gene Ontology Unifying Biology 10.5281/zenodo.2529950; [Available from: <http://amigo.geneontology.org/amigo/term/GO:0016032> (Letzter Zugriff 10.01.2022 17:21 Uhr).
55. Dionigi G, Fama F, Pignata SA, Pino A, Pontin A, Caruso E, et al. Usefulness of PET-CT scan in recurrent thyroid cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6(3):182-7.
56. Kersting D, Jentzen W, Sraieb M, Costa PF, Conti M, Umutlu L, et al. Comparing lesion detection efficacy and image quality across different PET system generations to optimize the iodine-124 PET protocol for recurrent thyroid cancer. *EJNMMI Physics.* 2021;8(1):14.
57. Valerio L, Guidoccio F, Giani C, Tardelli E, Puccini G, Puleo L, et al. [18F]-FDG-PET/CT correlates with the response of radiorefractory thyroid cancer to lenvatinib and patients' survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021.
58. Mosci C, Iagaru A. PET/CT imaging of thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2011;36(12):e180-5.
59. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Role of BRAF V600E mutation as an indicator of the extent of thyroidectomy and lymph node dissection in conventional papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2015;158(6):1500-11.
60. Emerson C. Meta-Analysis Confirms the Deleterious Effects of Combined BRAF V600E and Telomerase Reverse Transcriptase Promoter Mutations on the Course and Mortality of Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinical Thyroidology.* 2017;29:176-9.
61. Censi S, Barollo S, Grespan E, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Iacobone M, et al. Prognostic significance of TERT promoter and BRAF mutations in TIR-4 and TIR-5 thyroid cytology. *European Journal of Endocrinology.* 2019;181(1):1-11.
62. Piciu A, Larg M-I, Piciu D. Correlation between F18-FDG PET/CT Imaging and BRAF V600E Genetic Mutation for the Early Assessment of Treatment Response in Papillary Thyroid Cancers. *Journal of Personalized Medicine.* 2020;10(2):52.
63. Gandolfi G, Sancisi V, Piana S, Ciarrocchi A. Time to re-consider the meaning of BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Cancer.* 2015;137(5):1001-11.
64. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):588-93.
65. Troncone G, Cozzolino I, Fedele M, Malapelle U, Palombini L. Preparation of thyroid FNA material for routine cytology and BRAF testing: a validation study. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(3):172-6.
66. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184-99.
67. Barreno LRQ, Mello JBH, Barros-Filho MC, Francisco AL, Chulam TC, Pinto CAL, et al. Characterization of BRAF mutation in patients older than 45 years with well-differentiated thyroid carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020.
68. Natasha Rekhtman M, PhD, Marina K Baine, MD, PhD, Justin A. Bishop, MD. *Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists.* second ed: Springer Cham; 2019.
69. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(3):373-80.

70. Solis-Pazmino P, Salazar-Vega J, Lincango-Naranjo E, Garcia C, Koupermann GJ, Ortiz-Prado E, et al. Thyroid cancer overdiagnosis and overtreatment: a cross-sectional study at a thyroid cancer referral center in Ecuador. *BMC Cancer*. 2021;21(1):42.
71. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3270-9.
72. David S Cooper GMD, Bryan R Haugen, Richard T Kloos, Stephanie L Lee, Susan J Mandel, Ernest L Mazzaferri, Bryan McIver, Furio Pacini, Martin Schlumberger, Steven I Sherman, David L Steward, R Michael Tuttle Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2009.
73. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
74. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-45.
75. Universität-Mainz. Stabstelle Gleichstellung und Diversität "Geschlechtergerechte Sprache"; Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2021 [Available from: <https://gleichstellung.uni-mainz.de/geschlechtergerechte-sprache/>] (Letzter Zugriff: 01.12.2021; 16:50 Uhr).
76. Stausberg J, Altmann U, Antony G, Drepper J, Sax U, Schütt A. Registers for networked medical research in Germany. *Appl Clin Inform*. 2010;01(04):408-18.
77. Brenner H, Schmidtman I. Effects of Record Linkage Errors on Disease Registration. *Methods Inf Med*. 1998;37(01):69-74.
78. Informationsfreiheit DBfdDud. Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Prof. U. Kelber, J. H. Müller [Available from: [https://www.bfdi.bund.de/DE/Home/home\\_node.html](https://www.bfdi.bund.de/DE/Home/home_node.html)] (Letzter Zugriff: 13.04.2021 13:36 Uhr).
79. Specht-Riemschneider. Datennutzung und -schutz in der Medizin: Forschung braucht Daten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2021;Jg. 118.
80. Shaha AR, Migliacci JC, Nixon IJ, Wang LY, Wong RJ, Morris LGT, et al. Stage migration with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system (8th edition) for differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2019;165(1):6-11.
81. Cherella CE, Richman DM, Liu E, Frates MC, Modi BP, Zendejas B, et al. Predictors of Bilateral Disease in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
82. Qiu ZL, Shen CT, Sun ZK, Song HJ, Xi C, Zhang GQ, et al. Long-Term Outcomes and Prognoses of Elderly Patients ( $\geq 65$ -Years-Old) With Distant Metastases From Well-Differentiated Thyroid Cancer During Radioiodine Therapy and Follow-Up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:588024.
83. Thewjitcharoen Y, Chatchomchuan W, Karndumri K, Porramatikul S, Krittiyawong S, Wanothayaroj E, et al. Impacts of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8(th) edition tumor, node, metastasis (TNM) staging system on outcomes of differentiated thyroid cancer in Thai patients. *Heliyon*. 2021;7(3):e06624.
84. Stack BC, Jr., Twining C, Rastatter J, Angelos P, Baloch Z, Diercks G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS) on Pediatric Benign and Malignant Thyroid Surgery. *Endocr Pract*. 2021;27(3):174-84.
85. Redlich A, Luster M, Lorenz K, Lessel L, Rohrer TR, Schmid KW, et al. Age, American Thyroid Association Risk Group, and Response to Therapy Are Prognostic Factors in Children With Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;107(1):e165-e77.
86. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2370-5.
87. Polat SB, Cakir B, Evranos B, Baser H, Cuhaci N, Aydin C, et al. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surg Oncol*. 2019;28:145-9.
88. Held, Rufibach, Seifert. *Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen*: Pearson Studium; 2013. 448 p.
89. Drozd V, Schneider R, Platonova T, Panasiuk G, Leonova T, Oculevich N, et al. Feasibility Study Shows Multicenter, Observational Case-Control Study Is Practicable to Determine Risk of Secondary Breast Cancer in Females With Differentiated Thyroid Carcinoma Given Radioiodine Therapy in Their Childhood or Adolescence; Findings Also Suggest Possible Fertility Impairment in Such Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:567385.
90. Gesundheit Bf. Gesundheits-Check-up Online-Ratgeber Krankenversicherung Bundesgesundheitsministerium2022 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>].
91. Kakudo K. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules. *Gland Surg*. 2018;7(Suppl 1):S8-S18.
92. Riemann B, Krämer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, et al. Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. Results of the MSDS trial. *Nuklearmedizin*. 2010;49(3):79-84.

93. Hong CM, Ahn BC, Jeong SY, Lee SW, Lee J. Distant metastatic lesions in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clinical implications of radioiodine and FDG uptake. *Nuklearmedizin*. 2013;52(4):121-9.
94. Hysek M, Paulsson JO, Jatta K, Shabo I, Stenman A, Hoog A, et al. Clinical Routine TERT Promoter Mutational Screening of Follicular Thyroid Tumors of Uncertain Malignant Potential (FT-UMPs): A Useful Predictor of Metastatic Disease. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10).
95. Lécuyer L, Laouali N, Hajji-Louati M, Paquet M, Souchard V, Karimi M, et al. Adapted dietary inflammatory index and differentiated thyroid carcinoma risk in two French population-based case-control studies. *Eur J Nutr*. 2021.
96. Sawant R, Hey SY, Hulse K, Hay A, Gibb FW, Adamson R, et al. Clinicopathological features of Differentiated Thyroid Cancer presenting in the UK versus internationally: An observational cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(3):522-9.
97. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(5):717-22.
98. Lee CH, Jung JH, Son SH, Hong CM, Jeong JH, Jeong SY, et al. Risk factors for radioactive iodine-avid metastatic lymph nodes on post I-131 ablation SPECT/CT in low- or intermediate-risk groups of papillary thyroid cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202644.
99. Richter EA. Krebsregistrierung in Deutschland: Jedes Bundesland hat sein eigenes Gesetz. *Dtsch Arztebl International*. 2000;97(19):A-1286.
100. Cancer EOfRaTo. EORTC QLQ-C30 2022 [Available from: <https://www.eortc.org/>].

## VII. Anhang

### I. Einleitung und Ziel der Dissertation

### II. Material und Methoden

### III. Forschungsergebnisse

#### A. Deskription Auftretenshäufigkeit der Parameter im Datensatz

#### B. Inferenzielle statistische Datenauswertung

### I. Einleitung und Ziel der Dissertation

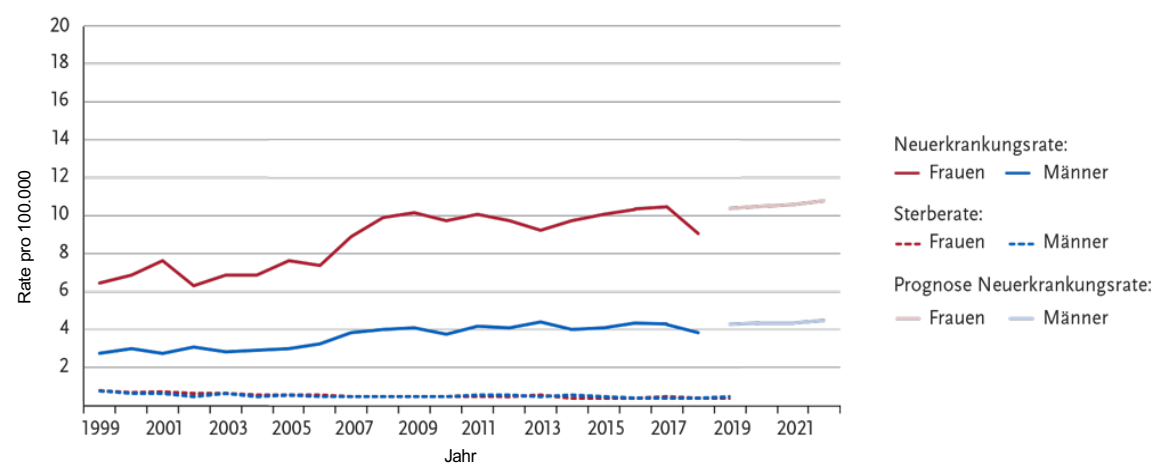


Abbildung 10: Anhang Neuerkrankungs - und Sterberate nach Geschlecht pro 100.000, ICD-10 (C73), Deutschland 1999-2018/2019  
Prognose (Inzidenz) bis 2022 RKI

[Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_inhalt.html A.internet091](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_inhalt.html A.internet091)  
(Letzter Zugriff 19.06.2024; 10:10 Uhr)

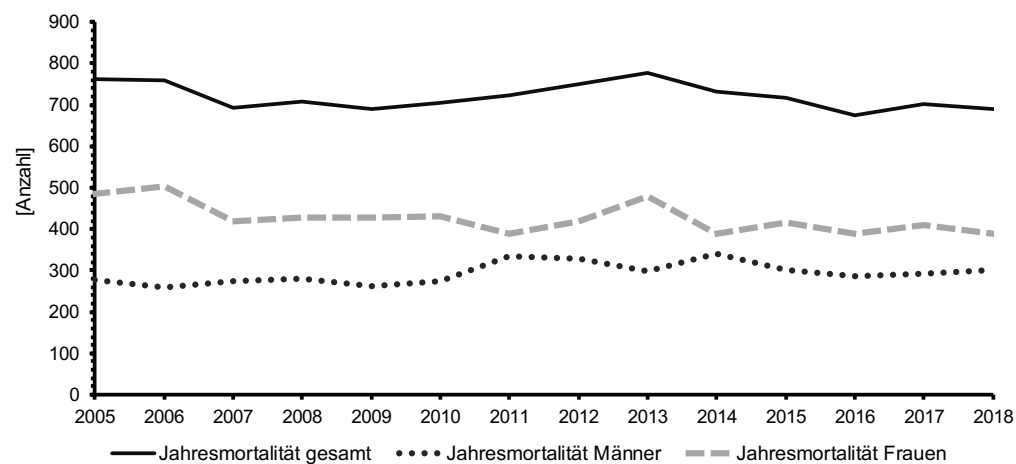


Abbildung 11: Anhang Sterbefälle deutschlandweit C73 2005-2018 aufgeteilt nach Geschlecht DESTATIS

[Available from: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (letzter Zugriff 12.4.2021; 17:09 Uhr)

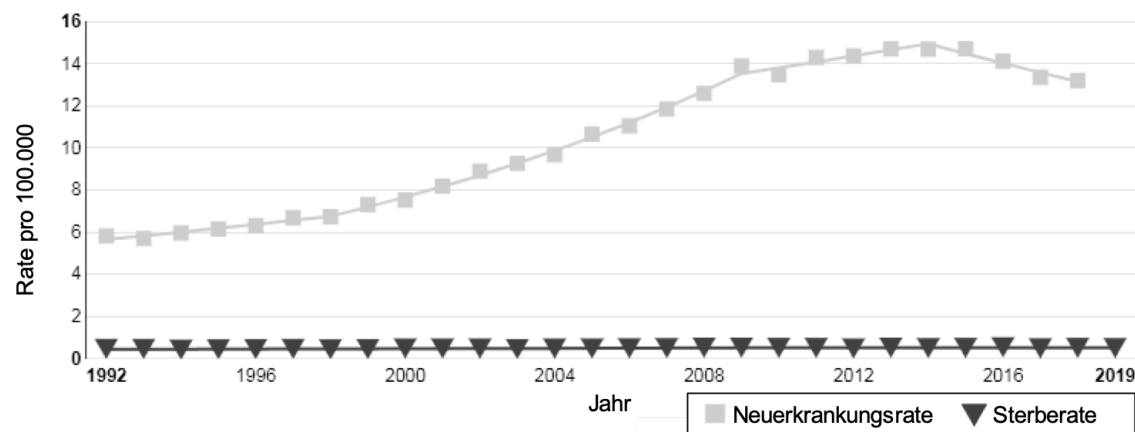


Abbildung 12: Anhang Neuerkrankungs - und Sterberate in den U.S.A 1992-2019 entnommen aus SEER \_ Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer

[Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Letzter Zugriff 20.01.2022 14:09 Uhr)



### III. Forschungsergebnisse

#### A. Deskription Auftretenshäufigkeit der Parameter im Datensatz

##### Alter bei Diagnose DTC

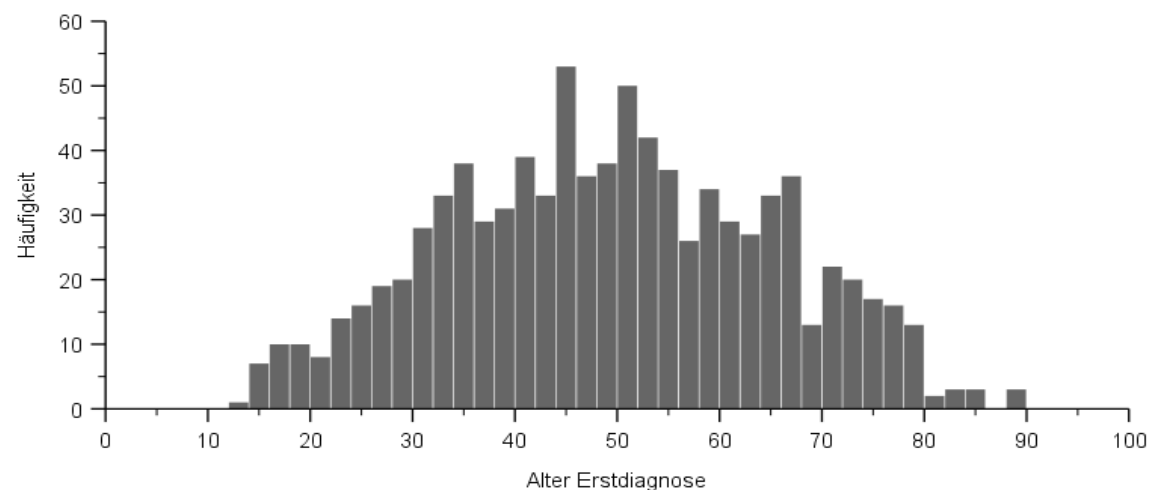


Abbildung..m=48 (13-89) [Jahre]; gesamt=889 (100%)  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Abbildung 13: Anhang Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstdiagnose

##### TNM- Tumordurchmesser als Größe in [mm]

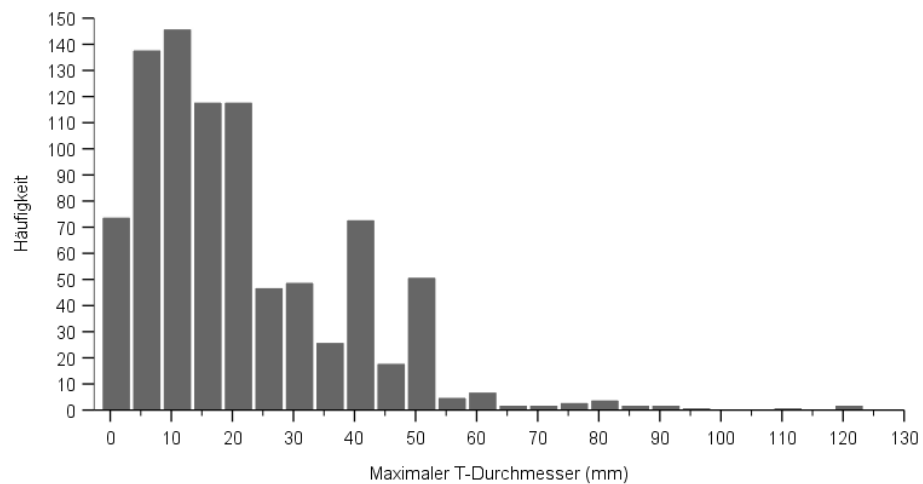


Abbildung. Tumordurchmesser [mm]  $\bar{m}=17$  (20/889; 2,2%); min=1 (14/889; 1,6%); max=126 (2/889; 0,2%)

Abbildung 14: Anhang Häufigkeitsverteilung Tumordurchmesser bei Erstdiagnose DTC

## TNM-M Stadium

Tabelle 30: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei Fernmetastase (pM1)

pM1	T-Stadium	T [mm]	N-Stadium	Nodi	BRAF	Alter ED	Entität
1	pT3b	55	cN0	(0/1)	0	73	PTC
1	pTx	19	cN1b	0	1	62	PTC
1	pT1a	6	pN1b	(15/86)	0	59	PTC
1	pT1b	13	pN1a	(6/24)	0	21	PTC
1	pT3b	22	pN0	(0/6)	0	82	PTC
1	pTx	19	pN0	(0/4)	0	60	PTC
1	pT4a	40	cN0	(0/1)	0	64	FTC
1	pT4a	50	pN1b	(10/42)	0	20	PTC
1	pT4a	50	pN1b	(20/92)	0	20	PTC
1	pT3b	45	pN1b	(15/26)	0	64	PTC
1	pT3b	50	pN0	(0/2)	0	72	FTC
1	pT2	20	cN0	(0/2)	0	64	FTC
1	pT3b	90	cNx	0	0	74	FTC
1	pt3a	50	pNx	0	0	45	FTC

Anmerkung. M1 zzgl. Mx n=178; Mx=135; M1 gesamt n=43; cM1 n=22; pM1 n=14

M1 bei PTC n= 25/757; M1 bei FTC n=18/125

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 31: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei Fernmetastase (cM1)

cM1	T-Stadium	T [mm]	N-Stadium	Nodi	BRAF	Alter ED	Entität
1	pT4a	40	pN1b	(18/60)	0	24	PTC
1	pT3	80	pN0	(0/11)	0	64	FTC
1	pT3a	25	cNx	0	0	78	PTC
1	pT4	40	pN0	(0/6)	0	65	PTC
1	pT3b	15	cNx	0	0	75	PTC
1	pT4a	50	pN1b	(9/63)	0	67	PTC
1	pT2m	12	pN1b	(1/7)	1	57	PTC
1	pT3	40	cN0	0	0	60	FTC
1	pT3b	20	pN1b	(20/48)	0	15	PTC
1	pT3b	50	pN0	(0/25)	0	66	PTC
1	pT1b	15	pN1b	(2/11)	0	17	PTC
1	pT3a	30	pN0	0	0	75	FTC
1	pT4a	40	pN1b	(9/53)	0	17	PTC
1	pT3a	52	cN0	(0/3)	0	39	FTC
1	pT2	35	cN0	0	0	79	FTC
1	pT3	37	pN1a	(3/4)	0	40	PTC
1	pT3a	45	pN1a	(7/11)	0	26	PTC
1	pT3	50	cN0	0	0	69	FTC
1	pT4a	23	pN1	(8/26)	0	66	PTC
1	PT3b	45	pN0	(0/12)	0	71	FTC
1	pT3	40	pN1a	(2/17)	0	30	PTC
1	pT3b	40	pN0	(0/3)	0	73	PTC

Anmerkung. M1 zzgl. Mx n=178; Mx=135; M1 gesamt n=43; cM1 n=22; pM1 n=14  
M1 bei PTC n= 25/757; M1 bei FTC n=18/125  
Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

### Tumormarker hTg Messreihe

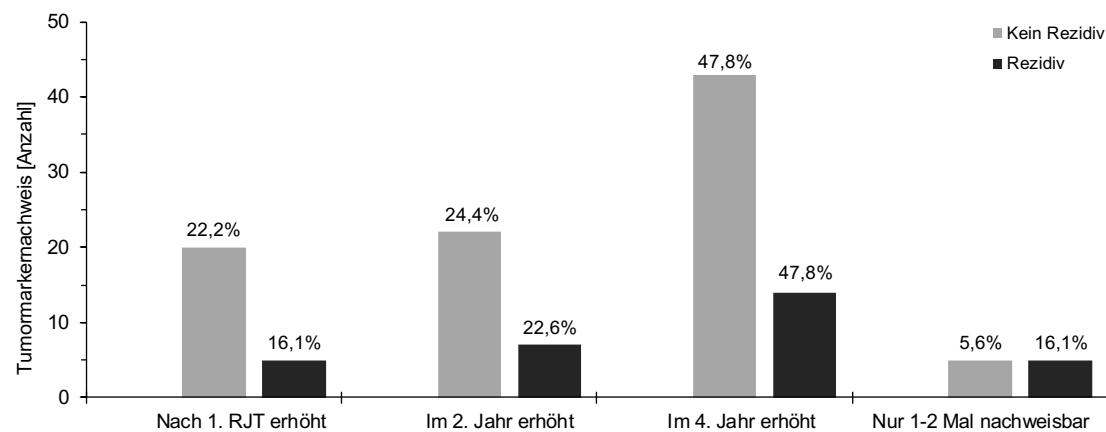


Abbildung. Tumormarkernachweis (hTg > 0,2 ng/ml) n(gesamt)=121(13,6%); Keine Nachweisbarkeit n=768 (86,4%); Kein Rezidiv 824/889 (92,7%); Klinisches Rezidiv gesamt 65/889; Klinisches Rezidiv mit Nachweisbarkeit 31/65  
Kein Rezidiv trotz Nachweisbarkeit: 1. RJT 1-3 Monate später n=20/90 ; im 2. Jahr n=23/90; im 4. Jahr n=47/90; Rezidiv mit

Abbildung 15: Anhang Zusammenschau laborchemischer Tumormarkernachweis in Messreihe und klinischem Rezidiv mit Therapiekonsequenz

## F-18 FDG-PET/CT

Tabelle 32: Anhang Deskription Merkmalsausprägungen bei FDG-PET/CT auffällig

FDG PET/CT auffällig	Entität	Alter ED	BRAF	T-Stadium	T [mm]	N-Stadium	Nodi
1	0	24	0	4	40	pN1b	(18/60)
1	1	80	0	3	4	pN0	(0/8)
1	0	35	0	3	40	pN1b	(8/26)
1	0	50	0	3	42	pN0	(0/9)
1	0	76	1	3	22	pN1a	(15/32)
1	0	44	0	3	6	pN1b	(6/39)
1	1	50	0	3	60	pN1b	(5/42)
1	0	60	1	3	50	rpN1	(1/1)
1	0	66	1	4	50	pN1b	(15/54)
1	0	76	0	3	70	cNx	
1	0	78	0	4	30	pN1	(3/3)
1	0	57	0	3	42	pN0	
1	0	73	0	3	55	cN0	(0/1)
1	1	64	0	3	80	pN0	(0/11)
1	0	78	0	3	25	cNx	
1	0	65	0	4	40	pN0	(0/6)
1	0	40	0	1	10	N1b	(10/32)
1	0	62	0	1	18	cNx	
1	0	29	0	1	18	cNx	
1	0	67	0	4	50	pN1b	(9/63)
1	0	57	1	2	12	pN1b	(1/7)
1	0	43	0	3	55	cN0	(0/2)
1	0	54	0	4	50	pN1a	(1/6)
1	0	27	0	3	15	pN1b	(44/85)
1	1	68	0	2	28	cN0	(0/3)
1	1	75	0	3	45	pN1a	(2/7)
1	0	64	0	1	19	pN1	(3/18)
1	0	66	1	3	60	pN1b	(3/9)
1	0	40	1	2	30	pN1b	(9/45)
1	0	62	1	1	19	cN1b	
1	1	78	0	3	60	cNx	(0/1)
1	0	60	0	3	40	cN0	
1	0	26	0	1	2	pN1b	(8/33)
1	0	59	0	1	6	pN1b	(15/86)
1	0	47	0	4	14	pN1a	(3/17)
1	0	15	0	3	20	pN1b	(20/48)
1	0	66	0	3	50	pN0	(0/25)
1	0	37	0	2	20	cN0	
1	0	24	0	3	14	pN1b	(13/40)
1	0	17	0	1	15	pN1b	(2/11)
1	0	53	0	2	30	cN0	(0/3)
1	0	43	0	3	22	pN1b	(4/29)
1	0	77	0	1	14	pNx	
1	0	82	0	3	22	pN0	(0/6)
1	1	78	0	3	34	pN1b	(2/27)
1	0	30	0	2	15	cN1	
1	0	60	0	1	19	pN0	(0/4)
1	0	61	0	3	60	cN0	(0/2)
1	1	64	0	4	40	cN0	(0/1)
1	0	70	0	3	40	cN0	
1	1	75	0	3	30	pN0	
1	0	43	0	3	15	pN1b	(13/64)
1	0	62	0	3	40	cN0	
1	0	28	0	1	11	pN1a	(2/33)
1	0	40	0	3	14	pN1b	(13/68)
1	0	44	0	1	9	pNx	
1	0	53	1	4	50	N1	
1	1	72	0	4	50	cNx	
1	0	29	0	1	18	pN1a	(14/17)
1	0	57	1	4	50	pN1a	(1/39)
1	0	17	0	4	40	pN1b	(9/53)
1	0	76	0	3	80	pN0	(0/8)
1	0	29	1	3	20	pN1b	(3/13)
1	1	39	0	3	52	cN0	(0/3)
1	0	20	0	4	50	pN1b	(10/42)
1	0	22	0	3	22	pN1a	(1/12)
1	0	53	0	1	2	cN1	
1	0	46	0	2	25	pN0	(0/14)
1	0	28	0	1	10	cN0	
1	1	78	0	3	14	cN0	
1	0	40	0	3	37	pN1a	(3/4)
1	1	71	0	3	50	pNx	
1	1	73	0	2	38	cN0	
1	0	64	0	3	45	pN1b	(15/26)
1	1	72	0	3	50	pN0	(0/2)
1	0	53	0	2	30	pN0	(0/11)
1	1	71	0	3	110	pN0	(0/58)
1	0	59	0	3	15	pN1b	(5/26)
1	1	67	0	4	80	pN1b	(9/11)
1	1	63	0	1	40	Nx	
1	0	61	1	3	42	cNx	
1	0	55	1	3	40	pN1b	(17/52)
1	1	64	0	3	40	cN0	(0/1)
1	0	22	1	3	40	pN1b	(21/26)
1	1	69	0	3	50	cN0	
1	0	66	0	4	23	pN1	(8/26)
1	0	52	0	3	42	pN1b	(15/47)
1	0	88	0	4	50	pN1a	(8/8)
1	0	50	0	1	5	pN1b	(3/33)
1	0	67	1	3	50	pN1b	(17/49)
1	1	74	0	3	90	cNx	
1	1	71	0	3	45	pN0	(0/12)
1	0	71	0	4	50	pN1a	(2/2)
1	0	73	0	3	40	pN0	(0/3)

## Wohlbefinden

**EORTC QLQ-C30 (Version 3)**

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
<b>Während der letzten Woche:</b>				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abbildung 16: Anhang EORTC QLQ-C30 Fragebogen Seite 1



Tabelle 33: Anhang Angabe Wohlbefinden Nachsorge

	Wohlbefinden		Eingeschränktes	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
PTC	531	70,1%	226	29,9%
FTC	91	72,8%	34	27,2%

Anmerkung. N (gesamt)=757 (PTC); 125 (FTC); Beobachtungszeitraum: 2005-2017;  
Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Keine weiteren Tabellen zu A. III Deskription Auftretenshäufigkeit folgender Parameter

- Karzinomentitäten bei DTC
- Geschlecht
- Multifokalität
- BRAF-Mutation
- Erhöhte Therapieaktivität [GBq]
- TNM- N Stadium - Lymphknotenmetastasen metrische Variable
- Jodspeichernde Fernmetastasen

## B. Inferenzielle statistische Datenauswertung

## 1. Krankheitsspezifisches Risiko anhand des Mortalitätsregisterabfrage

Tabelle 34: Anhang Gesamtübersicht Merkmalsausprägungen Erstdiagnoseparameter bei Verstorbenen (n=49) im Follow-up

Diagnosealter [Jahre]	Todesursache	Todesursache ICD	Todesalter [Jahre]	T-Stadium	Tumordurchmesser [mm]	N_Vorlage AB	Nodi	M_Vorlage AB	Entität	BRAF- Mutation
74	Andere Malignom	C56	78	pT3b	13	pN0	(0/12)	keine Angabe	PTC	1
67	Andere Malignom	C 11.9	79	pT3b	45	pN1b	(9/50)	cMx	PTC	0
62	Andere Malignom	C50.9	70	pT1b	18	cNx	0	cMx	PTC	0
77	Andere Malignom	C61	82	pT3b	11	pN0	(0/7)	cM0	PTC	1
72	Andere Malignom	C95.9	79	pT2	30	pN0	(0/5)	cM0	PTC	1
64	Andere Malignom	C24.9	74	pT3	40	pN1a	(1/17)	cM0	PTC	0
53	Andere Malignom	C50.9	58	pT2	30	pN0	(0/11)	cMx	PTC	0
52	Andere Malignom	C50.9	53	pT3b	18	pNx	0	cMx	PTC	0
76	DTC	C73	80	pT3b	22	pN1a	(15/32)	pM0	PTC	1
60	DTC	C73	72	pT3b	50	rpN1	(1/1)	rpM1	PTC	1
73	DTC	C73	76	pT3b	55	cN0	(0/1)	pM1	PTC	0
64	DTC	C73	71	pT3	80	pN0	(0/11)	cM1	FTC	0
78	DTC	C73	85	pT3a	25	cNx	0	cM1	PTC	0
57	DTC	C73	70	pT2m	12	pN1b	(1/7)	cM1	PTC	1
60	DTC	C73	73	pT3	40	cN0	0	cM1	PTC	0
53	DTC	C73	63	pT2	30	cN0	(0/3)	cM0	PTC	0
64	DTC	C73	65	pT4a	40	cN0	(0/1)	pM1	FTC	0
77	DTC	C73	78	pT3a	55	pN1a	(4/31)	keine Angabe	PTC	0
43	DTC	C73	44	pT3a	75	pN0	(0/13)	cMx	PTC	0
74	DTC	C73	79	pT1a	7	cN0	0	cM0	PTC	0
74	DTC	C73	82	pT3b	90	cNx	0	pM1	FTC	0
77	DTC	C73	86	pT3b	17	cN0	0	cM0	PTC	0
72	Sonstige Ursache	R68	73	pT4a	40	pN0	(0/8)	cMx	FTC	0
78	Sonstige Ursache	F03	87	pT1b	14	pN0	(0/8)	pMx	PTC	0
79	Sonstige Ursache	keine Angabe	79	pT3b	40	pN1b	0	cMx	PTC	0
52	Sonstige Ursache	C80	55	pT4a	60	pN1b	0	cM0	PTC	0
78	Sonstige Ursache	keine Angabe	89	pT4	30	pN1	(3/3)	cMx	PTC	0
65	Sonstige Ursache	keine Angabe	67	pT4	40	pN0	(0/6)	cM1	PTC	0
75	Sonstige Ursache	N17.9	79	pT3b	15	cNx	0	cM1	PTC	0
39	Sonstige Ursache	keine Angabe	39	pT1a	9	pN0	(0/6)	pMx	PTC	0
40	Sonstige Ursache	E14	44	pT1a	7	pN0	(0/12)	pM0	PTC	0
72	Sonstige Ursache	keine Angabe	77	pT1	8	pN0	(0/11)	pMx	PTC	0
70	Sonstige Ursache	keine Angabe	71	pT3	70	pNx	0	pMx	PTC	0
53	Sonstige Ursache	keine Angabe	56	pT2	20	pN0	(0/19)	cM0	FTC	0
56	Sonstige Ursache	K74.6	57	pT3b	30	pN1	(7/14)	cM0	PTC	1
78	Sonstige Ursache	I25.1	83	pT3b	34	pN1b	(2/27)	cM0	FTC	0
76	Sonstige Ursache	J69.0	82	pT3	120	cN0	0	cMx	FTC	0
82	Sonstige Ursache	I13.2	88	pT1	8	cN0	0	cM0	PTC	0
78	Sonstige Ursache	I64	82	pT3b	95	cN0	(0/1)	cM0	FTC	0
45	Sonstige Ursache	N18.5	59	pT1	12	pN1b	(1/3)	cM0	PTC	0
70	Sonstige Ursache	keine Angabe	71	pT4a	40	pN0	(0/52)	cMx	PTC	0
64	Sonstige Ursache	I34.0	75	pT2	25	pN0	(0/3)	cM0	FTC	0
70	Sonstige Ursache	keine Angabe	75	pT3b	40	cN0	(0/1)	cM0	PTC	0
66	Sonstige Ursache	I34	70	pT4a	23	pN1	(8/26)	cM1	PTC	0
64	Sonstige Ursache	keine Angabe	76	pT2	20	cN0	(0/2)	pM1	FTC	0
71	Sonstige Ursache	R57	74	pT3b	45	pN0	(0/12)	cM1	FTC	0
75	Sonstige Ursache	keine Angabe	88	pT2	20	cN0	0	cM0	PTC	0
73	Sonstige Ursache	keine Angabe	74	pT3b	40	pN0	(0/3)	cM1	PTC	0
65	Sonstige Ursache	R99	71	pT3b	50	pN1b	(3/62)	cM0	PTC	1

Anmerkung: Verstorben n=49/889

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 35: Anhang Gesamtübersicht Merkmalsausprägung Verlaufparameter und BRAF Mutation bei Verstorbenen im Follow-up

Verstorben	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache	Todesalter [Jahre]	Kumulierte Gesamtaktivität >7,8 [GBq]	hTg Wert 1. Jahr Nachsorge >0,2 [ng/ml]	FDG-PET CT	Jodspeicherung	Lebensqualität	BRAF-Mutation
1	38	Anderes Malignom	78	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	144	Anderes Malignom	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	95	Anderes Malignom	70	0	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden	1
1	54	Anderes Malignom	82	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1
1	80	Anderes Malignom	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1
1	118	Anderes Malignom	74	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	64	Anderes Malignom	58	0	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	4	Anderes Malignom	53	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	47	C73	80	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden	0
1	139	C73	72	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	28	C73	76	0	ja	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	90	C73	71	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden	0
1	76	C73	85	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	153	C73	70	1	ja	ja, auffällig	ja	Beschwerden	0
1	164	C73	73	0	ja	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	107	C73	63	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden	0
1	13	C73	65	1	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden	1
1	15	C73	78	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	9	C73	44	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1
1	59	C73	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	94	C73	82	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden	0
1	88	C73	86	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	8	Sonstige Todesursache	73	0	ja	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden	0
1	105	Sonstige Todesursache	87	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1
1	4	Sonstige Todesursache	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1
1	30	Sonstige Todesursache	55	1	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	138	Sonstige Todesursache	89	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	17	Sonstige Todesursache	67	1	ja	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	55	Sonstige Todesursache	79	0	ja	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	2	Sonstige Todesursache	39	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	48	Sonstige Todesursache	44	1	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	65	Sonstige Todesursache	77	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	4	Sonstige Todesursache	71	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	34	Sonstige Todesursache	56	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	8	Sonstige Todesursache	57	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	58	Sonstige Todesursache	83	0	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden	0
1	74	Sonstige Todesursache	82	1	nein	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden	0
1	78	Sonstige Todesursache	88	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	3	Sonstige Todesursache	82	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	150	Sonstige Todesursache	59	1	nein	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden	0
1	10	Sonstige Todesursache	71	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	133	Sonstige Todesursache	75	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	62	Sonstige Todesursache	75	1	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	45	Sonstige Todesursache	70	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden	0
1	144	Sonstige Todesursache	76	1	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden	0
1	34	Sonstige Todesursache	74	1	nein	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden	0
1	163	Sonstige Todesursache	88	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	0
1	12	Sonstige Todesursache	74	1	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden	0
1	67	Sonstige Todesursache	71	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden	1

Anmerkung. Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter Todesalter-m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death-m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C73 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf; Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre]; Angabe Lebensqualität zu letztem Termin Beobachtungszeitraum Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 36: Anhang Todesursachen Mortalitätsregister und Detailinfos zu Tod durch „Sonstige Krebsentität“ anhand DESTATIS

Schilddrüsenkrebs (1)	C73
Sonstige Krebsentität (2)	C56 C 11.9 C50.9 C61 C95.9 C24.9 C50.9 C50.9
Andere Ursache (3)	R68 F03 C80 N17.9 E14 K74.6 I25.1 J69.0 I13.2 I64 N18.5 I34.0 I34 R57 R99

Anmerkung. Ungeklärte Todesart n=12 bei Andere Ursache (3)  
Beobachtungszeitraum 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum 2018-2020

Tab.: Todesursache sonstiger Krebs mit Destatis Auftretens Häufigkeit im Diagnosejahr und Altersklasse

Monate Diagnose sonstiger Krebs bis Tod	Diagnosejahr todesursächlicher sonstiger Krebs	Diagnosealter sonstiger Krebs	Häufigkeit Krankenhausentlassungen ICD sonstiger Krebs in der Altersklasse im Diagnosejahr	Diagnosejahr C73	Diagnosealter C73	Monate Diagnose C73 bis Tod an sonstigem Krebs
/	/	/	/	2012	74	38
12	2018	78	150	2007	67	144
19	2014	68	14.936	2007	62	95
89	2011	74	22.587	2014	77	54
88	2010	71	96	2010	72	80
6	2015	73	1.425	2005	64	118
27	2014	56	14.663	2010	53	64
11	2016	52	17.887	2016	52	4

Anmerkung. Todesereignisse n=49/889 (5,5%); Sonstige Krebsentität n=8/49 (16,3%)  
"Häufigkeit Krankenhausentlassung ICD" entnommen aus Bevölkerungsstatistik Statistisches Bundesamt (letzter Zugriff 23.12.2021; 15:53 Uhr)  
Beobachtungszeitraum 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum 2018-2020

Tab.: Todesursache sonstiger Krebs mit Destatis Todeshäufigkeit in Altersklasse

ICD_monokausale Todesursache	Todesalter	Todesjahr	Häufigkeit der todesursächlichen Diagnose in der Altersklasse im Todesjahr
C56	78	2016	1.087
C 11.9	79	2019	678
C50.9	70	2015	1.645
C61	82	2018	3.257
C95.9	79	2017	1.801
C24.9	74	2015	1.269
C50.9	58	2016	1.359
C50.9	53	2016	1.056

Anmerkung. Todesereignisse n=49/889 (5,5%); Sonstige Krebsentität n=8/49 (16,3%)  
"Todesrate der Diagnose" entnommen aus Bevölkerungsstatistik Statistisches Bundesamt (letzter Zugriff 23.12.2021; 15:53 Uhr)  
Beobachtungszeitraum 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum 2018-2020

Tabelle 37: Anhang Merkmalsausprägung von 5 Verlaufsparemtern in Therapie mit Tod an DTC (14/49)

Verstorben	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache	Todesalter [Jahre]	Kumulierte Gesamtaktivität >7,8 [GBq]	hTg Wert 1. Jahr Nachsorge >0,2 [ng/ml]	FDG-PET CT	Jodspeicherung	Lebensqualität
1	47	C73	80	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	139	C73	72	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	28	C73	76	0	ja	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	90	C73	71	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	76	C73	85	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	153	C73	70	1	ja	ja, auffällig	ja	Beschwerden
1	164	C73	73	0	ja	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	107	C73	63	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	13	C73	65	1	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden
1	15	C73	78	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	9	C73	44	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	59	C73	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden
1	94	C73	82	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	88	C73	86	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden

*Anmerkung.* Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter Todesalter.m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C37 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf; Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre]; Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 38: Anhang Vorliegen von Merkmalsausprägung der 5 Verlaufsparemtern während der Therapie bei Tod an DTC (14/49)

	Spezifikation	Häufigkeit	
		n / 14	Anteil (%)
Jodspeichernde Fernmetastasen	ja	6	42,9%
Wohlbefinden	ja	8	61,5%
Erhöhte Therapieaktivität	[> 8,0 GBq]	7	50,0%
Tumormarkernachweis 3-5 Monate nach 1. RJT	[>0,2 ng/ml]	10	71,4%
FDG-PET-CT	Kein FDG-PET-CT	4	28,6%
	FDG-PET-CT auffällig	10	71,4%
	FDG-PET-CT unauffällig	0	0,0%

*Anmerkung.* Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%); \*Todesalter.m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 5/14 verstorben an C37 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## TNM-T-Maximaler Tumordurchmesser metrische Variable

Tabelle 39: Anhang T-Stadium bei Erstdiagnose und Auftreten von s in Therapie

T-Stadium	Kein Rezidiv	Rezidiv	Anteil Rezidiv (%)	Gesamt
T1	419	15	3,5%	434
T2	155	7	4,3%	162
T3	230	33	12,5%	263
T4	20	10	33,3%	30
	824	65	7,3%	889

Anmerkung. Tumordurchmesser Median 17,0 ( 1-120) (mm) ; Rezidiv 7,3% (65/889)

Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Cox-Regression Eintreten von Tod

Tabelle 40: Anhang Univariate Coxregression jedes Erstdiagnoseparameters bezogen auf Tod C73

Verlaufsparameter	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	0,073	1,851	0,945	3,626
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0,045	0,513	0,267	0,986
Alter <45 bei DTC	0,000	0,086	0,027	0,278
Geschlecht	0,006	0,452	0,258	0,792
N-Stadium	0,479	1,228	0,695	2,173
Staging bei Erstdiagnose Mx und M1	0,000	6,994	3,965	12,338
Staging bei Erstdiagnose M1	0,000	6,703	3,593	12,506
Multifokalität	0,605	0,846	0,449	1,595
PTC mit BRAF-V600-Mutation	0,614	1,218	0,565	2,625
T_COV T-Durchmesser [mm]	0,000	1,000	1,000	1,001
Lymphknotenmetastasen (zervikal)	0,390	0,961	0,877	1,053

Anmerkung. Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%), Gesamt n=889 (100%); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020.

Tabelle 41: Anhang Multiple Coxregression Erstdiagnoseparameter in univariater Analyse signifikant bezogen auf Tod C73

Parameter	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
Alter <45 bei DTC	0,000	0,095	0,029	0,308
Geschlecht	0,652	0,886	0,463	1,632
Staging bei Erstdiagnose M1	0,000	5,499	2,758	10,962

Anmerkung. Nachsorge n=568 (63,8%), Lost to follow n=272 (69,4%), Verstorben n=49 (5,5%), Gesamt n=889 (100%); Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020.

## Todesursachen

Beispiel Diskretisierung der Zeitintervalle in 1, 5, 10 Jahre Therapie und das Vorliegen der Verlaufsparemeter

Tabelle 42: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 0-12 Monate

Verstorben	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache	Todesalter [Jahre]	Kumulierte Gesamtaktivität >7,8 [GBq]	hTg Wert 1. Jahr Nachsorge >0,2 [ng/ml]	FDG-PET CT	Jodspeicherung	Lebensqualität
1	8	Sonstige Todesursache	73	0	ja	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden
1	4	Sonstige Todesursache	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	2	Sonstige Todesursache	39	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	4	Sonstige Todesursache	71	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	8	Sonstige Todesursache	57	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	3	Sonstige Todesursache	82	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	10	Sonstige Todesursache	71	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden
1	9	C73	44	0	ja	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	4	Anderes Malignom	53	0	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden
1	12	Sonstige Todesursache	74	1	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden

Anmerkung. Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter Todesalter.m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C37 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre]; Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 43: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 13-60 Monate

Verstorben	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache	Todesalter [Jahre]	Kumulierte Gesamtaktivität >7,8 [GBq]	hTg Wert 1. Jahr Nachsorge >0,2 [ng/ml]	FDG-PET CT	Jodspeicherung	Lebensqualität
1	105	Sonstige Todesursache	87	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	90	C73	71	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	76	C73	85	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	95	Anderes Malignom	70	0	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden
1	65	Sonstige Todesursache	77	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	80	Anderes Malignom	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	107	C73	63	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	74	Sonstige Todesursache	82	1	nein	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden
1	118	Anderes Malignom	74	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	78	Sonstige Todesursache	88	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	64	Anderes Malignom	58	0	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	62	Sonstige Todesursache	75	1	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden
1	94	C73	82	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	88	C73	86	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	67	Sonstige Todesursache	71	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden

Anmerkung. Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter Todesalter.m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C37 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre]; Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 44: Anhang Todesursachen Diskretisierung Zeitintervall 61-120 Monate

Verstorben	Nachbeobachtung [Monate]	Todesursache	Todesalter [Jahre]	Kumulierte Gesamtaktivität >7,8 [GBq]	hTg Wert 1. Jahr Nachsorge >0,2 [ng/ml]	FDG-PET CT	Jodspeicherung	Lebensqualität
1	105	Sonstige Todesursache	87	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	90	C73	71	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	76	C73	85	1	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	95	Anderes Malignom	70	0	ja	ja, auffällig	keine	Wohlbefinden
1	65	Sonstige Todesursache	77	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	80	Anderes Malignom	79	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	107	C73	63	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	74	Sonstige Todesursache	82	1	nein	Nicht erhalten	ja	Wohlbefinden
1	118	Anderes Malignom	74	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	78	Sonstige Todesursache	88	0	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	64	Anderes Malignom	58	0	nein	ja, auffällig	keine	Beschwerden
1	62	Sonstige Todesursache	75	1	nein	Nicht erhalten	keine	Beschwerden
1	94	C73	82	1	ja	ja, auffällig	ja	Wohlbefinden
1	88	C73	86	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden
1	67	Sonstige Todesursache	71	1	nein	Nicht erhalten	keine	Wohlbefinden

Anmerkung. Verstorben n=49 (5,5%); Todesalter Todesalter.m=73 (44-86) [Jahre]; Follow-up\_time-to-death.m=66 (2-164) [Monate]; 4/14 verstorben an C37 weisen FDG, Jodspeicherung Fernmetastasen und hTg Nachweis auf Medianes Todesalter der 4/14 ist 75 (63-82) [Jahre]; Gesamt n=889; Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## Auftreten von Zweitmalignomen vor oder nach interessierendem Ereignis DTC

Tabelle 45: Anhang Zuerst DTC mit Gesamtaktivität &lt; 7,8 [GBq] und bei Zweitmalignom anderer Krebs (n=16)

Alter bei Erstmalignom (DTC)	Nachbeobachtung DTC [Monate]	Gesamtaktivität [GBq]	Monate bis Zweitmalignom	Alter bei Zweitmalignom	ICD-Code Zweitmalignom	Geschlecht
42	62	4,5	37	45	C 50	weiblich
44	25	4,5	24	52	C 20	weiblich
44	44	4,5	31	47	C 90	männlich
53	49	4,5	36	56	C 61	männlich
53	128	4,4	115	63	C 64	weiblich
53	64	5,3	37	56	C 18	weiblich
61	96	4,5	71	67	C 61	männlich
62	95	4,5	76	68	C 50	weiblich
67	144	4,5	131	78	C 11	männlich
68	129	4,5	20	70	C 43	weiblich
68	133	4,5	60	73	C 50	weiblich
69	52	4,5	39	72	C 61	männlich
70	112	4,5	51	74	C 50	weiblich
74	9	4,1	30	76	C 50	weiblich
75	7	7,4	13	76	C 50	weiblich
78	58	7,4	19	80	C 43	männlich

Anmerkung. Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 46: Anhang Zuerst DTC mit Gesamtaktivität &gt; 7,8 [GBq] und bei Zweitmalignom anderer Krebs (n=19)

Alter bei Erstmalignom (DTC)	Nachbeobachtung DTC [Monate]	Gesamtaktivität [GBq]	Monate bis Zweitmalignom	Alter bei Zweitmalignom	ICD-Code Zweitmalignom	Geschlecht
29	90	7,8	76	35	C 50	männlich
36	105	7,8	63	41	C 67	männlich
40	158	8,2	37	44	C 50	weiblich
44	135	8,2	110	54	C 90	männlich
45	180	7,8	117	55	C 92	weiblich
46	146	38,8	9	46	C 54	weiblich
50	124	23	3	50	C 64	weiblich
51	71	7,8	92	59	C 49	weiblich
51	131	15,2	30	54	C 43	männlich
53	40	8,4	107	62	C 50	weiblich
60	139	16	58	65	C 44	männlich
64	144	42,2	95	72	C 67	männlich
64	181	15,2	130	74	C 44	männlich
64	118	7,8	111	73	C 24	weiblich
67	91	7,8	14	68	C 45	männlich
67	164	7,8	31	70	C 44	weiblich
71	34	18,9	6	71	C 61	männlich
74	111	7,8	18	75	C 85	weiblich
75	163	29,6	25	77	C 50	weiblich

Anmerkung. Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

Tabelle 47: Anhang Zuerst anderer Krebs und bei Zweitmalignom DTC mit Gesamtaktivität &gt; 7,8 [GBq] (n=21)

Alter bei Zweitmalignom (DTC)	Nachbeobachtung DTC [Monate]	Gesamtaktivität [GBq]	Alter bei Erstmalignom	Monate bis Zweitmalignom (DTC)	ICD-Code Erstmalignom	Geschlecht
26	28	22	23	32	C 91	männlich
35	13	11,5	9	311	C 81	männlich
38	19	7,8	24	168	C 50	weiblich
45	54	7,8	44	11	C 13	männlich
46	24	8,8	19	324	C 50	weiblich
48	56	8,2	48	4	C 43	männlich
51	115	11,5	40	124	C 50	weiblich
51	19	15,6	48	39	C 20	weiblich
53	34	7,8	37	199	C 50	weiblich
55	123	11,4	53	21	C 16	männlich
58	167	7,8	55	36	C 1	männlich
58	126	7,8	51	90	C 83	männlich
62	45	49,4	61	21	C 61	männlich
62	16	23	62	7	C 56	weiblich
64	57	7,8	53	123	C 50	weiblich
65	17	29,6	62	40	C 54	weiblich
66	45	14,8	62	50	C 68	männlich
67	98	31,2	64	37	C 20	männlich
74	94	53	65	106	C 61	männlich
75	90	48,9	74	8	C 18	männlich
78	76	14,8	73	65	C 54	weiblich

Anmerkung. Beobachtungszeitraum: 2005-2017; Nachbeobachtungszeitraum: 2018-2020

## **VIII. Danksagung**

## **IX. Tabellarischer Lebenslauf**