Leitlinienprogramm Onkologie

S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom

Version 1.2 – August 2026
AWMF-Registernummer: 031-056OL

Leitlinie (Langversion)

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

Inhalt

1 Informationen zu dieser Leitlinie 9

1.1 Herausgeber 9

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) 9

1.3 Finanzierung der Leitlinie 9

1.4 Kontakt 9

1.5 Zitierweise 10

1.6 Bisherige Änderungen an der Version 1 10

1.7 Besonderer Hinweis 10

1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 11

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 12

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 12

1.10.1 Koordination 12

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 13

1.10.3 Arbeitsgruppen 15

1.10.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) 16

1.10.5 Patientenbeteiligung 16

1.10.6 Methodische Begleitung 16

1.11 Abkürzungsverzeichnis 17

2 Einführung 22

2.1 Geltungsbereich und Zweck 22

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 22

2.1.2 Adressaten 22

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 23

2.2 Grundlagen der Methodik 23

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 23

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 26

2.2.3 Statements 27

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 28

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 28

3 Identifikation des malignitätssuspekten Schilddrüsenknotens (Primärdiagnostik) 29

3.1 Epidemiologie und Prävalenz von Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinom 29
3.1.1 Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland 29
3.1.2 Schilddrüsenkarzinom 29
3.1.3 Vergleich mit anderen Ländern 30

3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms 31
3.2.1 Hereditäre bzw. genetische Faktoren 31
3.2.2 Umweltfaktoren/externe Faktoren 32
3.2.3 Hormonelle Faktoren 32
3.2.4 Immunologische Faktoren/Immunsuppression 32
3.2.5 Iodversorgung 33

3.3 Klinische Untersuchung 33

3.4 Sonographie (Evidenz und Durchführung der Sonographie) 34
3.4.1 Sonographische Einzelkriterien zur Malignitätsabschätzung 34
3.4.2 Verwendung von standardisierten Risikostratifizierungssystemen in der Schilddrüsensonographie (TIRADS) 36
3.4.3 Elastographie der Schilddrüse 38
3.4.4 Duplexsonographie der Schilddrüse 39
3.4.5 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) der Schilddrüse 40
3.4.6 Lymphknotensonographie 41

3.5 Schilddrüsen-Szintigraphie ([^{99m}Tc]Pertechnetat, ^{123}I, Evidenz und Durchführung der SD-Szintigraphie) 47

3.6 Bestimmung von Laborwerten 48
3.6.1 Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) 49
3.6.2 Thyreoglobulin 49
3.6.3 Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) 50
3.6.4 TPO-Antikörper 50
3.6.5 Calcitonin 51

3.7 Feinnadelpunktion, inkl. FNP von Lymphknoten/Stanzbiopsie 52
3.7.1 Die Feinnadelpunktion von Lymphknoten 55
3.7.2 Thyreoglobulinbestimmung im Punktions-Washout 56
3.7.3 Stanzbiopsie 56

3.8 Weitere bildgebende Verfahren 57
3.8.1 Szintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI 57
3.8.2 PET in Kombination mit CT bzw. MRT 59

3.8.3 Skelettszintigraphie, Röntgen-Thorax, CT oder MRT 62

3.9 Präoperative Stimmlippendiagnostik und laryngologische Diagnostik 65

4 Zytologie / Pathologie 66

4.1 Pathologische Klassifikation von Schilddrüsentumoren 66

4.2 Feinnadelpunktionszytologie der Schilddrüse 78

4.2.1 Definition 78

4.2.2 Methodik der FNP und der Aufarbeitung des gewonnenen zytologischen Materials 79

4.2.3 Essentielle klinische Angaben zur FNP 79

4.2.4 Diagnostische Befundkategorien 80

4.2.5 Molekularpathologische Untersuchungen des Schilddrüsenfeinnadelpunktats 86

4.3 Intraoperativer Gefrierschnitt 88

4.3.1 Definition 88

4.3.2 Allgemeine Indikationen 88

4.3.3 FNP basierte Empfehlungen zum intraoperativen Gefrierschnitt 91

4.4 Histopathologische Aufarbeitung inkl. molekularpathologische Diagnostik 93

4.4.1 Histopathologische Aufarbeitung 93

4.4.2 Molekularpathologische Biomarker 97

4.5 Qualitätsindikatoren des pathologischen Befundberichtes 101

5 Initialtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 104

5.1 Resektionsformen der Schilddrüse 104

5.2 Resektionsformen der Lymphknoten 105

5.2.1 Terminologie der Lymphknoten-Resektionsverfahren 105

5.2.2 Zentrales Kompartment (K1a, zervikozentral rechts; K1b, zervikozentral links) (Abb. 2a) 106

5.2.3 Laterales Kompartment (K2, zervikolateral rechts; K3, zervikolateral links) (Abb. 2b und c) 107

5.2.4 Mediastinales Kompartment (K4a, rechts; K4b links) (Abb. 2d) 107

5.2.5 Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten 107

5.3 PTC: Indikationsstellung und Resektionsausmaß 108

5.3.1 Papilläres Schilddrüsenmikrokarzinom (PTMC) (T1a) 108

5.3.2 Papilläres Schilddrüsenkarzinom T1b bis T4 113

5.3.3 PTC im Kindes- und Jugendalter 120

5.4 Follikuläre Karzinome 121

5.4.1 Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) ohne Angioinvasion 122
5.4.2 Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) mit Angioinvasion 122
5.4.3 Breit-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (WIFTC) 123

5.5 Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom 124

5.6 Schlecht differenzierte papilläre Karzinome (PDTC) 125

5.7 Qualitätssicherung 126
5.7.1 Volume outcome 126
5.7.2 Neuromonitoring 127

5.8 Radioiodtherapie 127
5.8.1 Radioiodtherapie – Definition 127
5.8.2 Indikationen zu einer Radioiodtherapie (RIT) 128
5.8.3 Postoperativer Thyreoglobulin-Wert 153
5.8.4 Diagnostik vor Radioiodtherapie 154
5.8.5 Spezielle Aspekte einer prätherapeutischen Iodbildgebung / Dosimetrie 156
5.8.6 Vorbereitende Maßnahmen der Radioiodtherapie 157
5.8.7 Therapieaktivität bei der Radioiodtherapie 165
5.8.8 ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie / ^{131}I-SPECT/CT 169
5.8.9 Response-Evaluation mittels ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie / ^{131}I-SPECT/CT + stimuliertem Thyreoglobulin-Wert 170
5.8.10 Nebenwirkungen einer Radioiodtherapie 172

6 Nachsorge des differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 180

6.1 Wann beginnt die Nachsorge? 180

6.2 Wie sollte die Nachsorge bei nachgewiesenem differenziertem und wenig differenziertem Schilddrüsenkarzinom erfolgen? 181

6.3 Terminologie des Therapieansprechens und Risikobewertung für ein Rezidiv des DTC 182

6.4 Welche Rolle spielen Anamnese und klinische Untersuchung in der Nachkontrolle von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom? 186

6.5 Wie sollte der TSH-Wert eingestellt werden im Langzeitverlauf von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom? 187

6.6 Labordiagnostik (Thyreoglobulin) 192

6.7 Welche Rolle spielt die Halssonographie bei der Nachkontrolle von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom? 194

6.8 Wie häufig sollten ambulante bzw. stationäre Nachsorgeuntersuchungen erfolgen? 196

6.9 Diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie 197
6.9.1 Patienten mit vollständigem Behandlungserfolg nach initialer adjuvanter Radioiodtherapie 197
6.9.2 Patienten mit erhöhten TAK oder gestörter Wiederfindung 198
6.9.3 Patienten mit Rezidiv-Verdacht 200
6.9.4 TSH-Stimulation 201
6.10 PET/CT in der Nachsorge des differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 202
6.10.1 PET/CT mit [^{18}F]FDG 202
6.10.2 PET/CT mit ^{124}I 203
6.10.3 PET/CT mit Somatostatinrezeptor-affinen Radiopharmaka 203
6.11 Funktionelle Schnittbilddiagnostik 204
6.12 Weitere Verfahren 205
6.13 Sollte bei in der Nachsorge entdeckten suspekten zervikalen Läsionen eine Feinnadelpunktion erfolgen? 206
6.14 Wie sollte ein postoperativer Hypoparathyreoidismus behandelt werden? 207
6.15 Diagnostik der Stimmlippenfunktion und Management von Stimmlippendysfunktion 208
6.16 Weitere Nebenwirkungen / Langzeitfolgen 210

7 Therapie des primär metastasierten DTC und PDTC – Management der Persistenz und des Rezidivs des DTC 211

7.1 Therapie von Tumorpersistenz, -rezidiv und/oder Metastasen – Prinzipien 211
7.1.1 Lokoregionäre Persistenz oder lokoregionäres Rezidiv 212
7.2 Therapie von Tumorpersistenz, -rezidiv und/oder Metastasen 218
7.2.1 Lungenmetastasen 218
7.2.2 Skelettmetastasen 221
7.2.3 Hirn- / ZNS-Metastasen 223
7.3 Wann besteht die Indikation zur systemischen Therapie? Und mit welchen Medikamenten soll diese durchgeführt werden? 224

8 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) 233

8.1 Präoperative Diagnostik 233
8.1.1 Klinische Untersuchung 233
8.1.2 Labor 234
8.1.3 Präoperative Bildgebung 238

8.1.4 Cytologie, Pathologie ... 240
8.1.5 Molekulargenetische Diagnostik ... 242

8.2 Initiale operative Therapie ... 243
8.2.1 OP-Indikation ... 243
8.2.2 OP-Ausmaß – Calcitonin- und Desmoplasie-abhängig ... 244

8.3 Risikoadaptierte Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms ... 248
8.3.1 Klassifikation nach Risikogruppen – Nachsorgestrategie ... 248
8.3.2 Labordiagnostik im Rahmen der Nachsorge ... 249
8.3.3 Molekulargenetische Diagnostik in der Nachsorge ... 251
8.3.4 Postoperative Bildgebung ... 251

8.4 Therapie des metastasierten MTC (einschl. Persistenz und MTC-Rezidiv) ... 255
8.4.1 Indikation zur (lokalen) Re-Operation ... 256
8.4.2 Therapie bei spezifischen Fragestellungen ... 257
8.4.3 Lokale Therapie von Fernmetastasen ... 257
8.4.4 Systemische medikamentöse Therapie ... 258

8.5 Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) ... 263
8.5.1 Klinik MEN2 ... 263
8.5.2 Molekulargenetische Diagnostik ... 264
8.5.3 Calcitonin-Screening bei familiären MTC ... 265
8.5.4 Prophylaktische Thyreoidektomie ... 266
8.5.5 Management von Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus bei MEN2 267

9 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom ... 269

9.1 Präoperative Diagnostik ... 269
9.1.1 Klinische Untersuchung ... 269
9.1.2 Labor ... 270
9.1.3 Ultraschall ... 270
9.1.4 Bildgebung (CT, MRT, PET/CT) ... 270
9.1.5 Ösophagoskopie ... 271
9.1.6 Tracheobronchoskopie ... 272
9.1.7 Weitere Diagnostik ... 272

9.2 Therapie des resektablen ATC ... 273
9.2.1 Operation ... 273
9.2.2 Strahlentherapie ... 274
9.2.3 Systemische Therapie ... 276

9.3 Therapie des nicht resektablen oder primär nicht komplett resezierten und/oder metastasierten ATC ... 278

9.3.1 Neoadjuvante Therapie 278
9.3.2 Operative Therapie des extrathyreoidalen ATC ohne multiviszerale Infiltration 279
9.3.3 Chirurgische Therapie extrathyreoidales ATC mit multiviszeraler Infiltration 280
9.3.4 Rezidiv-Operation 280
9.3.5 Strahlentherapie 281
9.3.6 Systemische Therapie 281
9.3.7 Therapie bei besonderen Fragestellungen 284
9.4 Nachsorge des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms 288
9.4.1 Anforderungen an die Response-Bewertung 288
9.4.2 Terminologie des Therapieansprechens 290
9.4.3 TSH-Einstellung 290
10 Andere Tumorentitäten 291
10.1 Lymphome 291
10.2 SD-Metastasen extrathyreoidaler Primärtumore 292
11 Palliativversorgung 294
12 Rehabilitation 295
13 Psychosoziale Aspekte 298
14 Qualitätsindikatoren 302
15 Tabellenverzeichnis 307
16 Abbildungsverzeichnis 309
17 Literaturverzeichnis 310

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) vertreten durch die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 80
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Schilddrüsenkarzinom, Langversion 1.2, August 2026, AWMF-Registernummer: 031-056OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Bisherige Änderungen an der Version 1

Version 1.1 (April 2026):

- Kleinere redaktionelle Überarbeitungen. Ergänzung von Prof. Dr. Andreas Müller (DGHNO-KHC) bei den weiteren beteiligten Personen (1.10.3).

Version 1.2 (August 2026):

- Korrektur in Kapitel 5.8.2.3: Anpassung von angegebenen Thyreoglobulin-Werten
- Umstellung in Kapitel 8.3.4: Konsensbasiertes Statement 8.20 wurde umgestellt auf Konsensbasierte Empfehlung.
- Entfernung eines nicht mehr funktionierenden Links in Kapitel 8.5.2

1.7 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Leitlinie liegt bislang in dieser Langfassung vor. Eine Kurzfassung sowie eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) werden noch erarbeitet. Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/031-056OL)
- Leitlinienprogramm Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom)
- Websites der beteiligten Fachgesellschaften (DGN, DGAV, DGE)

iOS App

Android App

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination

Koordination (ohne Stimmrecht):
Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Bockisch, Essen

Zusammensetzung der Koordinationsgruppe:

- Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Bockisch
- Prof. Dr. Thomas Lauenstein
- Prof. Dr. Kerstin Lorenz
- Harald Rimmele
- Prof. Dr. Matthias Schmidt
- Prof. Dr. Matthias Schott

Leitliniensekretariat bei der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

- Götz Jonas
- Tobias Fabiunke

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. James Nagarajah Prof. Dr. Thorsten Persigehl
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. Matthias Büttner
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Timm Dauelsberg Dipl.-Med. Gerhard Faber
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Markus Deckert Prof. Dr. Markus Meissner
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner Prof. Dr. Ursula Nestle
Bundesverband Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben	Harald Rimmele
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath Prof. Dr. Thomas Musholt Prof. Dr. Christian Scheuba Prof. Dr. Theresia Weber
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. Joachim Feldkamp Prof. Dr. Karin Frank-Raue Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer-Sakel Prof. Dr. Friedhelm Raue Prof. Dr. Christine Spitzweg
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	PD Dr. Wilfried Eberhardt
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Dr. Bernd Auber
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	PD Dr. Wilfried Eberhardt
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und - diabetologie (DGKED)	Prof. Dr. Christian Denzer
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik	Dr. Heribert Hänscheid
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Wolfgang Burchert Prof. Dr. Rainer Görges

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. Hubertus Hautzel Prof. Dr. Michael Kreißl Prof. Dr. James Nagarajah PD Dr. Simone Schenke
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Markus Deckert Prof. Dr. Markus Meissner
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Kurt Werner Schmid PD Dr. Dr. Udo Siebolts
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)	Prof. Dr. Michael Fuchs Prof. Dr. Annerose Keilmann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Thomas Brunner Prof. Dr. Ursula Nestle
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Dr. Timm Dauelsberg Dipl.-Med. Gerhard Faber
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Jörg Bojunga
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Thomas Lauenstein
Fachverband für Strahlenschutz	Prof. Dr. Christoph Reiners
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	PD Dr. Antje Redlich
Schilddrüsen-Liga Deutschland	Prof. Dr. Michael Cordes

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC) hat sich intensiv in der Konsultationsphase eingebracht und unterstützt explizit die Leitlinie.

1.10.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
1. DTC und PDTC	**Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer-Sakel, Prof. Dr. Thomas Musholt, Prof. Dr. Matthias Schmidt**
2. MTC	**Prof. Dr. Markus Luster, Prof. Dr. Friedhelm Raue, Prof. Dr. Christian Scheuba**
3. ATC	**Prof. Dr. Peter Bartenstein, Prof. Dr. Kerstin Lorenz, Dr. Vera Tiedje**
4. Übersicht; Pathologie/Genetik	**Prof. Dr. Rainer Görges, PD Dr. Stefan Karger, Prof. Dr. Kerstin Lorenz**
5a. prä-/peritherapeutische initiale Diagnostik	**Prof. Dr. Joachim Feldkamp, Prof. Dr. Michael Kreißl, Dr. Jochen Schabram**
5b. Diagnostik und differentialtherapeutische Konsequenzen bei Rezidivverdacht und V. a. Progress	**Prof. Dr. Joachim Feldkamp, Prof. Dr. Michael Kreißl, Prof. Dr. Norbert Niederle**
6a. initiale (chirurgische) Therapie	**Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath, Prof. Dr. Martin Freesmeyer, Prof. Dr. Wolfram Karges**
6b. (Chirurgische) Therapie bei Rezidiv bzw. Persistenz	**Prof. Dr. Martin Freesmeyer, Prof. Dr. Wolfram Karges, Prof. Dr. Theresia Weber**
7. Nachsorge inkl. Substitutions-/Suppressionsmedikation	**Prof. Dr. Holger Amthauer, Prof. Dr. Matthias Schott, Prof. Dr. Dietmar Simon**
8. medikamentöse Therapien bei Rezidiv bzw. Persistenz	**Prof. Dr. Katharina Holzer, Prof. Dr. James Nagarajah, Prof. Dr. Christine Spitzweg**
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.10.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Prof. Dr. Andreas Müller, DGHNO-KC, war für das Thema Atemwege und Kehlkopf mit entsprechenden Funktionsstörungen im Zuge der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms beratend tätig.

Prof. Dr. Andreas Müller (DGHNO-KHC) war für das Thema Atemwege und Kehlkopf mit entsprechenden Funktionsstörungen im Zuge der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms beratend tätig.

Folgende Fachgesellschaften/Organisationen haben auf eine Beteiligung an der Leitlinie explizit verzichtet:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)

Folgende Fachgesellschaften/Organisationen haben auf die Anfrage zur Beteiligung an der Leitlinie keine Vertreter benannt:

- Arbeitsgemeinschaft für Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
- Die Schmetterlinge e. V.

1.10.5 Patientenbeteiligung

Während des gesamten Erstellungsprozesses waren Vertreter des Bundesverbands Schilddrüsenkrebs – Ohne Schilddrüse leben e. V. an der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen direkt beteiligt.

1.10.6 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- Evidence-based Medicine | Cochrane Haematology (Prof. Dr. Nicole Skoetz)
- Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (Dr. Markus Follmann, Thomas Langer, Gregor Wenzel)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (Dr. Monika Nothacker)

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMES	Age, Metastases, Extent, Size (Risikoklassifikationssystem)
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
ATA	Amerikanische Schilddrüsengesellschaft / American Thyroid Association
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BTA	Britische Schilddrüsengesellschaft / British Thyroid Association
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
CDR	Clinical Data Repository
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CEUS	kontrastverstärkte Sonographie / contrast enhanced ultrasound
CI	Konfidenzintervall
CIONM	kontinuierliches intraoperatives Neuromonitoring / continuous intraoperative neuromonitoring
CPS	Combined positive score
Ctn	Calcitonin

Abkürzung	Erläuterung
DHGTC	Differenziertes high-grade Schilddrüsenkarzinom
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSR	desmoplastischen Stromareaktion
DSVPTC	diffus sklerosierende Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms / diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom / differentiated thyroid carcinoma
EANM	Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin / European Association of Nuclear Medicine
EBRT	perkutane Strahlentherapie / external beam radiotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
ESES	Europäische Gesellschaft Endokriner Chirurgen / European Society of Endocrine Surgeons
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom / familial medullary thyroid cancer
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie / fine-needle aspiration cytology
FND	follikulär noduläre Erkrankung
FNMTC	familiäres nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom
FNP	Feinnadelpunktion

Abkürzung	Erläuterung
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom / follicular thyroid carcinoma
GVPTC	Großzellige Variante des PTC
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard ratio
HVPTC	Hobnail-Variante des PTC
IC	Immune cells
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IONM	intraoperatives Neuromonitoring
KVPTC	Kolumnarzell-Variante des PTC
LK	Lymphknoten
MEN2	multiple endokrine Neoplasie Typ 2
MIFTC	minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom / minimally invasive follicular thyroid carcinoma
MKI	Multityrosinkinase Inhibitoren
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NCDB	National Cancer Database (USA)
NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
NPV	negativ prädiktiver Wert / negative predictive value
NTCTCS	National Thyroid Cancer Therapy Cooperative Study Group
OP	Operation
ORR	Overall response rate

Abkürzung	Erläuterung
OS	Gesamtüberleben / overall survival
OVPTC	Onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms
PDL	Programmed-death ligand
PERCIST	PET Response Criteria In Solid Tumors
PPV	positiver prädiktiver Wert / positive predictive value
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom / papillary thyroid carcinoma
PTMC	papilläres Schilddrüsenmikrokarzinom / papillary thyroid microcarcinoma
QI	Qualitätsindikator
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RID	Radioioddiagnostik
RIT	Radioiodtherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SSTR	Somatostatin-Rezeptoren
SUV / SUVmax	Standardized uptake value / ...maximum
SVPTC	Solide Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms
SWE	Scherwellen-Elastographie / shear wave elastography
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TDS	Tumordispositionssyndrome
THW	Schilddrüsenhormonentzug / thyroid hormone withdrawal
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data Systeme

Abkürzung	Erläuterung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor proportion score
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WIFTC	Breit-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der S3-Leitline „Schilddrüsenkarzinom“ ist es, Ärzten, die sich mit Schilddrüsenerkrankungen beschäftigen, und den betroffenen Patienten eine auf die Versorgungssituation in Deutschland zugeschnittene, evidenzbasierte und akzeptierte Entscheidungshilfe zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung zu stellen, um möglichst vielen Patienten eine kurative und optimale Therapie anzubieten und eine Nachsorge mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen.

Durch die Erstellung der S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“ wird die aktuelle Evidenz für den gesamten Behandlungsverlauf der Erkrankung zusammengefasst und bewertet werden.

Die auf dieser Grundlage erstellten Handlungsempfehlungen sollen eine qualitative Verbesserung der ärztlichen Behandlung aber auch der Versorgung der betroffenen Patienten herbeiführen.

2.1.2 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an die Angehörigen nachfolgend genannter Facharztbezeichnungen bzw. Berufsgruppen sowie die auf den genannten Gebieten Tätigen inkl. der in Ausbildung befindlichen Personen, die eine entsprechende Facharzt- bzw. Berufsbezeichnung oder Tätigkeit anstreben (in alphabetischer Reihenfolge):

- Allgemeinmedizin
- Allgemein- und Viszeralchirurgie
- Endokrinologie
- Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
- Hämatologie und medizinische Onkologie
- Humangenetik
- Innere Medizin
- Kinderendokrinologie und -diabetologie
- Medizinische Physik
- Nuklearmedizin
- Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin
- Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- Palliativmedizin
- Pathologie
- Phoniatrie und Pädaudiologie
- Psychoonkologie
- Radiologie
- Radiologische Onkologie

Die Leitlinie dient darüber hinaus zur Information über gute medizinische Vorgehensweise für:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, Berufsverbände,
- Patientenvertretungen und Selbsthilfegruppen sowie

- Qualitätssicherungseinrichtungen und Institutionen auf Bundes- und Länderebene, wie
    - das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS),
    - die Bundesärztekammer (BÄK),
    - Ärztliche Stellen (gemäß § 128 Strahlenschutzverordnung)
    - die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
    - das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI),
    - der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA),
    - das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG),
    - das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG),
    - das Robert-Koch-Institut (RKI) sowie
    - die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID),
- Zertifizierungseinrichtungen (z.B. OnkoZert),
- Kostenträger.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf fünf Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Geschäftsstellen der federführenden Fachgesellschaften adressiert werden.

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie und den Seiten der AWMF frei verfügbar (s. o., Kapitel 1.9).

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Die Evidenzklassifizierung zu Fragestellungen, die von der Evidence-based Medicine | Cochrane Haematology (Prof. Dr. Nicole Skoetz) bearbeitet wurden, erfolgte nach dem Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 für Interventions- und prognostische Studien (siehe unten). Für neun Empfehlungen wurde die endpunktbezogene Bewertung nach GRADE benutzt (siehe Tabelle 4). Details sind dem Evidenzbericht zu entnehmen.

Für medikamentöse Fragestellungen, die durch das OL-Office bearbeitet wurden, erfolgte eine Bewertung der Qualität der Evidenz nach der GRADE-Methodik.

Für medikamentöse Fragestellungen, die von der Leitliniengruppe evidenzbasiert aufgearbeitet wurden, erfolgte eine Einschätzung des LeveL of Evidence gemäß Oxford 2009 nach kritischer Beurteilung der Studienqualität.

Tabelle 3: Level of Evidence nach Oxford 2009

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR“ validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR“ with 1b studies from different clinical centers
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR“ validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR“ tested within one clinical centre
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR“ or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR“ after derivation, or validated only on split-sample or databases
2c	“Outcomes”Research; Ecological studies	“Outcomes”Research	
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis
" Clinical Decision Rule (CDR). (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.) "¡ See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals. § Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it. §§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders. §§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples. " " An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis. "¡"¡ Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits. " " " Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study. " " " " Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive. ** Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'. *** By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors. **** Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic			

Tabelle 4: Schema der Evidenzbewertung nach GRADE

Bezeichnung	Erläuterung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik der Leitlinienentwicklung im Leitlinienprogramm Onkologie orientiert sich an den im AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023) definierten Prozessen für S3-Leitlinien.

Hinsichtlich der Stärke der einzelnen Empfehlungen werden drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln (siehe Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung").

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien könnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgte im Rahmen von strukturierten Konsensuskonferenzen, die von AWMF-zertifizierten neutralen Personen moderiert wurden.

Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe "Autoren der Leitlinie") formal abgestimmt.

Die neutrale Moderation erfolgte durch Mitarbeiter der AWMF (Dr. Nothacker) bzw. des Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (Dr. Follmann, Herr Langer, Herr Wenzel).

Die so beschlossenen Empfehlungen bzw. Statements werden in der Leitlinie in gesonderten Kästen unter Angabe des Empfehlungsgrades und der Konsensstärke dargestellt. Bei evidenzbasierten Empfehlungen bzw. Statements wird ferner die zugrundeliegende Evidenz und deren jeweilige Evidenzklasse angegeben.

Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der nachfolgenden Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien existieren bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5 (s. o.).

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Diese Förderung wurden insbesondere für Personalkosten (Leitliniensekretariat, Evidenzrecherchen) und die Konsensuskonferenzen eingesetzt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten während des Leitlinienprozesses eine Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten über das AWMF-Portal „Interessenerklärung Online“ vor.

Teilnehmende, die keine Erklärung abgaben, wurden von den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die abgegebenen Interessenerklärungen wurden vom Leitlinienkoordinator und der Steuergruppe bewertet; die von Leitlinienkoordinator und Steuergruppe wiederum von Mitgliedern der Leitliniengruppe und den beauftragten Methodikern.

Die Konsequenzen aus den abgegebenen Interessenserklärungen wurden jeweils konsensuell getroffen. Geringe Interessenskonflikte führten zu keinen Einschränkungen bei der Mitarbeit. Bei moderaten Konflikten wurde nur eine Mitarbeit an der Erstellung des Leitlinientextes toleriert, wenn die Mitglieder mit moderaten Interessenskonflikten in der Minderheit waren. Ferner musste bei betroffenen Empfehlungen eine Enthaltung bei der Abstimmung erfolgen.

Das Thema Interessenkonflikte wurde in der Leitliniengruppe besprochen und zudem in allen Konsensuskonferenzen thematisiert. Die betroffenen Mitglieder der Leitliniengruppe haben sich bei den Abstimmungen enthalten, bei denen sie einen entsprechenden Interessenkonflikt haben. Enthaltungen wurden im Protokoll dokumentiert. Die offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport jeweils dargestellt.

3 Identifikation des malignitätssuspekten Schilddrüsenknotens (Primärdiagnostik)

3.1 Epidemiologie und Prävalenz von Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinom

Dieses Kapitel beschreibt die Epidemiologie und die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland und setzt die Zahlen in Relation zu internationalen Daten. Neben den wenigen publizierten epidemiologischen Studien wurden die Daten überwiegend aus der Publikation „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Institutes generiert.

3.1.1 Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland ist hoch. In verschiedenen breit angelegten Studien aus den Jahren 2000 bis 2006 werden Prävalenzen abhängig von Region, Alter und Geschlecht zwischen 12,5 % (für jüngere Männer) bis über 80 % (für ältere Frauen) angegeben [1], [2].

Die jüngste hierzu publizierte Populationsstudie aus Nord-Ost Deutschland [3] stellt einen systematischen Vergleich der Prävalenzen von Strumen bzw. Schilddrüsenknoten und der Iodversorgung zwischen den Zeiträumen 1997–2001 und 2008–2012 an. Die Iodversorgung verschlechterte sich über die Zeit mit Werten unterhalb des von der WHO als ausreichend betrachteten Werts (100 µg/g Kreatinin) von 31 % auf 36 % bei Männern und von 46 % auf 54 % bei Frauen. Dabei nahm die Strumahäufigkeit bei Männern (Schilddrüsenvolumen > 25 ml) von 37 % auf 27 % signifikant ab, während sie bei Frauen (Volumen > 18 ml) mit 34 % bzw. 33 % gleich blieb. Auffällig war die Zunahme der Häufigkeit von sonographisch nachweisbaren Knoten > 10 mm Durchmesser bei Männern von 15 % auf 24 % und Frauen von 23 % auf 38 % (beides signifikant).

3.1.2 Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom gehört zu den selteneren Karzinomen. Die letzten Zahlen der regionalen deutschen Krebsregister sind im Bericht des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes für das Jahr 2018 publiziert [4]. Für den Zeitraum 1999-2016 ist die Zahl der Menschen mit einer Neudiagnose von Schilddrüsenkrebs angestiegen, während die Sterberate in diesem Zeitraum sowohl für Frauen als auch für Männer gesunken ist. In den Jahren 2017 und 2018 ist die Zahl der Neuerkrankten deutlich gesunken. Im Jahr 2018 erkrankten 4270 Frauen und 1930 Männer neu an Schilddrüsenkrebs. Dies entspricht einer standardisierten Inzidenz von 9,1 bzw. 3,9 Fällen pro 100.000 Einwohner. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag für Frauen bei 51 Jahren, für Männern bei 56 Jahren. Die krankheitsbedingte standardisierte Sterberate betrug 0,4 (bezogen auf 100.000 Einwohner) sowohl für Männer als auch für Frauen in den Jahren 2017 und 2018. Für Männer war sie 2019 mit 0,5 gering höher. Das mittlere Sterbealter für Frauen betrug 80 Jahre im Jahr 2019, bei Männern 73 Jahre).

Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 21.100 für Frauen und 8500 für Männer; die 10-Jahresprävalenz 40.500 bei Frauen und 15.800 bei Männern. Die 25-Jahres-Prävalenz liegt bei Frauen bei 76.500 und bei Männern bei 26.800. Die relative 5-Jahresüberlebensrate für alle Arten des Schilddrüsenkarzinoms wurde mit 91 % für Männer und 95

% für Frauen berechnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Überlebensrate sehr stark von der Art des Schilddrüsenkarzinoms abhängt.

Überwiegend wurden die prognostisch günstigen papillären Mikrokarzinome bei jüngeren Menschen unter 60 Jahren diagnostiziert. Der überwiegende Teil der Schilddrüsenkarzinome wird in einem sehr frühen Tumorstadium (UICC I) entdeckt (88 % bei Frauen, 75 % bei Männern).

Dieser Trend wird in vielen Ländern ebenfalls gesehen und vor allem auf eine ausgeweitete Diagnostik und bessere Untersuchungsmethoden zurückgeführt [5], [6], [7], [8], [9]. Bei 62 % der Frauen und bei 52 % der Männer fand sich ein günstiges T1 Tumorstadium. Allerdings zeigt eine neuere Arbeit [10], dass auch eine Zunahme höherer Stadien zu verzeichnen ist, und die verbesserte Diagnostik nicht die alleinige Erklärung für die Prävalenzsteigerung sein kann.

Folgende Verteilung der histologischen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms konnte 2015-2016 ermittelt werden ([11]):

Tabelle 7: Verteilung der histologischen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms

Histologischer Typ	Frauen	Männer
Papilläre Karzinome	78 %	68 %
Follikuläre Karzinome	11 %	14 %
Medulläre Karzinome	4 %	7 %
Anaplastische Karzinome	2 %	4 %
Andere Entitäten	1 %	2 %
Unspezifisch/ohne nähere Angaben	4 %	5 %

3.1.3 Vergleich mit anderen Ländern

In Dänemark wurde 2014 eine altersadjustierte Inzidenz von 4,5 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr registriert [12]. Die jährliche prozentuale Zunahme der Inzidenz von Schilddrüsenkrebs lag in den Jahren 1980-2006 bei 2 % und beschleunigte sich dann stark auf 8,7 % bei Frauen und von 1,3 % auf 8,9 % bei Männern.

Im Vereinigten Königreich wurden in den Jahren 2014-2016 bei einer Bevölkerungszahl von etwa 65 Millionen Menschen durchschnittlich 3527 neue Fälle von Schilddrüsenkrebs diagnostiziert bei 396 durch Schilddrüsenkrebs verursachte Todesfälle im Jahre 2016, was einer Letalität von 11 % entspricht [13]. Auch im Vereinigten Königreich konnte ein starker Anstieg der Inzidenz von 155 % gegenüber den frühen 90-er Jahren des letzten Jahrhunderts beobachtet werden.

In den USA stieg die altersadjustierte Inzidenz für Schilddrüsenkrebs in den Jahren von 1992-2016 von 5,7 auf 13,8 pro 100.000 Einwohner an und hat sich damit in diesem Zeitraum mehr als verdoppelt [8]. Seit 2014 ist die Inzidenzrate stabil mit einem

Trend zur Abnahme.
In den Jahren 1999-2013 wurde in den USA eine krankheitsspezifische Sterberate von 0,44 pro 100 000 Einwohner und Jahr für beide Geschlechter [14] registriert.

Bei einer deutlich höheren Inzidenzrate von 28,28 lag in China (Provinz Zhejiang) die spezifische Mortalitätsrate genauso hoch (0,44) wie in den USA [15]. Sowohl in den USA als auch in anderen Ländern ist der Anstieg der Inzidenz für das Schilddrüsenkarzinom nahezu ausschließlich auf eine zunehmende Anzahl der prognostisch günstigen papillärer Mikrokarzinome zurückzuführen, während die Anzahl der anaplastischen Karzinome mit schlechter Prognose stagniert oder sogar abnimmt [14], [12], [16], [17], [18].

Im Süden Spaniens lag die Inzidenz für Frauen höher mit 12.8 (Männer 4,9). Damit findet sich in dieser Region das Schilddrüsenkarzinom bereits an 8. Stelle aller Karzinome für Frauen. Wird ein explizites Screening auf Schilddrüsenknoten durchgeführt so steigt die Inzidenzrate von Schilddrüsenkrebs sehr stark an und hat in Südkorea in den Jahren 2008-1010 eine Inzidenzrate auf 64,1 Fälle pro 100.000 Einwohner (Frauen 107,3, Männer: 21,1) erreicht. Diese Zunahme betraf großenteils papilläre Mikrokarzinome, ohne dass sich die Mortalität an Schilddrüsenkrebs änderte [19].

Zusammenfassend sind die deutschen Daten in etwa mit den internationalen Daten vergleichbar. Die Inzidenz für Schilddrüsenkrebs liegt im Mittelfeld mit vergleichbaren Ländern [20]. Lediglich in einigen Regionen der Welt (explizit China) liegen deutliche höhere Inzidenzen vor. Wie in fast allen Ländern steigt die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms an, wobei dieser Anstieg zu einem großen Teil auf dem gestiegenen Anteil von Menschen mit papillären Mikrokarzinomen beruht. Zu berücksichtigen ist, dass in Deutschland im internationalen Vergleich eine höhere Prävalenz von Schilddrüsenknoten zu finden ist, was im Umkehrschluss zu einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine maligne Genese pro detektierten Knoten führt und eine gute Präselektion für eventuell invasive Maßnahmen zur weiteren Abklärung erforderlich macht.

3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms

Dieses Kapitel beschreibt die verschiedenen Risikofaktoren für ein Schilddrüsenkarzinom und berücksichtigt endogene und exogene Risikofaktoren.

3.2.1 Hereditäre bzw. genetische Faktoren

Ein Schilddrüsenkarzinom in der Familienanamnese, insbesondere bei Verwandten 1. Grades, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Mehrere hereditäre Tumordispositionssyndrome (TDS) gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Schilddrüsenkarzinom einher.

Ca. 20-25 % der medullären Schilddrüsenkarzinome sind erblich bedingt und mit aktivierenden, pathogenen Keimbahnvarianten im RET-Protoonkogen assoziiert [21], [22]. Klinisch wird zwischen einem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom (FMTC) ohne weitere klinische Manifestationen und der Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) Typ II A bzw. Typ II B unterschieden. Beim RET-assoziierten MTC sind Genotyp-Phänotyp-Korrelationen gut etabliert [23] und können zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen [24].

Die molekulargenetischen Ursachen für familiäre nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome sind dahingegen weniger gut bekannt. Familiäre NMTC (FNMTC) machen nur einen geringen Teil der NMTC aus, ca. 3 – 9 % [25] und können in zwei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe zeigt eine erhöhte Prävalenz für ein NMTC im Rahmen folgender erblicher TDS: der familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) [26], den PTEN-Hamartom-Tumor-Syndromen (PHTS, z. B. Cowden-Syndrom) [27], dem Carney-Komplex [28], dem Werner-Syndrom [29] und dem DICER-1-Syndrom [25]. Weiterhin wurde zahlreiche Genmutationen identifiziert, die mit einem FNMTC assoziiert sein können [30].

In der Gruppe der nicht-syndromalen familären NMTC-Fälle werden familiäre PTC (fPTC) mit oder ohne Oxyphilie, fPTC mit Nierenzellkarzinomen und fPTC mit multinodaler Struma unterschieden. Bei allen familiären NMTC-Formen konnte nur in einem Bruchteil (ca. 5 %) eine klare Assoziation mit pathogenen Keimbahnvarianten hergestellt werden [31], [32], [33], [34], [35].

Bestimmte morphologische Befunde können in der pathologischen Untersuchung Hinweise auf das zugrundeliegende erbliche TDS geben [36].

3.2.2 Umweltfaktoren/externe Faktoren

Ein seit langem bekannter Risikofaktor für die Entwicklung des Schilddrüsenkarzinoms ist eine vorausgegangene Bestrahlung des Halses, aber auch des Mediastinums, des Kopfes oder des ganzen Körpers [37]. Dies wird am häufigsten nach einer vorausgegangenen Strahlentherapie gesehen. Dabei ist das Risiko für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms umso höher, je niedriger das Lebensalter bei der Strahlenexposition ist. In neueren Studien wurden bei papillären Schilddrüsenkarzinomen nach Strahlenexposition häufig RET/PTC-Re-Arrangements gefunden [37]. Eine vorausgegangene Radioiodtherapie gilt nicht als Risikofaktor für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms. Zwar wurde in einer einzigen Arbeit aus dem Jahr 2019 ein möglicher Hinweis auf eine geringe Risikosteigerung nach Radioiodtherapie berichtet [38], von den Autoren selbst wurde auf methodische Limitationen hingewiesen, die eine abschließende Bewertung der Daten verhindern. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen einem Schilddrüsenkarzinom und vorangegangener Radioiodtherapie erkennen [39].

3.2.3 Hormonelle Faktoren

Es gibt mehrere Publikationen, die einen schwachen Einfluss hormoneller Faktoren auf die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms zeigen: Für das papilläre Schilddrüsenkarzinom, nicht aber für das follikuläre Karzinom, gibt es Hinweise für eine diskrete Zunahme der Inzidenz mit zunehmender Höhe des basalen TSH-Wertes [40]. Auch reproduktive/gynäkologische Faktoren haben möglicherweise einen - wenn auch schwachen - Einfluss auf die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen [41], [42]: es scheint ein etwas höheres Risiko mit zunehmender Dauer an endogener Exposition weiblicher Sexualhormone zu bestehen.

3.2.4 Immunologische Faktoren/Immunsuppression

Bei Patienten mit einer Hashimotothyreoiditis finden sich etwas häufiger Schilddrüsenkarzinome als in der Normalbevölkerung. Dies wurde nur für Patienten mit einer Euthyreose oder einem geringen Schilddrüsenhormonsubstitutionsbedarf gesehen, nicht für Spätstadien bei Patienten mit hohem oder sehr hohen Substitutionsbedarf [43]. Inwiefern diese Beobachtung daran liegt, dass Patienten mit einer

Schilddrüsenvorerkrankung möglicherweise einer besseren Schilddrüsendiagnostik unterliegen, die alleine zu einer Zunahme der Detektion von Schilddrüsenkarzinomen in der Patientengruppe führen kann, bleibt unklar. Eine Studie fand eine höhere Wahrscheinlichkeit von Malignität in punktierten Schilddrüsenknoten bei Patienten mit Hashimotothyreoiditis im Vergleich zu Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis (10,0 % versus 6,4 % [44]).

Nach der Transplantation eines soliden Organs zeigte sich in einer US-amerikanischen Studie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen, auch des Schilddrüsenkarzinoms. Dabei war das Risiko nach Nierentransplantation höher als nach anderen Organtransplantationen [45]. Es ist bislang unklar, welche Rolle hierbei die meist langjährige Immunsuppression und welche die Grunderkrankung spielt, die zur Organtransplantation geführt hat [46].

3.2.5 Iodversorgung

Es ließ sich in der Vergangenheit ein schwacher Zusammenhang zwischen der verbesserten bzw. erhöhten Iodversorgung einer Bevölkerung und einer steigenden Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms nachweisen [47]. Es war jedoch zumindest in Deutschland kein Abfall der Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu beobachten [10].

3.3 Klinische Untersuchung

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Vor einer Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse und des Halses sollte eine klinische Untersuchung erfolgen.	
	Starker Konsens	

In Abhängigkeit von der Beschwerdesymptomatik und der klinischen Fragestellung beinhaltet die Abklärung von Veränderungen der Schilddrüse bzw. beim Schilddrüsenkarzinom klinische Untersuchungen. Hierzu gehören die Inspektion des Halses und Palpation der Schilddrüse bzw. Schilddrüsenloge und der Hals- und Nackenregion. Hierbei ist eine Reklination des Kopfes hilfreich. Bei der Palpation ist auf vermehrte Konsistenz in der Schilddrüse bzw. Schilddrüsenloge, Beschaffenheit und Verschieblichkeit von Knoten, Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse sowie Hautrötung und Überwärmung sowie Druckdolenz zu achten. Ein nodulärer Tastbefund sollte mit der Sonographie und gegebenenfalls der Szintigraphie korreliert werden.

Bei Palpation der Lymphknotenstationen werden Lokalisation und Beschaffenheit palpabler Lymphknoten (Größe, Härte, Verschieblichkeit) dokumentiert.

3.4 Sonographie (Evidenz und Durchführung der Sonographie)

3.4.1 Sonographische Einzelkriterien zur Malignitätsabschätzung

3.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten soll eine standarisierte B-Mode Sonographie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Sonographie stellt eine bei Allgemein- und Fachärzten weit verbreitete Untersuchungsmethode dar. Häufig werden Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinome im Rahmen von Routineuntersuchungen gefunden. Ein sonographisches Screening auf Schilddrüsenknoten ist nicht sinnvoll, da dies zu Überdiagnostik führt [19], [48]. Dieses Kapitel beschreibt den Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms und gibt Hinweise auf die Durchführung und die technischen Voraussetzungen für die Untersuchung. Neben der Elastographie, der kontrastmittelverstärkten Sonographie, der Duplexsonographie und der Lymphknotensonographie wird die standardisierte Dokumentation adressiert.

Mit B-Mode Ultraschall können verschiedene Knotencharakteristika wie Singularität, Zusammensetzung (z. B. solide oder zystisch), Echogenität (Reflexintensität von Gewebe), Form, Randbeschaffenheit und Vorhandensein von Mikrokalk standardisiert erfasst und beurteilt werden. Zusätzlich erfolgt die Dokumentation der Lage von Knoten innerhalb der Schilddrüse.

Wichtig ist insbesondere eine einheitliche Nomenklatur im Hinblick auf die Echogenität. Hierzu ist die folgende Tabelle 8 hilfreich:

Tabelle 8: Nomenklatur der Echogenität von Schilddrüsenknoten

Beschreibung	DEGUM-Nomenklatur	Synonyme
Knoten ist stärker echogen als das gesunde Schilddrüsengewebe	stärker echogen	echoreich, hyperechogen
Knoten ist gleich echogen wie das gesunde Schilddrüsengewebe	echogleich, isoechogen	echonormal
Knoten ist schwächer echogen als das gesunde Schilddrüsengewebe	schwächer echogen	schwächer echogen
Knoten ist schwächer echogen als die Halsmuskulatur (infrahyal, M. sternocleidomastoideus)	stark schwächer echogen	stark echoarm, stark hypoechogen
Knoten zeigt keine Echogenität	echofrei	zystisch

In einer großen Metaanalyse von Remonti et al., die 52 retrospektive Beobachtungsstudien mit über 12000 Knoten auswerteten (bis 2012), waren Mikrokalzifikationen, ein größeres Tiefen- als Breitenwachstum des Knotens („taller-than-wide“ Form: größerer Durchmesser in der Sagittal- als in der Transversalebene) und irreguläre Knotenränder mit einem höheren Risiko für Malignität verknüpft, ohne dass allerdings ein einzelnes Kriterium zu einer klinisch relevanten Steigerung der diagnostischen Genauigkeit führte [49]. In einer weiteren Metaanalyse speziell zu den Charakteristika von medullären Schilddrüsenkarzinomen, die bis 2013 sechs Studien einschloss, gingen Kalzifikationen und eine „taller-than-wide“ Form mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen malignen Knoten einher, während ein spongiformes Bild der Knoten (multiple kleine zystische Binnenstrukturen, schwammartiger Knotenaufbau) oder zystische Knoten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einhergingen [50]. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass keines der Ultraschallkriterien, isoliert betrachtet, einen ausreichenden prädiktiven Faktor für ein Schilddrüsenkarzinom darstellen. Kritisch angemerkt werden muss, dass sich in beiden Metaanalysen eine hohe Heterogenität der Studiencharakteristika und -ergebnisse nachweisen ließ. In der Metaanalyse von Wolinski et al. wurden zwar weniger Studien (n=6) bzw. Knoten (n=5439) eingeschlossen als in den beiden vorher Zitierten, jedoch konnte für keines der untersuchten Einzelkriterien eine signifikante Heterogenität oder ein Publikationsbias nachgewiesen werden. Der höchste gepoolte PPV und die höchste gepoolte Spezifität wurden mit 76 % und 96 % für die taller-than-wide Konfiguration errechnet, allerdings war die gepoolte Sensitivität mit 26 % die Niedrigste von allen untersuchten Kriterien. Für die anderen Einzelkriterien lagen die Werte für den gepoolten PPV zwischen 23,5 % und 42,3 % [51]. In einer weiteren Metaanalyse von 12 Studien an jungen Patienten unter 21 Jahren waren Kalzifikationen zwar mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines malignen Knotens, zystische Knoten dagegen mit Gutartigkeit assoziiert [52]. Auch hier wird allerdings die Auffassung geteilt, dass einzelne Kriterien keine ausreichend genauen Prädiktoren darstellen.

Tabelle 9: B-Mode-Einzelkriterien für die Beurteilung von Schilddrüsenknoten

Kriterium
1. Solide bzw. zystisch
2. Echogenität (stärker echogen, isoechogen, schwächer echogen, stark schwächer echogen, echofrei – s. Tabelle 8)
3. Berandung (glatt inkl. Halo, lobuliert, irregulär, unscharf)
4. Verkalkungen (Mikrokalk, Makrokalk, Randkalk)
5. Konfiguration (wider-than-tall, taller-than-wide)
6. Spezifische Charakteristika (spongiform, Konglomerat, Zyste)
Zusätzliche Dokumentation der Lage innerhalb der Schilddrüse

3.4.2 Verwendung von standardisierten Risikostratifizierungssystemen in der Schilddrüsensonographie (TIRADS)

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Einschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten sollte mittels eines TIRADS-Klassifikationssystems erfolgen.	
2a	[53], [54], [55]	
	Starker Konsens	

Für die standardisierte Sonographie der Schilddrüse unter Berücksichtigung der Anzahl bzw. der Kombination der sonographischen Einzelkriterien stehen Thyroid Imaging Reporting and Data Systeme (TIRADS) zur Verfügung. Sie ermöglichen eine Risikostratifizierung, indem eine Klassifizierung in Knoten mit niedrigem, intermediärem und hohem Malignitätsrisiko vorgenommen wird (Risikostratifizierungssysteme). Derzeit werden weltweit noch verschiedene Klassifikationssysteme eingesetzt [56], [57], [58], [59], [24], [60], [61].

Bei der systematischen Literaturrecherche zur diagnostischen Wertigkeit von TIRADS-Klassifikationen konnten insgesamt 3 Metaanalysen identifiziert werden. Eine Metaanalyse, die 4 retrospektive und 2 prospektive Studien mit insgesamt fast 11.000 Schilddrüsenknoten einschloss, untersuchte das Klassifizierungssystem nach Kwak [55]. Es zeigte sich für die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms eine gepoolte

Sensitivität von 91 % (88-94 %) und Spezifität von 35 % (31 – 39 %). Eine weitere Metaanalyse wertete 12 Studien zu TIRADS-Klassifikationssystemen aus, die über 10.000 Schilddrüsenknoten einschlossen [53]. Fast die Hälfte der untersuchten Knoten hat die Europäische Studie von Russ et al. [59] beigetragen. Die Sensitivität wurde hier zu 79 % (77 % – 81 %) bestimmt, die Spezifität betrug 71 % (70 – 72 %). Die Autoren weisen darauf hin, dass unterschiedliche Standards in der pathologischen Beurteilung zu einer Heterogenität der Ergebnisse führen. In einer früheren Studie derselben Autoren ergab die Auswertung älterer Studien ein gepoolte Sensitivität von 72 – 78 % und Spezifität von 68 – 70 % [54]. Die Ergebnisse der in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien weisen eine recht große Heterogenität auf. Gemeinsam ist jedoch allen, dass die Befundung standardisiert und damit objektiv nachvollziehbar und reproduzierbar erfolgt, was bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität, die nicht zuletzt Folge der derzeit konkurrierenden Systeme ist, zur positiven Empfehlung führt.

Die verschiedenen Systeme unterscheiden sich in der Anwendung und es bestehen zum Teil deutliche Unterschiede bezüglich der Empfehlung zur Feinnadelpunktion. In diesem Punkt scheint ACR TI-RADS im Vergleich mit anderen Systemen überlegen zu sein [62], [63], [64], [65].

Für Deutschland wurde von Seifert et al. eine multizentrische Studie zum Vergleich von fünf TIRADS (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS, ACR TI-RADS, K-TIRADS und ATA) publiziert, bei der nicht-autonome Schilddrüsenknoten prospektiv klassifiziert wurden [66]. Die diagnostischen Genauigkeiten von Kwak-TIRADS (79 %), ACR TI-RADS (78 %) und K-TIRADS (82 %) waren dem EU-TIRADS (70 %) leicht überlegen. Die ATA-Klassifizierung zeigte eine gute diagnostische Genauigkeit (79 %), allerdings konnten 11 % der Knoten nicht klassifiziert werden. Yoon et al. fand eine fehlende Klassifizierbarkeit von sogar 18 % der Knoten im ATA-System [67]. Zusammengefasst, eine Präferenz für ein TIRADS-Klassifikationssystem kann derzeit nicht angegeben werden.

Die „International Thyroid Nodule Working Group“, die sich aus Radiologen, Endokrinologen und Chirurgen verschiedener Organisationen zusammensetzt (u.a. American Thyroid Association, European Thyroid Association, Korean Society of Thyroid Radiology) hat 2018 damit begonnen, ein international einsetzbares „I-TIRADS“ zu entwickeln. Informationen und online-Rechner zu TIRADS finden sich als Hilfe unter http://tiradscalculator.com, http://aace-thyroid.deontics.com und http://tirads.de. Wenn sonographische Nachkontrollen bestehender Schilddrüsenknoten notwendig sind, bieten die bestehenden Risikostratifizierungssysteme eine Hilfestellung bezüglich der Verlaufskontrolle. Entsprechende Verlaufsintervalle sind dort hinterlegt [61], [68].

3.4.3 Elastographie der Schilddrüse

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Verfügbarkeit sollte eine Elastographie zusammen mit der standardisierten B-Mode-Sonographie zur Risiko-Stratifizierung von Schilddrüsenknoten erfolgen.	
2a	[69], [70]	
	Konsens	

Mit elastographischen Verfahren, zu denen die qualitative Dehnungs-(strain) Elastographie (SE) und die quantitative Scherwellen- (Shear Wave) Elastographie (SWE) und Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) zählen, wird während der Sonographie die Gewebehärte gemessen.

In ihrer Übersichtarbeit analysierten Nattabi et al. prospektive und retrospektive Studien (n=14), die die Ergebnisse der Scherwellen-Elastographie von 2851 Schilddrüsenknoten, davon 1092 maligne und 1759 benigne, mit den Befunden der Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) oder der Histopathologie chirurgischer Proben verglichen [69]. Über alles ergab sich eine Sensitivität für die Erkennung maligner Knoten von 66 % (CI 64 % – 69 %) bei einer Spezifität von 78 % (CI 76 % - 80 %).

Nell et al. analysierten prospektive und retrospektive Studien (n=20) zur diagnostischen Güte der qualitativen Elastographie im Vergleich zur Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) oder zur Histologie aus chirurgischen Proben [70]. Sie fanden eine Sensitivität von 85 % (79 % - 90 %) bei einer Spezifität von 80 % (73 % - 86 %).

Es zeigt sich insgesamt eine Heterogenität der Ergebnisse, die nicht zuletzt auf die derzeit noch fehlende allgemeingültige Standardisierung der Methode zurückzuführen ist. Dennoch steigert der Einsatz der Elastographie die diagnostische Sicherheit bei sachgemäßer Durchführung der jeweiligen Methode und erlaubt mit hohem negativem prädiktivem Wert ein Malignom unwahrscheinlich zu machen, sofern der Knoten vollständig weich ist. Aufgrund der Ergebnisse der systematischen Reviews und ihrer nicht hohen Aussagesicherheit wird eine moderate Empfehlung zum Einsatz der Elastographie zur Risiko-Stratifizierung von Schilddrüsenknoten abgeleitet und ihr Einsatz entsprechend empfohlen.

Die Kenntnis der zugrunde liegenden technischen Prinzipien und Einschränkungen (Vorhandensein von Kalzifikationen und zystische Veränderungen, Lage des Knotens) ist unabdingbar [71], [72]. Beim Vergleich der elastographischen Methoden erweis sich die SWE in den meisten Studien als weniger untersucherabhängig als die SE [71].

3.4.4 Duplexsonographie der Schilddrüse

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) kann zur Beurteilung von Schilddrüsenknoten erfolgen. Für die Beurteilung von Schilddrüsenknoten hinsichtlich einer Malignität ist dies jedoch nicht sinnvoll und daher entbehrlich.	
	Starker Konsens	

Der Einsatz der farbkodierten Duplexsonographie zur Beurteilung des Vaskularisationsmusters von Schilddrüsenknoten findet in der klinischen Routine weite Verbreitung, da nahezu alle modernen Ultraschallgeräte FKDS zur Visualisierung von Blutflüssen unterstützen und die Untersuchung somit schnell und einfach ergänzt werden kann. Demgegenüber ist der Stellenwert der Methode bei der Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten jedoch gering [73]. In 3 Metaanalysen, die bei der Primärrecherche identifiziert wurden, zeigte sich übereinstimmend eine niedrige Sensitivität für das Kriterium einer intranodulären/zentralen Vaskularisierung von 40 %, 44 % und 46 % [51], [74], [49]. Die Spezifitäten variierten zwischen 61 % (Razavi et al. 2013) und 82 % [51], [74]. Insgesamt sind die Studiendaten jedoch schlecht miteinander vergleichbar, was sich auch mit Ausnahme der Metaananlyse von Wolinski et al. in einer signifikanten Heterogenität widerspiegelt [51].

In einer retrospektiven Untersuchung anhand von 1083 Knoten mit 269 Malignomen zeigte sich, dass die Beschreibung des Vaskularisationsmusters von Schilddrüsenknoten bei deren Dignitätsbeurteilung keinen Mehrwert zum B-Mode Ultraschall hat [75]. Dies wurde in neueren Studien bestätigt [76], [77]. Die FKDS kann aber bei der Beurteilung der Ausdehnung, Begrenzung und Invasivität von Schilddrüsenknoten hilfreich sein [78].

Limitationen der FKDS sind die starke Abhängigkeit vom Anwender und vom verwendeten Ultraschallgerät. Es existieren keine Empfehlungen für einheitliche Untersuchungsparameter wie Flussratenverstärkung oder Frequenzeinstellung. Bezüglich der Kategorisierung des Vaskularisationsmusters werden in der Literatur verschiedene visuelle Klassifikationssysteme beschrieben. Dabei sind Intensität und Lokalisation (peripher versus intranodulär) des Vaskularisationsmusters entscheidend [75], [79], [80]. Zusammenfassend kann lt. der aktuellen Literatur allein auf Grundlage der FKDS keine Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten erfolgen, sie kann jedoch zur Beurteilung der Ausdehnung und Berandung schlecht abgrenzbarer Schilddrüsenknoten im B-Mode Ultraschall hilfreich sein.

3.4.5 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) der Schilddrüse

3.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) sollte derzeit nicht routinemäßig als ergänzende Methode zur B-Mode Sonographie durchgeführt werden.	
2b	[81]	
	Starker Konsens	

Die aktuelle Datenlage zur CEUS ist in der Metaanalyse von Liu [81] zusammengefasst. 33 Studien (24 davon aus China und 4 aus Europa) mit insgesamt 3442 Knoten wurden eingeschlossen, die das Ergebnis der CEUS mit Cytologie oder Histologie verglichen. Es zeigten sich eine Sensitivität von 88 % (85-91 %) und eine Spezifität von 88 % (83-91 %) für die Differenzierung zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten. Ähnliche Ergebnisse (Sensitivität 90 % und Spezifität 86 %) zeigt eine Metaanalyse von Ma et al., die 13 Publikationen, darunter 7 asiatische und 6 nicht-asiatische Studien einschließt [82]. Die Autoren führten außerdem eine Subgruppenanalyse bezüglich der Herkunft der Studien durch. Dabei wiesen die Autoren bei den asiatischen Studien im Vergleich zu den nicht-asiatischen Studien eine signifikante Heterogenität nach. Zudem lag die Sensitivität in der nicht-asiatischen Subgruppe niedriger als in der asiatischen Subgruppe bei gleicher Spezifität (77 % vs. 92 %) [81]. Limitationen der Methode sind, dass zum aktuellen Zeitpunkt kein standardisierter Untersuchungsalgorithmus für die CEUS vorliegt. Hinzu kommen die recht hohen Kosten für die Untersuchung, bei der auch nur jeweils ein Knoten beurteilt werden kann. Bedacht werden müssen bei Einsatz von CEUS auch die Invasivität der Untersuchung (zusätzliche Aufklärung, Beachtung von Kontraindikationen, intravenöse Kontrastmittelgabe, Nachbeobachtung des Patienten). Trotz der günstigen Ergebnisse der Studie von Liu et al., die sich ganz überwiegend auf chinesische Daten stützt, erscheint es unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte und der geringen Erfahrung in Europa derzeit für eine abschließende Bewertung zu früh, Daher folgt bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität eine Negativempfehlung.

3.4.6 Lymphknotensonographie

3.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Schilddrüsenknoten mit Zeichen der Malignität soll eine systematische sonographische Untersuchung der Lymphabflussgebiete der Schilddrüsenregion, ggf. auch erneut im Verlauf, erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.8	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die sonographische Untersuchung der Lymphabflussgebiete der Schilddrüsenregion soll bei Malignitätsverdacht unter Verwendung eines standardisierten Protokolls erfolgen und dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

3.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine Klassifizierung der auffälligen Lymphknoten in die Kategorien unspezifisch vergrößert, unklar sowie malignitätsverdächtig unter Verwendung evaluierter sonomorphologischer Kriterien soll erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.10	Konsensbasiertes Statement	2025
Empfehlungsgrad **B**	Es kann keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz der Elastographie zur Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten in den Lymphabflussgebieten der Schilddrüsenregion bei malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten abgegeben werden.	
	Konsens	

3.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom sollte zur Beurteilung zervikaler Lymphknoten die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) eingesetzt werden.	
	Konsens	

3.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Wegen ihrer sehr hohen Spezifität und somit hohem positivem prädiktiven Wert für Lymphknotenmetastasen soll die Halssonographie präoperativ bei gesichertem oder Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom eingesetzt werden. Bei limitierter Sensitivität kann mit der Untersuchung jedoch eine lymphonodale Metastasierung präoperativ nicht ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Ultraschall (US) ist die Methode der Wahl zur Detektion und Charakterisierung von zervikalen Lymphknoten [83], [84], [85].

Tabelle 10: Wichtige Aspekte zur strukturierten sonographischen Dokumentation zervikaler Lymphknoten

Wichtige Aspekte
Vollständigkeit der Erfassung aller Lymphknoten-Kompartimente im Halsbereich
Beschreibung unklarer oder verdächtiger Lymphknoten einschließlich deren Lokalisation in Bezug auf anatomische Leitstrukturen
Größe dieser Lymphknoten in drei Dimensionen
Form (ovalär, rund, polylobuliert, unscharf begrenzt)
Vorhandensein oder Fehlen eines Hiluszeichen
Echogenität (schwächer bzw. stärker echogen, isoechogen)
Vorhandensein zystischer Areale
Vorhandensein und Lokalisation von Verkalkungen (Mikro- und Makroverkalkungen)
Doppler-Ultraschall-Merkmale der Vaskularisation (hilär, zentral, peripher, diffus, kapseldurchbrechend)

Normale Lymphknoten sind ovalär, gering schwächer echogen mit einem stärker echogenen Hilus mit einem entsprechenden Hilusgefäß [86]. Nicht immer ist der Hilus in der B-Bildsonographie nachweisbar, kann aber aufgrund seiner Vaskularisierung unter Verwendung des Farbdopplers sichtbar gemacht werden. Einen Hilus findet man bei etwa 90 % der normalen Lymphknoten [84], [86], [87], [88]. Der Nachweis des Hilus schließt Malignität nahezu immer aus [84], [86], [87], [88].

Da der Durchmesser in der langen Achse nur einen geringen diagnostischen Wert für die Frage nach Malignität hat, ist die Verwendung der kurzen Achse bzw. des Steinkamp-Quotienten (L/S, Quotient von langer zu kurzer Achse im Durchmesser) zu empfehlen [89].

Der präoperative Nachweis von suspekten Lymphknoten hat prognostischen Wert und kann Einfluss auf die operative Strategie haben [90], [91]

Bei metastasiertem PTC finden sich bis zu 70 % der Lymphknoten-Metastasen im zentralen und lateralen Lymphknoten-Kompartiment [92]. Die Spezifität des Ultraschalls beim Nachweis von Lymphknoten-Metastasen des PTC ist hoch und liegt zwischen 80 % und 95 %; Kim et al finden eine Spezifität von 91 % bei allerdings einer Sensitivität von lediglich 51 % [93].

Typische sonographische Zeichen suspekter Lymphknoten beinhalten Mikrokalzifikationen, teilweise zystische Anteile, periphere oder diffus gesteigerte Vaskularisation mit teils Kapsel-penetrierenden Gefäßen sowie eine im Vergleich zu normalen

Lymphknoten stärker echogene Erscheinung, häufig vergleichbar der Schilddrüse [84], [94]. Die Kriterien sind identisch für die prä- als auch die postoperative Evaluation.

Die Größe von zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Schilddrüsenkarzinoms kann über mehrere Jahre konstant bleiben [95]. Fehlendes Größenwachstum ist kein valides Kriterium für den Ausschluss einer Lymphknotenmetastase. Ein durch mehrere Messungen gesichertes Größenwachstum von Lymphknoten von >3mm/Jahr gilt hingegen als auffällig [95].

Die überwiegende Zahl der Lymphknotenmetastasen findet sich zervikozentral (Level III und IV bzw. in Level VI), meist unilateral. Lymphknoten-Metastasen submandibulär sind seltener [96], [97]. Die Wertigkeit des präoperativen US unterscheidet sich jedoch für zentrale und laterale Lymphknoten-Metastasen [85].

In Studien zeigte der präoperative Ultraschall eine geringere Sensitivität bei der Diagnose der zentralen zervikalen Lymphknotenmetastasen und eine gute diagnostische Wirksamkeit bei lateralen zervikalen Lymphknotenmetastasen bei PTC. In eine Metaanalyse (Zhao, H., & Li, H. (2019)) wurden neunzehn Studien mit 4014 Patienten eingeschlossen [98]. Die gepoolte Sensitivität, Spezifität, DOR und Fläche unter der Kurve (AUC) des Ultraschalls beim Nachweis zentraler LK-Metastasen bei PTC betrugen 0,33 (95 % Konfidenzintervall (95 % KI): 0,31–0,35), 0,93 (95 % KI: 0,92–0,94), 5,63 (95 %-KI: 3,50–9,04) bzw. 0,69; für laterale LK-Metastasen betrugen diese Werte 0,70 (95 % KI: 0,68–0,72), 0,84 (95 % KI: 0,82–0,85), 18,7 (95 % KI: 10,3–33,9) bzw. 0,88. Der präoperative Ultraschall zeigt in dieser Analyse eine geringe Sensitivität bei der Diagnose von zentrale LK-Metastasen und eine gute diagnostische Genauigkeit für laterale LK-Metastasen bei PTC. Eine weitere Metaanalyse (Wu, L. M., 2012) schloss 13 Studien mit 1020 Patienten und PTC ein [99]. Die gepoolte Sensitivität für die Sonographie in der Detektion von LK-Metastasen betrug 0,72 (95 % KI, 0,46–0,88), die Spezifität 0,98 (95 % KI, 0,84–1,00) und die Fläche unter der Kurve (AUC) 0,94 (95 % KI, 0,92–0,0,96). Die gepoolte Sensitivität betrug 0,63 (95 % KI, 0,47–0,76), die Spezifität 0,93 (95 % KI, 0,73–0,99) und die AUC 0,81 (95 % KI, 0,77–0,84). Bei der läsionsbasierten Analyse wurde festgestellt, dass die Untergruppe mit Lymphknotenbefall des lateralen Kompartiments die höchste Sensitivität (0,72, 95 % KI 0,68–0,75) und Spezifität (0,97, 95 % KI 0,93–0,99) unter den Studien aufwies ($p < 0,05$). Die Autoren schlussfolgern, dass die präoperative Sonographie eine gute Technik für das präoperative Lymphknoten-Staging des PTC ist und hilfreich ist, um metastasierte zervikale LK in der lateralen Gruppe zu erkennen.

Im Vergleich von Sonographie mit der Computertomographie hat eine Metaanalyse, in die 10 Studien mit insgesamt 5656 Schilddrüsenkrebspatienten eingeschlossen wurden, ergeben, dass die CT eine etwas höhere Sensitivität aufweist als US, während US eine höhere Spezifität für die Beurteilung der zentralen, lateralen und der gesamten zervikalen LK-Metastasen hat [100].

Mittels US lassen sich präoperativ nur „makroskopische“ Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Der fehlende Nachweis von Lymphknotenmetastasen eines PTC im präoperativen US ist allerdings mit einer besseren Prognose für den Patienten assoziiert [101].

Als bestes einzelnes US-Kriterium für Malignität von Lymphknoten mit einer Sensitivität von 86 % und Spezifität von 82 % wurde eine periphere statt einer hiläre

Vaskularisation beschrieben [84]. Eine periphere Vaskularisation findet sich allerdings auch bei bis zu 20 % der benignen Lymphknoten [84], [86], [87], [88].

Tabelle 11: B-Mode-Kriterien zur Differenzierung normaler, unklarer und malignitätssuspekter Lymphknoten

Normaler Lymphknoten	Unklarer Lymphknoten	Verdacht auf Malignität (mindestens eines der folgenden Merkmale)
• Hilus erhalten • Ovale Form und normale Größe • Fehlende oder hiläre Vaskularisation • Keine weiteren verdächtigen Anzeichen	• Fehlen eines Hilus und mindestens eine der folgenden Eigenschaften: ○ runde Form ○ vergrößerte kurze Achse ○ vermehrte zentrale Vaskularisation	• Mikroverkalkungen. • teilweise zystische Areale. • Periphere oder diffus erhöhte Vaskularisation • das Lymphknoten-Gewebe weist eine der Schilddrüse vergleichbare, stärkere Echogenität auf

Die Daten zur US-Elastographie von zervikalen Lymphknoten sind im Vergleich zur Anwendung bei Schilddrüsenknoten limitiert. Für Lymphknoten zeigten einige auch prospektive Studien, insb. mit Scherwellenelastographie (Azizi, G., et. al. 2016), einen Zusatznutzen der Elastographie bei der Charakterisierung von zervikalen Lymphknoten, insbesondere bei Lymphknoten <1cm [102], [103], [104]. In eine Metaanalyse wurden acht Studien mit einer Stichprobengröße von 481 Patienten mit 647

zervikalen Lymphknoten eingeschlossen [97]; dabei zeigte die Scherwellenelastographie eine Sensitivität von 81 % (95 % KI: 72–88 %) und eine Spezifität von 85 % (95 % KI: 70–93 %). Die Ergebnisse der Meta-Regressionsanalyse zeigten, dass die Prävalenz maligner Lymphknoten ein signifikanter Faktor war, der die Heterogenität der Studie beeinflusste ($p < 0,01$). Für eine abschließende Beurteilung reicht die Datenlage sowie die Anzahl untersuchter Lymphknoten daher bisher nicht aus.

Zur Beurteilung zervikaler Lymphknoten wurde in mehreren Studien die FKDS eingesetzt. Verstärkte Vaskularisation (peripher und intranodulär) spricht für Malignität des untersuchten Lymphknotens [78], [84], [105], [106].

3.5 Schilddrüsen-Szintigraphie ([^{99m}Tc]Pertechnetat, ^{123}I, Evidenz und Durchführung der SD-Szintigraphie)

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Schilddrüsenszintigraphie, mit der die Funktion von Schilddrüsenknoten beurteilt werden kann.

3.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Im Rahmen einer geplanten Dignitätseinschätzung von Schilddrüsenknoten ≥ 1 cm, soll bei Erwachsenen – unabhängig vom TSH-Wert – eine Schilddrüsenszintigraphie erfolgen.	
	Konsens	

Die Schilddrüsenszintigraphie (mit Iod-123 (^{123}I) oder mit Technetium-99m-Pertechnetat ([^{99m}Tc]TcO4-) ist das einzige bildgebende Verfahren, mit dem in vivo die Expression und Aktivität des Natriumiodidsymporters (NIS) dargestellt werden kann. Aus praktischen Gründen wird in aller Regel eine Szintigraphie mit [^{99m}Tc]Pertechnetat durchgeführt. Für spezielle Fragestellungen wie die Abklärung von substernalen oder ektopen bzw. dystopen Schilddrüsenknoten ist ^{123}I überlegen.

Die Szintigraphie wird gemäß der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (AWMF-Reg.-Nr. 031-011) durchgeführt, standardmäßig quantitativ mit Bestimmung des Uptakes. Im Kontext dieser Leitlinie wird nur auf den Aspekt der Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten eingegangen.

Im Schilddrüsenszintigramm wird im Vergleich zum extranodulären Schilddrüsen-gewebe zwischen vermehrt anreichernden also hyper-funktionellen, vermindert anreichernden hypofunktionellen Knoten sowie indifferenten Knoten, die sich isointens darstellen, unterschieden.

3.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Beim szintigraphischen Befund eines hyperfunktionellen (autonomen) Knotens soll keine weitere (über die Sonographie hinausgehende) Dignitätsabklärung erfolgen.	
	Starker Konsens	

Der spezielle klinische Wert der Szintigraphie besteht in der Identifikation autonomer Adenome als benigne Schilddrüsenknoten. Der szintigraphische Befund eines hyperfunktionellen (autonomen) Knotens lässt sich durch keine andere Methode einschließlich Sonographie [107] oder durch Ultraschall-Elastographie [108], [109] vorhersagen. Der überwiegende Teil der hyperfunktionellen Knoten wird szintigraphisch zum Zeitpunkt einer Euthyreose nachgewiesen, was verschiedene Studien belegen [110], [111].
Szintigraphisch vermehrt anreichernde Knoten entsprechen nahezu immer fokalen Autonomien [112], [113]. In einer pathologischerseits initiierten Aufarbeitung von 65 Publikationen über als hyperfunktionelle Knoten imponierende

Schilddrüsenmalignome hielten lediglich 10 einer kritischen Überprüfung stand [114]. Malignität eines hyperfunktionellen Schilddrüsenknotens ist somit eine Rarität.

3.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Der szintigraphische Befund eines hypofunktionellen Knotens soll allein keine Indikation zur Operation sein.	
	Starker Konsens	

Die Schilddrüsenszintigraphie liefert einen Beitrag zur Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten, indem sie die Selektion von hypofunktionellen Knoten ermöglicht, deren Dignität weiter abgeklärt werden soll. Durch die Schilddrüsenszintigraphie kann der positive prädiktive Wert einer Feinnadelzytologie von 1,5 % für unselektionierte Abklärung [115] angehoben werden. Die anzustrebende Prätest-Wahrscheinlichkeit von mindestens 5-10 % kann durch die Kombination sonographischer und szintigraphischer Kriterien erzielt werden.
Für szintigraphisch minderanreichernde Knoten findet sich in der Literatur eine große Bandbreite für die Malignomprävalenz von weniger als 3 % in Regionen mit Iodmangel und 5,5 % in Regionen ohne Iodmangel [116] bis hin zu 22 % in einer prospektiven Studie an 100 operierten Patienten mit singulärem Schilddrüsenknoten [117]. Somit werden hier erst in Kombination mit anderen Verfahren (z. B. standardisierte Sonographie/ TIRADS, FNP, ggf. US-Elastographie) Vorhersagewerte erreicht, die eine Entscheidung bzgl. des weiteren Vorgehens (z. B. OP) auf eine ausreichend sichere Basis stellen.

3.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei indifferenter Speicherung in Schilddrüsenknoten kann eine ergänzende Suppressionsszintigraphie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Über den negativen oder positiven Vorhersagewert szintigraphisch indifferenter Knoten liegen keine sicheren Daten vor. Derartige Befunde können sowohl durch Knoten bedingt sein, welche tatsächlich ein dem perinodulären Gewebe vergleichbares Anreicherungsverhalten besitzen, als auch durch Knoten, welche sich aufgrund ihrer geringen Größe oder lagebedingt nicht demarkieren. In letzteren Fällen kann die Suppression des perinodulären Gewebes die Hyperfunktionalität eines Knotens sichtbar machen und damit Malignität praktisch ausschließen.

3.6 Bestimmung von Laborwerten

Einige Laborwerte, besonders das Thyreoidea stimulierende Hormon, werden in der ärztlichen Praxis häufig untersucht. Dieses Kapitel beschreibt den Stellenwert von Laborbestimmungen bei der Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten.

3.6.1 Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)

3.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine TSH-Bestimmung soll bei jeder Knotenabklärung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bei Schilddrüsenknoten können erniedrigte TSH-Werte auf eine autonome Funktionsstörung hinweisen [118], [119]. In der Abklärung von Schilddrüsenknoten ist daher eine TSH-Bestimmung notwendig.
In einigen Studien wurde eine Assoziation zwischen höheren TSH-Werten und dem Risiko für das Auftreten eines DTC gefunden [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128]. Huang et al. beschreiben dies nur für Männer, bei Frauen fanden sie ein höheres Risiko bei niedrigeren TSH-Werten [126]. Für fortgeschrittene Tumorstadien und ein aggressives Tumorwachstum wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit der Höhe des TSH-Wertes gefunden [129], [130], [131], [132]. Eine Studie beschreibt den Zusatznutzen einer TSH-Bestimmung bei Zytologien von Feinnadelpunktaten von Schilddrüsenknoten mit unbestimmter Signifikanz [133]. Bei 127 spanischen Patienten mit einer Bethesda Klassifikation IV in der Feinnadelpunktion zeigte sich eine höhere Rate an Malignität bei höheren TSH-Werten [134]. Andere Autoren konnten keine Assoziation zwischen höheren präoperativen TSH-Werten und dem Tumorstadium finden [122], [135], wohingegen eine Studie ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung papillärer SD-Karzinome mit niedrigeren TSH-Werten beschreibt [136]. In einem prospektiven Kollektiv waren höhere TSH-Werte bei Patienten mit histologisch nachgewiesener lymphozytärer Infiltration nicht mit einer höheren Karzinomwahrscheinlichkeit gekoppelt [137]. Eine deutsche Untersuchung zeigt ein erhöhtes Karzinomrisiko sowohl bei erhöhten als auch bei erniedrigten TSH -Werten [138].
Eine Metaanalyse mit insgesamt 23.799 Teilnehmern bestätigte ein leicht erhöhtes Risiko für das DTC bei höheren TSH-Werten [139]. Die Bestimmung eines höheren TSH-Wertes bei einem Individuum mit Knoten erlaubt jedoch nicht die Vorhersage von Malignität.

3.6.2 Thyreoglobulin

Thyreoglobulin (Tg) ist ein gut validierter Tumormarker in der postoperativen Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom [140]. In der präoperativen Diagnostik der Abklärung von Schilddrüsenknoten kann Thyreoglobulin das Vorhandensein eines Schilddrüsenkarzinoms nicht verlässlich vorhersagen [141]. Die Datenlage hierzu ist widersprüchlich [142], [143], [144], [145], [146], [147]. Es gibt keine prospektiven Studien die einen ausreichend hohen Stellenwert der Thyreoglobulin-Bestimmung in der präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten belegen. Erhöhte Thyreoglobulinwerte finden sich auch bei vielen Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten, bei Strumen und im Iodmangel [148], [149]. Vergleichsweise hohe Thyreoglobulin-Werte finden sich häufiger bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Tumorleiden oder bei radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinomen [150], [151]. Einige Autoren haben das Verhältnis von TSH zu Thyreoglobulin berechnet, um die Vorhersage für Malignität von Schilddrüsenknoten zu verbessern. Auch hierzu existieren nur retrospektive Daten [152], [153]. Im Einzelfall kann eine Thyreoglobulin-

Bestimmung zur Festlegung des weiteren Vorgehens hilfreich sein, eine routinemäßige Bestimmung von Thyreoglobulin in der Abklärung von Schilddrüsenknoten ist jedoch nicht sinnvoll.

3.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine routinemäßige Bestimmung von Thyreoglobulin soll im Rahmen der Abklärung von Schilddrüsenknoten nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.6.3 Thyreoglobulin-Antikörper (TAK)

In einem größeren Patientenkollektiv konnte die präoperative Bestimmung der TAK als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen eines Lymphknotenbefalls und einer extranodalen Tumorausbreitung identifiziert werden [154]. Li et al. bestätigten die Assoziation eines höheren Risikos eines papillären Schilddrüsenkarzinoms bei positiven TAK, sahen aber in diesem Kollektiv eine geringere extrathyreoidale Tumorausbreitung [155]. Dies wurde in retrospektiven Untersuchungen ebenfalls gesehen [127], [132], [156], [157], [158], [159], [160]. In zwei Studien mit Feinnadelaspiraten war der Verdacht auf ein bzw. der Nachweis eines Schilddrüsenkarzinoms bei TAK positiven Patienten größer als bei TAK negativen Personen [161], [162]. Eine individuelle Vorhersage für das Vorliegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist mit einer Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper nicht möglich. Karatzas et al. fanden bei Knoten mit einer Zytologie unbekannter Signifikanz in der FNP bei TAK positiven Patienten mit PTC mehr Fälle mit Multifokalität, Kapselpenetration und Lymphknotenmetastasen [163]. Das Vorhandensein von TAK kann also auf ein höheres Tumorstadium bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms und auf methodische Probleme bei der postoperativen Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin hinweisen [164].

3.6.4 TPO-Antikörper

Retrospektiv fanden sich in einer großen Serie bei TPO-AK positiven Patienten mit diffuser lymphozytärer Infiltration der Schilddrüse mehr multifokale papilläre Karzinome mit einer geringeren extrathyreoidalen Ausbreitungsrate, allerdings fanden sich mehr Tumore > 1 cm und mehr Lymphknotenmetastasen. TPO-AK Positivität ohne diffuse lymphatische Infiltration zeigte keine Tendenz zu erhöhter Tumoraggressivität [165]. In einer Region mit hoher bis erhöhter Iodversorgung zeigte sich eine höhere Rate von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen bei positiven TPO-AK [128]. Bei gleichzeitig erhöhten TPO- und TAK zeigten Wu et al. eine höhere Rate papillärer Karzinome [166]. Eine Metaanalyse mit über 64.000 Patienten zeigt eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Hashimoto-Thyreoiditis und dem Auftreten eines PTC. Über die Höhe der TPO-AK oder die Definition der Hashimoto-Thyreoiditis wird keine Auskunft gegeben [167]. Bei der Primärdiagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis mit gleichzeitigem Knotennachweis war in Italien eine deutlich erhöhte Rate an papillären Karzinomen nachweisbar. Extrathyreoidale Ausbreitung und Lymphknotenmetastasierung ging ebenfalls mit TPO-Positivität einher [168]. Song et al. zeigten, dass präoperative nachweisbare TPO-AK mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben einhergehen [169]. Weitere Studien zeigen eine erhöhte Rate an PTC bei Patienten

mit erhöhten TPO-AK [170]. Eine Metaanalyse mit 18 eingeschlossenen Studien bestätigt diese Ergebnisse [171].

3.6.5 Calcitonin

Im Hinblick auf die Calcitoninbestimmung im Serum wird auf die Kapitel 8.1.2.1. und 8.1.2.2. verwiesen.

3.7 Feinnadelpunktion, inkl. FNP von Lymphknoten/Stanzbiopsie

3.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten (≥ 1 cm) soll nur nach adäquater Vorselektion bei suspekt eingestuften Knoten erfolgen, und wenn der Punktionsbefund Eingang in die Planung der weiteren Vorgehensweise findet.	
	Starker Konsens	

3.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Knoten < 1 cm sollten nur bei Risikofaktoren und bei Expertise des Punkteurs Sonographie-gestützt punktiert werden.	
	Starker Konsens	

3.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine unselektierte Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten soll nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei V.a. C-Zell-Karzinom der Schilddrüse (z. B. suspekter Befund der Calcitonin-Bestimmung – s. Kapitel 8) sollte keine Feinnadelpunktion erfolgen.	
	Konsens	

Folgende Aussagen können zur Feinnadelpunktion getroffen werden:

Die Feinnadelpunktion ist ein einfaches und sicheres Verfahren zur Gewinnung von Zellen aus definierten Läsionen („Knoten"), anhand derer ein diagnostischer Beitrag zur Bestimmung der biologischen Natur und damit Dignität dieser Knoten geleistet werden kann.

Die Feinnadelaspirationszytologie der Schilddrüse wird in der internationalen Literatur Fine-needle aspiration cytology „FNAC" genannt. Wird ohne Aspiration punktiert, findet der Begriff „FNC" Verwendung.

Die Diagnose praktisch aller Neoplasien der Schilddrüse beruht auf speziellen histologischen Kriterien, kann also nicht zytologisch erfolgen. Die Aufgabe der Zytologie ist es, Läsionen zu identifizieren, bei denen Malignität wahrscheinlich ist oder nicht mit der gebotenen Sicherheit als unwahrscheinlich angesehen werden kann, und die dann einer Operation und nachfolgend histologischen Abklärung zugeführt werden.
Im Gegensatz zur Vorgehensweise in anderen Ländern (insbesondere in den USA/Kanada) werden hier im Iodmangelgebiet häufiger auffällige Knoten diagnostiziert und operiert und damit der histologischen Dignitätsbeurteilung zugeführt; bei dieser Vorgehensweise muss der Stellenwert der FNAC anders bewertet werden, als beispielsweise in den ATA-Leitlinien ausgeführt.

Eine Unterscheidung von Adenomen und FTC ist zytologisch nicht möglich.

Durch die Etablierung der NIFTP wurde eine Neudefinition der morphologischen Kriterien des PTC notwendig. Die Kriterien umfassen jetzt auch nur histologisch nachweisbare Aspekte [172]. War davor ein PTC sowohl zytologisch als auch histologisch anhand der charakteristischen Kernmerkmale eindeutig diagnostizierbar, so werden durch die Einführung der NIFTP, zu deren zytologischen Voraussetzungen der Nachweis PTC-äquivalenter Kernmerkmale zwingend erforderlich ist, weitere – nur histologisch nachweisbare – Kriterien notwendig (Invasion und/oder eindeutige Papillen).

Eine Feinnadelpunktion ermöglicht aber bei klinisch und/oder sonographisch auffälligen Knoten (Kapitel 3.4) mit einer Größe ≥ 1cm nach szintigraphischem Ausschluss einer fokalen Autonomie eine gute Präselektion von Knoten, die der histologischen Abklärung bedürfen. Bei kleineren Knoten (< 1 cm) erfolgt üblicherweise eine sonographische Verlaufskontrolle, sie können aber auch bei entsprechender Expertise des Punkteurs ultraschallgestützt punktiert werden, sofern besondere Risikofaktoren vorliegen [173], [174].

Die Punktion von Knoten, die nicht dieser Definition entsprechen, erhöht die Zahl unnötiger Operationen [115].
In Fällen, bei denen aus unterschiedlichen Gründen auch ohne Einsatz der FNAC die Indikation zur Operation gestellt würde, kann die FNAC trotzdem entscheidende Hinweise beim präoperativen Management der Operation liefern (Operationsausmaß, intraoperativer Gefrierschnitt, Aufklärung der Patienten).

Das Ausmaß des operativen Eingriffs beim MTC wird zunehmend vom Nachweis einer desmoplastischen Stromareaktion (DSR) abhängig gemacht [175], [176], [177], [178], [179]. Die Schilddrüsenfeinnadelpunktion kann eine fibroblastäre Proliferation induzieren, die eine tumorinduzierte DSR imitieren kann und damit entsprechenden Operationskonzepten auf der Basis der intraoperativen Gefrierschnittdiagnostik die Grundlage entzieht.

3.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Feinnadelpunktion sollte ultraschallgestützt erfolgen (bei nicht-palpablen Knoten ist dies obligat).	
	Starker Konsens	

3.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Materialgewinnung bei der Punktion solider Knoten (-anteile) kann sowohl durch Aspirationspunktion als auch durch non-Aspirationspunktion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine ultraschallgestützte Punktion unter Kontrolle des Nadelspitzenechos führt zu einer höheren Treffsicherheit und steigert sowohl die Quote diagnostischer Punktate und als auch die diagnostische Sensitivität [180], [181], [182].

Einige Studien haben ergeben, dass kleinlumige Punktionskanülen (22 G bis 25 G) eine höhere Zellausbeute bei gleichzeitig geringerem Blutanteil ergeben als Kanülen mit größerem Lumen [183], [184], [185], [186]. Letztendlich sollte die Wahl der Kanülenstärke in Absprache mit der kooperierenden pathologischen Einrichtung unter Berücksichtigung der dort etablierten Aufarbeitungstechnik erfolgen.

Bei gemischt zystisch-soliden Knoten sollte ultraschallgezielt Material zur Dignitätsabklärung aus den soliden Anteilen gewonnen werden (ggf. nochmalige Punktion nach vorhergehender Entlastungspunktion größerer zystischer Anteile).

Die Punktion kann als sog. Aspirationspunktion (ggf. mit Unterstützung durch spezielle Saugpumpensysteme) oder Non-Aspirationspunktion, bei der das zytologische Material ausschließlich durch die Kapillarwirkung der Kanüle gewonnen wird, durchgeführt werden [187], [188], [189], [190]. Die Non-Aspirationspunktion wird insbesondere bei der FNAC im Kindesalter bevorzugt; ansonsten zeigte sich in den zitierten Studien keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Methoden.

Zur therapeutischen Punktion (Reduktion des Zystenvolumens) von zystischen Schilddrüsenläsionen werden dickere Kanülen als zur rein diagnostischen FNAC verwendet; auch diese Zystenpunktate sollten regelhaft einer zytologischen Untersuchung zugeführt werden, da papilläre Karzinome sowie Metastasen (z. B. von Bronchial- und Nierenkarzinomen) zystisch verändert sein können.

Üblicherweise wird das durch die FNAC gewonnene zytologische Material direkt auf Objektträger ausgestrichen. Je nach Färbemethode müssen dazu die Objektträger anschließend luftgetrocknet oder entsprechend fixiert werden. Alternativ kann das Punktionsmaterial auch mittels Dünnschichtmethode weiterverarbeitet werden [191], [192]. Das Material wird dabei in ein Lyse-Reagenz zur (weitgehenden) Lyse

mitpunktierter Erythrozyten überführt (darin erfolgt auch der Transport). Nach anschließender Fixation wird in speziellen Geräten eine definierte Zahl an Zellen standardisiert auf einen Objektträger aufgebracht. Die meist weitgehend blutfreien Präparate können deutlich weniger zeitintensiv mikroskopisch beurteilt werden. Nachteile sind die höhere Zahl an technisch inadäquaten Präparaten und diverse Spezifika bei der zytologischen Beurteilung der Präparate.

Bzgl. der Hygieneanforderungen gelten die im Bundesgesundheitsblatt 2011 veröffentlichten Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Instituts (Desinfektion, steriles Tupfermaterial, sterile Handschuhe und steriles Lochtuch, ggf. steriler Schallkopfüberzug) [193].

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 100 mg/die muss nicht pausiert werden [194]. Eine retrospektive Datenauswertung von 803 Patienten zeigte auch unter Clopidrogel, Cumarinen sowie neueren oralen Antikoagulantien (NOAK) wie Rivaroxaban und Ticagrelor keine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen [195]. Die Entscheidung, ob die Punktion unter laufender Antikoagulanzien-Einnahme oder nach kurzzeitigem Absetzen dieser Medikation (ggf. transiente Umstellung auf Heparin) erfolgen sollte, erfordert eine individuelle Risiko:Nutzen-Abwägung. Relevante Blutungen nach Schilddrüsenfeinnadelpunktion sind die Ausnahme. Eine kurze Nachbeobachtung des Patienten und gegebenenfalls eine sonographische Kontrolle bei Verdacht auf Einblutung nach 15 – 30 Minuten reduzieren das Komplikationsrisiko weiter.

3.7.1 Die Feinnadelpunktion von Lymphknoten

In seltenen Fällen kann die sonographisch gestützte Punktion auffälliger Lymphknoten (siehe Kapitel Kapitel 3.7.1) im Halsbereich die Primärdiagnostik eines Schilddrüsenkarzinoms sein, besonders wenn die Schilddrüse keine auffälligen Knoten oder nur sehr kleine Läsionen zeigt [196], [197]. Die Sensitivität ist hoch, variiert jedoch zwischen den Untersuchern und Regionen sowie eingesetzten Nadelgrößen. Eine Metaanalyse listet publizierte Sensitivitäten zwischen 52 und 100 % auf [198]. Die Spezifität wird zwischen 71,4 und 100 % angegeben [198], [199], [200], [201], [202].

Bei bereits bestehendem hochgradigem Verdacht auf ein oder bereits nachgewiesenem Schilddrüsenkarzinom kann eine ergänzende Punktion sonographisch auffälliger Lymphknoten dann sinnvoll sein, wenn sich durch das Ergebnis der Punktion das operative Vorgehen ändert [203], [204]. Ein Lymphknotenbefall zeigt ein höheres Tumorstadium an und kann zu einer erweiterten Resektionsstrategie führen.

In Einzelfällen und bei entsprechender technischer Möglichkeit kann eine molekulargenetische Analyse des Punktats erfolgen. Besondere Bedeutung hat dabei eine BRAF-Mutation in der Diagnose des papillären Schilddrüsenkarzinoms [205].

3.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine Feinnadelpunktion sonographisch und/oder klinisch auffälliger Lymphknoten sollte nur erfolgen, wenn sich daraus therapeutische Handlungskonsequenzen ergeben.	
	Konsens	

3.7.2 Thyreoglobulinbestimmung im Punktions-Washout

3.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine Thyreoglobulinbestimmung im Punktions-Washout eines Feinnadelaspirats von sonographisch und/oder klinisch auffälligen Lymphknoten kann erfolgen.	
	Konsens	

Durch die Kombination von FNAC und der Messung von Thyreoglobulin im Feinnadel-Washout lässt sich die Genauigkeit der Karzinomvorhersage steigern [199], [206], [207], [208], [209]. Die Tg-Bestimmung im Feinnadelaspirat von Lymphknoten hat eine hohe Sensitivität und Spezifität [210]. Die präoperative Tg-Bestimmung im Washout einer Lymphknotenpunktion kann auch zur Entscheidung über die Art des operativen Vorgehens beitragen [211]. Die Kombination von Zytologie und Tg-Bestimmung im Washout der Punktion erreicht eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 93 % [212].

3.7.3 Stanzbiopsie

3.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei nicht-diagnostischen Feinnadelpunktionen kann eine Stanzbiopsie erfolgen.	
	Konsens	

In der Primärdiagnostik von Schilddrüsenknoten haben Stanzbiopsien keinen Vorteil gegenüber der FNAC [196], [198].

Wenn starke Makroverkalkungen oder erhebliche regressive Veränderungen in den Knoten vorliegen kann eine Stanzbiopsie einen Vorteil gegenüber der FNAC bieten [213], [214]. Dies gilt auch im Fall von nicht diagnostischen FNAC [214]. Durch die FNAC können follikuläre Adenome nicht sicher von follikulären Karzinomen unterschieden werden. In diesem Fall wird eine „follikuläre Neoplasie“ diagnostiziert. Hier kann nur die histologische Sicherung durch die Operation eine Klärung bringen. In

der Regel sind jedoch weniger als 20 % der so operierten Knoten maligne, so dass der größte Teil der Operationen im Nachhinein unnötig gewesen wäre. Die Unterscheidung des follikulären Adenoms von einem follikulären Karzinom wird im Wesentlichen durch eine Angioinvasion getroffen. Dies kann bei Präparaten einer Stanzbiopsie zum Teil gesehen werden, so dass einige Daten darauf hinweisen, dass die Stanzbiopsie bei der der Diagnose des follikulären Karzinoms der FNAC signifikant überlegen ist [215].

Die FNAC ist meist nicht in der Lage ein anaplastisches Karzinom sicher zu diagnostizieren. Bei klinischem und sonographischem Verdacht auf ein anaplastisches Karzinom hat die primäre Stanzbiopsie eine wesentlich höhere Aussagekraft. Dies gilt ebenfalls bei Verdacht auf ein Lymphom oder Verdacht auf organfremde Metastasen [216].

3.8 Weitere bildgebende Verfahren

Dieses Kapitel beschreibt ergänzende bildgebende Verfahren, die über die übliche Primärdiagnostik des Schilddrüsenkarzinoms hinausgehen. Es wird auf die MIBI-Szintigraphie, die Skelettszintigraphie, die konventionelle Röntgen-Untersuchung, Computertomographie einschließlich PET-CT und kernspintomographische Untersuchungen eingegangen.

3.8.1 Szintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI

3.28	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Indikation zur Feinnadelpunktion kann die Bildgebung mit ^{99m}Tc-MIBI eingesetzt werden, wenn eine Feinnadelpunktion nicht möglich, vom Patienten abgelehnt, nicht repräsentativ oder ohne aussagekräftigen Befund geblieben ist.	
2a	[217], [218], [219]	
	Konsens	

3.29	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Bildgebung mit ^{99m}Tc-MIBI soll nicht bei hyperfunktionellen und funktionell indifferenten Schilddrüsenknoten eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

3.30	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Bildgebung mit ^{99m}Tc-MIBI soll nicht als „Screeningverfahren“ zur Risikostratifizierung bei Schilddrüseninzidentalomen eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Die Bildgebung mit 99mTc-MIBI ist ein nicht-invasives nuklearmedizinisch molekularbildgebendes Verfahren, das in der kardiologischen Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik, zur Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen bei Hyperparathyreoidismus und zur Detektion eines Mammakarzinoms zugelassen ist. Für die Beurteilung der Dignität von Schilddrüsenknoten wird es seit Jahrzehnten klinisch off-label eingesetzt. Über den off-label use muss aufgeklärt werden.

Bei der Evidenzrecherche konnten drei Metaanalysen identifiziert werden. Die dort eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Genauigkeit der MIBI-Szintigraphie im Vergleich zum zytologischen oder histologischen Befund.

Bei der Metaanalyse von Wale et al [219] zeigten die 10 eingeschlossenen Arbeiten mit insgesamt 712 Patienten übereinstimmend einen hohen negativen prädiktiven Wert von im Mittel 97 % bei geringem PPV 34 %. Kim et al. [217] schlossen in ihre Metaanalyse auf der Basis von Medline und MBase 22 Studien mit 2421 Patienten ein und finden eine Sensitivität von 87 % (CI 76 % - 93 %) sowie eine Spezifität von 78 % (67 % - 86 %). Auch Treglia et al. [218] führten eine umfassende Literaturrecherche durch und schlossen 21 Publikationen in ihre Metaanalyse ein. Die Gesamtauswertung ergibt eine Sensitivität von 85,1 % (81,1 – 88,5 %) und eine Spezifität von 45,7 % (42,7 – 48,7 %). Sie weisen darauf hin, dass die Spezifität der Methode gesteigert wird, wenn die MIBI-Szintigraphie nur bei szintigraphisch hypofunktionellen Knoten eingesetzt wird, was gute medizinische Praxis ist.
Die Feinnadelpunktionsszytologie stellt derzeit bei aussagekräftigem Punktat den Goldstandard dar. Aufgrund der hohen Sensitivität und damit verbunden des hohen negativen prädiktiven Werts stellt die 99mTc-MIBI Szintigraphie eine Option dar. Das geringe Vertrauen in die Evidenzqualität der Studien führt zu den in der Empfehlung gemachten Einschränkungen.

3.8.2 PET in Kombination mit CT bzw. MRT

3.8.2.1 Inzidenteller ^{18}F-FDG-Uptake in der Schilddrüse im PET

3.31	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei einer inzidentellen fokalen FDG-Anreicherung in der Schilddrüse sollte eine weitere Abklärung zum Ausschluss von Malignität erfolgen, falls die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms zu therapeutischen Konsequenzen führen würde.	
	Starker Konsens	

Die [^{18}F]FDG-PET kommt in Kombination mit CT und MRT zunehmend bei Patienten mit vermuteten oder bekannten malignen oder entzündlichen Erkrankungen zum Einsatz. Ein fokal gesteigerter Glukosemetabolismus im [^{18}F]FDG-PET in der Schilddrüse findet sich inzidentell bei 1 bis 2 % der Patienten, ein diffus gesteigerter Uptake in ca. 2 % der Patienten [220], [221], [222], [223].

Der fokal gesteigerte [^{18}F]FDG-Uptake entspricht in der Regel einem klinisch fassbaren Schilddrüsenknoten (> 1cm) so dass sich eine weitere sonographische Abklärung anbietet. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass diese Schilddrüsenknoten in ca. 35 % der Fälle (relative Häufigkeit abhängig von der Prävalenz von autonomen Knoten), maligne sind; im Mittel zeigen maligne Knoten einen signifikant höheren SUVmax als benigne Knoten (6,9 vs. 4,8; $p < 0{,}001$) [223]. Dementsprechend ist eine weitere Abklärung unter Berücksichtigung der zu Grunde liegende Erkrankung (Grund für die Durchführung des PET/CT) empfohlen. In einer retrospektiven Studie von Pattison et al. war nur einer von insgesamt 180 verstorbenen Patienten an seinem inzidentell diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinom verstorben [224]. Inzidentelle fokale Anreicherungen in der Schilddrüse kommen auch bei den deutlich seltener durchgeführten PET/CT Untersuchungen mit DOTATOC, DOTATATE und PSMA vor und sind im klinischen Kontext zu würdigen.

Ein diffus gesteigerte Glukosemetabolismus der Schilddrüse ist in der Regel Folge einer gutartigen Veränderung (inflammatorische Genese). Er bedarf keines Malignitätsausschlusses; jedoch ggf. einer weiteren klinischen Evaluation im Hinblick auf eine Thyreoiditis.

3.8.2.2 [^{18}F]FDG-PET zur Beurteilung von Knoten bei nicht eindeutigem zytologischem Befund

3.32	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Schilddrüsenknoten > 1,5 cm mit sonographischen Malignitätskriterien und Hypofunktionalität in der Schilddrüsenszintigraphie kann auf Grund des hohen negativ prädiktiven Wertes eine [^{18}F]FDG-PET (als PET/CT oder PET/MRT) erfolgen, wenn mittels Feinnadelpunktion eine Dignitätseinordnung nicht möglich ist/war.	
	Starker Konsens	

Der Nutzen der [^{18}F]FDG-PET/CT zur Beurteilung von Knoten bei nicht eindeutigem zytologischem Befund war Gegenstand von bisher drei Meta-Analysen [225], [226], [227]. In diesem Patientenkollektiv kann man die Eigenschaft der [^{18}F]FDG-PET/CT zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden als moderat bezeichnen [227]. Insgesamt zeigte die [^{18}F]FDG-PET eine Sensitivität von 89 % eine Spezifität von 55 %, einen positiv prädiktiven Wert von 41 % und einen hohen negativ prädiktiven Wert von 93 % [226].

Insbesondere in Patienten mit Knoten >1,5 cm, die einen nicht eindeutigen zytologischen Befund hatten, führte ein negativer [^{18}F]FDG-PET Scan zu Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit [225].

Vriens et al. führten eine Kosten-Nutzen-Analyse durch bei niederländischen Patienten, die auf Grund eines nicht eindeutigen feinnadelbioptischen Zytologie-Befundes für eine Schilddrüsenoperation vorgesehen waren, und konnten nachweisen, dass die Implementierung einer präoperativen [^{18}F]FDG-PET/CT bis zu 47 % der retrospektiv als unnötigen erachteten chirurgischen Eingriffe verhindert hätte, zu einer geringfügigen Erhöhung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt und die Kosten im Vergleich zu diagnostischen Operationen und molekularen Tests senken kann [228].

In einer einzelnen prospektiven Studie zeigte die [^{18}F]FDG-PET in der multivariaten Analyse keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil oder eine verbesserte Risikoklassifizierung im Vergleich zum Schilddrüsenultraschall [229]. Andere aktuelle prospektive Studien zeigen jedoch wiederum einen Mehrwert bei der Einbeziehung der [^{18}F]FDG-PET in der diagnostischen Aufarbeitung von zytologisch unbestimmten Schilddrüsenknoten [230], [231]. Auch wenn der Großteil der verfügbaren Literatur den Einsatz der [^{18}F]FDG-PET/CT in diesem Patientenkollektiv unterstützt, sind weitere prospektive Studien notwendig, da die aktuell vorliegenden Daten teils kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Mehrwerts der [^{18}F]FDG-PET/CT bei der Unterscheidung zwischen benignen von malignen Läsionen bei zytologisch unbestimmten Schilddrüsenknoten liefern.

Ein Vergleich mit der MIBI-Bildgebung im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität als auch Kosteneffizienz ist bisher noch nicht erfolgt.

3.8.2.3 Präoperative Schnittbildgebung mittels PET/CT

3.33	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine regelhafte präoperative [^{18}F]FDG-PET/CT sollte nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.34	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Eine [^{18}F]FDG-PET (in Kombination mit CT bzw. MRT) kann bei „high-risk“ Patienten mit einem ausgedehnten Tumor, hochgradigem V. a. Lymphknotenmetastasen, klinisch aggressivem Verlauf, Verdacht auf Fernmetastasen und bei Tumoren mit Hinweisen auf Aggressivität in der Biopsie präoperativ zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Die Untersuchung soll dann zeitnah durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

3.35	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Durchführung einer [^{18}F]FDG-PET (in Kombination mit CT bzw. MRT) sollte bei klinischem Verdacht auf anaplastisches Schilddrüsenkarzinom zeitnah erfolgen. (Siehe auch KapitelKapitel 9.1.4)	
	Starker Konsens	

Der Großteil der differenzierten Schilddrüsenkarzinome zeigt ein relativ langsames Wachstum. Mitunter kann der Tumor auch [^{18}F]FDG-negativ sein [222]. Hinsichtlich des Lokalbefundes und der lokoregionären Lymphknoten liefert die [^{18}F]FDG-PET/CT nur eingeschränkt Informationen verglichen mit dem präoperativen Ultraschall [230], [232], [233], [234]. Die Methode zeigte bezüglich der lokoregionären Lymphknotenmetastasen in der Studie von Kim et al. eine sehr niedrige Sensitivität (10 %) und einen niedrigen NPV (50 %) bei jedoch hoher Spezifität (90 %) [235]. Da nur 4-7 % der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei der Erstvorstellung Fernmetastasen aufweisen, wird allgemein ein routinemäßiger, prä-/perioperativer Einsatz der [^{18}F]FDG-PET/CT Bildgebung nicht empfohlen [222], [236].

Für die Erkennung von Fernmetastasen zeigt die [^{18}F]FDG-PET in mehrere Studien eine hohe Sensitivität bis 85 % und Spezifität bis 95 % [24]. Daher spielt das [^{18}F]FDG-PET/CT im Hinblick auf das initiale Staging eine Rolle bei Patienten, welche ein signifikantes Risiko für eine Fernmetastasierung haben oder bei denen klinisch der Verdacht auf Fernmetastasen besteht. [222].

In der Studie von Rosenbaum-Krumme et al. wurden Patienten mit einem ausgedehnten oder metastasierten, differenzierten „high-risk“ Schilddrüsenkarzinom untersucht die ein [^{18}F]FDG-PET/CT nach der initialen Radioiodtherapie erhalten haben [237]. Hiervon hatten 29 % FDG-avide Tumorläsionen, 36 % hatten Iod-avide Läsionen und 8 % hatten übereinstimmende FDG- und Iod-avide Metastasen. Die durchgeführte [^{18}F]FDG-PET/CT Untersuchung führte in 21 % der Fälle zur Änderung des Patienten-Managements (insbesondere bei Patienten im Stadium pT3bN1 und bei Fernmetastasen).

Vielversprechende Ergebnisse zeigten auch [^{18}F]FDG-PET/CT Studien in den als aggressiver gewerteten Tumor-Subtypen wie Hürthle-Zell-Tumor oder der großzelligen Variante [238], [239], [240]. In der Studie von Pryma et al. [239] wurden 44 Patienten

mit einem Hürthle-Zell-Karzinom untersucht, wobei sich für die [^{18}F]FDG-PET/CT eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 95 % zeigte und die Intensität der FDG-Aufnahme in den Tumorläsionen eine zusätzlich wichtige prognostische Information lieferte. Nascimento et al. [238] haben 38 Patienten mit unterschiedlichen aggressiven Subtypen, zum Beispiel die großzellige oder diffus sklerosierende Variante, mittels [^{18}F]FDG-PET/CT untersucht. Insgesamt wurden in 20 Patienten 86 Läsionen in der PET/CT und dem posttherapeutischen Ganzkörperszintigramm gefundenen. Hierbei konnten 41 % der Läsionen nur mittels [^{18}F]FDG-PET/CT detektiert werden.

Die [^{18}F]FDG-PET/CT kann auch zur Risikostratifizierung benutzt werden. In einer retrospektiven Auswertung von Robbins et al. [241] in 400 Schilddrüsenkarzinom-Patienten zeigte sich, dass Patienten mit einem deutlich gesteigerten [^{18}F]FDG-Uptake ein 7-fach höheres Sterberisiko hatten im Vergleich mit der Patientengruppe die keine [^{18}F]FDG-positiven Läsionen aufwies. Somit kann daraus geschlussfolgert werden, dass Patienten mit nicht-[18F]FDG-aviden Läsionen tendenziell einen besseren Verlauf aufweisen als die, die einen deutlich gesteigerten Glukosestoffwechsel haben.

Im präoperativen Setting besteht der Wert der [^{18}F]FDG-PET (in Kombination mit CT oder MRT) in einem empfindlichen Ganzkörperstaging (ohne Einsatz von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel) bei high-risk-Konstellation für eine Fernmetastasierung. Bei Nachweis von Fernmetastasen würde klinisch der Eingriff im Halsbereich in vielen Fällen weniger extensiv ausfallen. Auch scheint eine Aussage zur Prognose möglich.

Im Hinblick auf den präoperativen Einsatz der [^{18}F]FDG-PET beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wird auf Kapitel 9.1.4 verwiesen.

3.8.3 Skelettszintigraphie, Röntgen-Thorax, CT oder MRT

3.8.3.1 Skelettszintigraphie

3.36	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Skelettszintigraphie kann im Rahmen des initialen Stagings bei Verdacht auf eine ossäre Metastasierung durchgeführt werden, wenn [^{18}F]FDG-PET (in Kombination mit CT bzw. MRT) nicht zur Verfügung steht.	
	Konsens	

Es liegen keine Studien mit hohen Patientenzahlen und keine randomisierten Studien vor. In den letzten Jahren Studien wurden mit kleineren Fallzahlen publiziert, die sich meist mit einem Vergleich von planarer Knochenszintigraphie, [^{18}F]FDG-PET und [^{18}F]Fluorid-PET beschäftigten.

Die planare Knochenszintigraphie zeigte in mehreren Studien eine Sensitivität von 64 % bis 85 % zum Nachweis von Knochenmetastasen beim Schilddrüsenkarzinom [242], [243], [244], [245]. Die Spezifität in diesen Studien wird mit 81 - 95 % angegeben. Durch den Einsatz der SPECT-Technik konnte die Sensitivität der planaren Knochenszintigraphie deutlich erhöht werden, es wurden hier bis zu 100 % publiziert, was jedoch kritisch hinterfragt werden muss [244]. Für andere Tumorentitäten wie Prostata- und Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der

SPECT- bzw. SPECT-CT die Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von Knochenmetastasen im Vergleich zur planaren Knochenszintigraphie alleine deutlich erhöht werden kann [246].

In einer im Jahr 2007 publizierten Studie an 47 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zeigte sich in der planaren Knochenszintigraphie eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 91,4 % [245]. Eine weitere Studie fand 2012 bei 80 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 83 % in planarer Technik, eine in SPECT wurde hier nicht durchgeführt [243].

Studien, die die [^{18}F]FDG-PET/CT mit der planaren Knochenszintigraphie verglichen haben, zeigen unterschiedliche Resultate. Während in einer Studie die [^{18}F]FDG-PET/CT eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur planaren Knochenszintigraphie aufweist, zeigt sich in einer anderen Studie bei gleicher Sensitivität lediglich eine bessere Spezifität [243]. In einer jüngeren Studie aus dem Jahr 2014 verbesserte sich die Sensitivität der planaren Knochenszintigraphie durch den zusätzlichen Einsatz der SPECT-Technik auf ein Niveau, das über dem der [^{18}F]FDG-PET/CT lag, allerdings handelte es sich hier um ein kleines Patientenkollektiv von 11 Patienten [244]. Skelettmetastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms können als „cold lesions“ imponieren. Durch eine zweiphasige Akquisitionstechnik mit Frühaufnahmen kann durch Identifikation einer hyperämen Randanreicherung die Identifikation von Skelettmetastasen ggf. gesteigert werden

3.8.3.2 Röntgen-Thorax-Untersuchung

3.37	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Röntgen-Untersuchung des Thorax sollte beim Schilddrüsenkarzinom nicht als initiales Routinestaging zur Anwendung kommen.	
	Starker Konsens	

Der Nutzen der Durchführung einer routinemäßigen Röntgen-Thorax ist begrenzt und als fraglich zu bewerten [247].

3.8.3.3 Computertomographie (CT)

3.38	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Computertomographie sollte beim Schilddrüsenkarzinom nicht als initiales Routinestaging erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.39	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die native Computertomographie kann bei Verdacht auf Lungenmetastasierung initial durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

3.40	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Ist ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom ausgeschlossen, so sollte bei fortgeschrittenem Tumorleiden eine kontrastmittelgestützte CT zum Staging erfolgen, falls zeitnah verfügbar mit [^{18}F]FDG-PET. Im Ausnahmefall kann das auch für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom gelten.	
	Starker Konsens	

Die Wertigkeit der präoperativen Computertomographie (CT) wurde 2019 in einer prospektiven Studien an 111 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (Tumordurchmesser < 4 cm) untersucht; eine Änderung des operativen Vorgehens wurde hier in 22,5 % der Fälle durch den Einsatz der präoperativen CT beschrieben, zu beachten ist hier jedoch das die häufigste Änderung die Durchführung einer zentralen Lymphknotendissektion war, die jedoch in der Regel in Deutschland bei zuvor gesichertem Karzinom erfolgt [248]. Die Rate an falsch-positiven Befunden lag zentral bei 44 %.

Die ergänzende Durchführung einer CT des Thorax kann zur Beurteilung eines fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms sinnvoll sein, da hierdurch eine die extrathyreoidale Ausbreitung insbesondere nach posterior oder mediastinal beurteilt werden kann [249].

Eine Studie, die 2015 veröffentlicht wurde zeigt, dass der kombinierte Einsatz von Ultraschall und CT im Rahmen der präoperativen Bildgebung Vorteile gegenüber der Ultraschalluntersuchung alleine aufweisen kann [250].

Es gilt zu beachten, dass eine kontrastmittelgestützte CT eine Radioiodtherapie im engen zeitlichen Intervall nach der Operation aufgrund der hohen Menge von Iod unmöglich macht. Aus klinischer Sicht ist ein Hinausschieben der Radioiodtherapie (wenn klinisch indiziert) in vielen Fällen möglich, dieses kann aber zu erheblichen psychischer Belastung insbesondere bei Patienten mit postoperativ nach makroskopisch nachweisbaren Tumormanifestationen führen.

3.8.3.4 Kernspintomographie (MRT)

3.41	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Magnetresonanztomographie kann bei lokal cervikal fortgeschrittenem Tumorleiden oder bei Verdacht auf eine Metastasierung initial durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

3.42	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel oder weiteren stark iodhaltigen Substanzen sollte bei V. a. Schilddrüsenkarzinom vermieden werden.	
	Starker Konsens	

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird oft bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt, um die Tumorausbreitung zur erfassen und vor allem auch infiltratives Wachstum auszuschließen. Gegenüber der Ultraschalluntersuchung zeigte eine Studie aus dem Jahr 2014 an Schilddrüsenkarzinompatienten jedoch eine geringere Sensitivität in der Beurteilung der extrathyreoidalen Ausbreitung des Karzinoms [251].

3.9 Präoperative Stimmlippendiagnostik und laryngologische Diagnostik

3.43	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Vor jeder Schilddüsenoperation sollen eine laryngoskopische Kontrolle der respiratorischen Beweglichkeit der Stimmlippen erfolgen und subjektive Stimm-, Atem- und Schluckbeschwerden erfasst werden. Bei Funktionseinschränkungen sollte eine phoniatrische Stimmuntersuchung erfolgen.	
	Starker Konsens	

4 Zytologie / Pathologie

4.1 Pathologische Klassifikation von Schilddrüsentumoren

Die WHO aktualisiert periodisch das System der histologischen Klassifikation von Schilddrüsentumoren. Für diese Leitlinienerstellung ist noch die 4. Auflage [252] maßgeblich, Änderungen zur 5. Auflage wurden erst 2022 verabschiedet [253] und somit liegen noch keine Studien oder klinische Erfahrungen mit ihr vor. In der folgenden Tabelle 12 wird die Einteilung der 4. Auflage der 5. Auflage bzgl. der wichtigsten Punkte zu den Schilddrüsenkarzinomen der Follikelepithelzellen gegenübergestellt.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom wird in Kapitel 8 gesondert behandelt.

Tabelle 12: Vergleich der 4. und 5. Auflage der WHO-Klassifikation von häufigen Schilddrüsenneoplasien der Follikelepithelzellen

4. Auflage (2017)		5. Auflage (Änderungen)
Follikuläres Adenom	Benigne Neoplasien	Follikuläres Adenom
		Follikuläres Adenom mit papillärer Architektur
Onkozytäres Adenom		Onkozytäres Adenom
		Thyreoidale follikulär noduläre Erkrankung (FND)
Hyalinisierender trabekulärer Tumor (HTT)	Low-Risk Neoplasien	Hyalinisierender trabekulärer Tumor (HTT)
Follikulärer Tumor unklaren malignen Potentials (FT-UMP)		Follikulärer Tumor unklaren malignen Potentials (FT-UMP)
Gut differenzierter Tumor unklaren malignen Potentials (WDT-UMP)		Gut differenzierter Tumor unklaren malignen Potentials (WDT-UMP)
Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP)		Nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen (NIFTP)
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)	Maligne Neoplasien	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)
		Invasives gekapseltes papilläres Schilddrüsenkarzinom follikuläre Variante (IEFVPTC)

4. Auflage (2017)		5. Auflage (Änderungen)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)		Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)
Hürthle-Zell-Karzinom		Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (OTC)
		High-grade Schilddrüsenkarzinome der Follikelzellen
		Differenziertes high-grade Schilddrüsenkarzinom (DHGTC)
Schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)		Schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)		Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)

Die (weitaus überwiegenden) epithelialen Tumoren der Schilddrüse werden in der 4. Auflage der WHO-Klassifikation in gutartige Tumoren, in andere gekapselte Tumoren mit follikulärem Aufbau (alle Tumoren dieser Gruppe weisen ein unsicheres/sehr geringes Malignitätspotential auf) und maligne Tumoren (Karzinome) unterteilt. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation werden als wesentliche Änderung die epithelialen Tumoren der Follikelepithelzellen konsequent in die Kategorien „benigne“, „low-risk“ und „maligne“ eingeordnet. Auf weitere Änderungen der Benennung von Tumoren und Einführung neuer Entitäten gehen wir im untenstehenden Text soweit notwendig ein. Nicht-epitheliale Tumoren sind Raritäten.

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die histopathologische Klassifikation von Schilddrüsentumoren soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen.	
	Starker Konsens	

Der histologische Typ bzw. Subtyp eines Schilddrüsentumors beeinflusst die Prognose, das weitere therapeutische Vorgehen (z. B. Radioiod-Therapierbarkeit) und die Gestaltung der Tumornachsorge.

Benigne Neoplasien

Während in der 4. Auflage der WHO-Klassifikation nur das follikuläre Adenom und das onkozytäre Adenom (Hürthle-Zell-Adenom) der Schilddrüse aufgeführt wurden, führt

die 5. Auflage nun zwei weitere Entitäten ein, das follikuläre Adenom mit papillärer Architektur und die follikulär noduläre Erkrankung (FND).

Das follikuläre Adenom mit papillärer Architektur repräsentiert eine benigne, gekapselte Neoplasie ohne PTC-artige Zellkerne mit einem charakteristischen zentripetalen Aufbau aus Pseudopapillen. Diese Adenome sind häufig assoziiert mit einer autonomen Hyperfunktion.

Eine Neuerung ist die Einordnung der Knotenstruma (Struma colloides nodosa, SCN) als echte Neoplasie. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass viele Knotenstrumen neben einer entzündlich-reaktiven hyperplastischen Knotenbildung auch echte neoplastische Anteile aufweisen. Diese zeigen häufig keine vollständige Kapsel, jedoch sind klassische Treibermutationen einer Neoplasie nachweisbar. Die Autoren der 5. Auflage der WHO-Klassifikation benennen diese Läsion als „thyroid follicular nodular disease, FND“, was zu der im Deutschen etwas sperrigen Benennung einer thyreoidalen follikulär-nodulären Erkrankung führt.

Low-risk Neoplasien

Sowohl in der 4. als auch in der 5. Auflage der WHO-Klassifikation werden in diese Gruppe die Schilddrüsenneoplasien mit unklarem malignem Potential, die nichtinvasive follikuläre Neoplasie mit PTC-ähnlichen Kernmerkmalen (NIFTP) und der hyalinisierende trabekuläre Tumor (HTT) eingeordnet. Die NIFTP war in der 4. Auflage neu eingeführt worden, um Patienten mit einer biologisch indolenten Subgruppe der follikulären Variante des papillären Karzinoms sowohl eine Übertherapie als auch eine psychologisch belastende Krebsdiagnose zu ersparen; die Etablierung der NIFTP machte eine Neudefinition der Diagnosekriterien des PTC notwendig und hat Auswirkungen auf die Bewertung der Feinnadelpunktion der Schilddrüse [254].

Maligne Neoplasien

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Die WHO-Klassifikation unterscheidet beim FTC drei klinisch relevante Subgruppen:

- Das minimal invasive FTC ist ein invasiv wachsender gekapselter Tumor, dessen Diagnose ausschließlich auf dem Nachweis eines oder mehrerer vollständiger Kapseldurchbrüche beruht. Angioinvasion muss beim minimal invasiven FTC explizit histologisch ausgeschlossen werden, da eine Angioinvasion im Gegensatz zu vereinzelten Kapseldurchbrüchen einen relevanten negativen prognostischen Marker darstellt. Ein alleiniger Kapseldurchbruch stellt einen prognostisch sehr geringen Risikofaktor dar [255], [256], [257], [258], [259], [172].
- Das gekapselte angioinvasive FTC wird anhand der im Bereich der Tumorkapsel oder jenseits der Tumorkapsel nachweisbaren Gefäßeinbrüche diagnostiziert; Kapseldurchbrüche können vorkommen. Die Angioinvasion muss dabei von einer häufig auftretenden artifiziellen Verschleppung von Tumoranteilen im Rahmen der Operation und weiteren Prozessierung in der Pathologie sicher abgegrenzt werden. Die gekapselten angioinvasiven FTC werden in 2 Gruppen eingeteilt. Solche mit limitierter Angioinvasion von < 4 Angioinvasionen und Tumore mit ≥ 4 Angioinvasionen, Die Anzahl von ≥ 4 Gefäßeinbrüchen allein qualifiziert dabei nicht zur Diagnose eines breit invasiven FTC.
- Das breit invasive FTC ist durch unterschiedlich ausgeprägtes invasives Wachstum des Tumors ins angrenzende nicht-neoplastische Gewebe

(„normales“ Schilddrüsengewebe und/oder extrathyreoidales Weichgewebe) definiert. Gefäßeinbrüche sind häufig zusätzlich nachweisbar, sind für die Diagnosestellung aber grundsätzlich nicht notwendig

Gekapselte FTC müssen differenzialdiagnostisch gegenüber Adenomen (Gefäßein-, Kapseldurchbrüche), gekapselten (follikulär aufgebauten) PTC und der NIFTP (Kernkriterien), sowie gekapselten PDTC (Turin-Kriterien) abgegrenzt werden. Breit invasive FTC müssen in erster Linie von PDTC und differenzierten high-grade Schilddrüsenkarzinomen (DHGTC) unterschieden werden.

Zurzeit gibt es keine spezifischen molekularen Marker zur Diagnose eines FTC oder zur Abgrenzung zu Adenomen (siehe dazu auch den Abschnitt „FNP der Schilddrüse“).

Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Durch die 2017 erfolgte Einführung der NIFTP (nicht-invasive follikuläre Neoplasie mit PTC-äquivalenten Kernmerkmalen) in der WHO-Klassifikation musste die Definition des PTC geändert werden. Neben den obligat beim PTC nachzuweisenden charakteristischen Kernmerkmalen müssen nunmehr Invasion und/oder gut ausgebildete Papillen bzw. weitere Surrogatmarker wie echte Psammomkörperchen vorliegen [254].

PTC sind entweder ungekapselt und damit grundsätzlich invasiv wachsend, oder gekapselt. Bei den gekapselten PTC sind Invasion im Kapselbereich (oder darüber hinaus) und/oder Papillen zur Diagnose notwendig; gekapselte PTC mit vollständig oder überwiegend follikulärem Aufbau werden in der Regel anhand der Invasion im Kapselbereich und/oder des immunhistochemischen/molekularpathologischen Nachweises einer BRAF V600E-Mutation neben weiteren Surrogatmarkern wie echten Psammomkörperchen vom NIFTP unterschieden.

Vollständige gekapselte PTC vom follikulären Subtyp, die auf Grund von histomorphologischen Kriterien nicht als NIFTP eingeordnet werden können und keine BRAF V600E Mutation aufweisen, werden nach der WHO-Klassifikation (5. Auflage) als eigene Entität im Sinne einer infiltrativen bekapselte follikulare Variante des PTC eingeordnet (IEFVPTC). Diese Tumore verhalten sich nach heutiger Auffassung biologisch eher wie FTC und werden molekularbiologisch der Gruppe der RAS-like Schilddrüsentumoren zugeordnet [253].

Nach heutigem Verständnis können PTC anhand einer BRAF V600E-Mutation, RET-Fusion oder NTRK-Fusion molekulardiagnostisch diagnostiziert werden (sog. diagnostische Marker des PTC) wobei das Fehlen dieser Mutationen ein PTC nicht ausschließt. Diese genetischen Alterationen kommen nicht in Adenomen oder im FTC vor, sie können aber auch im gering differenzierten Karzinom (PDTC, oder auch als differentiated high-grade thyroid carcinoma DHGTC bezeichnet) und anaplastischem Karzinom (ATC) nachgewiesen werden. Daher ist insbesondere bei solidem/trabekulärem Wachstumsmuster, Nekrosen und/oder ≥3 Mitosen/2mm² (PDTC) bzw. bei klassischer Architektur mit ≥ 5 Mitosen/2mm², Ki67 10-30 %, Nekrosen (DHGTC) eine morphologische Abgrenzung des PTC als gut differenziertes Karzinom vom PDTC und DHGTC obligat.

PTC-Subtypen

Sowohl in der 4. als auch der 5. Auflage der WHO-Klassifikation werden zahlreiche Subtypen des PTC aufgeführt. Es bietet sich an, im pathologischen Befundbericht insbesondere die Subtypen mit prognostischer Bedeutung aufzuführen. Als aggressive

Subtypen gelten die großzellige Variante (tall cell), kolumnarzellige Variante (columnar cell) und Hobnail Variante. Diese treten üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter auf und sind häufig assoziiert mit Angioinvasion, erhöhter mitotischer Aktivität und fortgeschrittenem pathologischem Stadium. Differenzialdiagnostisch sollte hierbei an ein DHGTC gedacht werden. Die Angabe eines aggressiven Subtyps (insbesondere der Hobnail Variante) erfordert den Ausschluss von regressiven Prozessen im klassischen PTC, welche auch hobnailartige Veränderungen zeigen können. Auch die aggressiven Subtypen können als klinisch nicht aggressiv und insbesondere bei jüngeren Patienten auch bekapselt auftreten. In diesen Fällen fehlen die pathologischen Zeichen wie extrathyreoidale Extension, Lymph- und Veneninfiltration sowie Lymphknotenmetastasen [253], [260].

Auch für den diffus sklerosierenden und soliden bzw. trabekulären Subtyp sind Fälle mit aggressiven klinischen Verläufen beschrieben. Ob eine prognostische Bedeutung nach Einführung der Entitäten des PDTC und des DHGTC als mögliche Differentialdiagnose in kommenden Studien bestätigt werden kann bleibt abzuwarten [253], [260].

Das papilläre Schilddrüsenmikrokarzinom (PTMC) wird in der 5. Auflage der WHO-Klassifikation nicht weiter als Subtyp geführt werden, da es sich nicht um einen histomorphologischen Subtyp handelt und nur noch als PTC mit entsprechender Größenangabe (entspricht TNM-Stadium pT1a) benannt. Auch PTC mit einem Durchmesser ≤ 1 cm können primär mit Lymphknotenmetastasen klinisch auffällig werden [253], [260]. Diese Tumoren unterscheiden sich somit offenbar biologisch von inzidentellen kleinen PTC ohne vorherigen klinischen Malignitätsverdacht. Es bietet sich somit an, die prognostische Aussagekraft von histologischen Subtypen des PTC im TNM-Stadium pT1a, insbesondere bei inzidentellen Tumoren, kritisch zu hinterfragen.

Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (OTC) / Hürthle-Zell-Karzinom

Tumoren mit einem Anteil von >75 % an oxyphil differenzierten Zellen werden dann als Hürthle-Zell-Neoplasien bezeichnet, wenn ihr Aufbau grundsätzlich einem Adenom oder einem FTC entspricht. In der WHO-Klassifikation (4. Auflage, 2017) werden Hürthle-Zell-Neoplasien als eigene Entität geführt, bis dahin wurden diese Tumoren als Adenom, oxyphile Variante, oder FTC, oxyphile Variante, klassifiziert. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation wurde der Name in onkozytäres Schilddrüsenkarzinom geändert.

Onkozytär differenzierte PTC, PDTC und MTC werden weiterhin als onkozytäre Varianten des jeweiligen Tumortyps klassifiziert.

Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom / Hürthle-Zell-Karzinom wird anhand der diagnostischen Kriterien des FTC von onkozytären Adenomen / Hürthle-Zell-Adenomen unterschieden; ebenso werden onkozytäre Karzinome / Hürthle-Zell-Karzinome in minimal invasiv, gekapselt angioinvasiv und breit invasiv subklassifiziert. Breit invasive onkozytäre Schilddrüsenkarzinome / Hürthle-Zell-Karzinome müssen von der onkozytären Variante des PDTC abgegrenzt werden.

Gering differenziertes Karzinom (PDTC)

Das PDTC ist morphologisch und biologisch zwischen dem differenzierten (FTC, PTC) und dem ATC angesiedelt. Die diagnostischen Kriterien wurden 2007 im sogenannten Turin-Proposal festgelegt [261].

PDTC zeigen einen soliden, trabekulären und/oder insulären Aufbau (sog. STI-Pattern), meist finden sich zwei oder auch alle drei Muster in unterschiedlicher Ausprägung nebeneinander. Dazu muss noch mindestens eines der drei Kriterien Nekrosen, Mitosen (≥3/2mm²) und kondensierte Zellkerne (convoluted nuclei) zur Diagnose PDTC nachweisbar sein. In der Mehrzahl der Fälle bestehen zusätzlich eindeutige Zeichen der Invasion (Gefäßeinbrüche, breit invasives Wachstum), in Einzelfällen erfolgt die Diagnose aber ausschließlich anhand des STI-Pattern und dem Nachweis von Tumornekrosen und/oder der Mitosen (≥3/2mm²).

Bisher sind keine für das PDTC spezifischen molekulargenetischen Alterationen bekannt.

Differenziertes high-grade Schilddrüsenkarzinom (DHGTC)

Trotz der klinisch oft indolent verlaufenden differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PTC und FTC) kommt es bei einem Teil der Patienten zu Fernmetastasierung und Rezidiven und Versagen der Radioiodtherapie. Neben molekularen Risikofaktoren (siehe Kapitel 3.2) konnten in den letzten Jahren histomorphologische Kriterien für differenzierte Karzinome mit ungünstigem Krankheitsverlauf identifiziert und mit der 5. Auflage der WHO-Klassifikation die Tumorentität des differenzierten high-grade Schilddrüsenkarzinoms (DHGTC) eingeführt werden. Aufgrund der fehlenden insulären, soliden oder trabekulären Architektur konnten diese Tumoren nicht als schlecht differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC) eingeordnet werden. Ähnlich wie beim PDTC und beim high-grade MTC ist auch hier ein wichtiges Kriterium die Teilungsaktivität der Tumorzellen. Der Nachweis von fünf oder mehr Mitosen auf 2 mm² stützen die Diagnose eines DHGTC. Ein alternatives/additives Kriterium ist der Nachweis von echten Tumornekrosen, welche von fokalen ischämisch bedingten Nekrosen abgegrenzt werden müssen.

Als zusätzliches Kriterium kommt beim PDTC nach Maßgabe der Turin-Kriterien noch die kondensierten Zellkerne (convoluted nuclei) zum Tragen. Diese sind in der Praxis jedoch aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität ein eher unsicheres Kriterium. Für die Diagnose des DHGTC spielen diese Kernveränderungen keine Rolle [261].

Tabelle 13: Vergleich der histomorphologischen Kriterien zur Diagnose eines PDTC bzw. DHGTC. Als zusätzliches Kriterium kommt beim PDTC nach Maßgabe der Turin-Kriterien noch die kondensierten Zellkerne (convoluted nuclei) zum Tragen. Diese sind in der Praxis jedoch aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität ein eher unsicheres Kriterium

		PDTC	DHGTC
1.	Architektur	solide / insulär / trabekulär	FTC- / PTC-artig
	und		
2.	Nekrosen	ja	ja
	und / oder		
	Mitosen	≥ 3 / 2mm²	≥ 5 / 2mm²

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) - oder früher auch undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (UTC) - ist im Vergleich zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen selten, trägt aber aufgrund der oft extrem schlechten Prognose wesentlich zur Letalität von Schilddrüsenkarzinomen bei. Bei Diagnosestellung liegt aufgrund des rasanten Wachstums häufig ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Mikroskopisch ist das ATC durch ein weitgehendes Fehlen von für Schilddrüsenkarzinome typischen histomorphologischen und immunhistochemischen Charakteristika definiert, so dass es sich in erster Linie um eine Ausschlussdiagnose in Zusammenschau der klinisch-radiologischen Befunde sowie der Anamnese des Patienten handelt. In vielen Fällen kann eine Pan-Zytokeratin sowie eine PAX8-Positivität nachgewiesen werden. Marker wie TTF1 und Thyreoglobulin sind in der Regel negativ. Immunhistochemisch abzugrenzen ist das ATC in jedem Fall von einem Angiosarkom, Lymphomen und einem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Die paucizelluläre Variante des ATC kann aufgrund seiner Klinik und seiner extremen Zellarmut insbesondere bei Biopsien differentialdiagnostisch schwer von einer Riedel-Struma abzugrenzen sein. In einigen Fällen können differenziertere Anteile (FTC, PTC, PDTC, DHGTC) im ATC vorliegen. Entsprechend der Entdifferenzierung lassen sich beim ATC zahlreiche molekulare Aberrationen nachweisen. Dabei können auch sämtliche für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome typischen Mutationen auftreten. In speziellen Fällen (z. B. BRAF V600E, RET-Fusion, NTRK-Fusion) ergibt sich daraus eine Therapieoption mittels für das ATC zugelassener molekular zielgerichteter Therapeutika oder auch die Möglichkeit eines individuellen Heilversuchs. Somit ist je nach klinischem Kontext eine genomweite Parallelsequenzierung mittels eines großen Genpanels und anschließender Diskussion im interdisziplinären molekularen Tumorboard anzuraten.

Häufigkeit der verschiedenen Entitäten

Es gibt nur wenig aktuellere, belastbare Daten hinsichtlich der Verteilung der histologischen Typen von Schilddrüsenkarzinomen in Deutschland. In einer repräsentativen Populationsstudie aus Unterfranken, in der die Veränderungen von 1981-2015 in 5-Jahresintervallen analysiert wurden [10], fand sich eine Zunahme der

Schilddrüsenkarzinom-Inzidenz von insgesamt 4,5 auf 8,7/100.000/Jahr bei Frauen und von 1,7 auf 4,1/100.000/Jahr bei Männern, die überwiegend den papillären Schilddrüsenkarzinomen zuzuschreiben ist, während die Inzidenz von anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen abnahm bei weitgehend konstantem Anteil von follikulären Schilddrüsenkarzinomen. Im letzten analysierten 5-Jahresintervall 2011-2015 fand sich eine Inzidenz von papillären bzw. follikulären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen von 7,60 bzw. 1,06 und 0,08/100.000/Jahr bei Frauen und von 3,41 bzw. 0,63 und 0,04 /100.000/Jahr bei Männern. Eine ähnliche Entwicklung wurde auch in einer Populations-basierten Studie aus 25 Ländern beschrieben [20].

Was das TNM-Stadium betrifft, zeigte sich in der Studie aus Unterfranken im analysierten Zeitraum 1981 bis 2015 eine signifikante Zunahme der T1-Stadien bei gleichzeitiger Abnahme der T4- und M1-Stadien, andererseits aber auch eine signifikante Zunahme der T3-Stadien und des Lymphknotenbefalls, was gegen eine Überdiagnostik als alleinige Ursache der beobachteten Inzidenzzunahme von Schilddrüsenkarzinomen spricht [10].

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Das Stadium von Schilddrüsenmalignomen soll nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation und unter Angabe der Auflage der International Union Against Cancer (UICC) erfolgen. Wird zusätzlich das Stadium nach einer älteren Auflage angegeben, ist ebenfalls die zugrunde liegende Auflage im Befund anzugeben.	
	Starker Konsens	

Die TNM-Klassifikation und die hierauf – unter Einbeziehung des Lebensalters – fußende Stadieneinteilung ist das weltweit gebräuchlichste Kriterium zur Risikostratifizierung bzw. Abschätzung der Prognose bei Schilddrüsenmalignomen [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268], [269], [270], [271], [272], [273]. Die in der 8. Auflage umgesetzten Änderungen im Vergleich zur 7. Auflage führen insgesamt zu einem „Down-Staging“, welche eine ungerechtfertigte Übertherapie vermeiden soll [274]. Allerdings wurde auch Kritik an der 8. Auflage geäußert [275], beispielsweise an der Tatsache, dass die minimale extrathyroidale Tumorausdehnung – hinsichtlich deren prognostischer Bedeutung kein Konsens besteht - in der 8. Auflage nicht mehr erfasst wird; gleichzeitig wurden Ergänzungsvorschläge zur Kompensation der kritisierten Defizite unterbreitet.

Die aktuelle 8. Auflage der TNM-Klassifikation verzichtet im Vergleich zu den vorherigen Auflagen auf die prognostische Einordnung (Höhergruppierung) des mikroskopischen und somit initial organkapselüberschreitenden Wachstums. Grund dafür ist die oft unklare Kapselsituation in den dorsalen Schilddrüsenanteilen mit teils schwer abgrenzbarer Organkapsel und einziehenden Fett-/Bindegewebsanteilen mit einer hohen interindividuellen Schwankung der Bewertung durch den einzelnen Pathologen [276].

Bei Anwendung strikter histomorphologischer Kriterien für eine mikroskopische extrathyreoidale Ausbreitung konnte gezeigt werden, dass dies eine klare Auswirkung auf das postoperative Management der Patienten hat [258]. Auch die extranodale

Ausbreitung von lokalen Lymphknotenmetastasen wird als signifikanter prognostische Marker beschrieben [277], [278], [279], weswegen dies in der TNM-Klassifikation als extrakapsuläre Ausbreitung („extracapsular extension, ece+) in der pN-Kategorie mit angegeben werden sollte.

Um eine Vergleichbarkeit zu früheren TNM-Klassifikationen herzustellen, kann es sinnvoll sein, auch die ältere TNM-Klassifikation (7. Auflage) im Befund mit zu berichten. Alternativ sieht die TNM-Klassifikation grundsätzlich die Möglichkeit vor, eine erweiterte Klassifikation für das jeweilige Organsystem mit anzugeben. Für die Stadien T1 bis T3 wurde dies unter Einbeziehung der mikroskopischen extrathyreoidalen und nodalen extrakapsulären Ausbreitung (N1a und b) in einer Publikation von Schmid und Wittekind et al. [280] in einem Vorschlag zur Erweiterung publiziert (Tab. 3.3).

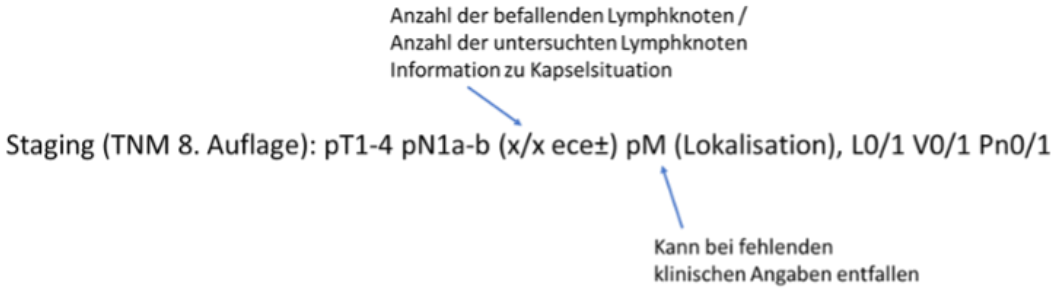


Abbildung 1: Es empfiehlt sich, die TNM-Klassifikation stets vollständig nach diesem Muster anzugeben.

Allgemeine prognostische histomorphologische Marker wie Infiltration von Lymph- (L) und Blutgefäßen (V) sowie Perineuralscheiden (Pn) sind im Bereich des Tumors häufig nur bei fortgeschrittenen Tumoren mit extrathyreoidaler Ausdehnung zu sehen. Ausnahmen stellen angioinvasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome sowie einige histomorphologische Subtypen des PTC dar. Eine immunhistochemische Aufarbeitung zur Sicherung einer Infiltration von Lymphgefäßen und/oder Venen kann im Einzelfall helfen, ist im Allgemeinen jedoch nicht hilfreich, da die Schilddrüse stark vaskularisiert ist und die Interpretation der Antikörperfärbung somit schwerfällt.

Der synchrone Nachweis von lokalen Lymphknotenmetastasen auch in möglicherweise parallel eingesandtem Material aus zentralen oder lateralen Kompartimenten ist als Zeichen einer Infiltration der afferenten/efferenten Lymphbahnen und somit als L1 zu werten (siehe TNM-Klassifikation, Supplement).

Eine Angabe zum Grading ist beim Schilddrüsenkarzinom nicht vorgesehen, da in der Artdiagnose des Malignoms inkludiert.

Eine Aussage zur Entfernung im Gesunden / nicht im Gesunden des Primärtumors (R-Klassifikation) ist bei Schilddrüsenresektaten, Hemithyreoidektomien sowie Thyreoidektomien obligat. Bei fragmentierter Einsendung der Präparate ist die R-Klassifikation naturgemäß oft nicht bestimmbar. Die R-Klassifikation (R0/1/2) ist kein integraler Bestandteil der TNM-Klassifikation, sollte aber sowohl im Befundtext als auch strukturiert in Assoziation zur TNM-Formel aufgeführt werden.

Tabelle 14: TNM-Klassifikation von Schilddrüsenkarzinomen gemäß 8. Auflage UICC mit Vorschlägen zur Erweiterung um prognostisch relevante Kriterien wie minimal extrathyreoidale Ausbreitung des Primärtumors und extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen

TNM	Vorschlag für eine erweitere TNM-Klassifikation
pT-Primärtumor	Umfasst PTC, FTC, PDTC, DHGTC, OTC, MTC
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Nachweis eines Primärtumors
pT1a1	Tumor von 1 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, beschränkt auf die Schilddrüse
pT1a2	Tumor von 1 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, mit „minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung“
pT1b1	Tumor von mehr als 1 cm bis max. 2 cm in der größten Ausdehnung, beschränkt auf die Schilddrüse
pT1b2	Tumor von mehr als 1 cm bis max. 2 cm in der größten Ausdehnung, mit „minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung“
pT2a	Tumor von mehr als 2 cm bis max. 4 cm in der größten Ausdehnung, beschränkt auf die Schilddrüse
pT2b	Tumor von mehr als 2 cm bis max. 4 cm in der größten Ausdehnung, mit „minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung“
pT3a1	Tumor von mehr als 4 cm in der größten Ausdehnung, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3a2	Tumor von mehr als 4 cm in der größten Ausdehnung, mit „minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung“
pT3b	Tumor jeglicher Größe mit makroskopischer extrathyreoidaler Ausbreitung und Invasion in die infrahyale Muskulatur (M. sternohyoideus,M. sternothyroideus, M. omohyoideus)
pT4a	Tumor mit Ausbreitung über die Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis

TNM	Vorschlag für eine erweitere TNM-Klassifikation
N0/pN – regionäre Lymphknoten	Klinisch / Pathologisch
Nx/pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0/pN0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a1/pN1a1	Metastasen in Level VI (prätracheal und paratracheal, prälaryngeal und Delphi-Lymphknoten), oder im oberen Mediastinum, beschränkt auf die Lymphknoten ohne extrakapsuläre Ausbreitung
N1a2/pN1a2	Metastasen in Level VI (prätracheal und paratracheal, prälaryngeal und Delphi-Lymphknoten), oder im oberen Mediastinum, mit extrakapsulärer Ausbreitung
N1b1/pN1b1	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen cervicalen (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngealen Lymphknoten, beschränkt auf die Lymphknoten ohne extrakapsuläre Ausbreitung
N1b2/pN1b2	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen cervicalen (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngealen Lymphknoten, mit extrakapsulärer Ausbreitung
pM – Fernmetastasen	
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
modifiziert nach [275],	

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Damit die involvierte pathologische Institution das N-Stadium korrekt angeben kann, soll die einsendende chirurgische Klinik angeben, von welcher Lokalisation die Lymphknotenresektate stammen. Hierzu soll die Einsendung getrennt nach Kompartimenten erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Der histopathologische Befund soll die Zahl der tumorbefallenen im Verhältnis zu den insgesamt untersuchten Lymphknoten aufführen.	
	Starker Konsens	

Ab der 6. TNM-Auflage (UICC 2002) fließt in das N-Stadium auch in genauerem Maße als zuvor die Lokalisation etwaiger Lymphknotenmetastasen ein.

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Sofern postoperativ neue Aspekte bezüglich der Tumorausbreitung verfügbar werden, soll das pTNM-Stadium durch Angabe des cNcM-Stadiums ergänzt werden.	
	Starker Konsens	

Für die Klassifikation pN0 wurde ab der 6. Auflage (UICC 2002) nicht mehr zwingend die Tumorfreiheit bei mindestens 6 begutachteten resezierten Lymphknoten gefordert. In den chirurgischen Leitlinien zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen der DGAV seit 2012 [AWMF 088/002; 2012] ist eine prophylaktische kompartmentbezogene Lymphknotenresektion ohne klinische Hinweise auf Lymphknotenfiliae beim primären chirurgischen Eingriff in Abwägung von Nutzen und Risken nicht mehr zwingend gefordert. Eine Konsequenz hieraus ist, dass zum einen im pathologischen Befund häufiger„pNX“ klassifiziert wird, zum anderen auch bereits bei einer nur geringen Zahl begutachteter Lymphknoten im Falle einer Tumorfreiheit „pN0“ klassifiziert wird mit im Verlauf dann häufiger erforderlicher Korrektur der N-Stadiums.

Das M-Stadium lässt sich im Rahmen der primären chirurgischen Therapie im Regelfall nicht angeben, sondern erst im Verlauf feststellen, vornehmlich aufgrund der zur Anwendung kommenden bildgebenden Diagnostik, insbesondere der Radioiodszintigraphie. Nur in den seltenen Fällen einer zyto- oder histopathologisch gesicherten Fernmetastasierung wird das Stadium mit dem Suffix „p“ als pM1 angegeben.

Das pTNM-Stadium kann nur in einem engen Zeitfenster von 3-6 Monaten nach der OP mit dem Suffix „c“ ergänzt werden (z. B. von pNX MX zu cN1b cM1). Bei erst nach 3-6 Monaten detektierten Änderungen wird das zusätzliche Suffix „r“ verwendet (z. B. rpT4a oder rcT4a).

4.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Falls die primär untersuchende pathologische Institution keine abschließende histopathologische Entitätsdiagnose stellen kann, soll das Material zusätzlich von einer Referenzpathologie begutachtet werden.	
	Starker Konsens	

Einige Tumoren, insbesondere histologische Subtypen, sind mitunter in der pathologischen Beurteilung schwierig einzuordnen (z. B. minimal-invasives follikuläres Karzinom, breit-invasives follikuläres Karzinom, oder das „Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)“, Differenzierung von Tumoren mit „uncertain malignant potential (UMP)“). Der tatsächlich vorliegende histologische (Sub-)Typ hat aber häufig grundlegenden Einfluss auf die Prognose und das therapeutische Vorgehen. In Zweifelsfällen sollte hier deshalb auf die Expertise einer Referenzpathologie zugegriffen werden.

4.2 Feinnadelpunktionszytologie der Schilddrüse

4.2.1 Definition

- Die Feinnadelpunktionszytologie (FNP-Zytologie oder kurz FNP) der Schilddrüse (in der internationalen Literatur oft Feinnadelbiopsie „FNP“ genannt) ist ein einfaches und sicheres Verfahren zur Gewinnung von Zellen aus definierten Läsionen („Knoten“), anhand derer ein diagnostischer Beitrag zur Bestimmung der Dignität dieser Knoten geleistet werden kann.
- Die Diagnose praktisch aller Neoplasien der Schilddrüse beruht auf speziellen histologischen Kriterien, kann also nicht zytologisch erfolgen. Die Aufgabe der Zytologie ist es, Läsionen zu identifizieren, bei denen Malignität wahrscheinlich ist oder nicht mit der gebotenen Sicherheit als unwahrscheinlich angesehen werden kann, und die dann einer Operation und nachfolgend histologischen Abklärung zugeführt werden.
- Im Gegensatz zur Vorgehensweise in anderen Ländern (insbesondere in den USA/Kanada) werden im Iodmangelgebiet Deutschland häufiger auffällige Knoten diagnostiziert und operiert und damit der histologischen Dignitätsbeurteilung zugeführt; bei dieser Vorgehensweise muss der Stellenwert der FNP anders bewertet werden, als beispielsweise in den ATA-Leitlinien ausgeführt.
- Im Kontext mit Malignitäts-suspekten Schilddrüsenknoten, oder im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei operierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten, kann auch eine sonographisch gestützte FNP auffälliger Halslymphknoten sinnvoll sein mit zytologischer (und ggf. molekularpathologischer) Analyse des Punktats, welche durch die direkte Bestimmung von Tumormarkern (Thyreoglobulin, Calcitonin) aus dem Punktat-Washout ergänzt werden kann. Näheres hierzu s. Kapitel 3.7 sowie nachfolgendes Addendum zur Methodik der FNP.

4.2.2 Methodik der FNP und der Aufarbeitung des gewonnenen zytologischen Materials

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Das gewonnene Material kann sowohl mit konventioneller Ausstrichtechnik als auch mit Dünnschicht-Technik weiterverarbeitet werden.	
	Starker Konsens	

Die Aufarbeitung seitens des Punkteurs (vergleiche Text unter 3.2) erfolgt in Absprache mit dem befundenden Pathologen als Ausstrich oder durch Überführung in ein Gefäß mit vorgelegten Reagenzien zwecks anschließender Dünnschichtuntersuchung [191], [282]. Das Reagenz dient dem Zweck der (weitgehenden) Lyse mitpunktierter Erythrozyten sowie der Konservierung des Aspirates während des Transports. Nach anschließender Fixation wird in speziellen Geräten eine definierte Zahl an Zellen standardisiert auf einen Objektträger aufgebracht. Die meist weitgehend blutfreien Präparate können deutlich weniger zeitintensiv mikroskopisch beurteilt werden. Nachteile sind die höhere Zahl an technisch inadäquaten Präparaten und diverse Spezifika bei der zytologischen Beurteilung der Präparate.

4.2.3 Essentielle klinische Angaben zur FNP

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Zwischen pathologischer Einrichtung und Punkteur soll eine strukturierte Kommunikation bezüglich relevanter klinischer Angaben erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die im Folgenden genannten klinischen Angaben steigern die zytologische Befundsicherheit:

- Alter und Geschlecht des Patienten (in der Regel aus Patienten-ID ersichtlich).
- Größe und Lokalisation des punktierten Knotens.
- Stoffwechsellage und Angabe, ob szintigraphisch eine fokale Autonomie im Bereich des punktierten Knotens ausgeschlossen wurde (bei szintigraphisch nachgewiesenen fokalen Autonomien erübrigt sich im Regelfall eine Feinnadelpunktion).
- Angaben zu zystischen Veränderungen; hämorrhagisches Punktat.
- Klinische Befunde, die für ein Schilddrüsenmalignom sprechen.
- Sonographische Befunde, Angaben zu TIRADS.
- Anamnestische Hinweise, die ein erhöhtes Risiko für ein Schilddrüsenmalignom anzeigen (relevante Strahlenexposition, Familienanamnese).
- Serum-Calcitonin.

- Angaben zu weiteren bekannten Erkrankungen und Vortherapien der Schilddrüse (z. B. frühere Radioiodtherapie einer SD-Autonomie), Medikamente mit Auswirkung auf die Schilddrüse [283] bzw. anderer Erkrankungen, die sich ebenfalls in der Schilddrüse manifestieren können (extrathyreoidale Tumorerkrankungen/ Metastasen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Infektionskrankheiten [284], [285], [286], [287], [288], [289].

4.2.4 Diagnostische Befundkategorien

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Es soll ein etabliertes zytologisches Befundungssystem verwendet werden. In einem Strumaendemiegebiet wie Deutschland kann das 5-stufige zytologische Befundungssystem verwendet werden, welches die Befundkategorie „AUS/FLUS“ des Bethesda-Systems aufteilt und folgende Befundkategorien beinhaltet: • SD-Befundkategorie I – nicht diagnostisches Punktat • SD-Befundkategorie II – zytologisch benignes Punktat • SD-Befundkategorie III –follikuläre Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie • SD-Befundkategorie IV –malignomverdächtiges Punktat • SD-Befundkategorie V – zytologisch sicher maligne	
	Starker Konsens	

Das von der ATA empfohlene System zur Kategorisierung von Schilddrüsenpunktaten ist die 6-stufige Bethesda-Klassifikation [290], [291]. Dagegen werden in Europa 5-stufige Befundsysteme (Großbritannien [292] und Italien [293]) angewandt. Auf der Grundlage der in Deutschland vorgeschlagenen strikten Punktionsindikation (Punktion nur bei klinisch und/oder sonographisch auffälligen, szintigraphisch nicht-hyperfunktionellen „Knoten“) wurde ein 5-stufiges Befundsystem empfohlen, in dem die Befund-Kategorie III (Abnormität unbestimmter Signifikanz/ follikuläre Läsion unbestimmter Signifikanz) nach dem 6-stufigen Bethesda-System entfällt und in Abhängigkeit vom Schweregrad der zytologischen Auffälligkeiten de facto den Befund-Kategorien II oder III des 5-stufigen Systems zugerechnet wird [294]. In der nachfolgenden Tabelle 15 werden die genannten vier Befundsysteme vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 15: Vergleich unterschiedlicher Befund-Systeme für die Schilddrüsenzytologie

Bethesda-System [291], [295]	**Britisches System** [292]	**Italienisches System** [293], [293][293]	**Deutsches System** [294]
Bethesda Gruppe I	**Thy1**	**TIR 1**	**SD-Befund-Kategorie I**
Zur zytologischen Diagnose nicht ausreichend	Nicht diagnostisch oder nicht ausreichend (zystische Läsionen werden gesondert gekennzeichnet [Thy1c])	Nicht-diagnostisch (TIR 1C nicht-diagnostisch zystisch)	Nicht diagnostisch
Bethesda Gruppe II	**Thy2**	**TIR 2**	**SD-Befund-Kategorie II**
Benigne	Nicht-neoplastisch (zystische Läsionen werden gesondert gekennzeichnet [Thy2c])	Nicht-maligne	Zytologisch benigne inklusive (thyreozytenfreie) Zystenpunktate und mildere zytologische Abnormitäten unterschiedlicher Ursachen
Bethesda Gruppe III	**Thy3a**	**TIR 3A**	
Follikuläre Läsion unbestimmter Signifikanz (FLUS)/Abnormität* unbestimmter Signifikanz (AUS)	Neoplasie möglich - Abnormität/nicht-diagnostisch	Unklare Läsion, geringes Risiko	
Bethesda Gruppe IV	**Thy3f**	**TIR 3B**	**SD-Befund-Kategorie III**
Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf follikuläre Neoplasie	Neoplasie möglich, wahrscheinlich follikuläre Neoplasie	Unklare Läsion, hohes Risiko	Follikuläre Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie in diese Kategorie fallen auch alle zytologischen Abnormitäten, die wahrscheinlich einer Neoplasie entsprechen
Bethesda Gruppe V	**Thy4**	**TIR 4**	**SD-Befund-Kategorie IV**

Bethesda-System [291], [295]	Britisches System [292]	Italienisches System [293], [293][293]	Deutsches System [294]
Verdacht auf Malignität	Verdacht auf Malignität	Verdacht auf Malignität	Verdacht auf Malignität Bei entsprechenden Kernveränderungen „Verdacht auf PTC“ Verdacht auf andere, nicht FTC/PTC Malignome
Bethesda Gruppe VI	**Thy5**	**TIR 5**	**SD-Befund-Kategorie V**
Maligne	Maligne	Maligne	Zytologisch maligne

Die unten aufgeführten, in Deutschland empfohlenen Befund-Kategorien gelten für Punktate aus der Schilddrüse, nicht aber für Punktate bei Verdacht auf Metastasen eines Schilddrüsenmalignoms in regionären Lymphknoten oder anderen Lokalisationen. Ebenso sollen Punktate, die unerwarteterweise Nebenschilddrüsengewebe zeigen (para- oder intrathyreoidal punktiert) nicht nach dem angegebenen Schema kategorisiert werden. Für ein repräsentatives Punktat sollten optimalerweise mindestens fünf Follikelzellverbände mit jeweils zumindest 10 Zellen vorliegen (nicht notwendig, wenn Zellen nachgewiesen werden, die eindeutig den SD-Befundkategorien IV oder V zuzuordnen sind, oder wenn Zysten punktiert wurden, s. unten).

SD-Befund-Kategorie I (nicht diagnostisch)

Auch bei erfahrenen Punkteuren sind mindestens 10 – 15 % der Punktate als technisch inadäquat zu erwarten. Neben Aspekten der Punktionsdurchführung wie Verfehlen der Läsion (sog. Sampling-Error) kann auch die Natur der punktierten Läsion (z. B. ausgeprägte Regression, stromareiche oder mit ausgeprägten Verkalkungen versehene Läsionen) die Ursache eines nicht diagnostischen Präparates sein. Somit hängt die Rate nicht diagnostischer Punktate maßgeblich auch vom punktierten Kollektiv ab.

Punktate aus Blutungszysten (Siderophagen und Blut) oder Kolloidknoten (zytologisch kolloidreiches Bild) werden bei passender Klinik auch trotz des Fehlens von Thyreozyten als repräsentativ (Kategorie II) eingestuft. (Für derartige Knoten besteht keine Punktions-Indikation im Sinne einer Dignitätsabklärung; größere, lokal symptomatische zystische Läsionen können aber zur Entlastung punktiert werden.)

Bei der „SD-Befundkategorie I – nicht diagnostisches Punktat“ - ist eine zeitnahe Re-Punktion empfohlen, oder (insbes. bei wiederholtem nicht-diagnostischen Punktat) im individuellen Fall die histologische Abklärung. Bei dieser Befundkategorie wurden Malignitätsraten bis nahezu 30 % beschrieben [296], [297], [298]. Zudem wurden bei dieser Kategorie in Vergleichsstudien bei Kindern höhere Malignitätsraten als bei Erwachsenen gefunden [299].

SD-Befundkategorie II – zytologisch benigne

In Abhängigkeit vom Patientenkollektiv und der Erfahrung des Zytopathologen entsprechen 50 – 90 % aller FNP dieser Kategorie. Punktionen aus zystischen Läsionen sollten bei entsprechender Klinik auch bei fehlenden adäquaten Thyreozytenzahlen dieser Befundkategorie zugeordnet werden, sofern entsprechende Bestandteile nachgewiesen werden, die zu einer Zyste passen (Makrophagen, Siderophagen, Fibrin…).

Bei primär korrekter Indikationsstellung zur Punktion ist auch bei Befundkategorie II von einem fortbestehenden Restrisiko (Malignitätsquote bis zu 3 %) auszugehen. Daher entbindet auch die Befundkategorie II nicht von der Verantwortung, die Entwicklung der Läsion weiter zu verfolgen, um bei suspekten Veränderungen eine Re-Punktion oder weitergehende Maßnahmen zur Dignitätsabklärung zu veranlassen.

Geringfügig auffällige/unklare zytologische Bilder, die nicht den Befundkategorien III – V entsprechen, sollten unter Berücksichtigung der klinischen Angaben der Befundkategorie II zugeordnet werden; bei entsprechender Indikation zur Punktion (nur klinisch und/oder sonographisch auffällige Knoten) sollte insbesondere in derartigen Fällen eine klinische Kontrolle, ggf. unter Einschluss einer Re-Punktion gewährleistet sein. Höhergradige zytologische Abnormitäten sollten bei klinisch und/oder sonographisch auffälligem Befund einer Operation und abschließenden histologischen Klassifizierung zugeführt werden. Aus diesem Grund kann auf eine zytologische Kategorie analog der Befund-Kategorie III der Bethesda-Klassifikation (AUS/FLUS) verzichtet werden.

SD-Befundkategorie III - follikuläre Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie

Etwa 5 – 20 % aller FNP entsprechen der Befund-Kategorie III, von denen postoperativ 10 – 40 % histologisch als Karzinome (überwiegend FTC, aber auch PTC) klassifiziert werden [294]. Auch histologisch als NIFTP klassifizierte Tumoren können zytologisch einer follikulären Neoplasie entsprochen haben. Die zytologische Diagnose eines follikulären Karzinoms durch Eingruppierung in SD-Befundkategorie V ist grundsätzlich nicht möglich, da für die Diagnose histologische Kriterien (Kapseldurchbruch / Gefäßeinbruch) gefordert werden. Ebenso ist es nicht sinnvoll, im Rahmen der SD-Befundkategorie IV die zytologische Verdachtsdiagnose „follikuläres Karzinom“ zu stellen. Selbst in auffallend zellreichen Punktaten mit ausgeprägten Atypien wäre die Festlegung auf ein follikuläres Karzinom ausschließlich anhand zytologischer Kriterien nicht begründbar [294]; sie stellt umgekehrt sogar eine der häufigsten Ursachen „falsch-positiver“ Befunde dar.

Die Befundkategorie III sollte sparsam diagnostiziert werden, mäßiggradige Zellvermehrung und/oder einzelne Zellen mit Kerngrößenschwankungen rechtfertigen nicht per se die Diagnose einer „follikulären Neoplasie“. Diese Zellbilder sollten als „zytologisch negativ“ (SD-Befundkategorie II) mit dem Hinweis zur klinischen Kontrolle und ggf. Re-Punktion kategorisiert werden. Die methodenbedingte höhere Zellularität in der Dünnschichtzytologie empfiehlt einen restriktiveren Einsatz dieses Kriteriums [300].

Onkozytär differenzierte follikuläre Neoplasien werden statistisch häufiger postoperativ zur Diagnose eines Hürthle-Zell-Karzinoms (oder onkozytäres Schilddrüsenkarzinom nach neuer WHO-Klassifikation; früher FTC, onkozytäre Variante) führen als bei zytologisch nicht-onkozytär differenzierten follikulären Neoplasien. Grundsätzlich ist aber auch bei onkozytär differenzierten Neoplasien keine zytologische

Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren möglich. Onkozytäre Zellen kommen im Übrigen auch metaplastisch in Knotenstrumen und bei der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto vor. Einzelne Onkozyten oder ein lymphozytenreiches Punktat mit onkozytären Zellen sollten daher ebenfalls als „zytologisch negativ" (SD-Befundkategorie II) kategorisiert werden. Dagegen sollten Punktate, die ausschließlich onkozytäre Zellen beinhalten, als Kategorie III klassifiziert werden.

Fälle mit Verdacht auf die follikuläre Variante eines papillären Karzinoms sollten der SD-Befundkategorie IV (Verdacht auf Malignom) zugeordnet werden; durch den Einsatz entsprechender molekularer Marker (BRAF V600E, RET-Fusionen, NTRK-Fusionen) kann es in einem Teil dieser Fälle gelingen, Malignität zu sichern, wodurch diese Fälle dann der SD-Befundkategorie V zuzuordnen sind.

Bei der „SD-Befundkategorie III – follikuläre Neoplasie" ist die Operation zur histologischen Dignitätsbeurteilung empfohlen. Im Einzelfall können – in Abhängigkeit von der individuellen Situation (Komorbidität, Risikofaktoren, Alter, eher negative OP-Einstellung) – andere Kriterien herangezogen werden, durch die das Malignomrisiko hinreichend gesenkt werden kann (s. Kapitel 3).

SD-Befundkategorie IV – Verdacht auf Malignom

Max. 5 % aller FNP entsprechen der Befund-Kategorie IV. Diese Befundgruppe umfasst Zellbilder, die keine Eingruppierung als benigne ermöglichen, aber nicht für die Diagnose „sicher maligne" ausreichen; die Zellen können von einem papillären, medullären, gering differenzierten oder anaplastischen Karzinom, einem malignen Lymphom oder einer Metastase, aber auch von benignen Läsionen, die mit zytologischen Auffälligkeiten einhergehen, stammen. Bei mindestens 70 – 80 % der Befunde in dieser Kategorie liegt der Verdacht auf ein papilläres Karzinom vor. Durch die Einführung der NIFTP ist zytologisch die definitive Diagnose (Befundkategorie V) eines PTC nur mehr in Einzelfällen möglich (eindeutige Papillen, Psammomkörperchen), da zur histologischen Diagnose eines PTC nunmehr Invasion und/oder eindeutige Papillen notwendig sind [172]. Nach der neuen WHO-Klassifikation (2022) wird für die Diagnose eines NIFTP ein Anteil von < 1 % eindeutiger Papillen toleriert; dies erschwert die korrekte Zuordnung von eindeutigen Papillen hinsichtlich ihrer Dignität im Rahmen der zytologischen Befundung. Auch entzündliche Veränderungen der Schilddrüse können reaktive Kernveränderungen hervorrufen, die äußerst schwierig von denen eines papillären Karzinoms oder NIFTP zu unterscheiden sind. Mit Hilfe molekularpathologischer Marker (BRAF V600E, RET-Fusionen, NTRK-Fusionen) gelingt in einem Teil der Fälle eine Zuordnung zur Befundkategorie V (zytologisch maligne) [301]; ein negatives molekularpathologisches Ergebnis kann einen begründeten zytologischen Malignitätsverdacht nicht beseitigen.

Die SD-Befundkategorie IV ist eine Indikation zur Operation mit nachfolgender histologischer Dignitätsbeurteilung. Die histologische Untersuchung der dieser Befundkategorie zugeordneten Fälle sollte in mindestens 45 – 60 % ein Malignom ergeben.

SD-Befundkategorie V – zytologisch maligne

Max. 2 % aller FNP entsprechen der Befund-Kategorie V. Dieser Kategorie entsprechende Befunde müssen entweder zytologische Veränderungen aufweisen, die für ein Karzinom sprechen (siehe unten) oder bei denen ein Karzinom durch entsprechende Zusatzuntersuchungen (Immunhistochemie, Molekularpathologie) bestätigt werden kann.

Durch die Etablierung der NIFTP hat die Anzahl der PTC, die anhand der Zytologie eindeutig diagnostiziert werden können, deutlich abgenommen; in einem Teil der Fälle, die zytologisch primär als „Verdacht auf PTC" kategorisiert werden können, kann durch den Nachweis bestimmter genetischer Alterationen (BRAF V600E-Punktmutationen, RET/PTC-Fusionen, NTRK-Fusionen) eine eindeutige PTC-Diagnose erreicht werden [301]. Punktate aus einem MTC können regelmäßig anhand typischer zytologischer Kriterien identifiziert werden; in Zweifelsfällen kann der immunzytologische Nachweis von Calcitonin ein MTC sichern. Punktate aus ATC zeigen hochgradig atypische Tumorzellen und häufig auch reichlich segmentkernige Granulozyten aus nekrotischen Tumorarealen. Die zytologische Diagnose eines gering differenzierten Karzinoms (PDTC) und auch der neuen Entität eines differenzierten high-grade Schilddrüsenkarzinoms (DHGTC, WHO 2022) ist in vielen Fällen nicht möglich; insbesondere sind die in einem Teil des PDTC nachweisbaren „convoluted nuclei" nicht eindeutig von Kernveränderungen des papillären Karzinoms zu unterscheiden, wodurch die überwiegende Mehrzahl der PDTC nur histologisch korrekt klassifiziert werden kann. Die eindeutige zytologische Diagnose eines niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphoms ist kaum möglich. Hoch-maligne Non-Hodgkin-Lymphome werden regelmäßig mit (gering differenzierten oder undifferenzierten) Karzinomen verwechselt; entsprechende Lymphozytenmarker können immunzytochemisch hilfreich sein. Angiosarkome zeigen ein typisches Zellbild und immunzytochemisch entsprechende Gefäßmarker (CD31, Faktor VIII, ERG Transkriptionsfaktor).

Das Vorliegen maligner Zellen sollte differenzialdiagnostisch auch an Metastasen in der Schilddrüse denken lassen, wenn diese nicht eindeutig (ggf. mit Hilfe der Immunzytochemie) einem primären Malignom der Schilddrüse zugeordnet werden können. In diesem Zusammenhang wird auf die Wichtigkeit der klinischen Angabe von bekannten extrathyreoidalen Malignomen bei der Einsendung von FNP-Material hingewiesen (s. Abschnitt 3.2.4).

Idealerweise entsprechen alle zytologisch als „sicher maligne" klassifizierten Punktate Malignomen. In der Praxis ist allerdings mit 1 – 3 % falsch-positiven Befunden zu rechnen.

4.2.5 Molekularpathologische Untersuchungen des Schilddrüsenfeinnadelpunktats

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine grundsätzliche Empfehlung zur molekularpathologischen Analyse des Materials der Schilddrüsenfeinnadelbiopsie kann nicht ausgesprochen werden. Für die molekularpathologische Analyse des Schilddrüsenfeinnadelpunktats – die in Deutschland bislang kein Standard-Verfahren ist – stehen derzeit folgende 3 diagnostische Marker zur Diagnose eines PTC zur Verfügung: BRAF V600E-Mutation, RET- oder NTRK-Fusion. Das Fehlen genetischer Alterationen beweist keine Benignität.	
	Starker Konsens	

- Der sinnvolle Einsatz molekularpathologischer Analysen an durch FNP gewonnenem Material muss im Kontext der Stellung der FNP in der diagnostischen Kaskade zur Abklärung von Schilddrüsenknoten gesehen werden. Eine kleine Zahl an diagnostischen Markern kann die Diagnose eines PTC sichern (s. unten); der überwiegende Teil der untersuchten genetischen Alterationen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur mit einer bestimmten Malignitätswahrscheinlichkeit assoziiert werden [301].
- Auch die molekularpathologischen Analysen unterliegen speziellen Limitationen, die sich sowohl durch die Verarbeitung des mittels FNP gewonnenen Materials, dem nur in begrenzten Mengen vorliegenden Material, als auch durch die derzeit bei Schilddrüsenneoplasien sinnvoll zu untersuchenden genetischen Alterationen ergeben.
- Als diagnostische Marker werden genetische Alterationen bezeichnet, anhand derer eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Gegenwärtig kann nur das PTC anhand des Nachweises einer BRAF V600E-Mutation oder RET- oder NTRK-Fusion diagnostiziert werden [301]. Dabei sind die genannten Mutationen nur in Kombination mit den typischen zytologischen Merkmalen für das PTC diagnostisch, da alle 3 Biomarker auch in Neoplasien anderer Organe in unterschiedlicher Häufigkeit und in schlechter differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vorkommen.
- Eine Reihe weiterer genetischer Alterationen (z. B. Punktmutationen, Genfusionen), die sowohl in benignen als auch malignen Schilddrüsentumoren nachgewiesen werden können, finden sich in der Regel häufiger in Malignomen als in benignen Tumoren; dadurch kann diesen Alterationen ein (hoher) positiver prädiktiver Wert (PPV) hinsichtlich der Malignitätswahrscheinlichkeit zugewiesen werden [301], eine eindeutige Diagnose eines Malignoms kann jedoch im Einzelfall nicht gestellt werden. Der Nachweis dieser Alterationen beweist aber das Vorliegen einer Neoplasie (vs. hyperplastischen Knoten); sie kann somit auch die Empfehlung zur Operation unterstützen (sog. „rule in“).
- Ein fehlender Nachweis genetischer Alterationen aus FNP-Material, aus dem für eine molekularpathologische Analyse ausreichend DNA und/oder RNA gewonnen werden kann, ist keinesfalls eindeutig beweisend für eine benigne Läsion. Bei korrekter Indikationsstellung (ausschließlich Punktion von „Knoten“ mit auffälliger Klinik oder Paraklinik) erscheint es zum gegenwärtigen

Zeitpunkt nicht indiziert, bei fehlendem Nachweis einer genetischen Alteration die Empfehlung zur Operation zurückzunehmen (sog. „rule out“).

- Molekularpathologische Untersuchungen an zytologischem Material können für DNA- und RNA-Analysen (insbesondere für den Nachweis von Punktmutationen; in erster Linie für den Nachweis/Ausschluss einer BRAF V600E-Mutation) an von Objektträgern abgeschabten Zellen, einer zusätzlichen Punktion, aus der Punktionskanüle oder aus dem Überstand der Dünnschichtzytologie stammen.

4.11	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Bei Verdacht auf ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom oder ein Lymphom soll keine Feinnadelbiopsie, sondern eine histologische Sicherung durchgeführt werden – z. B. durch eine Stanzbiopsie.	
	Starker Konsens	

Für den Nachweis eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms, eines Lymphoms oder organfremder Metastasen ist die Stanzbiopsie der FNP deutlich überlegen [216]. Im Unterschied zur FNP können im Falle einer repräsentativen Stanzbiopsie diagnosesichernde histomorphologische und ausführliche immunhistochemische Befunde erhoben werden.

Auch wenn starke regressive Veränderungen einschließlich Verkalkungen in den Knoten vorliegen, wird von einer Überlegenheit der Stanzbiopsie gegenüber der FNP berichtet [213], [214].

Bei einem Teil stanzbioptischer Präparate von follikulären Neoplasien lassen sich Angioinvasionen nachweisen und damit die Diagnose des Follikulären Karzinoms sichern. Dies ist zytologisch grundsätzlich nicht möglich. Park et al. berichten für die Diagnose des follikulären Karzinoms eine signifikante Überlegenheit der Stanzbiopsie gegenüber der Zytologie [215].

4.3 Intraoperativer Gefrierschnitt

4.3.1 Definition

Beim intraoperativen Gefrierschnitt werden von chirurgischer Seite noch während der laufenden Operation das entnommene Organ, Lymphknoten oder Biopsien der Pathologie unfixiert übergeben. Das Gewebe wird in einem Schnellverfahren makroskopisch begutachtet und exemplarisch - oder bei kleinen Proben komplett - im tiefgefrorenen Zustand aufgearbeitet. Die dadurch gewonnenen HE (Hämatoxylin-Eosin) gefärbten Präparate ermöglichen dann in vielen Fällen eine schnelle, intraoperative histologische Aussage.

4.3.2 Allgemeine Indikationen

4.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei präoperativem Verdacht auf einen malignen Schilddrüsenknoten soll ein intraoperativer Gefrierschnitt zur Dignitätsklärung durchgeführt werden, ausgenommen des Vorliegens eines Befundes der Kategorie V (5-stufiges Befundsystem: entsprechend Malignität) einer vorangegangenen FNP.	
	Starker Konsens	

- Der intraoperative Gefrierschnitt verfolgt das Ziel, die Dignität eines Präparates bzw. den histologischen Typ eines klinisch auffälligen Herdbefundes intraoperativ festzulegen, um damit beizutragen, einzeitig den dem pathologischen Befund angemessenen chirurgischen Eingriff durchzuführen.
- Die einzeitige Operation hat ein niedrigeres Komplikationsrisiko hinsichtlich einer Recurrensparese und eines Hypoparathyreoidismus. Ein weiterer Grund für anzustrebende Einzeitigkeit können ältere oder anderweitig eingeschränkte Patienten mit erhöhtem Anästhesierisiko sein. Dies bedeutet, dass der Gefrierschnitt dann eingesetzt werden sollte, wenn präoperativ bereits eine Dignitätsabschätzung mittels Klinik, Ultraschall, Szintigraphie und/oder Feinnadelpunktion stattgefunden hat. In Abhängigkeit davon ist unter Einbezug der Befunde, ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit, der Wahrscheinlichkeit einer Änderung des intraoperativen Vorgehens und der histopathologischen Aussagekraft die Gefrierschnittuntersuchung einzusetzen. Das Ausmaß des chirurgischen Vorgehens kann dabei sowohl eine Ausdehnung erfahren, als auch dazu führen, dass eine chirurgische Übertherapie vermieden werden kann [302], [258], [303].
- Falls das angestrebte einzeitige Vorgehen nicht möglich ist, sollte sowohl vonseiten der Chirurgie als auch der Pathologie ein standardisiert konzertiertes Vorgehen angewandt werden. Dies soll in der Regel eine endgültige histologische Diagnose spätestens innerhalb von 48h nach Präparateeingang gewährleisten, um eine eventuell notwendige Komplettierungsoperation innerhalb von 72 h zu ermöglichen, da ansonsten das Komplikationsrisiko des zweizeitigen chirurgischen Vorgehens stark ansteigt [258], [303]
- Als weitere Einsatzmöglichkeit kann der intraoperative Gefrierschnitt von Lymphknoten dem Chirurgen bei kurativ intendierten Operationen insbesondere von papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) und medullären

Schilddrüsenkarzinomen (MTC) helfen, das Ausmaß der Lymphknotenresektion zu planen und ggf. auf eine laterale Lymphknotenresektion zu verzichten, um damit ein höheres Risiko von Nebenwirkungen für die Patienten zu vermeiden.

- Prinzipiell ist der intraoperative Gefrierschnitt der Schilddrüse klinischerseits immer dann in Betracht zu ziehen, wenn eine definierte suspekte Läsion der Schilddrüse vorliegt, präoperativ ein histologisch abzuklärendes Ergebnis (follikuläre Neoplasie, Verdacht auf ein nichtfollikuläres Malignom) erhoben wurde, sich bildgebend eine suspekte Raumforderung ohne zytologische Befundklärung ergeben hat oder während der Operation suspekte Veränderungen (inkl. Lymphknoten) auffallen, die präoperativ nicht bekannt waren oder als benigne eingeschätzt wurden.
- Die Durchführung des intraoperativen Gefrierschnitts erfordert pathologischerseits ein entsprechendes Maß an Erfahrung und sollte somit nur in Zentren mit hoher Frequenz (siehe Kapitel zum Kapitel 5.7.1) von Schilddrüsenoperationen angewendet werden. Die nativ eingesandten Präparate werden in der Pathologie lamelliert, und nur die makroskopisch auffälligen Areale werden weiterbearbeitet. Die Untersuchung von Schilddrüsengewebe ohne makroskopisch definierbare Läsion ist - wie auch die Untersuchung unauffälliger Kolloidknoten einer Struma colloides nodosa - nicht erforderlich. Unnötige Gefrierschnitte tragen nicht zu einem intraoperativ relevanten Erkenntnisgewinn bei, sie können aber in der Paraffinhistologie dieses Gewebes durchaus aufgrund ihrer durch das Gefrieren bedingten differenten Morphologie (u.a. die Kernveränderungen beim PTC) für eine erschwerte endgültige Diagnosefindung verantwortlich sein. Aus diesem Grund ist auch zu empfehlen, auffällige Läsionen nur zum Teil im intraoperativen Schnellschnitt zu bearbeiten und weitere komplementäre Anteile für die endgültige Diagnose direkt in Formalin zu fixieren. Dies gilt insbesondere auch für winzige (0,1 bis 0,2 cm große) Läsionen, die primär nicht im intraoperativen Gefrierschnitt bearbeitet werden sollten [304], [303].
- Für den Einsatz des intraoperativen Gefrierschnitts im Rahmen der Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) verweisen wir zudem auf das entsprechende Unterkapitel dieser Leitlinie.
- Der Einsatz des intraoperativen Gefrierschnitts muss – im Gegensatz zur Vorgehensweise in anderen Ländern (insbesondere in den USA/Kanada) – in Iodmangelgebieten wie dem deutschsprachigen Raum aufgrund der häufigeren Knotenstrumen und damit einhergehend erschwerter präoperativer Diagnostik anders bewertet werden, als beispielsweise in den ATA-Leitlinien ausgeführt. So wird insbesondere in den Strumaendemiegebieten Mitteleuropas der intraoperative Gefrierschnitt, der zum Standardrepertoire der Schilddrüsenchirurgie gehört, in den angelsächsischen Ländern teils vehement abgelehnt [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [312], [313], [314], [315], [316], [304], [317], [303], [318], [319], [320], [321].

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei präoperativ tumorsuspekten Lymphknoten im Halsbereich oder bei Tumorrezidiv-verdächtigen Befunden sollte ein intraoperativer Gefrierschnitt zur Dignitätsklärung durchgeführt werden, wenn dies zur Planung des Ausmaßes der Resektion erforderlich ist.	
	Starker Konsens	

- Der intraoperative Schnellschnitt kann bei klinisch auffälligen Lymphknoten im Fall eines Nachweises von atypischen epithelialen Infiltraten einen malignitätssupekten Befund untermauern. Die Artdiagnose des Tumors ist bei eingeschränkter histomorphologischer Aussagekraft im Rahmen des intraoperativen Schnellschnitts oft nicht sicher möglich. Eine weitere Herausforderung kann bei Nachweis follikulären Schilddrüsengewebes die Einordnung hinsichtlich eines malignen Befundes im Sinne von Lymphknotenmetastasen eines FTC oder der follikulären Variante des PTC in Abgrenzung zu ektopem Schilddrüsengewebe darstellen.
- Im Falle des Verdachts auf ein Rezidiv eines vorab charakterisierten Schilddrüsenkarzinoms kann der Pathologe in Kenntnis des Vorbefundes im Rahmen des intraoperativen Gefrierschnitts bei Nachweis atypischer Infiltrate diese mit dem Vorbefund korrelieren und ggf. ein Rezidiv sichern.
- Grundsätzlich stellt die Biopsie im intraoperativen Gefrierschnitt eine besondere Herausforderung für die beurteilende pathologische Institution dar. Viele Kriterien zur Einordnung von Entität und Dignität sind allein im primär formalinfixierten Resektat histomorphologisch bestimmbar. Kriterien wie z. B. Gefäßeinbrüche, Tumor- oder Organkapseldurchbruch, Stromadesmoplasie, Kernkriterien sind in der Biopsie im Rahmen des intraoperativen Gefrierschnitts zwar gelegentlich erkennbar, die Sensitivität ist diesbezüglich jedoch deutlich reduziert. Trotzdem kann die Biopsie im intraoperativen Gefrierschnitt bei dezidierter Fragestellung (z. B. Verdacht auf anaplastisches Schilddrüsenkarzinom versus Lymphom oder Metastase) hilfreich sein [322], [323], [324], [303].

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen eines szintigraphisch hyperfunktionellen (autonomen) Knotens soll kein intraoperativer Gefrierschnitt durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Das Vorliegen eines szintigraphisch hyperfunktionellen (“heißen“) Knotens – die in Deutschland ca. 20 % aller Schilddrüsenknoten ausmachen [325] und zumeist einem gutartigen Befund entsprechen – stellt in der Regel keine Indikation zum intraoperativen Gefrierschnitt dar. Die in diesen Fällen häufig vorliegenden Zeichen der endokrinen Aktivierung der Zellen des Adenoms können im intraoperativen Gefrierschnitt zu Fehleinschätzungen führen. Dies gilt insbesondere, wenn der Pathologie zum Zeitpunkt der Untersuchung diese klinische Information nicht vorliegt.

4.3.3 FNP basierte Empfehlungen zum intraoperativen Gefrierschnitt

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Der intraoperative Gefrierschnitt sollte zur Abklärung der Dignität bei vorliegender FNP für die Befundkategorie I (o.g. 5-stufiges Befundungssystem) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Falls die FNP (ggf. auch bei wiederholter Durchführung) die diagnostisch nicht zielführende Befundgruppe I ergab, ist bei klinisch suspekt einzustufenden Knoten der intraoperative Gefrierschnitt in vielen Fällen hilfreich, um die Indikation zur Erweiterung des operativen Vorgehens zu stellen.

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Ein intraoperativer Gefrierschnitt zur Abklärung der Dignität bei vorliegender FNP in der Befundkategorie II (o.g. 5-stufiges Befundungssystem) kann bei klinischer Indikation und entsprechender auffälliger Bildgebung erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Sollte trotz einer FNP Befundgruppe II eine Indikation für eine operative Therapie bestehen, kann ein intraoperativer Gefrierschnitt bei entsprechender auffälliger Bildgebung erwogen werden.

4.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Der intraoperative Gefrierschnitt zur Abklärung der Dignität bei vorliegender FNP sollte bei der zytologischen Befundkategorie III (o.g. 5-stufiges Befundungssystem) – falls diese Option verfügbar ist – erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Indikation zum intraoperativen Gefrierschnitt im Kontext sicher mittels FNP vordiagnostizierter follikulärer Läsionen (Befundkategorie III des 5-stufigen Befundungssystems) wird international ebenfalls kontrovers diskutiert. Bei klarer Indikationsstellung des intraoperativen Gefrierschnitts in den Händen eines erfahrenen chirurgisch-pathologischen Teams können jedoch viele Patienten von der zusätzlichen Information zur Planung des Ausmaßes des chirurgischen Eingriffs profitieren [326], [318], [319], [320], [321].

4.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Der intraoperative Gefrierschnitt sollte zur Abklärung der Dignität bei vorliegender FNP für die Befundkategorien IV und V (o.g. 5-stufiges Befundungssystem) nicht erfolgen.	
	Konsens	

- Bei Vorliegen von FNP-Befunden der Befundkategorien IV und V (5-stufiges Befundsystem) ist die Durchführung eines intraoperativen Gefrierschnitts des Primärtumors aufgrund des bereits bestehenden Malignitätsverdachts nicht sinnvoll. Eine aus klinischer Sicht dennoch indizierte Indikation zum intraoperativen Gefrierschnitt sollte eng mit der durchführenden pathologischen Einrichtung abgesprochen werden.
- Durch die Einführung der Gruppe der nicht-invasiven follikulären Tumoren mit papillären Kernmerkmalen (NIFTP) ist die Rolle der FNP in der sicheren Diagnose von papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) stark eingeschränkt. War davor ein PTC sowohl zytologisch als auch histologisch anhand der charakteristischen Kernmerkmale eindeutig diagnostizierbar, so werden durch die Einführung der NIFTP weitere - nur histologisch nachweisbare - Kriterien notwendig (Invasion und/oder eindeutige Papillen). Auch hier kann die Methode des intraoperativen Schnellschnitts in vielen Fällen Befunde erbringen, die für die weitere intraoperative Planung Sicherheit bieten.

4.4 Histopathologische Aufarbeitung inkl. molekularpathologische Diagnostik

4.4.1 Histopathologische Aufarbeitung

4.4.1.1 Einleitung

Pathologisch-anatomische Befunde bilden für die Schilddrüsenkarzinome zur Sicherung der Tumordiagnose, die histologische Typisierung und die Bestimmung des Tumorstadiums an Operationspräparaten die entscheidende Grundlage.

Die anatomisch-pathologische Beurteilung erfolgt zur Sicherung folgender Parameter:

- Dignitätsbestimmung und Definition der Tumorentität
- Typisierung -> histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation
- Pathologisches Staging nach aktueller TNM-Klassifikation -> lokale Tumorausdehnung am Operationspräparat
- R-Klassifikation -> Beurteilung der Resektionsränder am Operationspräparat
- Einleitung und Erhebung der diagnostischen, prognostischen und prädiktiven molekularpathologischen Biomarker

Darüber hinaus werden zu bestimmten Zwecken Biopsien oder Resektate im histologischen Gefrierschnitt analysiert.

Weitere Informationen zu diagnostischen, prognostischen und prädiktiven molekularpathologischen Biomarkern können im Anschluss an die histomorphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen mittels molekularpathologischer Diagnostik an DNA bzw. RNA aus dem Paraffinmaterial gewonnen werden.

4.4.1.2 Klinische Informationen

4.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Dem Pathologen sollen befundungsrelevante Angaben bei Einsendung von Operationspräparaten übermittelt werden.	
	Starker Konsens	

Die suffiziente Angabe klinischer Informationen im Rahmen der Präparateeinsendung ist eine Grundvoraussetzung für eine sichere pathologische Diagnostik. Das Fehlen einzelner Angaben kann im Zweifelsfall den Pathologen in eine diagnostische Unsicherheit bringen. Als Beispiel ist die fehlende Angabe eines szintigraphisch „heißen“ Knotens geeignet, eine falsche Malignitätsdiagnose zu erzeugen, da durch die endokrine Aktivierung des Gewebes eine Fehlinterpretation erfolgen kann. Des Weiteren helfen die oben aufgeführten klinischen Informationen, die makroskopische Aufarbeitung sowie die histomorphologische Interpretation zu optimieren. Die korrekte Angabe der TNM-Klassifikation ist ohne klinische Angaben zu einer klinisch bekannten Tumorausdehnung über das Präparat hinaus (R2 Situation) bzw. Information zur Lage der entnommenen Lymphknoten (pN1a vs. pN1b) nicht möglich.

4.4.1.3 Befundung

4.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung von Operationspräparaten eingehalten werden: • Gewicht des Organs/Organanteils bestimmen • Dimensionen in cm des Gesamtpräparates sowie - falls anwendbar - der einzelnen Schilddrüsenlappen und Isthmus sowie Länge und Durchmesser des Lobus pyramidalis • Dimensionen des oder der Herdbefunde in cm zumindest unter Angabe des maximalen Durchmessers • Farbmarkierung der Organkapsel bzw. Resektionsränder entsprechend der anatomischen Orientierung (z. B. ventrale Fläche, dorsale Fläche, Resektionsfläche des Isthmus) bzw. nachvollziehbare Einbettung in entsprechend dokumentierten Kapseln • Einbettung von Tumoranteilen (ggf. vollständige Einbettung des Tumors, mindestens 2 Paraffinblöcke pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers) mit Bezug zu den Resektionsrändern bzw. gesonderte Einbettung der tumornahen Resektionsränder sowie exemplarische Einbettung von Anteilen des nicht-neoplastischen Gewebes. • Komplette makroskopische Lamellierung der Schilddrüsenlappen in 0,3 bis 0,5 cm dicken Lamellen entlang der cranio-caudalen Achse.	
	Starker Konsens	

- Die Angabe der Größendimensionen soll generell in cm erfolgen, um einen Übertragungsfehler zu vermeiden, der durch den Wechsel der Maßeinheiten leicht passieren kann.
- Vollständige Einbettung bei makroskopisch auffälligen Läsionen, um Kapseldurchbrüche, Gefäßinvasionen oder auch entdifferenzierte Anteile nicht zu übersehen. Dies kann ggf. auch nachträglich erfolgen.
- Ggf. sollte bei auffälligen histologischen Befunden eine komplette Nacheinbettung des Herdbefundes erfolgen.

4.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Das Operationspräparat sollte ohne vorherige Einschnitte oder Gewebeentnahmen an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrandes bzw. der Organkapsel / Tumorkapsel nicht zu beeinträchtigen.	
	Starker Konsens	

Zur definitiven und korrekten Stellungnahme hinsichtlich der TNM-Klassifikation und des R-Status durch den Pathologen ist die komplette Begutachtung des unversehrten Operationspräparates eine Grundvoraussetzung. Postoperativ durchgeführte Einschnitte oder Probenentnahmen verändern die Morphologie des Präparates. Dies gilt in besonderem Maße bei Präparaten, die im Anschluss in Formalin eingelegt werden. Durch die unterschiedliche Fixation der verschiedenen Gewebe (Kapsel, Weichgewebe, Tumorgewebe) kommt es zu Verziehungen des Präparates, wodurch die makroskopische Beurteilung stark erschwert werden kann. Weiterhin können bei postoperativen Probenentnahmen insbesondere bei kleineren Tumoren die Dimensionen des Tumors verändert werden, so dass eine TNM-Klassifikation im Anschluss durch den verringerten Tumordurchmesser evtl. fehlerhaft erfolgt. Bei bekapselten Tumoren, die eine besondere Sorgfalt des Pathologen hinsichtlich der Begutachtung der Kapselsituation erfordern (Kapseldurchbruch, Angioinvasion), ist ein definitiver Ausschluss dieser diagnostisch wichtigen Biomarker nicht mehr möglich und kann nur noch an den restlichen unversehrten Kapselanteilen exemplarisch erfolgen.

Im Rahmen von Studien, Biobankasservationen und zur ausgedehnten molekularpathologischen Analyse kann es erforderlich sein, Frischmaterial aus dem Tumor zu gewinnen. In solchen Fällen ist entweder die Entnahme durch den Pathologen am Nativmaterial beispielsweise im Schnellschnittlabor durchzuführen oder, sollte dies nicht möglich sein, durch den Chirurgen selbst in enger Absprache mit dem Pathologen unter Dokumentation der durchgeführten Manipulationen am Präparat.

4.22	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A/B**	Das im Rahmen der Lymphadenektomie entnommene Fettgewebe soll makroskopisch vollständig nach Lymphknoten untersucht werden. Die zentralen Kompartimente sollen dabei vollständig eingebettet werden. Die lateralen Kompartimente sollten im Rahmen der Lymphadenektomie vollständig eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

4.23	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Der pathologische Befundbericht der Lymphknoten soll die Zahl und die Lokalisation der präparierten Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten und die maximale Metastasengröße in cm je Region enthalten.	
	Starker Konsens	

Inzwischen wird in den meisten Kapiteln der TNM-Klassifikation eine Mindestanzahl von Lymphknoten im pathologischen Befundbericht gefordert. Als Rationale liegt hier die in vielen Organsystemen nachgewiesene Aussagekraft einer ausreichenden Lymphknotenanzahl für eine prognostisch relevante pN0 Einordnung zu Grunde. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung konnte keine sichere Evidenz für eine

Mindestanzahl von Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom gefunden werden. Bei empfohlener vollständiger Aufarbeitung des eingesandten Materials des zentralen und lateralen Lymphknotenkompartiments erübrigt sich naturgemäß die Angabe einer Mindestanzahl an zu präparierenden Lymphknoten.

4.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Im pathologischen Befund von Operationspräparaten sollen folgende Angaben gemacht werden: • Angabe der Stadieneinteilung nach der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC. • Klassifikation der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms entsprechend der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation, ggf. histologische Subtypen - soweit sie in der aktuellen WHO-Klassifikation beschrieben werden. • Kapselüberschreitendes Wachstum von Lymphknotenmetastasen.	
	Starker Konsens	

Der erläuternde Text zu dieser Empfehlung ist überwiegend bereits in den Kapiteln 4.1 und 4.2 nachzulesen.

Eine kapselüberschreitende Metastasierung in Lymphknoten wird als signifikanter prognostischer Marker beschrieben [277], [278], [279], und dies sollte in der TNM-Klassifikation als extrakapsuläre Ausbreitung („extracapsular extension, ece+) in der pN-Kategorie mit angegeben werden sollte.

4.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die histomorphologische Befundung von Operationspräparaten sollte innerhalb von 48 bis 72 Stunden abgeschlossen sein.	
	Starker Konsens	

Eine fachgerechte histologische Aufarbeitung des Operationspräparates ist ausnahmslos zu veranlassen. Insbesondere bei Malignitätshinweisen ist eine Befundung innerhalb von 48 bis 72 Stunden anzustreben, um eine ggf. erforderliche Komplettierungsoperation frühestmöglich durchführen zu können.

Es sei darauf hingewiesen, dass nicht in jedem Fall eine zeitnahe Dignitätsklärung durch den Pathologen erfolgen kann. Insbesondere bei Fällen, bei denen eine weitere immunhistochemische / molekularpathologische Untersuchung oder eine Stufenaufarbeitung notwendig ist, muss die ggf. indizierte weitere operative Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nach Abheilung des Operationsgebietes erfolgen. Auch in schwierigen Fällen, die die Beurteilung durch einen Referenzpathologen erfordern, kann das

zeitliche Fenster meist nicht eingehalten werden. In jedem Fall steht aber die für weitere Therapie und Prognose essenzielle präzise und korrekte Diagnose über der Notwendigkeit einer zeitnahen Einordnung des Befundes.

Eine eventuell notwendige Überschreitung des genannten zeitlichen Rahmens sollte der einsendenden Klinik, ggf. durch einen Vorbefund, kommuniziert werden.

4.4.2 Molekularpathologische Biomarker

4.4.2.1 Einleitung

Die Untersuchung auf molekularpathologische Biomarker an formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Material gehört bei vielen malignen Tumoren zu den Standarduntersuchungen. Zumeist werden im Rahmen der Untersuchungen in spezialisierten Pathologien Mutationen wie Punktmutationen, Deletionen, Duplikationen, Insertionen und Genumlagerungen (Translokationen) mittels Einzelgenanalysen oder auch zunehmend der Parallelsequenzierung (next generation sequencing, NGS) untersucht.

Insbesondere Mutationen, die den Tumorzellen einen ökonomischen Wachstumsvorteil bieten (sog. Treibermutationen) und somit in der Regel in allen Tumorzellen nachweisbar sind, sind hier von klinischem Interesse.
Auch bei den Schilddrüsenkarzinomen gehören molekularpathologische Untersuchungen schon lange zum Standard und nehmen in der Bedeutung weiter zu.

Weitere molekulare Biomarker wie Untersuchungen des Methyloms oder der RNA-Expression (Transkriptom) einschließlich Analysen der nicht proteinkodierenden RNA (z. B. micro-RNA), Proteomanalysen sowie komplexe zusammengesetzte molekulare Biomarker zur homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) oder der Tumormutationslast (TMB) und Zytogenetik sind prinzipiell verfügbar, aber aufgrund der hohen technischen Herausforderungen und nicht ausreichender Evidenz zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung im klinischen Kontext außerhalb entsprechender Studien nicht zu empfehlen.

Die molekularpathologischen Biomarker lassen sich grundsätzlich in die drei verschiedenen Kategorien (1) diagnostisch, (2) prädiktiv und (3) prognostisch einordnen, wobei die einzelnen Mutationen in verschiedenen Kategorien informativ sein können.

4.26	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Im Falle der Notwendigkeit einer molekularen Analyse mit Relevanz für zugelassene molekulare Therapieoptionen soll diese zeitnah erfolgen. Dies gilt auch für BRAF für ATC.	
	Starker Konsens	

4.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Bestimmung prognostischer molekularbiologischer Marker kann erwogen werden. Auf diesem Gebiet ist eine hohe Dynamik zu beobachten, so dass keine verbindliche Empfehlung für einen bestimmten Marker gegeben werden kann.	
	Starker Konsens	

4.28	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen ohne weitere zugelassene oder etablierte Therapieoption kann eine erweiterte molekularpathologische Untersuchung mittels Parallelsequenzierung zur Detektion molekularer Aberrationen zur Erwägung eines individuellen Heilversuchs erfolgen. Die Ergebnisse der molekularpathologischen Untersuchung sollten in einem spezialisierten, interdisziplinären molekularen Tumorboard besprochen werden.	
	Starker Konsens	

4.4.2.2 Diagnostische molekularpathologische Biomarker

Diagnostische Mutationen finden sich bei den Schilddrüsenkarzinomen lediglich in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC). Hier gilt der Nachweis einer BRAF V600E Mutation, einer NTRK-Fusion oder einer RET-Fusion, ausschließlich in Kombination mit entsprechenden zyto- oder histomorphologischen Kriterien unter Ausschluß schlechter differenzierter Schilddrüsenkarzinome und Metastasen - als beweisend für das Vorliegen eines PTC. Im Rahmen der differentialdiagnostischen Erwägungen eines NIFTP oder eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms in Abgrenzung zu einer follikulär wachsenden Variante des PTC kann die molekularpathologische Analyse somit unterstützend diagnostisch eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn nur limitiertes Biopsiematerial oder FNP-Material ohne eine Möglichkeit für eine ausführliche histomorphologische Diagnostik vorliegt.

4.4.2.3 Prädiktive Biomarker

Inzwischen sind auch für die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms molekular zielgerichtete Therapieoptionen bei fortgeschrittenen Tumoren und Nachweis bestimmter Mutationen verfügbar. In Europa bestehen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung zielgerichtete Therapieoptionen bei Nachweis einer aktivierenden RET-Fusion bei aus den Follikelepithelzellen entstandenen Schilddrüsenkarzinomen sowie im Falle einer RET-Punktmutation beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Eine weitere in Europa zugelassene Therapieoption besteht beim Nachweis einer aktivierenden NTRK-Fusion. Diese Zulassung ist unabhängig vom Tumortyp und gilt auch für Karzinome außerhalb der Schilddrüse (sog. tumoragnostische Zulassung).

Weitere Zulassungen außerhalb Europas wie z. B. die kombinierte BRAF / MEK- Inhibitortherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) sowie eine

tumoragnostische immunonkologische Therapieoption mit Pembrolizumab bei indirektem Nachweis durch eine Defizienz der Missmatch-Reparaturenzyme (dMMR) oder direktem Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder einer hohen Tumormutationslast (TMB-high) können im individuellen Heilversuch optional geprüft werden.

4.4.2.4 Prognostische Biomarker

Zurzeit liegen keine Daten zu prognostisch relevanten molekularen Biomarkern vor, die eine Änderung des therapeutischen Vorgehens nach sich ziehen. Dennoch kann die Kenntnis über prognostische Biomarker dazu führen, dass Patienten in enger klinischer Kontrolle geführt werden. Im Folgenden sind einige der am häufigsten im Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinomen genannten molekularen Biomarker aufgeführt.

Inaktivierende Mutationen im TP53 Gen gehören zu den häufigsten Mutationen im Kontext fortgeschrittener Tumorerkrankungen. Es handelt sich dabei nicht um klassische Treibermutationen, sondern um Mutationen, die insbesondere im Rahmen einer zunehmenden genomischen Instabilität einen zusätzlichen Wachstumsvorteil für die Tumorzellen bieten. Aus diesem Grund sind inaktivierende TP53 Mutationen häufig in Kombination mit klassischen Treibermutationen nachweisbar. In den verschiedensten Tumorentitäten gelten inaktivierende TP53 Mutationen sowie inaktivierende Mutationen in weiteren Tumorsupressorgenen als prognostisch ungünstig und können bei Nachweis in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ein Zeichen einer zunehmenden Dedifferenzierung sein.

Die Mutationen C228T und C250T im TERT-Promotor führen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu einer Immortalisation der Tumorzellen durch eine Telomerverlängerung der Chromosomenenden. Die physiologischerweise bestehende Verkürzung der Telomere und die damit verbundenen Limitationen der möglichen Zellteilungen bis zum Zelltod wird so außer Kraft gesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Tumore mit kombinierter BRAF V600E Treibermutation eine schlechtere Prognose aufweisen. Zudem scheint der Nachweise einer TERT Promotormutation häufig eine primäre Resistenz der Tumorzellen gegen eine Radioiodtherapie anzuzeigen. Auch eine Genamplifikation, erhöhte mRNA Expression und die Hypermethylierung von TERT scheinen eine ähnlich prognostische Bedeutung zu haben.

BRAF V600E-Mutationen lassen sich je nach Studie in ca. 40 bis 70 % der PTC nachweisen. In einigen histomorphologischen Subtypen, wie z. B. dem großzelligen Subtyp (Tall cell PTC) ist diese Mutation deutlich häufiger nachweisbar. Diese Mutation führt zu einer Aktivierung des RAS-RAF-MAPK-Signaltransduktionsweges und zu vermehrter Proliferation, Tumorangiogenese und Tumorinvasion. Ein prognostisch ungünstiger Krankheitsverlauf bei alleinigem Nachweis dieser Mutation wird kontrovers diskutiert und kann zur Zeit nicht abgeleitet werden. Ein negativ prognostischer Wert kommt der BRAF V600E Mutation jedoch bei parallelem Nachweis einer Mutation des TERT-Promotors sowie von Tumorsupressorgenen (z. B. TP53) zu (z. B. [253]).

4.4.2.5 Molekularer Testalgorithmus

Zum jetzigen Zeitpunkt ist nach Auffassung der Autoren eine initiale Testung für BRAF V600E bei Diagnosestellung mit Verdacht auf das Vorliegen eines PTC zum einen zu diagnostischen, aber auch zu prognostischen Zwecken (ggf. in Kombination mit weiteren Mutationsnachweisen, siehe Ausführungen zur prognostischen Aussagekraft der BRAF V600E Mutation weiter oben) zu empfehlen. Dies gelingt durch eine einfache und kostengünstige Einzelgenanalyse am Paraffinmaterial oder auch am zytologischen Material.

Im Fall eines MTC kann ein genetisches Tumorsyndrom vorliegen. Eine genetische Beratung und Diagnostik sind anzustreben. Ca. 25 % der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom weisen eine aktivierende pathogene Keimbahnvariante im RET-

Gen auf. Bei negativem RET-Mutationsstatus kann die RET-Punktmutation am Paraffinmaterial des Tumors zur Abklärung einer Therapieoption mit einem RET-Inhibitor analysiert werden.

Bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen ist eine weiterführende Mutationsanalyse der prädiktiven Biomarker zu empfehlen. Um weitere mögliche individuelle Therapieoptionen zu erhalten und um prognostische Biomarker zu testen, bietet eine Parallelsequenzierung am Tumormaterial die beste Option. Hierbei sollte eine DNA-basierte Parallelsequenzierung mittels Hybrid Capture Technologie und / oder eine RNA-basierte Parallelsequenzierung für die sensitive Fusionsdiagnostik angestrebt werden.

4.5 Qualitätsindikatoren des pathologischen Befundberichtes

4.29	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Der pathologische Befundbericht sollte nach einem strukturierten Schema erfolgen, in welches die u.g. Aspekte einfließen.	
	Starker Konsens	

In den vergangenen Jahrzenten entwickelten sich die pathologischen Befundberichte durch verschiedene Einflüsse wie Zertifizierungen, Leitlinien und Fortschritte in der Datenverarbeitung von einer eher formlos-narrativen, individuell geprägten Form hin zu Dokumenten mit strukturierten, synoptischen Anteilen. Dies ermöglicht es, wichtige Informationen nicht nur für die Stadien-orientierte Therapieplanung, sondern auch für die personalisierte Therapie zur Verfügung zu stellen. Die Implementierung von evidenzbasierten diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Informationen in den pathologischen Befundbericht ist unabdingbar für einen reibungslosen Wissenstransfer zu den in die Schilddrüsentumor-Behandlung involvierten medizinischen Einrichtungen.

Strukturierte Befunde

Die zunehmend komplexen Informationen, die für die spätere Therapie der an Schilddrüsentumoren Erkrankten notwendig ist, führt nachgewiesenermaßen dazu, dass rein narrative Befunde deutlich häufiger wichtige Informationen nicht enthalten, was in der Folge zu Nachfragen seitens der behandelnden Ärzte und damit zu Mehrarbeit sowie insgesamt zu einem schlechteren Behandlungserfolg bei verschiedenen Tumorentitäten führt [327], [328], [329], [330], [331], [332], [333]. Dies konnte auch für Patienten mit Schilddrüsentumoren gezeigt werden [334], [335], [336]. Der pathologische Befundbericht sollte somit neben den klassischen narrativen Elementen für die Makroskopie, Mikroskopie, Diagnose und Kommentar auch synoptische Anteile z. B. in Tabellenform (Tumorklassifikation, Biomarkeranalysen) enthalten, um wichtige Informationen routinemäßig abzubilden. Dies kann heute in vielen Laborinformationssystemen (LIS) implementiert werden und wird für akkreditierte Institute durch die entsprechenden Vorschriften gefordert. Nebenbei erleichtert ein strukturierter Aufbau die automatisierte Meldung an die Krebsregister und steigert die Übersichtlichkeit der Befunde, wichtig z. B. bei der Präsentation im interdisziplinären Tumorboard.

Beispiele für rein synoptische Ansätze zur Dokumentation von Schilddrüsentumoren sind vom College of American Pathologists (CAP) sowie von der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) als Vorlagen im Internet frei erhältlich (www.cap.org, www.iccr-cancer.org).

Mindestanforderungen

Im Kontext der pathologischen Diagnostik kann das eingesendete Material grob in zytologische Präparate (z. B. FNP), Biopsien (z. B. TrueCut Biopsie) und Operationspräparate eingeteilt werden. Allen gemein ist der grundsätzliche Aufbau eines pathologischen Befundberichtes mit Informationen über Einsender, Patient, klinische Angaben, Materialart, Makroskopie, Mikroskopie, Diagnose und ggf. Kommentar. Je nach Materialart und Diagnose können dann weitere Informationen wie z. B. spezifische Klassifikationen oder auch Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen aufgeführt werden. Obligate und fakultative Inhalte richten sich insbesondere nach den Informationen aus der aktuell geltenden Klassifikation der World Health Organization (WHO) sowie der TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Operationspräparate

Die histopathologische Aufarbeitung von Schilddüsenkarzinomen ermöglicht naturgemäß eine maximal umfassende Aussage im Vergleich zu Biopsien und zytologischen Aspiraten. Die postoperative Risikostratifikation benötigt diese wichtigen Informationen zur Abschätzung, ob z. B. eine operative Komplettierung, eine Radioiodtherapie oder andere Maßnahmen notwendig sind. Dementsprechend sind die für einen pathologischen Befundbericht zu fordernden Informationen zahlreich und werden im Folgenden anhand der aktuellen Literatur aufgeführt [24], [337], [338], [339], [340].

- Lokalisationsangabe wie Seitenangabe, Isthmus oder z. B. retrosternal, multifokal
- Histologischer Tumortyp und ggf. Subtyp nach WHO
    - Je nach Tumortyp entsprechende spezifische diagnostische Kriterien
- Maximaler Tumordurchmesser
- Lokale Tumorausbreitung unter Berücksichtigung für die T-Klassifikation wichtiger Parameter (z. B. Ausmaß der extrathyreoidalen Ausbreitung)
- Anzahl der Lymphknotenmetastasen unter Angabe der Anzahl untersuchter Lymphknoten (wünschenswert: Angabe ob Lymphknotenkapsel-überschreitend) sowie der Kompartimente der Lymphknotenherkunft (zur korrekten Angabe des N-Stadiums).
- Vollständige TNM Klassifikation einschließlich Informationen zu peritumoraler Infiltration von Venen (V), Lymphgefäßen (L) und Perineuralscheiden (Pn)
- Prognostisches Stadium nach UICC
- R-Klassifikation falls möglich (optional metrische Angabe der Entfernung zum nächstgelegenen Resektionsrand)
- Nebenbefunde (z. B. Stromadesmoplasie beim MTC).

Beispiel für synoptischen Textbaustein zur Integration in den Befundbericht:
Tumorklassifikation:
Lokalisation: ICD-O-C 73.9
Typisierung: ICD-O-M-8260/3
Grading: nicht vorgesehen

Stadieneinteilung (TNM 8. Auflage): pT2 pN0 (0/45) M0, L0 V0 Pn0, UICC Stadium I
R-Klassifikation: R0 (Entfernung lokal im Gesunden)
Diagnose: ICD-10-C 73
Biomarkerstatus:
NTRK-Status (PCR): negativ
BRAF-Status (PCR): p.V600E (mutiert)

Im Rahmen der histomorphologischen Befundung konzentriert sich naturgemäß die Aussage des pathologischen Befundberichts auf die Tumordiagnose im Sinne der Angabe des histologischen Tumortyps und ggf. Subtyps nach der aktuellen WHO-Klassifikation. Sollten aufgrund der mitgefassten Strukturen weitere Aussagen z. B. zu Parametern wie Infiltration von Venen, Lymphgefäßen oder Perineuralscheiden und eine mögliche extrathyreoidale Ausbreitung erkennbar sein, sollte dies mitberichtet und kommentiert werden.

FNP

Neben den schon genannten Mindestanforderungen eines pathologischen Befundberichts ist für die Befundung von zytologischem Material aus Feinnadelaspirationsmaterial die Angabe der Einordnung des Befundes im Rahmen eines aktuell gültigen, standardisierten zytologischen Befundsystems (z. B. 5-stufiges System, Bethesda-System) entsprechend der spezifischen Publikationen zu fordern [295], [291].

5 Initialtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

5.1 Resektionsformen der Schilddrüse

Die Terminologie der Resektionsformen zur Schilddrüse gilt dignitätsunabhängig bei benignen wie malignen Schilddrüsenerkrankungen [341]. Sie werden hier für alle in dieser Leitlinie benannten Entitäten definiert. Für die meisten malignen Befunde der Schilddrüse wird zur kurativen Therapie und/oder als Voraussetzung einer Radioiodtherapie die vollständige Thyreoidektomie erforderlich.

- Enukleation: Ausschälung eines Knotens entlang seiner Kapsel.
- Knotenexzision: Entfernung eines Knotens mit einem Saum normalen Schilddrüsengewebes.
- Isthmusresektion: Resektion des prätrachealen Schilddrüsengewebes.
- Subtotale Lappenresektion: Teilentfernung eines Schilddrüsenlappens mit einem Parenchymrest von 1 bis 4 ml.
- Fast-totale Lappenresektion: Teilentfernung eines Schilddrüsenlappens mit einem Parenchymrest von weniger als 1 ml.
- Hemithyreoidektomie / Lappenresektion: Die vollständige Entfernung eines Schilddrüsenlappens inklusive des Schilddrüsenisthmus und Lobus pyramidalis.
- Operation nach Riedel-Hartley–Dunhill: Hemithyreoidektomie mit kontralateral subtotaler Resektion und einem Parenchymrest am oberen Pol oder dorsal von 1 bis 4 ml.
- Beidseits subtotale Resektion: Teilentfernung beider Schilddrüsenlappen mit beidseitigen Parenchymresten von jeweils 1 bis 4 ml.
- Fast-totale Thyreoidektomie: Die fast vollständige Entfernung der Schilddrüse mit Belassen eines einseitigen oder beidseitigen Parenchymrestes von insgesamt weniger als 2 ml.
- Thyreoidektomie: Die vollständige Entfernung beider Schilddrüsenlappen inklusive des Isthmus und des Lobus pyramidalis ohne Belassen von Parenchymresten.

Die unter 3-10 genannten Verfahren sind partiell oder vollständig extrakapsuläre Verfahren, die unter 1+2 genannten Resektionen sind intrakapsuläre Verfahren, bei denen Schilddrüsengewebe unter weitgehender Belassung der Schilddrüsenkapsel entfernt wird. Weitere hier nicht aufgeführte Verfahren definieren sich durch die Angabe des Schilddrüsenrestes im Operationsbericht.

5.2 Resektionsformen der Lymphknoten

5.2.1 Terminologie der Lymphknoten-Resektionsverfahren

In der Literatur werden verschiedene Terminologien zur Beschreibung der Resektionsverfahren angegeben [342], [343]. Hierbei wird vielfach das Resektionsausmaß im Lymphknotenbereich mit demjenigen im Bereich muskulärer, nervaler und vaskulärer Strukturen in unterschiedlicher Weise kombiniert (z. B. radikale oder modifiziert-radikale neck dissection). Da die genannten Resektionsverfahren terminologisch und chirurgisch-technisch der Vorgehensweise der sich von den Schilddrüsenkarzinomen beträchtlich unterscheidenden plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren entlehnt wurden, wird diesen Leitlinien hinsichtlich der Terminologie der Resektionsverfahren die Kompartmentklassifikation nach Dralle (s. Abbildung 2) zugrunde gelegt: Kompartmentresektion zervikozentral (rechts bzw. links), zervikolateral (rechts bzw. links) und mediastinal (rechts bzw. links) [344], [345]. Wenn muskuläre, nervale oder vaskuläre Strukturen in die Resektion einbezogen werden, sollte dies ebenso wie die Zugangsbezeichnung (zervikal, transsternal) der Resektionsdefinition beigefügt werden. Wenn keine Kompartmentresektion, sondern eine selektive Entfernung einzelner Lymphknoten oder Lymphknotengruppen zur lokalen Kontrolle bei nicht kurativem Ansatz erfolgt, sollte dies ebenfalls angegeben werden (z. B. selektive Lymphknotendissektion Kompartment 1, 2, 3 oder 4). Prophylaktische Kompartmentresektion bedeutet die Lymphknotendissektion bei fehlendem klinischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen, therapeutische Kompartmentresektion bedeutet die Lymphknotendissektion bei klinisch bzw. bildgebend oder bioptisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. Bei der pathologischen Aufarbeitung der Kompartmentresektate sollte wie bei anderen onkologischen Eingriffen Kompartment-bezogen die Anzahl der untersuchten und tumorbefallenen Lymphknoten angegeben werden. Das zentrale und mediastinale Kompartment enthält durchschnittlich je 10 Lymphknoten (5 auf jeder Seite), die lateralen Kompartimente je 20 Lymphknoten (58, 62, 66). Schematisch werden die aufgeführten Lymphknotenkompartimente in den Abb. 2a-d dargestellt und gelten für alle in dieser Leitlinie benannten Entitäten.

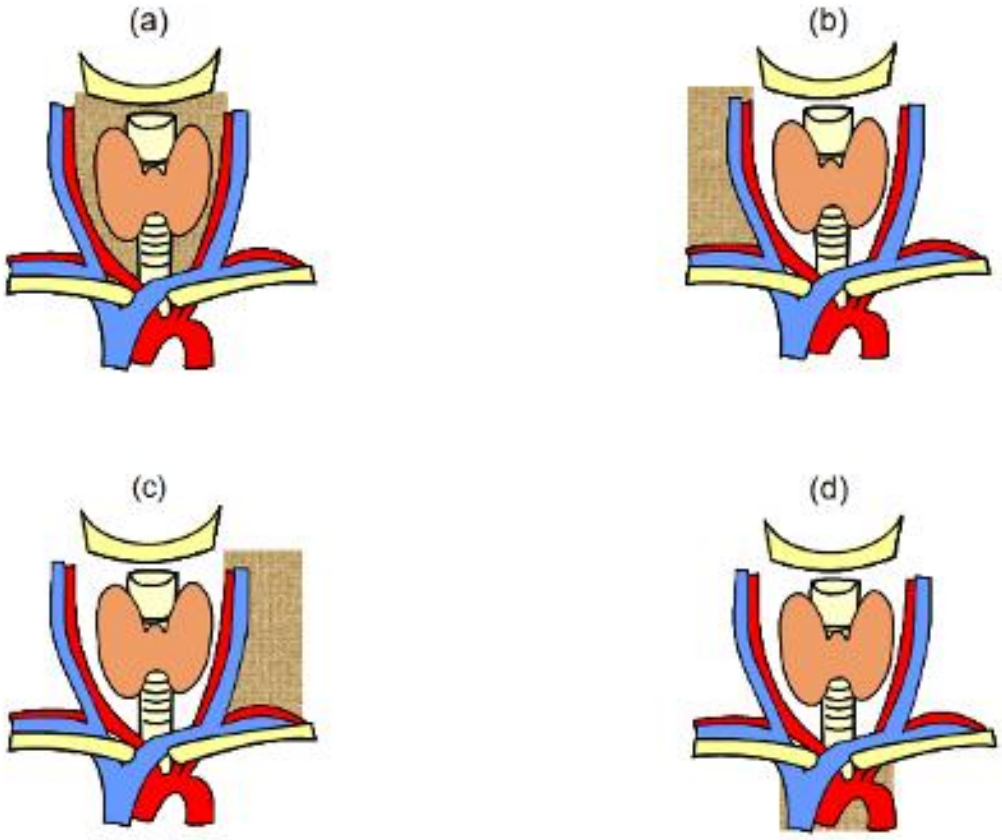


Abbildung 2: Kompartmentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom (Dralle 2012). (a) Zentrales (K1a, rechts; K1b, links), (b) rechts-zervikolaterales (K2), (c) links-zervikolaterales (K3), und (d) infrabrachiocephales Kompartment des oberen Mediastinums (K4a, rechts; K4b, links).
[344], [346], [342]

5.2.2 Zentrales Kompartment (K1a, zervikozentral rechts; K1b, zervikozentral links) (Abb. 2a)

Das zentrale Kompartment umfasst chirurgisch-anatomisch den gesamten Lymphknoten-enthaltenden Weichgewebsraum, der lateral durch die Karotiden und kranial durch das Zungenbein begrenzt wird. Die kaudale Begrenzung bildet rechts der Truncus brachiocephalicus und links der V-förmige Abgang der A. carotis communis aus dem Aortenbogen. Die querverlaufende V. brachiocephalica sinistra grenzt den zervikalen vom mediastinalen Lymphknotenraum ab. Der suprabrachiozephale Anteil des oberen Mediastinums ist daher Bestandteil des zervikozentralen Kompartment. Die Mittellinie der Trachea separiert den rechten vom linken Anteil des zentralen Kompartments, ohne dass hier eine der lateralen Begrenzung der A. carotis communis vergleichbare anatomische Faszienbegrenzung vorliegt. Innerhalb des zentralen Kompartment unterteilt der N. recurrens das rechte und linke zentrale Kompartment in je einen antenervalen (Level 6) und einen retronervalen Anteil (Level 7). Den dritten

Subbereich des zentralen Kompartments bilden die prälaryngealen Lymphknoten („Delphi“).

5.2.3 Laterales Kompartment (K2, zervikolateral rechts; K3, zervikolateral links) (Abb. 2b und c)

Das laterale Kompartment erstreckt sich auf beiden Seiten der A. carotis communis nach lateral bis zum M. trapezius, nach kranial zum N. hypoglossus, und nach kaudal bis zur V. subclavia. Die dorsale Begrenzung bildet die dorsale Halsfaszie. Im Gegensatz zu den Faszikeln des zervikobrachialen Nervenplexus und zum N. accessorius, die das laterale Kompartment durchziehen und daher bei der lateralen Kompartmentresektion gefährdet sein können, liegt der N. phrenicus unter der dorsalen Halsfaszie. Die Schilddrüsenlappen und das zentrale Kompartment stehen mit dem lateralen Kompartment sowohl durch vor als auch hinter der Gefäßscheide parallel zu den Venen der Schilddrüse verlaufende Lymphbahnen in Verbindung [347], [348].

5.2.4 Mediastinales Kompartment (K4a, rechts; K4b links) (Abb. 2d)

Das mediastinale Kompartment erstreckt sich übergangslos, d. h. ohne querverlaufende anatomische Faszienbegrenzung von der V. brachiocephalica sinistra (kraniale Begrenzung) in bidirektionaler Richtung ventral in das vordere obere Mediastinum zum Thymus und den präaortalen Lymphknoten und nach dorsal zu den paratrachealen Lymphknoten in das hintere obere Mediastinum. Die lateralen Begrenzungen sind auf beiden Seiten die mediastinalen Pleurablätter, kaudal das Pericard (ventral) bzw. die Trachealbifurkation (dorsal). Die Dissektion des infrabrachiozephalen Mediastinums erfordert einen transsternalen Zugang. Bei kombiniert zervikozentraler und mediastinaler Kompartmentresektion kann der gesamte Lymphknoten-enthaltende Fettgewebskörper unter Erhalt der vaskulären und nervalen Strukturen aufgrund der zwischen beiden Kompartimenten fehlenden anatomischen Barriere in einem en bloc-Resektat entnommen werden.

5.2.5 Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten

Aufgrund anatomischer und klinischer Untersuchungen können die lokoregionären Lymphknoten primärer maligner Schilddrüsentumoren vier Kompartimenten zugeordnet werden: zentral, ipsilateral zervikolateral, kontralateral zervikolateral, und infrabrachiozephal mediastinal [344].

International wird die Klassifikation der lokoregionären Lymphknoten nach Robbins bevorzugt [342]. Ohne Seitenzuordnung bezeichnet Level 1 submentale und submandibuläre Lymphknoten, Level 2A, 2B kraniale jugulär Lymphknoten, Level 3 Mitte juguläre Lymphknoten, Level 4 kaudale juguläre Lymphknoten, Level 5A, 5B laterale juguläre Lymphknoten, Level 6 zentrale Lymphknoten, Level 7 zentral kaudale Lymphknoten.

5.3 PTC: Indikationsstellung und Resektionsausmaß

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei klinischem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom sollte der Fall in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und das Procedere individuell beraten und empfohlen werden.	
	Konsens	

Die interdisziplinäre Tumorboardvorstellung dient der Sicherstellung der aktuellen, fundierten und fachübergreifenden Indikationsstellung für den individuellen Patienten durch Einbindung der Expertise beteiligter Fachgruppen [349], [350], [351], [352]. Ziel ist es, interdisziplinär für den individuellen Patienten eine befundorientierte Empfehlung auf dem aktuellen Kenntnisstand aller zu beteiligender Fachgruppen zu entwickeln, um eine optimale Vorgehensweise und Therapieentscheidung vorzuschlagen.

5.3.1 Papilläres Schilddrüsenmikrokarzinom (PTMC) (T1a)

5.3.1.1 Observation

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Ein isoliertes unifokales PTMC ohne aggressive zytologische Merkmale und ohne Risikofaktoren kann beobachtet werden, wenn sich der Patient > 30 Jahre im Rahmen eines „informed consent“-Aufklärungsprozesses unter Berücksichtigung insbesondere der Größen- und der Altersabhängigkeit des Rezidivrisikos dafür entscheidet.	
	Starker Konsens	

Die Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms hat in den letzten Jahren in einzelnen Ländern stark zugenommen und betrug 2013 in den USA 4,5 % der Gesamtbevölkerung [353]. Im internationalen Vergleich ist die Frequenz der Schilddrüsenkarzinome in Deutschland jedoch weitgehend stabil [354]. Papilläre Mikrokarzinome (PTMC), definiert als papilläre Karzinome ≤1cm, stellen über 80 % aller zufällig entdeckten papillären Karzinome der Schilddrüse (PTC) dar [355]. Sie werden in Deutschland aufgrund der Empfehlung Knoten < 1cm nicht zu punktieren, nur selten präoperativ diagnostiziert. Diese Empfehlung kommt de facto einer Beobachtungsstrategie gleich. Diese wurde für solitäre PTMC in einer normalen Schilddrüse von einigen Arbeitsgruppen durchgeführt [356], [357], [358], [359].

Die Untersuchung von Miyauchi et al. (2018) an 1211 Pat. mit PTMC hatte zum Ziel, die Wahrscheinlichkeit der Erkrankungsprogression auf die Lebenszeit abzuschätzen, diese beträgt für 20-29jährige 60,3 %, 30-39jährige 37,1 %, 40-49jährige 14.5 %, 50-59jährige 6,6 % und über 70jährige 3,5 % in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Bei 20jährigen wurde innerhalb von 10 Jahren in 46 % bzw. 27 % und bei über

60jährigen in 3 % und unter 1 % ein Tumorwachstum bzw. das Auftreten von Lymphknotenmetastasen gesehen. Keiner der primär nur beobachteten und aufgrund der Progression später operierten Patienten hatte Fernmetastasen entwickelt oder ist an dem Tumor verstorben [360]. Ein isoliertes unifokales PTMC ohne aggressive zytologische Merkmale (z. B. großzellige Variante, gering differenzierte Varianten) und ohne Risikofaktoren (nicht kapselständig oder an der Trachea, keine zusätzlichen Knoten, keine Prädisposition, kein Verdacht auf eine Metastasierung, keine molekulargenetischen Risikoprofile) kann beobachtet werden, wenn sich der Patient im Rahmen eines „informed consent"-Aufklärungsprozesses dafür entscheidet [360].

Oh et al. wiesen dagegen ein 100 % höheres Risiko für die Verdopplung des Tumorvolumens bei Pat <45 Jahren nach [361].

Als Patienten mit niedrigem Risiko galten nach Miyauchi diejenigen, die nur ein solitäres PTMC aufwiesen, primär keine Lymphknotenmetastasen und keine Infiltration der Schilddrüsenkapsel zeigten sowie nicht direkt an die Trachea oder den Nervus laryngeus recurrens grenzten. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass unklar ist, wie hoch der Anteil der neu definierten NIFTP in dem Patientenkollektiv ist, da diese in Feinnadelpunktaten nicht von papillären Schilddrüsenkarzinomen differenziert werden können.
Sugitani et al. führten eine Befragung in japanischen Kliniken durch, von denen über 50 % die „aktive Beobachtung" ohne Operation bei Patienten mit geringem Risiko vornehmen [362]. Jeon et al. konnten zusätzlich keinen negativen Effekt auf eine bis zu einem Jahr nach Diagnose verzögerte Operation gegenüber sofort operierten Patienten mit PTMC nachweisen [363].

PTMC weisen ein unterschiedliches biologisches Verhalten auf. Neben indolenten langsam progredienten Formen können aggressive Varianten abgegrenzt werden. Zu dieser Gruppe gehören multifokale PTMC sowie PTMC mit spezifischen genetischen Merkmalen wie BRAF-Mutationen oder Veränderungen von Genen des stimulierten Zell-Zyklus und der Stammzell-Aktivierung aufweisen [364], [365], [366], [367].

Wird ein solitäres papilläres Mikrokarzinom durch eine FNP gesichert und bestehen keine weiteren Risikofaktoren, kann eine Beobachtungsstrategie eine Alternative zur sofortigen Operation darstellen. Der Patient soll jedoch über das Risiko einer ggf. notwendigen erweiterten Resektion (z. B. Thyreoidektomie anstatt Hemithyreoidektomie und ggf. zusätzliche Lymphadenektomie) bei Progress des Tumors sowie über Art, Umfang und Dauer der notwendigen strukturierten Verlaufskontrolle informiert werden. Zudem soll eine Aufklärung über die etablierte operative Therapie erfolgen. Die Empfehlung für eine konservative Therapie soll durch ein interdisziplinäres Tumorboard getragen, schriftlich fixiert und dem Patienten erläutert werden. Eine systematische Erfassung dieser Pateinten und der Verläufe in etablierte Register wird ausdrücklich angeregt.

5.3.1.2 Lokalablative Verfahren des PTMC

Lokal ablative Verfahren haben gegenüber einer Operation einen kosmetischen Vorteil, indem eine klassische Zervikotomie vermieden wird. Anhand einer Metaanalyse von 12 Studien mit über 1.000 Patienten mit PTMC wiesen Tong et al. nach, dass die Radiofrequenzablation, Mikrowellen-Ablation und Laser-Ablation PTMC-Foci effektiv lokal abladieren können [368]. Zu gleichem Ergebnis kommen Chen et al., die 13 Studien mit verschiedenen lokalen Ablationsverfahren als effektiv und sehr komplikationsarm auswiesen [369]. Lokal ablative Verfahren scheinen in

Langzeituntersuchungen eine zur Operation vergleichbare Effektivität in der Behandlung des PMTC zu haben, prospektive Vergleichsstudien zu den klassischen chirurgischen Vorgehensweisen fehlen jedoch. Kritisch muss zu den in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien angemerkt werden, dass 9 der zitierten Studien aus China stammen, 3 aus Korea. 9/12 Studien waren retrospektiv. Bei 2 Studien, darunter der größten mit 412 Pat. aus China, waren weder das Alter noch das Geschlecht der Pat. bekannt. Nur bei 76 % war das Schilddrüsenkarzinom nach der Therapie nicht mehr nachweisbar. Nach MWA kam es bei 2,8 % zu einer Blutung und bei 4,4 % zu einer teils persistierenden Heiserkeit. Da keine Laryngoskopie erfolgte, kann der Prozentsatz an Recurrensparesen deutlich höher liegen. Zudem sind die Nachbeobachtungszeiten noch nicht ausreichend lang, für eine abschließende Bewertung des Langzeitergebnisses.

Als obligat gilt es dabei, den Patienten über die Bedeutung einer fehlenden Histologie sowie über mögliche Einschränkungen der sonographischen Verlaufsbeurteilung aufzuklären und eine Aufklärung über die etablierte operative Therapie gegenüberzustellen. Die Entscheidung für eine lokal ablative Therapie soll durch ein interdisziplinäres Tumorboard getragen werden und idealerweise nur im Rahmen eines Studieneinschlusses erfolgen.

5.3.1.3 Operation des PTMC

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	PTMC ohne Risikofaktoren sollten im Falle einer chirurgischen Behandlung durch eine Hemithyreoidektomie therapiert werden.	
	Starker Konsens	

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen mit einem Tumordurchmesser von 10 mm oder kleiner mit Risikofaktoren, also multifokalen PTMC, histologisch risikoreichere Subtypen des PTC, familiärer Häufung der PTC, Lymphknotenmetastasen und vorausgegangener zervikaler Bestrahlung sollte eine Thyreoidektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bezüglich des Langzeitüberlebens konnten Liu et al. anhand der SEER Daten der Jahre 2004-2013 keinen Unterschied zwischen Patienten ausmachen, deren PTMC durch eine Thyreoidektomie oder durch weniger als einer Thyreoidektomie behandelt worden waren [370]. Chan et al. verglichen die 10-Jahres-Überlebensraten von „low-risk PTC Patienten“, die in der Mehrzahl Patienten mit PTMC darstellen, anhand einer Metaanalyse von 25 Studien mit 73.742 Patienten. Danach wiesen Patienten nach Lobektomie keinen Unterschied im Überleben gegenüber Patienten nach Thyreoidektomie auf [371]. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Untersuchung von Zhang et

al. an 5.492 koreanischen Patienten mit PTC, von denen über 50 % ein PTMC aufwiesen und keinen Einfluss des primären Resektionsausmaßes auf das Überleben zeigten. Da der für die Definition des PTMC konsentierte Schwellenwert von ≤ 10 mm jedoch ein biologisches Kontinuum reflektiert, besteht bei grenzwertigen Befunden ein Behandlungskorridor unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren. Zwar gilt für alle PTC, dass mit zunehmendem Alter das Risiko quo ad vitam steigt [372] und dass Männer eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als Frauen haben, mit einer 90 % bzw. 96 % 10-Jahres- Überlebensrate [373], doch zeigt sich kein Effekt der ausgedehnteren Operation auf das Überleben der Patienten mit PTMC.

Unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass der Schwellenwert des PTMC von 10 mm durch mehrere Studien zwar gut belegt ist [374], jedoch tumorbiologisch ein Kontinuum reflektiert, ergibt sich im Einzelfall bei Tumoren dieser Größenordnung vor allem bei erst postoperativer Diagnose ein Behandlungskorridor alternativer Behandlungsmöglichkeiten, der interdisziplinär unter Berücksichtigung patientenseitiger Umstände individuell zu bestimmen ist. Noguchi et al. zeigten in einer Untersuchung mit follow-up von 35 Jahren ein rezidivfreies Überleben bei PTMC < 5 mm: 96,7 %, 6-10 mm: 86,0 %) [375].

Kim et al. verglichen anhand der Daten von 8.676 Patienten mit PTMC den Effekt der Thyreoidektomie versus Lobektomie auf die Notwendigkeit einer neuerlichen Operation wegen Tumorpersistenz bzw. Tumorrezidiv [376]. Bei Patienten mit multifokalem PTMC fanden Sie nach Thyreoidektomie im Vergleich zur Hemithyreoidektomie eine reduzierte Rezidivrate (0/5.387 vs. 28/3.289 (0,85 %)). Gleiches fanden Kwon et al. an einer kleineren Patientengruppe von 688 Patienten [377]. Die Patienten mit Thyreoidektomie wiesen jedoch vermehrt einen vorübergehenden und einen permanenten Hypoparathyreoidismus von 13 % bzw. 2 % gegenüber 0 % auf.
Wu et al. zeigten bei Primärdiagnose einer follikulären Variante des PTMC, dass sich bei diesen Patienten im Verlauf in 28,5 % kontralaterale Knoten bilden [378] und nach Sullivan et al. sind diese in der überwiegenden Mehrzahl (bis zu 100 %) maligne [379].

Rezidive aufgrund kontralateraler PTMC-Foci sind somit bei primärer Multifokalität und einer Größe über 5mm [380], [381] häufiger und treten auch vermehrt bei Patienten mit BRAF- sowie TERT- Mutationen [382], [383], [364], [367] und der Aktivierung von Genen des Zellzyklus auf [366].

Nach Joseph et al. zeigt die Metaanalyse von 15 Studien bei primärer Multifokalität des PTMC vermehrt regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, die letztlich nur durch eine Thyreoidektomie mit anschließendem Radioiod-Uptake nachweisbar sind [384]. Joseph et al. plädieren deshalb für die Thyreoidektomie bei Patienten mit multifokalen PMTC [384].

5.3.1.4 Zentrale Lymphknotendissektion

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim cN1-PTMC sollte in Verbindung mit der totalen Thyreoidektomie eine bilaterale zentrale Kompartmentresektion (Level VI) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion kann bei Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. Multifokalität, aggressive PTC-Varianten, Größe (variabel: ab ca. 8 bis 10mm), Kapselinfiltration, Nachweis einer prognostisch ungünstigen Mutation) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Klinisch unauffällige Lymphknoten zeigen bei Operation eines PTMC mit prophylaktischer zentraler Lymphknotendissektion trotz der guten Prognose der Patienten in über 20 % Metastasen, sodass um eine vollständige Tumorentfernung zu gewährleisten und das Rezidivrisiko zu senken sowie die Überlebenschancen zu verbessern beim cN1-PTMC in Verbindung mit der totalen Thyreoidektomie eine bilaterale zentrale Kompartmentresektion (Level VI) vorgenommen werden sollte. Vermehrt werden Lymphknotenmetastasen bei jüngeren Patienten vor dem 45-55. Lebensjahr [385], [386], [387], [388], [389], männlichen Patienten [387], [388], [389], bei Tumoren über 5 bzw. 7mm [390], [385], [391], [392], [385], [393], [387], [394], [388], [389], bei Multifokalität des PTMC [395], [391], [385], [392], [386], [381], [387], [388], [389], [396], [397], bei Kapselinvasion [391], [394] bei extrathyreoidalem Wachstum (ETE) [398], [385], [392], [386], [387], [388], bei Lymphangioinvasion [399] und bei Lokalisation des Tumors im oberen Pol der Schilddrüse [400], [394] gesehen. Außerdem zeigen PTMC mit BRAF-Mutationen und PTMC in einer nachgewiesenen Hashimoto Thyreoiditis vermehrt zentrale Lymphknotenmetastasen [398]. Selbst skip Metastasen können in bis zu 25 % der Fälle bei PTMC im oberen Pol auftreten [400]. Für die Multifokalität gilt, dass nach Zheng et al. [396] die Inzidenz von zentralen Lymphknotenmetastasen signifikant ansteigt (von 26 % bei einem Focus auf 29 % bei zwei Foci, 48 % bei drei Foci und 72 % bei 4 und mehr Foci).

Die prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion der betroffenen Schilddrüsenseite hat nach einem Vergleich von Ito et al. an über 2.000 Patienten keinen Einfluss auf das Lymphknotenrezidiv (Ito 2017). Zum gleichen Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse von Shan et al. [401], der 11 Studien zugrunde liegen und eine Metaanalyse von Qu et al. mit 19 Studien und über 8.000 Patienten [392]. Dagegen konnten Hughes et al. anhand von 14 Studien und 3 Metaanalysen nachweisen, dass die Thyreoidektomie mit prophylaktischer Lymphadenektomie gegenüber der alleinigen Thyreoidektomie eine Reduktion der Rezidivrate des PTMC von 6,8 % auf 4,6 % bewirkt, der dauerhafte Hypoparathyreoidismus aber von 1,6 % auf 3,5 % steigt [402].

Die prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion ist somit nur bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren (Multifokalität, aggressive PTC Variante, Größe >5-7mm, Kapselinfiltration, BRAF Positivität) und bei chirurgischer Expertise zu empfehlen.

5.3.2 Papilläres Schilddrüsenkarzinom T1b bis T4

5.3.2.1 Thyreoidektomie

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim PTC > 1cm, beim multifokalen PTC, beim familiären PTC, und unabhängig von der Größe des Primärtumors beim kapselüberschreitenden und beim metastasierten PTC sowie bei histologisch aggressiveren Varianten sollte die Thyreoidektomie durchgeführt werden.	
2b	[403], [404]	
	Starker Konsens	

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	In begründeten Fällen kann beim PTC pT1b/pT2 die Hemithyreoidektomie eine Therapiestrategie darstellen, insofern keine Risikofaktoren wie Angioinvasion, Lymphknotenmetastasen, Kapselinfiltration, familiäre Prädisposition oder vorausgegangene Bestrahlung vorliegen.	
2b	[403], [404]	
	Starker Konsens	

In einer retrospektiven Kohortenstudie werteten Song et al [403] 318 gematchte Paare des Asan Medical Center Korea für den Vergleich der totalen Thyreoidektomie (TT) gegenüber einer Lobektomie aus. Das Rezidivrisiko nach TT war in der Gesamtgruppe mit Tumorgröße 1 bis 4 cm nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Lobektomie (HR von 1,35 (0,40 – 1,36)).

Vargas-Pinto et al [404] analysierten nach einer systematischen Literatursuche zwei Metaanalysen [405], [406], die insgesamt 6 Publikationen einschlossen. Die Arbeit von Adam mit mehr als 68.000 Patienten [405] zeigte ein besseres Überleben nach totaler Thyreoidektomie. Der Überlebensvorteil nimmt mit der Zeitdauer der Nachbeobachtung zu. Bei Auswertung der NCDB Datenbank liegt die Überlebensrate nach 14 Jahren für TT bei 86,6 % gegenüber 84,4 % bei Lobektomie. Dabei ist nicht berücksichtigt, ob und wie häufig nach primärer Lobektomie im Verlauf Komplettierungsoperationen erfolgt sind. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug lediglich 6 bis 7 Jahre. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im

rezidivfreien Überleben. Bei den Ergebnissen aller oben zitierten Arbeiten ist nicht berücksichtigt, ob die Patienten nach TT eine Radioiodtherapie oder die Patienten nach Lobektomie im Verlauf eine Komplettierungsoperation erhalten haben, eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten der TT ist somit nicht ausgeschlossen. Die Arbeiten zeigen bei geringem Evidenzniveau Vorteile der TT gegenüber der Lobektomie. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die TT Voraussetzung für die Radioiodtherapie ist und in der Nachsorge eine hochsensitive Rezidiverkennung mit dem Tumormarker Thyreoglobulin ermöglicht. Die stadiengerechte Subgruppenanalyse zeigt jedoch jeweils eine Überlegenheit der TT, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die genannten Gründe führen zur Empfehlung, die TT als Standardverfahren einzusetzen, aber auch zu der Empfehlung, bei einer günstigen Konstellation auf sie zugunsten einer Lobektomie zu verzichten.

5.3.2.2 Zentrale Lymphknotendissektion

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim cN1-PTC sollte unabhängig von der Größe des Primärtumors und gefrierschnittbasiert in Verbindung mit der totalen Thyreoidektomie eine zentrale Kompartmentresektion (Level VI) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bei klinisch erkennbaren Lymphknotenmetastasen (cN1) im zentralen Kompartiment sollte größenunabhängig vom Primärtumor eine zentrale Kompartmentresektion durchgeführt werden, um das Rezidivrisiko zu senken und die Überlebensaussichten zu verbessern, komplikationsträchtige Rezidivoperationen zu vermeiden, und die ggf. zur Radioiodtherapie von zentralen Lymphknotenmetastasen erforderliche Radioiodaktivität zu sparen [256], [60], [24]. Es sollte die Bestätigung im Gefrierschnitt erfolgen. Durch die zentrale Kompartmentresektion beim Ersteingriff wird das Operationsrisiko nicht wesentlich gesteigert. Die Anzahl tumorbefallener Lymphknoten hat prognostische Relevanz [407]. Ob die Durchführung der Kompartmentresektion bei einseitigem Lymphknotenbefall aus onkologischen Gründen auf die befallene Seite beschränkt werden kann [408], um das komplikative Risiko der kontralateral zervikozentralen Seite zu vermeiden, ist durch Studien bislang nicht belegt [409], [410], [411]. Eine aktuelle Metaanalyse identifizierte Alter < 45 Jahren, Tumorgröße > 1 cm, männliches Geschlecht, extrathyreoidales Wachstum und ipsilaterale Lymphknotenmetastasen als prognostische Faktoren für einen kontralateralen Lymphknotenbefall [412].

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zur Vermeidung eines dem geringen onkologischen Risiko gegebenenfalls nicht angemessenen operativen Risikos sollte eine prophylaktische Kompartmentresektion beim cN0-PTC > 1 cm nur begründet und bei entsprechender operativer Expertise erfolgen.	
1a	[413]	
	Starker Konsens	

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei erst postoperativer Diagnose eines cN0-PTC mit fehlendem Hinweis auf Resttumor sollte nach totaler Thyreoidektomie keine komplettierende prophylaktische zentrale Kompartmentresektion erfolgen.	
1a	[413]	
	Starker Konsens	

Unter einer prophylaktischen Lymphknotendissektion versteht man eine Lymphknotendissektion ohne klinischen Hinweis auf Lymphknotenmetastasierung (cN0). Für das cN0 niedrig-Risiko PTC < 2,5 cm zeigte eine Analyse von 5 RCT mit 763 Patienten keinen Vorteil der prophylaktischen zentralen Lymphknotenkompartmentresektion (PCND) für die Rezidivreduktion [413]. Die meisten der eingeschlossenen Studien wiesen ein geringes Risiko für Verzerrung auf. Sowohl für strukturelle als auch für biochemische Rezidive wurden keine Unterschiede sowohl für das strukturell als auch für das biochemische Rezidiv kein Unterschied RD -0.00; p=0.95 in den Gruppen mit oder ohne PCND gefunden. Die Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus war bei zusätzlicher PCND um 3 % höher (CI 0 %–6 %). Im Vergleich der Risikodifferenz von Thyreoidektomie vs. zusätzlicher PCND ergaben sich Die Komplikationen waren vergleichbar für die passagere Rekurrenspareserate RD=0.01; p=0.73, die permanente Rekurrenspareserate RD -0.00, für den passageren Hypopararathyreoidismus RD=0.04; p=0.20 und Nachblutung RD=0.00; p=0.87. Dagegen war die permanente Hypopararathyreoidismusrate mit RD=0.03; p=0.02 signifikant bei PCND erhöht.
Bei sehr guter Evidenzqualität zeigt die PCND keinen onkologischen Vorteil bei gesteigertem Risiko für passagere und permanente Schäden, weshalb eine Negativempfehlung ausgesprochen wird.
Allerdings weisen 30-60 % präoperativ als cN0 befundete intraoperativ zentrale Lymphknotenmetastasen [402] und intraoperativ werden weniger als 30 % der zentralen Lymphknotenmetastasen klinisch entdeckt [414].

5.3.2.3 Laterale Lymphknotendissektion

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Lokalisation des PTC Primärtumors im oberen Pol oder PTC mit ausgedehntem zentralem Lymphknotenbefall sowie bei klinischem Verdacht oder histologischem Nachweis von lateralen Lymphknotenmetastasen sollte eine primäre laterale Kompartmentresektion der tumortragenden Seite, bei ausgedehntem zentralem Lymphknotenbefall ggf. auch der kontralateralen Seite durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei fehlendem Hinweis auf laterale Lymphknotenmetastasen soll auf eine routinemäßige prophylaktische laterale Kompartmentresektion verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

Laterale Lymphknotenmetastasen finden sich bei ca. 25 % der PTC-Patienten [415], [416]. Bei präoperativ palpatorischem, sonographischem, bioptischem oder intraoperativ makroskopischem bzw. gefrierschnitthistologischem Metastasenverdacht/-nachweis wird die Durchführung einer primären lateralen Kompartmentresektion des befallenen Kompartments empfohlen [417], [24], [418], [60], [415], [419], [420]. Ob die laterale Kompartmentresektion dabei auf bestimmte Regionen des lateralen Kompartments beschränkt werden kann [421], [422], ist noch nicht hinreichend durch Studien geklärt, sodass in der Regel die Durchführung einer kompletten Kompartmentresektion angezeigt ist. Bei ausgedehntem zentralen Lymphknotenbefall (> 5 Lymphknotenmetastasen) ist in über 70 % sowohl das ipsilaterale als auch das kontralateral laterale Kompartimente befallen [415], sodass hierbei die Durchführung einer primären uni- oder bilateralen lateralen Kompartmentresektion mit dem Ziel einer Minimierung des Rezidivrisikos und der Vermeidung von Reoperationen gerechtfertigt ist. Alternativ kann ein sequentielles Vorgehen (Entscheid über laterale Kompartmentresektion nach Radioiodtherapie bzw. anderer Bildgebung) gewählt werden. Prinzipiell kann die laterale Kompartmentresektion kann zweizeitig vorgenommen werden, wenn indikative Faktoren zum Zeitpunkt der Operation nicht geklärt sind.

Bei fehlendem Hinweis für laterale Lymphknotenmetastasen und fehlendem oder nur minimalem zentralen Lymphknotenbefall ergibt sich insbesondere unter dem Aspekt der operativen Morbidität (Schulter-Arm-Syndrom, Lymphfistel) [423], [424], [425], [426], [427] keine hinreichende Evidenz für die Empfehlung zur Durchführung einer prophylaktischen lateralen Kompartmentresektion [420], [428].

Beim PTC liegen in 1,6 – 21,8 % sog. „skip“-Metastasen im ipsilateralen lateralen Kompartiment ohne gleichzeitige zentrale Lymphknotenmetastasen vor [429], [430], [431], [432], [433], [434]. Dieser Metastasierungsweg wird bevorzugt bei Primärtumoren im oberen Schilddrüsenpol beobachtet [432], [435], [436], [433].

5.3.2.4 Mediastinale Metastasen

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei mediastinalem Lymphknotenbefall ohne Hinweis auf Fernmetastasen kann die Indikation für die transsternale mediastinale Lymphknotendissektion gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Mediastinale Lymphknotenmetastasen beim PTC sind selten (< 5 %) [407], jedoch bei fehlenden Fernmetastasen unter kurativer Intention operativ behandelbar. Bei präoperativ bildgebendem Verdacht oder intraoperativem Nachweis infrabrachiozephaler retrosternaler Lymphknotenmetastasen ist daher die Indikation zur transsternalen (oder minimalinvasiven videoassistierten) mediastinalen Kompartmentresektion unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten und der Gesamttumorlast in Betracht zu ziehen. Bei vorhandener Fernmetastasierung entfällt der kurative Ansatz und die mediastinale Lymphknotendissektion dient der Behandlung lokoregionärer Symptome oder der Vorbeugung sekundärer Komplikationen durch die mediastinalen Lymphknotenmetastasen. Eine Indikation zur prophylaktischen Mediastinaldissektion besteht aufgrund des erhöhten komplikativen Risikos nicht [437], [438], [439].

5.3.2.5 Komplettierungsoperation

Wann besteht die Indikation zur Komplettierungsoperation des papillären Schilddrüsenkarzinoms?

Eine Indikation zur Komplettierungsoperation mit Entfernung der Restschilddrüse besteht bei papillären Schilddrüsenkarzinomen > 1cm Durchmesser, intrathyreoidaler Ausbreitung mit R1-Resektion oder multifokalen Karzinomen, um eine Radioiodtherapie zu ermöglichen. Eine Metaanalyse, bestehend aus 13 Studien einschließlich 8 Krebsregister-Studien [440] untersuchte die Überlebenszeit von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen und einem Durchmesser zwischen 1,0 und 4,0 cm, bei denen eine Thyreoidektomie oder eine Hemithyreoidektomie erfolgt war. Insgesamt konnte in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben, kein eindeutiger Unterschied zwischen beiden operativen Verfahren nachgewiesen werden. Auffallend in allen Studien mit Einschluss von > 16.000 Patienten war, dass der Prozentsatz an Hemithyreoidektomien am gesamten Patientenkollektiv nur 6 % - 36 % betrug und diese Gruppen offenbar sehr selektioniert waren. Zwei sehr große Studien der National Cancer Database (NCDB) [441], [442] zeigten bei Einschluss von 52.173 Patienten und 22.899 Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem PTC, bei denen eine Thyreoidektomie erfolgt war. Bilimoria et al. beschrieben, dass eine alleinige Hemithyreoidektomie bei PTC > 1 cm zu einem höheren Risiko für Lokalrezidive und einer geringeren Überlebensrate führte [441]. Rajjoub et al. fanden ebenfalls einen Überlebensvorteil für PTC mit einem Durchmesser von 2,0 – 3,9 cm, wenn eine Thyreoidektomie im Gegensatz einer Hemithyreoidektomie erfolgte [442].

Eine weitere Metaanalyse aus 6 Studien, die die Rate von Lokalrezidiven von 2.939 PTC nach Thyreoidektomie versus Hemithyreoidektomie untersuchte [443], zeigte nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 10,9 Jahren, eine signifikant geringere

Rate an Lokalrezidiven (4,4 % nach Thyreoidektomie, 8,3 % nach Hemithyreoidektomie) und tendenziell bessere Überlebensraten (Mortalität nach Thyreoidektomie 0,3 %, nach Hemithyreoidektomie 1,1 %, n.s.), wenn eine Thyreoidektomie erfolgte.

Bei multifokalen PTC reduziert eine Thyreoidektomie das Risiko einer Tumorpersistenz oder eines Rezidivs im kontralateralen Schilddrüsenlappen [196]. Harries et al. [270] fanden in einer aktuellen unizentrischen Studie keinen Unterschied in den untersuchten Überlebensraten (Überleben bei kontralateral PTC-freiem Schilddrüsenlappen (CLPFS), Rezidiv-freies Überleben (RFS), Erkrankungsspezifisches Überleben (DSS), und Gesamtüberleben (OS)) von 849 Patienten mit uni- oder multifokalen papillären pT1/pT2-Karzinomen, die allerdings entsprechend der ATA-Klassifikation zu 85 % als „low risk“ eingestuft wurden. Limitierende Faktoren dieser Studie, die sich über einen Zeitraum von 30 Jahren erstreckte, waren der Ausschluss von 40 Patienten, bei denen bereits wenige Tage postoperativ eine Komplettierungsoperation erfolgte, Patienten mit Lymphknotenmetastasen und ein medianer Nachbeobachtungszeitraum von nur 58 Monaten.

Bei unvollständig reseziertem PTC (R1/R2-Resektionen) ist eine Komplettierungsoperation zur onkologisch adäquaten chirurgischen Therapie vorzunehmen. Ausnahme hiervon bilden sehr kleine Tumorreste, die unmittelbar am N. recurrens, der Trachea oder dem Ösophagus adhärent sind. In diesem Fällen können zunächst eine Radioiodtherapie und Verlaufskontrolle erfolgen.

Bei vollständiger Thyreoidektomie wird eine prophylaktische Nachoperation im Bereich der lokoregionären Lymphknoten nicht empfohlen. Bei gegebener Indikation sollte die Komplettierungsoperation zum frühestmöglichen Zeitpunkt, nach Möglichkeit innerhalb der ersten vier postoperativen Tage oder nach einem Intervall von 3 Monaten durchgeführt werden [444], da sich der Zeitraum zwischen dem 4. postoperativen Tag und 3 Monaten als besonders risikoreich erwiesen hat.

5.15	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **B**	Beim postoperativen Zufallsbefund eines PTC sollte eine Komplettierungsoperation durchgeführt werden, wenn die Primäroperation nicht dem der primären Tumorausbreitung angemessenen Resektionsverfahren entsprochen hat.	
	Starker Konsens	

Der Zeitpunkt der Komplettierungsoperation sollte unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Primäroperation, der Prognose einer ggf. bestehenden Rekurrensparese, eines ggf. bestehenden Resttumors und der chirurgischen Expertise bestimmt werden. Bei schwacher Literaturdatenlage zu dieser Frage hat sich klinisch der Zeitpunkt 3-5 Tage und wieder ab 3 Monaten nach der Erstoperation bewährt, wenn auf die zuvor operierte Seite wieder zugegangen werden muss, da Adhäsionen noch gering bis mäßig sind bzw. sich wieder zurückgebildet haben [418]. Diese Empfehlung zum Operationszeitpunkt einer Komplettierungsoperation besteht nicht, wenn lediglich die unberührte Gegenseite operiert werden muss und relativiert sich, wenn das Risikoprofil des Tumors oder der Lokalsituation die zeitnahe Re-Operation günstiger erscheinen lässt.

Die Notwendigkeit der Überweisung an ein entsprechend profiliertes Zentrum sollte geprüft werden. Der positive Zusammenhang von besserer Ergebnisqualität der Schilddrüsenchirurgie mit dem operativen Volumen des einzelnen Chirurgen, aber auch eines Zentrums ist vielfach belegt. Sogenannte high-volume Chirurgen erzielen in den messbaren Qualitätsparametern (Rekurrenspareserate, Hypokalzämierate, Nachblutungsrate, allgemeine Komplikationen) deutlich bessere Ergebnisse. Insbesondere in der Schilddrüsenkarzinomchirurgie weisen Studien den positiven Zusammenhang von high-volume Schilddrüsenchirurgie und vollständiger Tumorresektion, niedriger Komplikationsrate und geringerer postoperativer Radioiodspeicherung sowie Tumormarkerlast nach [445], [446], [447], [448], [449]. Nach einer Evidenzrecherche der Europäischen Endokrinen Chirurgen (ESES) zur volume-outcome Assoziation in der Schilddrüsenchirurgie wurde in einer Konsensuskonferenz definiert, dass ein high-volume Chirurg >50 Schilddrüseneingriffe pro Jahr eigenhändig durchführt und in einem Zentrum der Schilddrüsenchirurgie >100 Operationen pro Jahr vorgenommen werden [450].

5.16	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **B**	Bei vollständiger Thyreoidektomie mit Nachweis eines PTC sollte keine prophylaktische Nachoperation lokoregionärer Lymphknoten erfolgen (siehe Empfehlung Empfehlung 5.6).	
1a	[413]	
	Starker Konsens	

Sanabria et al [413] werteten in ihrer Metaanalyse fünf randomisierte kontrollierte Studien aus. In den Studien wurde das Operationsergebnis der Thyreoidektomie allein (n=354) im Vergleich zur Thyreoidektomie plus zentraler Lymphknotendissektion (n=409) verglichen. Die meisten der eingeschlossenen Studien wiesen ein geringes Risiko für Verzerrung auf. Sowohl für ein strukturelles als auch für ein biochemisches Rezidiv wurden keine Unterschiede in den beiden Gruppen gefunden werden. Die Rate an permanentem Hypoparathyreoidismus war bei zusätzlicher zentraler Lymphknotendissektion um 3 % höher (CI 0 % – 6 %). Zusammengefasst. Da sich bei hohem Vertrauen in die Studienergebnisse kein Nutzen für die prophylaktische Lymphknotendissektion aber ein erhöhtes Risiko für Schäden zeigte, wurde eine negative Empfehlung ausgesprochen.

5.3.2.6 Organüberschreitendes PTC

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen (Allgemeinzustand, Fehlen progredienter Fernmetastasen, resektable Läsion, chirurgische Erfahrung mit operativem und perioperativem Management) kann die Resektion zervikoviszeraler Tumorinfiltrationen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Das breite organüberschreitende Wachstum ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine systemische und lokoregionäre Metastasierung und ein lokales Rezidiv [451], [452], [453], [454]. Beim seltenen Vorliegen einer chirurgisch resektablen Invasion des Tumors in angrenzende zervikoviszerale Strukturen (Ösophagus, Trachea, dorsale Halsmuskulatur) (ca. 5 – 7 %) kann bei Fehlen progredienter Fernmetastasen, und bei entsprechender chirurgischer Expertise die Indikation zur radikalen Resektion gegeben sein [455], [456], [457], [458], [459], [460], [461]. Alternativverfahren zur Segmentresektion oder Fensterung der Trachea sind das sog. Shaving (Tumorresektion unter Belassen der tumorinfiltrierten Wand von Larynx, Trachea oder Oesophagus) oder nicht-operative Palliativverfahren in Verbindung mit adjuvanten Maßnahmen (z. B. Radioiodtherapie, externe Radiatio, antineoplastisch medikamentöse Therapie wie z. B. Tyrosin-Kinase Inhibitoren etc.). Bei transmuraler Tumorinfiltration wird ein Shaving-Verfahren nicht empfohlen [462].

5.3.3 PTC im Kindes- und Jugendalter

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkarzinomen im Kindes- und Jugendalter erfordert besondere Expertise im operativen Management, in der histopathologischen Diagnostik, und in der postoperativen Nachsorge und sollte daher ausgewiesenen Zentren vorbehalten sein.	
	Starker Konsens	

Schilddrüsenkarzinome im Kindes- und Jugendalter sind häufiger bilateral (30 %) und multifokal (65 %) [463], [464], [465]. In einer retrospektiven Studie mit einem Follow-up über 40 Jahre zeigte die Thyreoidektomie verglichen zur Lobektomie bei 215 Kindern mit papillärem Schilddrüsenkarzinom eine deutlich geringere Lokalrezidivrate von 6 % verglichen zu 35 % [466]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in der Thyreoidektomiegruppe die meisten Patienten eine RIT erhielten. Histologische Untergruppen, die mit einem höheren Risiko verbunden sind, haben einen Anteil von 15 bis 37 %: „tall-cell"-Variante 7-13 %, die diffus sklerosierende Variante 7–16 %, die solid/trabekuläre Variante 1-4 % [467]. Im Gegensatz zu dem deutlich erhöhten Risiko von Lokalrezidiven dieser Subtypen bei Erwachsenen, scheint bei Kindern kein erhöhtes Risiko im Vergleich zum klassischen PTC zu bestehen [468]. Trotz insgesamt niedrigerer tumorbedingter Morbidität und Letalität gegenüber PTC im

Erwachsenenalter ist die Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen im Kindes- und Jugendalter deutlich höher als im Erwachsenenalter [469], [470], [471]. So werden Raten an Lymphknotenmetastasen von 60 % angegeben [470]. Wesentliche Unterschiede im lokoregionären Metastasierungsverhalten zwischen Kindern und Jugendlichen konnten nicht nachgewiesen werden [472], [473].

Da den Staging-Kriterien des TNM-Systems die Primärtumorgrößen des Erwachsenenalters zugrunde liegt [474], kann die altersunabhängige Zugrundelegung der Primärtumorgröße für das Resektionsausmaß im Kindes- und Jugendalter zu einer Unterschätzung des Metastasierungs- und Rezidivrisikos führen. In Verbindung mit der insgesamt höheren Rate lokoregionärer Lymphknotenmetastasen sowohl im zentralen, als auch den lateralen Kompartimenten sollte daher im Kindes- und Jugendalter eine sorgfältige prä- und intraoperative Klärung des Lymphknotenstatus erfolgen, um das Resektionsausmaß an der Schilddrüse und im Bereich der lokoregionären Lymphknoten adäquat festzulegen. Unter Abwägung der Vorteile und Risiken und unter Voraussetzung einer entsprechenden chirurgischen Expertise scheint die prophylaktischen zentrale Kompartmentresektion beim PTC > 1 cm sinnvoll zu sein [466]. Schilddrüsenoperationen bei Kindern und Jugendlichen sollten aufgrund der besonderen Vulnerabilität, der erschwerten Identifikation und Schonung der Nebenschilddrüsen und der häufig fortgeschrittenen und aggressiven Schilddrüsenkarzinome nur in entsprechend profilierten Zentren von high-volume Chirurgen operiert werden [446], [475], [450].

5.4 Follikuläre Karzinome

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) ist mit einem Anteil von ca. 10 - 15 % aller Schilddrüsenkarzinome in Deutschland [476] weniger häufig als das PTC, in Iodmangelgebieten ist die Inzidenz höher als in Gebieten mit ausreichender Iodzufuhr. Mit einem Altersgipfel bei ca. 50 Jahren tritt das FTC deutlich später auf als das PTC. Wie beim PTC sind Frauen sind etwa 5mal häufiger betroffen als Männer.

Klinisch, prognostisch und therapeutisch müssen aufgrund ihrer unterschiedlichen Tumorbiologie und Prognose und der daraus resultierenden unterschiedlichen Therapiestrategie das minimalinvasive mit und ohne Angioinvasion vom breit-invasiven FTC unterschieden werden [477], [274], [172], [253]. In der WHO-Klassifikation von 2017 wird die vormalige Einteilung in minimal invasiv und breit invasive follikuläre Karzinome verlassen und eine neue Einteilung in 3 Gruppen durchgeführt [172]:

Follikuläre Karzinome ≤1 cm sind im Gegensatz zum PTMC eine Rarität [478], die Diagnose sollte daher wegen der beim FTC und PTC unterschiedlichen chirurgischen Therapie durch einen Referenzpathologen überprüft werden.

5.4.1 Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) ohne Angioinvasion

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei solitären MIFTC ohne histologisch nachweisbare Angioinvasion sollte bei der Tumorgröße < 4cm nur die Hemithyreoidektomie, aber keine routinemäßige primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie erfolgen. Bei histopathologischer Diagnose der Angioinvasion sollte eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Wegen des geringen lymphogenen Metastasierungsrisikos sollte beim MIFTC keine prophylaktische Lymphknotendissektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.4.2 Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) mit Angioinvasion

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei solitärem MIFTC mit histologisch nachweisbarer Angioinvasion sowie MIFTC ohne Angioinvasion sollte bei einer Tumorgröße ≥4cm eine totale Thyreoidektomie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Beim MIFTC mit Angioinvasion kann eine prophylaktische Lymphknotendissektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Etwa zwei Drittel der follikulären Karzinome sind MIFTC [479]. Die Abgrenzung zu follikulären Adenomen und der follikulären Variante des PTC bzw. den NIFPT ist in aller Regel weder zytologisch noch im Gefrierschnitt, sondern überwiegend histologisch am Paraffinschnitt anhand der Zellkernmorphologie und dem Nachweis einer minimalen Kapsel- und oder Gefäßinvasion möglich [480], [481]. Da Gefrierschnitt-Untersuchungen nur in Ausnahmefällen den histologischen Nachweis eines MIFTC ergeben [482], [483], [484], dient der Einsatz der Gefrierschnitthistologie bei zytologisch follikulären Neoplasien eher dem Ziel, andere Tumorentitäten nachzuweisen [482], [485], [486].

Lymphknotenmetastasen werden beim MIFTC im Gegensatz zum breitinvasiven FTC in weniger als 10 % der Fälle (bei Patienten mit Angioinvasion) gefunden [479], [487]. Eine prophylaktische Lymphknotendissektion ist nicht indiziert [24], [488], [60], [258]. In einer prospektiven Studie von Asari et al. wiesen 14 % der Patienten Fernmetastasen auf, davon 9,1 % bei Diagnosestellung und 4,7 % im Verlauf des ersten postoperativen Jahres [479]. Langzeituntersuchungen haben für das MIFTC insgesamt eine sehr gute Prognose nachweisen können [489].

5.4.3 Breit-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom (WIFTC)

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim WIFTC sollte eine totale Thyreoidektomie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei prä- oder intraoperativ nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung sollte eine zentrale Kompartmentresektion erfolgen. Beim WIFTC mit synchroner Fernmetastasierung kann eine prophylaktische zentrale Kompartmentresektion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Das breit-invasive follikuläre Karzinom ist makroskopisch an seiner unscharfen Begrenzung und meist ausgeprägten Invasion in das umgebende Schilddrüsengewebe zu erkennen und kann meist durch eine Schnellschnittuntersuchung gesichert werden. Aufgrund des in etwa einem Drittel der Fälle gegebenen Metastasierungsrisikos [479] ist die Prognose des WIFTC ungünstiger als die des MIFTC, auch sind der Altersdurchschnitt und die Tumorgröße signifikant höher als beim MIFTC [489], [490]. WIFTC metastasieren nicht selten primär hämatogen und werden dann über den Nachweis von Fernmetastasen diagnostiziert [479]. Aufgrund der regelhaft nachgewiesenen Angioinvasion sollte grundsätzlich, d. h. gerade auch bei primärer Fernmetastasierung eine totale Thyreoidektomie mit postoperativer RIT inklusive Diagnostik erfolgen [24], [320], [60], [417], [491], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498].

Dies erfordert bei erst postoperativer Diagnose nach primär nicht-totaler Thyreoidektomie die Durchführung einer Komplettierungsthyreoidektomie. Lymphknotenmetastasen werden beim WIFTC in etwa 20 % der Fälle nachgewiesen, meist in Verbindung mit Fernmetastasen [479], [499]. Die Indikation zur Kompartmentresektion ist daher in der Regel nur bei prä- oder intraoperativ nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung gegeben. Das Ausmaß der Kompartmentresektion sollte sich am lokalen Befund orientieren. Beim organüberschreitenden FTC gelten dieselben Therapieprinzipien wie beim PTC. Liegt zum Operationszeitpunkt synchron eine Fernmetastasierung vor kann eine prophylaktische zentrale Kompartmentresektion erfolgen [24], [320], [258].

5.5 Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom

5.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Aufgrund der gegenüber klassischen FTC und PTC ungünstigeren Tumorbiologie sollte beim onkozytären Karzinom unabhängig von der Primärtumorgröße eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei prä- oder intraoperativ nachgewiesenem onkozytärem Karzinom (nicht-gekapselt, ggf. mit Angioinvasion) sollte eine Thyreoidektomie in Verbindung mit einer zentralen Kompartmentresektion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (synonym: oxyphiles Karzinom, Hürthle-Zell-Karzinom) ist eine seltene (< 5 %) histologische Variante differenzierter, meist follikulärer, seltener papillärer Karzinome. Onkozytäre Karzinome sind durch Auftreten von mindestens 30 % onkozytärer Zellen im Tumor charakterisiert und zeigen eine aggressivere Tumorbiologie mit erhöhter Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen und einer geringeren Radioiodaufnahme als PTC und FTC [500], [501], [502], [503], [504], [505], [506]. Aufgrund der gegenüber klassischen FTC und PTC ungünstigeren Tumorbiologie sollte beim onkozytären Karzinom unabhängig von der Primärtumorgröße primär oder sekundär eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden mit postoperativer Radioiodablation [258].

Aufgrund der Seltenheit onkozytärer Karzinome liegen keine größeren Studien zur Frage des prognostischen Vorteils einer prophylaktischen Kompartmentresektion oder zur Komplettierungsoperation nachfolgend einer Hemithyreoidektomie vor. Wegen der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen und der eingeschränkten Radioiodaufnahmefähigkeit wird jedoch zumindest bei prä- oder intraoperativ gestellter Diagnose eine routinemäßige zentrale Kompartmentresektion empfohlen [258]. Bei postoperativer Diagnose nach Hemithyreoidektomie kann bei fehlenden Risikofaktoren (z.

B. R0, gekapselt, fehlende Angioinvasion, cN0) und gesicherter klinischer Nachsorge im Einzelfall auf eine Komplettierungsoperation verzichtet werden. Bei postoperativem Nachweis eines nicht-gekapselten onkozytären Karzinoms sollten eine Komplettierung und Kompartmentresektion erst bei erhöhtem Thyreoglobulin oder klinischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden [258]. Nach primär totaler R0-Thyreoidektomie ohne zentrale Lymphknotendissektion sollte eine komplettierende Kompartmentresektion erst bei erhöhtem Thyreoglobulin oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. Nachsorge, Rezidivtherapie und Fernmetastasenchirurgie entsprechen den Therapieprinzipien des PTC.

5.6 Schlecht differenzierte papilläre Karzinome (PDTC)

5.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei resektablem PDTC soll auch bei gegebener M1-Situation eine vollständige Tumorresektion mit systematischer Kompartmentresektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.28	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei organüberschreitendem PDTC mit Infiltration umgebender zervikaler Strukturen (Ösophagus, Trachea, Larynx, dorsale Halsmuskulatur) sollte nur unter lokal kurativer Intention eine Resektion am zervikalen Aerodigestivtrakt durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) stellen Tumore mit deutlich schlechterer Prognose als die differenzierten PTC und FTC dar [507]. Sie wurden erstmals 2004 durch die WHO [477] als eine prognostisch zwischen den differenzierten und undifferenzierten Karzinomen stehende eigenständige Entität definiert. Die Häufigkeit dieser Tumoren wird mit etwa 0,7-5 % aller klinisch manifesten Schilddrüsenkarzinome angegeben [477], [508].

Die WHO definiert das PDTC auf Grundlage der Turin-Kriterien als thyreozytäre Neoplasie mit begrenzter Follikelzelldifferenzierung und einer sowohl morphologischen als auch klinischen Intermediärstellung zwischen PTC und FTC auf der einen und den undifferenzierten (anaplastischen) Karzinomen auf der anderen Seite [252]. Typisch für das PDTC sind ein solid/trabekulär/insuläres Wachstum, Nekrosen und eine erhöhte Mitoserate [261], [509], [510], [511]. Für die Diagnose eines PDTC ist ausreichend, wenn 10 % des Tumors die typischen morphologischen Charakteristika des PDTC aufweisen [512], [513]. PDTC sind zum Diagnosezeitpunkt selten kleiner als 3 cm, zeigen häufig ein lokal invasives Wachstum, Lymphknotenmetastasen (64 %) und nicht selten Fernmetastasen (50 %) in Lunge, Leber und Knochen [514], [513], [512], [515], [516], [485], [517].

Aufgrund des gegenüber PTC und FTC aggressiveren Wachstumsverhaltens und der in 20 % fehlenden Radioiodaufnahme soll bei resektablen Tumoren auch bei einer M1-Situation primär oder sekundär eine totale Thyreoidektomie mit radikaler Tumorresektion durchgeführt werden [517], [518], Patel 2019, [459] Hescot 2021. In einer Untersuchung von Walczyk et al. zeigten die Tumorgröße von > 4cm, pT3-4, ausgedehntes extrathyreoidales Wachstum, R1-Resektionen, TNM-Stadien III-IV eine signifikant schlechtere Überlebensrate der Patienten [519], [520]. Aufgrund der häufig primären Lymphknotenmetastasierung ist die Indikation zur systematischen Lymphadenektomie bzw. Kompartmentresektion der betroffenen Kompartimente meist gegeben. Studien zur Frage der prophylaktischen Lymphknotendissektion beim PDTC liegen derzeit nicht vor. Sollte die Diagnose eines PDTC jedoch prä- oder intraoperativ bereits gestellt sein, wird wegen des hohen Risikos von Lymphknotenmetastasen die Durchführung einer zumindest zentralen Lymphknotendissektion/Kompartmentresektion empfohlen. Die Radioiodaufnahme ist oft eingeschränkt. Der Nachweis einer TERT Promoter Mutation scheint signifikant häufig mit einer Radioiod-Refraktärität einherzugehen [521]. Ho et al. beschrieben eine 10 Jahres-Überlebensrate von 45,1 % [522].

5.7 Qualitätssicherung

5.7.1 Volume outcome

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Schilddrüsenkarzinome sollten von in der Schilddrüsenchirurgie erfahrenen Chirurgen operiert werden.	
2a	[450]	
	Starker Konsens	

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass „hospital and surgeon volume“ einen wesentlichen Einfluss auf die Komplikationsraten von Schilddrüsenoperationen haben. Im Evidenzreport wurde ein Review von Meta-Analysen [450] berücksichtigt, der die Publikationen [446], [523], [524], [525],[526], [527], [528] bewertet. Die Datenlage ist insgesamt heterogen, insbesondere bezüglich der Anforderungen an den einzelnen Operateur, was nicht zuletzt daran liegt, dass in den Studien nicht immer explizit Thyreoidektomien gegenüber Schilddrüsenoperationen abgegrenzt wird. Bei insgesamt geringem Vertrauen in die Evidenzqualität, wird die Empfehlung ausgesprochen. Auf der Datenbasis erscheint die Forderung einer Mindestzahl von 100 Thyreoidektomien pro Jahr in der Einrichtung und von mehr 50 Thyreoidektomien pro Operateur und Jahr angemessen [450].

5.7.2 Neuromonitoring

5.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) soll bei beidseitiger Schilddrüsenoperation angewendet werden, bei besonderer Risikokonstellation vorzugsweise in Form des kontinuierlichen Neuromonitorings (CIONM).	
1a	[529]	
	Starker Konsens	

Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) ersetzt nicht den Goldstandard der visuellen Nervendarstellung, sondern wird in Ergänzung zu dieser eingesetzt. Die Identität des Nervus laryngeus recurrens kann sicher bestätigt und die Nervenfunktionsfähigkeit bei über die Stimulation des übergeordneten Nervus vagus nach Resektion nachweisen. Eine Metaanalyse [529] von 5 RCT – davon 4 mit sehr geringer Sicherheit der Evidenz – mit 1558 Pat. (781 randomisiert IONM, 777 visuelle Nervenidentifikation) zeigte keinen signifikanten Vorteil des IONM zur Vermeidung der permanenten Rekurrensparese (RR 0.77, 95 % CI 0.33 – 1.77; 4 Studien 2895 nerves at risk. Dagegen findet sich für die Vermeidung passagerer Rekurrensparesen bei Anwendung des IONM ein tendenzieller Vorteil (RR 0.62, 95 % CI 0.0 -1.08;). Dabei muss berücksichtigt werden, dass Studien im Allgemeinen von besonders erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden und mutmaßlich die Erfolge der IONM dadurch weniger deutlich ausfallen. Nur IONM ermöglicht bei geplanter beidseitiger Operation und Signalverlust auf der ersten Seite eine Überprüfung der Strategie (z. B. zweizeitiges Operationsvorgehen, mit dem die Gefahr einer beidseitigen Rekurrensparese vermindert werden kann. Daher und da mit der IONM keine Nachteile verbunden sind, erfolgt eine starke positive Empfehlung.

5.8 Radioiodtherapie

5.8.1 Radioiodtherapie – Definition

Definition: Bei der Radioiodtherapie (RIT) handelt es sich um die systemische Applikation von ^{131}I (als Natrium-Iodid) zur selektiven internen Bestrahlung von benignem oder malignem iodspeicherndem Schilddrüsengewebe. Die RIT hat eine hohe therapeutische Breite und wird adjuvant, kurativ oder palliativ eingesetzt.

Zu den malignen Tumoren, die wegen ihrer Fähigkeit, Iod anzureichern und zu speichern mit einer RIT behandelt werden können, zählen das PTC mit seinen histologischen Subtypen und das FTC, das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (alte Bezeichnung: Hürthle-Zell-Tumoren) und das PDTC (= poorly differentiated thyroid carcinoma = schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom). Die Wahrscheinlichkeit und Fähigkeit, Radioiod anzureichern und damit auf eine RIT anzusprechen, differiert zwischen diesen histologischen Typen. Onkozytäre Schilddrüsenkarzinome und das PDTC sprechen im Mittel schlechter auf eine RIT an.

Die initiale adjuvante Radioiodtherapie (RIT) hat das Ziel, okkultes iodspeicherndes Tumorgewebe (Metastasen, Resttumor oder Zweitumore) nach der Thyreoidektomie zu eliminieren. Auch im Schilddrüsenrestgewebe gelegenes nicht-iodspeicherndes Tumorgewebe kann abgetötet werden. Eine Dosimetrie ist nicht möglich, da das Tumorvolumen üblicherweise nicht bekannt ist. Es wird eine risikoabhängige Standardaktivität eingesetzt. Die adjuvante RIT abladiert auch das postoperativ verbliebene Schilddrüsenrestgewebe. Dadurch wird die diagnostische Aussagekraft sowohl einer späteren Radioioddiagnostik (RID) als auch die der Thyreoglobulinbestimmung gesteigert. In der internationalen Literatur wird häufig der Begriff „ablative“ RIT verwendet. Damit ist die Ausschaltung des Restgewebes das alleinige Therapieziel. Die Literaturergebnisse (s. Kapitelabschnitt Kapitel 5.8.6.8) für die „ablative“ Therapie sind somit nur mit Vorsicht auf die adjuvante Therapie zu übertragen. Ein Thyreoglobulinanstieg weist auf ein Schilddrüsenkarzinomrezidiv hin. Der Nachweis von neu aufgetretenen pathologischen Iodspeicherungen ist beweisend für ein Rezidiv.

Eine Radioiodtherapie (RIT) kann sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention zur Behandlung iodanreichernder Metastasen eingesetzt werden. Die Trennung zwischen kurativ und palliativ ist beim Schilddrüsenkarzinom und der RIT nicht disjunkt. Mehrere nicht kurative Radioiodtherapien können den Krankheitsverlauf so verzögern, dass das Schilddrüsenkarzinom nicht lebenslimitierend ist.

5.8.2 Indikationen zu einer Radioiodtherapie (RIT)

5.31	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Empfehlung zu einer Radioiodtherapie soll auf der Basis des klinischen und histopathologischen Befundes im Tumorboard interdisziplinär getroffen werden.	
	Starker Konsens	

Um eine Aufklärung in Hypothyreose zu vermeiden, sind Patienten bei denen eine Radioiodtherapie erfolgen kann, sollte oder soll, nach der Operation mit L-Thyroxin zu substituieren oder zeitnah nach der Operation (vor Ausbildung einer Hypothyreose) in einer nuklearmedizinischen Therapiestation zur Beratung, Aufklärung über eine Radioiodtherapie und Festlegung des Therapiekonzepts vorzustellen. Die Indikationsstellung zur RIT erfolgt durch einen Arzt mit Fachkunde im Strahlenschutz – Nuklearmedizin [530], [531], [532]. Der Patient soll in angemessener Form in die Therapieentscheidungen einbezogen werden [533].

Krajewska et al., weisen auf den Einfluss der zeitlichen Latenz zwischen Operation und RIT hin. Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko, die eine RIT bis zu 9 Monaten nach der Operation erhielten, wiesen ein deutlich geringeres Rezidivrisiko auf als Patienten, die eine RIT zwischen 9 und 24 Monaten oder nach mehr als 24 Monaten seit der DTC-Diagnose erhielten, nämlich 0 %, 5,5 % bzw. 7,1 % [534]. Auch Yu et al. berichteten über schlechtere Therapieergebnisse bei zeitlich verzögerter RIT, wobei hier über eine 3-Monatslatenz zwischen Operation und RIT berichtet wurde [535].

Für die Indikationsstellung zur RIT hat das TNM-Stadium eine wesentliche Bedeutung. Diese Klassifikation wird durch eine erweiterte histopathologische Einteilung ergänzt, so dass das Ausmaß der extrathyreoidalen Ausbreitung abgebildet werden kann,

ergänzt auch um eine Beschreibung von Lymphknotenmetastasen, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [281], [536]. Bei der Einteilung in Risikoklassen geht es zunächst um das Rezidivrisiko (siehe Tabelle 16) [60], [24], [537], [538], [539], [540]. Für die Therapieentscheidung sind weitere Faktoren relevant wie das Gesamtüberleben mit versus ohne RIT [541], [542] und die Einfachheit der Nachsorge, wenn durch die Kombination aus Operation und RIT nachfolgend eine exzellente Response erzielt wird. Diese Risikobetrachtung hat auch Bedeutung für das operative Vorgehen, insbesondere zur Frage einer Komplettierungsoperation und die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie.

Außer der auf dem TNM-System beruhenden Stadieneinteilung und daraus unter Berücksichtigung des Patientenalters abgeleiteten Prognose-Gruppen I-IV der UICC/AJCC werden in der internationalen Literatur eine ganze Reihe von weiteren, vorwiegend in den USA entwickelten Systemen für die Prognoseabschätzung des Schilddrüsenkarzinoms beschrieben [543], [544]. Diese Systeme berücksichtigen zur Risikoeinteilung außer den TNM-Prognosegruppen in unterschiedlicher Weise das Geschlecht, Parameter der Tumorinvasivität und Verlaufsdaten der operativen und/oder RIT sowie der Bildgebung und/oder Thyreoglobulin-Wert nach der Primärtherapie; sie sind deshalb nicht oder nur eingeschränkt miteinander vergleichbar und sind in Deutschland nicht evaluiert.

Tabelle 16: Einteilung der Risikoklassen für die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome im Hinblick auf das Rezidivrisiko. Die Prozentangaben sind gemittelte Werte aus der Literatur, das individuelle Rezidivrisiko kann hiervon abweichen.

Rezidivrisiko	Erweiterte pTMN Klassifikation
Sehr niedriges Risiko (very low risk) (≤2 %)	Papilläres Schilddrüsenkarzinom • unifokales Schilddrüsenkarzinom ≤ 1 cm pT1a (PTMC) • vollständige chirurgische Entfernung • keine Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel • keine Lymphknotenmetastasen • keine Gefäßinvasion
	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom, minimal invasiv, ohne Angioinvasion
Niedriges Risiko (low risk) (≤5 %)	Papilläres Schilddrüsenkarzinom pT1b, pT2, N0/pN1*, M0 • klinisch N0 oder *pN1 ≤ 5 Mikrometastasen (Tumorinfiltration < 0,2 cm) • keine Fernmetastasen • keine Tumorinvasion in lokoregionäre Gewebe • keine aggressive Histologie

Rezidivrisiko	Erweiterte pTMN Klassifikation
	• keine Gefäßinvasion
	PTMC (multifokal +/- BRAFV600E-Mutation)
	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom intrathyreoidales FTC mit Kapselinvasion oder mit minimaler (≤ 2 Foci) Gefäßinvasion
Intermediäres Risiko (intermediate risk) (5-25 %)	Papilläres Schilddrüsenkarzinom • pT3 N0 M0 bzw. pT1–3 N1 M0 • mikroskopische Tumorinvasion in perithyreoidales Gewebe • aggressive Histologie • Gefäßinvasion • klinische LK oder pN1 (≥ 0,2 – 3 cm)
Hohes Risiko (high risk) (> 15 - > 25 %)	Papilläres Schilddrüsenkarzinom pT3, pT4, N1, M1 • makroskopische Tumorinvasion in extrathyreoidales Gewebe • Keine R0 Resektion • Fernmetastasen • pN1 mit LK > 3 cm
	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom, grob invasiv mit ausgedehnter Gefäßinfiltration (> 2 Foci)

Die WHO-Einteilung des DTC (differenziertes Schilddrüsenkarzinom) wird ca. alle 10 Jahre geändert. Das erschwert den Vergleich von Studienergebnissen und ihre Übertragung auf die klinische Anwendung erheblich. Im Jahr 2022 wurde eine neue histopathologische Klassifikation veröffentlicht. Die letzte, 8. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation von 2017 brachte gegenüber der Vorläuferversion auf der Grundlage von publizierten Studien zum Einfluss klinischer Daten auf die Prognose wesentliche Änderungen der Risikogruppen, die zu einem „Downstaging“ von ca. 30 % der Patienten mit DTC führt: die Altersgrenze wurde von 45 auf 55 Jahre erhöht; das Kriterium der minimalen extrathyreoidalen Tumorinvasion wurde fallengelassen; N1 Fälle werden nicht mehr in ein höheres Stadium, Stadium III, eingeordnet; DTC > 4 cm werden als pT3a klassifiziert; DTC jeder Größe mit makroskopisch extrathyreoidalem Wachstum werden als pT3b klassifiziert; pN1b Fälle werden nicht mehr dem Stadium IV zugeordnet; Fernmetastasen werden als Stadium IVB (vorher IVC) eingruppiert [172]. Diese Änderungen beruhen auf retrospektiven Studien an großen Patientenkollektiven vorwiegend aus den USA [545]. Diese Einteilung führte dazu, dass die überwiegende

Mehrheit der Patienten mit DTC der Niedrig-Risikogruppe im Stadium I zugeordnet wird (angenommene Tumormortalität 0-2 %). Im amerikanischen Schrifttum wird aber nachdrücklich darauf hingewiesen, dass Patienten < 50 Jahre in der Prognosegruppe I „das volle Spektrum des Rezidivrisikos“ aufweisen, da sie Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Prognosegruppe I) und Fernmetastasen (Prognosegruppe II) einschließen [546]. In einer Studie zur tumorbedingten Mortalität anhand von 85.740 DTC-Fällen der SEER-Datenbank aus den Jahren 1973-2009 wird darauf hingewiesen, dass es keine klare Altersgrenze im Bereich von 35 – 55 Jahren gibt [547]. Eine Studie aus den Niederlanden und Deutschland [548] an 3074 Patienten mit einem größeren Anteil an follikulären Schilddrüsenkarzinomen als typisch für die USA (23 % FTC und 77 % PTC) fokussiert auf die altersabhängige tumorbedingte Mortalität. Die Studie bestätigt für das papilläre Schilddrüsenkarzinom einen altersabhängigen „Schwellenwert“ von ca. 50 Jahren. Beim hier separat betrachteten FTC liegt diese Schwelle jedoch um 10 Jahre niedriger bei rund 40 Jahren [548]. Diese beiden Studien sollten Anlass dazu geben, die kürzlich in der 8. Auflage der UICC/AJCC angehobene Altersgrenze von 55 Jahren differenziert zu betrachten.

Auch die Klassifizierung von Tumoren > 4 cm oder mit Infiltration in die Halsmuskeln (unabhängig vom Alter) in die „intermediäre“ Prognosegruppe II mit einer angenommenen Tumormortalität von 5-15 % erscheint bezüglich des Rezidvrisikos fragwürdig. Als Prognosegruppen mit hohem (Mortalitäts-) Risiko von >20 % gelten die Gruppe III, die nur noch Patienten älter als 55 Jahre mit lokal in die Halsstrukturen infiltrierenden Tumoren umfasst und die Gruppe IV, die sich ebenfalls auf ältere Patienten mit Tumoren mit noch aggressiverem lokalen Tumorwachstum bezieht (Mortalitätsrisiko > 50 %). Dabei muss auch nachdrücklich betont werden, dass diese Klassifikation das im Vergleich zur Mortalität hohe Rezidivrisiko und die mit einer Rezidivtherapie verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität gänzlich außer Betracht lässt.

Die Risikostratifizierung nach der 8. Auflage des TNM-Systems der UICC/AJCC und die davon abhängige restriktive Indikationsstellung zur RIT durch die ATA wurde von europäischen Experten kritisiert [549], [550]. In einer Konsensus-Konferenz auf Martinique Ende 2015 wurde der Versuch unternommen, international Gemeinsamkeiten in der Indikationsstellung zur RIT herauszuarbeiten. Dazu zählte die Feststellung, dass es nicht „einen richtigen Weg der Patientenbehandlung gäbe“ und dass „lokale Faktoren wie die Qualität der präoperativen und postoperativen Diagnostik, die Qualität der Thyreoglobulin-Bestimmung und der Radioioddiagnostik, die Erfahrung des operierenden Chirurgen und klinische Aspekte der lokalen Versorgung durch das Behandlungs-Team in die Indikationsstellung zur RIT einfließen müssten [546]. Der amerikanische Weg, die Indikation zur RIT zu reduzieren oder abzuschaffen, ist schon allein deshalb zu hinterfragen, weil im Gegensatz zu Deutschland in den USA die Mortalität des DTC in den letzten Jahren gestiegen ist [551].

Für die Indikationsstellung zur RIT müssen neben den histopathologischen Befunden patientenindividuelle Aspekte berücksichtigt werden. Hierzu zählen u.a. die Vollständigkeit der Resektion (R0 versus R1 versus R2), Lymphgefäß- oder Angioinvasion, Multifokalität des Tumors, aggressives Tumorverhalten, molekulargenetische Besonderheiten, Lymphknoten- und Fernmetastasen und ihre Lokalisation. Pontius et al. wiesen in ihrer Analyse der National Cancer Database mit 45415 Patienten darauf hin, dass 11,6 % der Patienten eine Lymphgefäßinfiltration hatten. Diese Patienten hatten häufiger Lymphknotenmetastasen (74,1 % versus 32,5 %, p< 0,01) und auch Fernmetastasen (3,0 versus 0,5 %, p < 0,01). Die Behandlung von Patienten mit Lymphgefäßinfiltration mit Radioiod reduzierte deren Mortalität deutlich (HR=0,43, p<0,01) [552].

In dieser Klassifikation zusätzlich aufgeführte molekulargenetische Merkmale der Tumoren (wie BRAFV 600EMutationen, TERT-Mutationen u.a.m. [553] können im Rahmen der individuellen Risikobewertung für die Indikationsstellung eine zusätzliche Rolle spielen. Li et al. konnten allerdings zeigen, dass die RIT nach der Operation bei Patienten mit BRAFV600E-Mutation nicht schlechter wirksam ist als bei Wildtyp-Patienten [541], weshalb eine solche Mutation keinesfalls ein Ausschlussgrund für eine RIT ist [554].

Die Einteilung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Risikoklassen zur Rezidivwahrscheinlichkeit hat sich im Laufe der Zeit verändert. Die American Thyroid Association (ATA) unterscheidet Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko für ein Rezidiv. Die papillären Mikrokarzinome (PTMC oder PTC pT1a) werden nicht als separate Risikokategorie geführt, sondern in die Low-risk-Kategorie integriert. Es besteht keine Einigkeit darüber, ab welchem Prozentwert für ein Rezidiv ein Übergang in die nächste höhere Risikoklasse erfolgen soll. Die Wahl eines Prozentwertes wie z. B. sehr niedriges Risiko (Rezidivwahrscheinlichkeit nach der unter onkologischen Gesichtspunkten ausgerichteten OP < 2 %), niedriges Risiko (2 - <5 %), intermediäres Risiko (5 – 15/20 %), hohes Risiko (> 15/20 %) ist eine mögliche, aber letztendlich willkürliche Einteilung. Bei der Risikoeinschätzung ist zu berücksichtigen, dass beide Einteilungen auf unterschiedlichen und nicht mehr aktuellen WHO-Klassifikationen beruhen. Nicht zuletzt die Einführung der NIFTP („noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features“), die nicht als maligne betrachtet werden, kommt es zu einer Risikomigration und die jetzt als DTC eingestuften Tumoren sind mit einem höheren Risiko behaftet. Die Zuordnung eines Patienten zu einer Risikoklasse im Hinblick auf das Rezidivrisiko des DTC darf nicht statisch und nur einmal postoperativ erfolgen. Es handelt sich um einen dynamischen Prozess, in den therapeutische Maßnahmen im Verlauf und das Ansprechen hierauf regelmäßig berücksichtigt werden müssen [546].

Die adjuvante RIT senkt die Rezidivrate und die Mortalität (HR der Schilddrüsenkarzinom-bezogenen Mortalität) je nach Studie mit einer HR von 0,53 – 0,79; bei T3-Tumoren mit einer HR von 0,43; bei T4-Tumoren mit einer HR von 0,29 [555], [556], [557]. Aufgrund des hohen Nutzens der RIT bei hohem Rezidivrisiko und der Extrapolation in den Bereich niedriger Risiken hat sich – nicht nur - in Deutschland, die RIT als Standardprozedur bei niedrigem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms etabliert.

Sawka et al. publizierten systematische Reviews und Metaanalysen zur Effektivität der RIT bei Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom in den Zeiträumen von 1966-2002 in der ersten Publikation [555] und 2002-2007 in der zweiten Publikation [556]. Vorgabe für die Patientenselektion bzgl. der Schilddrüsenoperation war die bilaterale Resektion. Der Zeitraum der Nachsorge, der für die Aufnahme von Publikationen in den Review zugelassen wurde, betrug minimal 5 Jahre. Als Ergebnis wurden tumorspezifisches Überleben, Tumorrezidive oder späte Lymphknoten-/Fernmetastasen untersucht. Bei Studien mit überlappenden Patienten-Kohorten wurde nur die Publikation mit der jeweils größten Patientenzahl gewertet. Es ist kritisch anzumerken, dass Sawka et al. [555] angaben, die Selektion von „low-risk“-Patienten nach der 4. Auflage der UICC/AJCC TNM-Systems vorgenommen zu haben [543]. Der „low-risk“ Gruppe wurden danach Patienten mit den UICC/AJCC Stadien I und II zugeordnet. Damals lag die Altersgrenze für die Zuordnung bei 45 Jahren und nicht 55 Jahren wie in der aktuellen 8. Auflage. Die geänderte Altersgrenze bedeutet, dass heute in der Gruppe II Patienten im Alter von 45-55 Jahren mit altersbedingt höherem Risiko miterfasst werden.

Die gepoolte Analyse von 13 selektierten Kohorten vorwiegend aus den USA des ersten Reviews [555] erbrachte im 10-jährigen Verlauf statistisch signifikante, günstige Effekte der RIT bzgl. lokoregionärer Rezidive (deutlicher Effekt, relatives Risiko 0,31, 95 %CI 0,2-0,49) und von metachronen Fernmetastasen (schwacher Effekt, Reduktion des absoluten Risikos um ca. 3 %, 95 %CI 1-4 %). Die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent zwischen den Zentren, der zusätzliche Nutzen der RIT bei Niedrig-Risiko Patienten der Gruppe I wurde als nicht eindeutig bewertet [555].

Der zweite Review der gleichen Erstautorin verwendete exakt die gleichen Selektionskriterien wie die Vorgängerpublikation [556]. Dieser Review bezog 21 Publikationen aus dem ersten Review und 7 neue Publikationen ein. Die Heterogenität der Daten aus internationalen Zentren in Nordamerika, Europa und Asien erschwerte gepoolte Datenanalysen. Bzgl. der tumorbedingten Mortalität war jedoch ein Datenpooling von 11 Studien möglich. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Rezidivrate: bei den Kollektiven mit PTC und PTC/FTC (Figure 2 der Publikation) hatten 248/2121 Patienten mit RIT (11,7 %) und 583/3005 Patienten ohne RIT (19,4 %) ein Rezidiv. In der mit RIT behandelten Gruppe traten signifikant weniger Fernmetastasen auf, nämlich 28/1107 in der RIT-Gruppe und 45/1156 ohne RIT (p = 0,02). Für das rezidivfreie Überleben ergab sich bei 5 Studien mit der größten Zahl von Patienten (n=3.474) eine beachtliche Reduktion des Risikos von 24,2 % Rezidivrate ohne RIT auf 12,5 % Rezidivrate mit RIT [556].

Eine Analyse von 2.936 DTC-Patienten in der National Thyroid Cancer Therapy Cooperative Study Group (NTCTCS) ergab eine Verbesserung des krankheitsspezifischen und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und regionalen Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, die eine postoperative RIT erhielten [558]. Eine spätere Analyse von 4 941 Patienten in der NTCTCS-Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (Range 0 - 25 Jahre) bestätigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten in den Stadien III und IV und zeigte auch eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten im Stadium II nach Operation und RIT [559].

Der Nutzen der postoperativen RIT ließ sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und/oder Fernmetastasen zeigen: Bei 11.832 Patienten der National Cancer Database, USA, publizierten Yang et al, dass eine RIT im Unterschied zu einer nicht radioiodbehandelten Kontrollgruppe und auch zur externen Strahlentherapie sowohl bei PTC- als auch bei FTC-Patienten im Stadium IV A, B oder C mit einer signifikant besseren 5- und 10-Jahres-Überlebensrate verbunden war [560]. Die Sterblichkeit in der PTC-Kohorte (n=10.796) betrug nach 5 und 10 Jahren 11 % bzw. 14 % bei Patienten, die eine RIT erhielten, im Vergleich 23 % bzw. 26 % bei Patienten, die keine RIT erhalten hatten. Die Sterblichkeit in der FTC-Kohorte (n=1.036) betrug nach 5 und 10 Jahren 29 % bzw. 37 % bei den mit Radioiod therapierten Patienten gegenüber 46 % bzw. 51 % bei den Patienten, die keine RIT erhielten. Diese aufgeführten Überlebensraten waren auch deutlich besser als bei den Patienten, die alternativ einer externen Strahlentherapie zugeführt worden waren, bei denen die Sterblichkeit zwischen 47 und 60 % lag [560].

Die European Association of Nuclear Medicine (EANM) gab 2018 bei dem Ärztlichen Zentrum für Qualität der Medizin, Berlin (ÄZQ) eine Literaturstudie zur adjuvanten RIT beim Schilddrüsenkarzinom in Auftrag. Über diese Studie wurde im Journal der EANM berichtet [550]. Im Rahmen der Erstellung der vorliegenden Leitlinie erhielt Cochrane Cancer den Auftrag, die seit 2015 bis Ende 2018 erschienene Literatur nach den gleiche Suchkriterien wie ÄZQ erneut zu sichten. Dabei wurden 12 Publikationen

identifiziert, darunter allerdings 5, die bereits im ÄZQ-Report erfasst waren. Unter den 7 „neuen“ Publikationen fanden sich 6 Registerstudien und ein systematischer Review mit einer Metaanalyse. Eine Studie musste nachträglich ausgeschlossen werden, da sie nicht die Effektivität, sondern die Sicherheit der RIT im Fokus hat. Der Review wie auch zwei weitere Studien befassten sich ausschließlich oder überwiegend mit dem papillären Mikrokarzinom. Bei einem 10-Jahres-Follow-up ergaben sich keine Überlebensvorteile in dieser Gruppe durch die RIT. Das eigentlich als Outcome-Parameter relevantere krankheitsfreie Überleben wurde nicht untersucht. Zwei Registerstudien der SEER-Datenbank untersuchten die Effektivität der RIT bei Niedrig-Risiko Fällen der UICC/AJCC Gruppe I (<55 Jahren) und II (>= 55 Jahren) im Hinblick auf zentrale Lymphknotenmetastasen. Während eine Studie einen klaren Überlebensvorteil durch die RIT im Stadium pN1a im Sinne einer verringerten Gesamtmortalität nachwies (HR=0,54, P < 0,001) [557], fand die zweite Studie am gleichen Datensatz einen ähnlichen Effekt nur dann, wenn die später pathologisch-anatomisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen pTN1 klinisch nicht detektiert worden waren (cNx/0) [561]. Die letzte von Cochrane identifizierte Studie befasst sich mit der klinisch wichtigen Frage, welche prognostischen Faktoren bei Patienten im Stadium pT2-4 eine Rolle spielen. Zunächst konnte nachgewiesen werden, dass die RIT bei Patienten mit Tumoren > 2cm das krankheitspezifische Überleben dann signifikant verbessert (HR = 0,60, P< 0,01), wenn einer der zusätzlichen Risikofaktoren Alter > 45 Jahre, lokal invasives Tumorwachstum, Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegt [562].

Da Daten aus RCTs zum Nutzen der RIT in niedrigen und intermediären Stadien weltweit fehlen, müssen Daten aus klinischen Follow-up Registern ersatzweise hinzugezogen werden. Das Würzburger-Schilddrüsenkrebsregister enthält seit 1980 gesammelte klinische Verlaufsdaten von aktuell rund 3.000 DTC-Patienten. Eine prospektiven Beobachtungsstudie aus diesem Register an 2.011 DTC-Patienten aller Tumorstadien aus den Jahren 1980-2011 (medianes Follow-up 7,1 Jahre) erlaubt indirekte Schlüsse auf die Effektivität der RIT bzgl. des Überlebens in den intermediären Stadien pT1b-4a pN0-1 M0 [563]. Trotz des höheren Risikos unterscheidet sich die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit dieser mit Radioiod behandelten Gruppe nicht von derjenigen der „very-low“ Risk Patienten pT1aN0M0, die keine RIT erhielt und einer gematchten Vergleichsgruppe aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung ohne DTC: Die 10-Jahresüberlebensraten der DTC-Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko, die 86 % des Gesamtkollektivs ausmachten, und die der Vergleichsgruppe aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung lag bei 95 %. Patienten älter als 45 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung im Stadium pT4a, b oder c (nach der 7. Auflage der UICC-Klassifikation), Patienten mit Lymphknotenmetastasen im lateralen Halskompartiment oder mit Fernmetastasen hatten ein schlechteres Langzeitüberleben. Von den Patienten im Tumorstadium IVc lebten nach 20 Jahren nur noch etwa 30 % [563].

Es existieren Analysen aus Europa [550] und den USA, v.a. aus deren dortigen nationalem Krebsregister, nach denen sich ein Nutzen der RIT deutlich bei höheren, aber auch bei intermediären und niedrigen Stadien zeigt [564], [547], [542], [565]. Orosco et al. ermittelten bei 199371 Patienten aus der NCDB- und von 77187 Patienten aus der SEER-Datenbank einen Nutzen für die RIT über alle Stadien mit Ausnahme des papillären Mikrokarzinoms. In der mit RIT behandelten Gruppe fand sich eine niedrigere Gesamtmortalität (NCDB: RAI Hazard Ratio (HR) 0,55, P<0,001; SEER: HR 0,64, P<0,001) ebenso wie eine Verringerung der krebsspezifischen Mortalität (SEER: HR 0,82, P=0,029) [542].

Aktuelle Publikationen belegen auch den Nutzen der RIT bei niedrigen und mittleren Stadien [566], [567]. Zhao et al. berichteten in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell, dass PTC-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko ein besseres OS hatten, wenn eine RIT erfolgte. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass RIT bei Patienten >=55 Jahre, im AJCC-Stadium II und bei extrakapsulärer Ausdehnung mit einer HR (95 % CI) von 0,57 (0,45-0,72), 0,57 (0,45-0,72) bzw. 0,68 (0,51-0,91) ein besseres OS vorhersagte. Patienten mit mindestens 2 zervikalen Lymphknotenmetastasen oder multifokalen Tumoren oder extrakapsulärer Ausdehnung, die mit OP und RIT behandelt wurden, hatten ein besseres Überleben als die ohne RIT behandelten Patienten [568].

Sutton et al. analysierten Therapieentscheidungen der Operation und RIT in Abhängigkeit vom Patientenalter. die Altersabhängigkeit. 72368 waren junge Erwachsene im Alter von 18-54 Jahren; 23726 Erwachsene waren mittelalt mit 55-64 Jahren; 18119 waren ältere Erwachsene von 65-79 Jahren und 2885 waren hochbetagt mit einem Alter von über 80 Jahren. Mit zunehmendem Alter sank die Rate der operierten Patienten (99.0 %, 98.4 %, 97.4 %, und 89.1 %; p < 0,001) oder der mit RIT behandelten Patienten (48.7 %, 42.5 %, 39.7 %, and 30.7 %; p< 0.001). Mittelalte, ältere und hochbetagte Erwachsene hatten ein höheres Sterberisiko durch das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (HR: 4,0, 95 %CI: 3,2-4,8, p < 0,001; HR: 7,6, 95 %CI: 6,3-9,1, p < 0,001; und HR: 17,2, 95 %CI: 13,8-21,3, p < 0,001). Bei der multivariablen Cox-Regression unter Berücksichtigung klinisch-pathologischer Faktoren war die Behandlung ein signifikanter prognostischer Faktor (Operation HR: 0,26, 95 %CI: 0,22-0,32, P < 0,001; und keine RAI HR: 1,42, 95 % CI: 1,25-1,67, P < 0,001) [569].

5.8.2.1 Papilläres Mikrokarzinom PTC pT1a (= PTMC) N0 M0: Papilläres Mikrokarzinom (Papillary Thyroid Micro-Carcinoma = PTMC)

PTC pT1a sind in Sektionsstatistiken mit bis zu 36 % beschrieben und stellen damit einen durchaus häufigen Zufallsbefund („inzidentelles PTC“) dar [570]. Das papilläre Mikrokarzinom (PTC pT1a, d.h. ein PTC ≤ 10 mm) wird dabei meist als Zufallsbefund nach (Hemi-) Thyreoidektomie einer Struma gefunden. Die British Thyroid Association (BTA) widmete in ihrer 2014 publizierten Leitlinie der Risikobewertung und der personalisierten Entscheidungsfindung bei der Behandlung des PTMC (PTC pT1a) breiten Raum [60], insbesondere auch mit Daten zur Metastasierung. Die Prävalenz einer nodalen Mikrometastasierung wird mit 12 – 50 % angegeben. Die BTA errechnete auf der Basis von 15 Studien mit 4096 Patienten und einem Follow-up von 3,7–11,2 Jahren eine Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung beim PTMC von 0,4 % bzw. bezifferte nach der Analyse von 16 Studien mit 5256 Patienten das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv auf 2,5 %. Die vorangegangenen Therapien waren sehr heterogen und schlossen zum Teil auch Radioiodtherapien ein [60].

5.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Beim postoperativen Zufallsbefund eines papillären Mikrokarzinoms (unifokales PTMC, PTC pT1a) ohne Anhalt für lokoregionäre oder Fernmetastasen und ohne weitere Risikofaktoren soll keine weitere ablative Therapie (chirurgische Therapie oder Radioiodtherapie) erfolgen.	
1b	[571]	

5.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
	Konsens	

Hu et al. fanden in ihrer Meta-Analyse beim papillären Mikrokarzinom keinen Vorteil für die RIT zur Senkung des Rezidivrisikos bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren [571]. Neunzehn retrospektive Kohortenstudien, die Patienten mit RIT mit denen ohne RIT verglichen, erfüllten die Einschlusskriterien dieser Publikation. Eine multivariate Analyse der Wirksamkeit der RIT in Bezug auf ein Rezidiv oder die schilddrüsenkrebsbedingte Mortalität bei Patienten mit papillärem Mikrokarzinom wurde in mehreren Studien durchgeführt, von denen nur eine Studie ein positives Ergebnis lieferte. Bei PTMC-Patienten, die durch eine totale oder nahezu totale Thyreoidektomie (TT/NT) mit oder ohne RIT behandelt wurden, ergab die Meta-Analyse, dass die RIT das 10-Jahres-Risiko eines Tumorrezidivs nicht signifikant verringert (relatives Risiko [RR] 0.96; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,63-1,48; P = 0,87), ebenso nicht lokoregionale Rezidive (RR 1,15; 95 % CI 0,75-1,76; P = 0,51), Fernmetastasen (RR 0,32; 95 % CI 0,08-1,32; P = 0,11) oder die schilddrüsenkrebsbedingte Mortalität (RR 0,76; 95 % CI 0,22-2,63; P = 0,66). Dies begründet bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität die Negativempfehlung.

5.33	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **0**	Beim PTC im Stadium pT1a mit Risikofaktoren (z. B. Multifokalität, aggressiver Subtyp, Organkapselinfiltration, genetisches Risikoprofil, perkutane Vorbestrahlung der Kopf-/Halsregion) kann nach individueller Nutzen-/Risiko-Abwägung eine Radioiodtherapie angeboten werden, wenn eine Thyreoidektomie erfolgt ist.	
2a	[568]	
	Konsens	

Liegen Risikofaktoren vor, wird die Prognose auch in der pT1a Situation schlechter. Risikofaktoren für die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen sind Multifokalität, aggressiver Subtyp, geringer Differenzierungsgrad, infiltratives Tumorwachstum mit Infiltration der Schilddrüsenkapsel, aber auch eine umgebende desmoplastische Fibrose [572], [573], ein Tumordurchmesser ab 6 mm, familiär gehäuftes Auftreten oder ein Z.n. perkutaner Vorbestrahlung der Kopf-/Halsregion [574], [575], [576], [577], [60].

Shattuck et al. publizierten einen wichtigen Aspekt bei Multifokalität, nämlich dass bei multifokalem PTC die einzelnen Tumoren aus voneinander unabhängigen Tumorklonen entstehen, so dass bei multifokalem PTC zur RIT (gegebenenfalls nach Komplettierungsoperation) geraten wurde, um das Entstehen eines neuen Tumors im Restschilddrüsengewebe zu unterbinden [578].

Genpeng et al. berichteten über 285 Patienten mit multifokalem PTC. Multifokale PTC wiesen eine höhere Rate an kapsulärer Invasion, extrathyreoidaler Ausdehnung, N+-Stadium und Lokalrezidiven auf und erhielten daher häufiger eine RIT. Die kapsuläre Invasion (Hazard Ratio [HR], 1,589; 95 % Konfidenzintervall [CI], 1,352-1,984), die fortgeschrittene pathologische T-Klassifikation (HR, 3,582; 95 % CI, 2,184-5,870) und das pathologische N+ Stadium (HR, 1,872; 95 % CI, 1,278-2. 742) waren mit einem erhöhten Risiko für Multifokalität verbunden und es gab eine signifikant erhöhte HR für die Beteiligung des zentralen Halslymphknotenkompartiments bei männlichem

Geschlecht (HR, 2,694; 95 % CI, 1,740-4,169), fortgeschrittener pathologischer T-Klassifikation (HR, 2,403; 95 % CI, 1,479-3,907) und Multifokalität (HR, 1,988; 95 % CI, 1,361-2,906). Genpeng empfehlen daher eine totale Thyreoidektomie mit prophylaktischer bilateraler zentraler Lymphknotendissektion bei multifokalem PTC angesichts der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen im Level VI [579].

Zhao et al. [568] untersuchten, ob Patienten von einer Radioiodtherapie profitieren, wenn diese ein papilläres Mikrokarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko haben. Zhao et al. identifizierten 8 Studien, die der Suchstrategie entsprachen, und es wurden insgesamt 2847 Patienten ausgewertet. Die Analyse der PTMC-Patienten mit intermediärem Rezidivrisiko zeigte, dass Patienten ohne RIT eine höhere Rate an Krebsrezidiven hatten als diejenigen, die sich einer RIT unterzogen hatten (RR 0,23, 95 % CI 0,11-0,49, P = 0,0001). Patienten mit Risikofaktoren für Lymphknoten-metastasen (RR 0,16, 95 % CI 0,06-0,42, P = 0:0002), mikroskopische extrathyreoidale Ausdehnung (RR 0,19, 95 % CI 0,06-0,60, P = 0:005) und Multifokalität (RR 0,13, 95 % CI 0,04-0,45, P = 0,001) hatten ohne RIT ein signifikant höheres Rezidivrisiko. Die RIT verringert die Krebsrezidivrate über 5 Jahre bei PTMC-Patienten, wenn die Patienten Risikofaktoren wie Lymphknotenmetastasen, mikroskopische extrathyreoidale Ausdehnung und Multifokalität aufweisen.

Bei Vorliegen dieser Risikofaktoren kann im Falle einer erfolgten totalen Thyreoidektomie eine RIT nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Patientenaufklärung erfolgen. In der prospektiven ESTIMABL2-Studie, in der bei niedrigen PTC-Tumorstadien auf eine RIT verzichtet wurde, wurden solche Patienten mit aggressiven histologischen Subtypen des PTC ausgeschlossen [580].

Bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität wurden für der unterschiedlichen Risiken Empfehlungen mit entsprechender Stärke ausgesprochen,

5.8.2.2 Papilläres Schilddrüsenkarzinom mit präoperativ diagnostizierten LK- oder Fernmetastasen, PTC pT1a N1 und/oder M1 (Papillary Thyroid Micro-Carcinoma = PTMC ≤ 10 mm)

5.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Beim initial lymphogen oder hämatogen metastasierten PTC pT1a (PTMC) soll nach der Thyreoidektomie eine Radioiodtherapie erfolgen.	
2b	[568], [581], [582]	
	Konsens	

Die Publikation von Zhao et al. identifizierte das Vorliegen von Lymphknoten-metastasen bei Patienten mit papillärem Mikrokarzinom als Risikofaktor für Rezidive, so dass diese Patienten von einer Radioiodtherapie profitieren [568].

Für das präoperativ diagnostizierte papilläre Mikrokarzinom zeigte eine Meta-Analyse von Mehanna et al. eine um den Faktor 14,7 höhere Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu dem histopathologisch zufällig entdeckten Mikrokarzinom [577].

Kwon et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie aus Seoul / Korea den Effekt der Radioiodtherapie beim papillären Mikrokarzinom. Von insgesamt 1932 Patienten hatten 1648 eine Radioiodtherapie und 284 keine RIT nach totaler Thyreoidektomie erhalten. Das Rezidivrisiko war bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren identisch, aber nur unter der Voraussetzung, dass die Patienten keine Lymphknotenmetastasen im lateralen Halskompartiment und keine Fernmetastasen hatten [581].
Al-Qahtani et al. untersuchten den Nutzen der Radioiodtherapie bei Patienten mit papillärem Mikrokarzinom in einer retrospektiven Kohortenstudie im Zeitraum 2000 bis 2012[582]. 326 Patienten hatten ein papilläres Mikrokarzinom, von denen 144 Patienten eine Radioiodtherapie und 182 keine Radioiodtherapie erhielten. Während des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 8,05 Jahren traten 23 Rezidive auf, und zwar 8 (4,4 %) in der mit Radioiod behandelten Gruppe und 15 (10,4 %) bei den Patienten, die keine Radioiodtherapie erhalten hatten. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen war in der uni- und multivariaten Analyse ein statistisch hochsignifikanter Risikofaktor für das krankheitsfreie Überleben (univariate Analyse LK positiv 4,45 versus LK negativ 1,17, $p < 0,0001$ und multivariate Analyse LK positiv 3,74 versus LK negativ 1,01, $p < 0,0001$).

Diese Publikationen begründen die Empfehlung zur Radioiodtherapie beim papillären Mikrokarzinom beim Vorliegen von Lymphknoten und Fernmetastasen.

Weitere Publikationen befassen sich mit der Frage, wie häufig Lymphknoten-metastasen beim papillären Mikrokarzinom sind und wie häufig eine Krankheitspersistenz in diesem Tumorstadium vorkommt.

In einer Meta-Analyse von Qu et al. wurde aus 11 Studien eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im zentralen Kompartiment von 30,2 % (847 / 2801 Patienten) bei unifokalem PTMC und von 47,7 % (460 / 964 Patienten) bei multifokalem PTMC extrahiert. Risikofaktoren waren männliches Geschlecht, ein jüngeres Erkrankungsalter < 45 Jahre, Tumoren > 5 mm, Multifokalität und eine extrathyreoidale Ausdehnung [392]. Beim unifokalen, papillären Karzinom stieg in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser auch unter 10 mm (Tumordurchmesser 6 bis 10 mm) die Wahrscheinlichkeit lymphogener Mikrometastasen mit zunehmendem Tumordurchmesser.

Ähnliche Zahlen für Lymphknotenmetastasen fanden Goran et al. bei insgesamt 237 PTMC-Patienten. Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 33 % der Patienten. Die Verteilungen lagen bei 27 % im zentralen LK-Kompartiment und bei 20 % im lateralen LK-Kompartiment,“skip metastases” fanden sich bei 6 %. Ein Durchmesser des PTMC ab 5 mm war ein Risikofaktor: PTMC ≤ 5 mm hatten LK-Metastasen in 20,3 % (521 / 2570 Patienten) und PTMC > 5 mm in 36,3 % (1457 / 4012 Patienten) [583].

Gao et al. bestätigen, dass ein PTMC nicht immer einen günstigen Verlauf nimmt. 40/358 Patienten (14,3 %) entwickelten Krankheitpersistenz. Die Variablen männliches Geschlecht, anfängliche Tumorgröße >5 mm, Lymphknotenmetastasen und ein stimulierter Thyreoglobulin-Wert ≥ 10 µg/L waren bei der univariaten Regressionsanalyse mit einer Krankheitspersistenz verbunden. Ein post-stimulations Thyreoglobulin-Wert ≥ 10 µg/l war die einzige unabhängige prognostische Variable, die bei der multivariaten Regressionsanalyse die Krankheitspersistenz vorhersagte (Odds Ratio: 36,057, = 0,000) [584]. Demzufolge wird ein PTMC nicht immer als klinisch bzw. prognostisch günstiger Tumor angesehen, wobei Gao et al. nur bei 1 / 280 Patienten (0,4 %) über distante Metastasen berichteten [584]. Gong et al. schlugen nach ihrer

Analyse daher als besten Grenzwert für einen Cutoff zwischen „indolenten“ und lymphogen metastasierten Tumoren einen Diameter von 8,5 mm vor [585].

Al-Qurayshi et al. untersuchten ebenfalls, ob das papilläre Mikrokarzinom sich immer „indolent“ präsentiert. Von insgesamt 30.180 erwachsene Patienten mit PTMC aus den Jahren 2010 bis 2014 der National Cancer Database wurden 5.628 Patienten (18,7 %) identifiziert, die fortgeschrittene Tumorcharakteristika aufwiesen, unter anderem zentrale Lymphknotenmetastasen (8,0 %), laterale LN-Metastasen (4,4 %), mikroskopische extrathyreoidaler Ausdehnung (6,7 %), grobinvasive extrathyreoidaler Ausdehnung (0,3 %), Lymphgefäßinvasion (4,4 %) und Fernmetastasen (0,4 %) [586]. Huang et al. publizierten zur Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen: Von 484 Patienten mit PTMC hatten 49,6 % zentrale und 9,1 % laterale Lymphknotenmetastasen [587].

5.8.2.3 Papilläres Schilddrüsenkarzinom in Stadien mit niedrigem und mittlerem Rezidivrisiko, PTC pT1b, pT2 und pT3

5.35	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit PTC pT1b pN0 ohne Risikofaktoren sollte keine Radioiodtherapie durchgeführt werden, wenn durch die Operation bereits ein exzellentes Ergebnis erreicht wurde, andernfalls sollen die Vor- und Nachteile einer Radioiodtherapie individuell besprochen werden.	
1b	[580]	
	Konsens	

Leboulleux et al. publizierten eine prospektive randomisierte Studie (ESTIMABL2) zum Nutzen der RIT bei Patienten in den Tumorstadien pT1aN0, pT1aNx, pT1bN0 und pT1bNx [580]. In dieser französischen prospektiven ESTIMABL2-Studie wurden PTC-Patienten in diesen Stadien thyreoidektomiert und danach in 2 Gruppen randomisiert: 389 Patienten erhielten eine RIT, 387 Patienten bekamen keine RIT. Die Operationen waren bereits primär als onkologische Operationen geplant und in 35 ausgewählten Expertenzentren durchgeführt worden. In beiden Gruppen waren bei 44 % der Patienten Lymphadenektomien im Rahmen der Thyreoidektomie erfolgt. Patienten mit aggressiven Tumorhistologien wurden ausgeschlossen. Angaben zum Nebenwirkungsprofil (Rekurrensparesen, Hypoparathyreoidismus) fehlen in der Publikation. Nach 3 Jahren waren die Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar, wobei ein zusammengesetzter Endpunkt untersucht wurde, nämlich das Auftreten funktioneller, struktureller oder biochemischer Auffälligkeiten. Mehr als 95 % der Patienten hatten einen unauffälligen Verlauf und der Vorteil für die RIT betrug lediglich 0,3 % (bei kleiner Fallzahl, p = n.s.). In der Nachbeobachtungszeit traten bei 16/367 Patienten (4,4 %) auffällige Befunde in der Beobachtungsgruppe auf und bei 15/363 Patienten (4,1 %) in der mit Radioiod behandelten Gruppe. Die Endpunkte waren in den Gruppen unterschiedlich definiert. In der mit Radioiod behandelten Gruppe wurden Iodanreicherungen außerhalb des Schilddrüsenbettes als Ereignisse gezählt, was in der nicht mit Radioiod behandelten Gruppe erwartungsgemäß nicht möglich war. Dies bedeutet, dass in der mit Radioiod behandelten Gruppe das sensitivere Verfahren zum Einsatz kam. In der mit Radioiod therapierten Gruppe wurden behandlungsbedürftige Befunde bei 10

Patienten gefunden, dies war bei nur 4 Patienten in der Beobachtungsgruppe der Fall. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei onkologisch ausgerichteter Operation der Nutzen der RIT sich auf wenige Patienten beschränkt und die Entscheidung zur RIT in diesem Tumorstadium von multiplen Faktoren abhängt. Kritisch ist anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeit mit 3 Jahren sehr kurz war, und in radioiodtherapierten Gruppe sehr viel mehr Rezidive diagnostiziert worden sind. Das lässt mutmaßen, dass die Radioiodtherapie eine sensitivere Nachsorge ermöglicht hat. RIT wurde mit der à priori festgelegten geringen Aktivität von 1,1 GBq durchgeführt. Ergebnisse mit höheren Aktivitäten liegen somit nicht vor. Bemerkenswert ist auch, dass in der Gruppe der radioiodtherapierten Patienten das Risikoprofil ungünstiger war. Unter Beachtung der Kritikpunkte und der international z.T. sehr kritischen Sichtweise [588] bleibt festzustellen, dass das Auftreten von funktionellen, biologischen und strukturellen Ereignissen in der Patientengruppe der pT1a und pT1b Tumoren (mit hoher Rate an Lymphknotendissektion) mit und ohne RIT über drei Jahre vergleichbar zu sein scheint. Es ist aber auch gut denkbar, dass die Sensitivität der Diagnostik ohne RIT schlechter ist, weshalb man die Rezidive innerhalb von 3 Jahren nicht erkannt hat. Bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität wird die Negativempfehlung ausgesprochen.

Für die Definition eines exzellenten Ergebnisses nach einer Thyreoidektomie können folgende Kriterien herangezogen werden:

- Die Entfernung einer repräsentativen Anzahl von Lymphknoten aus dem zentralen Kompartiment ohne Tumornachweis (Richtwert sind 6 entfernte und histopathologisch aufgearbeitete Lymphknoten im Tumorstadium pT1b
- ein niedriger postoperativer Serum-Tg-Wert, gemessen 3-4 Wochen nach Operation (Richtwert < 0,5- 1ng/ml). Es existieren hier keine ganz sicher definierten Grenzwerte für Thyreoglobulin. In der ESTIMABL2-Studie lag die Rezidivrate bei einem Tg-Wert von >1ng/ml bei 14,6 %
- kein Tg-Antikörper-Nachweis. Falls dies der Fall ist, kann der Tg-Wert falsch negativ sein.

5.36	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit PTC pT1b pN0/Nx sowie Patienten mit PTC pT2 pN0 mit prophylaktischer Kompartmentresektion sollen die Vor- und Nachteile einer Radioiodtherapie individuell besprochen werden.	
⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: OS [566]	
	Konsens	

5.37	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit PTC pT2 pNx/1 oder pT3 sollte eine adjuvante Radioiodtherapie durchgeführt werden.	
⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: OS [566], [589], [565], [542]	
	Konsens	

In höheren Tumorstadien und bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen profitieren Patienten von einer Radioiodtherapie. Liu et al. untersuchten den Effekt der Radioiodtherapie auf das Überleben in Abhängigkeit von der 7. und 8. Auflage der AJCC / TNM-Stadien [566]. Es wurden 89204 Patienten der SEER-Datenbank im Zeitraum von 2006 bis 2015 analysiert. Insbesondere Patienten in den T-Stadien pT2, pT3 und pT4 profitierten von einer Radioiodtherapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben, und zwar sowohl nach der 7. als auch der 8. Auflage der Klassifikation. Hazard ratios lagen zwischen 0,293 und 0,575 in der 7. Auflage und 0,132 und 0,443 in der 8.-Auflage (95 %CI alle unter 1). Der Nutzen der Radioiodtherapie galt auch für Patienten mit Lymphknoten- und noch deutlicher für Fernmetastasen (HR von 0,332, 95 %CI 0,269-0,410 nach der 7. Und HR von 0,272, 95 %CI 0,207-0,358 nach der 8. Auflage bei Patienten mit Fernmetastasen).

Zhao et al. [589] analysierten nach einer propensity score matching-Analyse Patienten der SEER-Datenbank der Jahre 2004-2018. Insgesamt wurden 15.179 Patienten eingeschlossen, darunter 3.387 (22,3 %), die sich nur einer totalen Thyreoidektomie unterzogen, und 11.792 (77,7 %), die eine totale Thyreoidektomie und Radioiodtherapie erhielten. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass eine RIT bei Patienten ≥55 Jahre, im Stadium II des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und bei extrakapsulärer Ausdehnung eine deutlich bessere Prognose für das Überleben mit einer Hazard Ratio (HR) (95 % CI) von 0,57 (0,45-0,72), 0,57 (0,45-0,72) und 0,68 (0,51-0,91) ergab. Die Daten von Liu et al. und Zhao et al. begründen die Empfehlungen 5.36 und 5.37.

Ausgehend von der SEER-Database (USA) aus den Erhebungsjahren 1973–2009 konnten Orosco et al. an einem Kollektiv von 61049 Patienten zeigen, dass der Verzicht auf eine RIT die Karzinom-spezifische Mortalität erhöht. Für Patienten im Tumorstadium pT2 N0 M0, < 45 Jahre, männlich, kaukasischer Abstammung ohne adjuvante RIT errechnete sich im Vergleich zu einem entsprechenden Referenzkollektiv, bei welchem eine adjuvante RIT durchgeführt worden war, eine signifikant höhere Hazard ratio von 1,3 ($p < 0,0002$, Konfidenzintervall 95 % von 1,1–1,5)[542].

Ruel et al. analysiert die Daten der National Cancer Database (USA) von 1998–2006 mit Fokus auf das Rezidivrisiko bei pT3 N0 M0 bzw. pT1–3 N1 M0 (intermediäre Risikogruppe) auf der Basis von 21.870 Patienten [565]. In der multivariaten Analyse zeigte sich für die Patienten mit adjuvanter RIT eine Reduktion der Mortalität um 29 % gegenüber den Patienten ohne adjuvante RIT. Dieser deutliche Effekt fand sich trotz der Tatsache, dass sich in der Gruppe der Patienten, die einer RIT zugeführt wurden, im statistischen Mittel eine bei Diagnosestellung fortgeschrittenere Tumorausbreitung fand als bei den Patienten ohne adjuvante RIT (nicht-randomisiertes Design): So

bestand bei den adjuvant therapierten Patienten im Vergleich zur nicht-adjuvant therapierten Gruppe bei Erstdiagnose eine Multifokalität bei 51 % versus 47 %, eine Lymphknotenmetastasierung bei 74 % versus 68 % und eine R1-Resektion bei 19 % versus 15 % der Patienten. Die Entscheidung zugunsten einer adjuvanten RIT konnte das fortgeschrittenere Tumorstadium jedoch mehr als ausgleichen und zugunsten einer verringerten Mortalität verbessern. Eine verringerte Mortalität durch die adjuvante RIT fand sich auch in der Subgruppe < 45 Jahre (n = 12.612, p = 0,002, Mortalität um 36 % gesenkt) und in der Subgruppe > 65 Jahre (n = 2.122, medianes OS 140 versus 128 Monate, p = 0,008). In der von Ruele et al. analysierten NCDB wird die Rezidivrate nicht erfasst, weshalb es hierzu keine Aussage gibt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den U.S.A. nicht zwischen adjuvanter und ablativer (bei RIT mit 1,1 GBq potenziell unterdosierter) RIT differenziert wird.

In einer nicht systematisch aufgearbeiteten Arbeit verglichen Sun et al. zwei Gruppen von Patienten mit je 12128 Patienten, die einmal nur mit Thyreoidektomie und das andere Mal zusätzlich mit RIT behandelt wurden [557]. Die Patienten ohne RIT hatten ein statistisch signifikant schlechteres Gesamtüberleben, insbesondere in der Personengruppe > 55 Jahre. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Thyreoidektomie und RIT war dabei für die Patienten im T-Stadium T3 hochsignifikant mit einer HR von 0,34 (95 % CI = 0,27 – 0,43; p < 0,001) und für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine RIT erhalten hatten: pN1a HR = 0,30 (95 %CI = 0,25 – 0,36; p < 0,001) und pN1b HR 0,56 (95 %CI = 0,44 – 0,71; p < 0,001). Dieser hochsignifikante Nutzen der RIT fand sich sowohl bei Patienten mit 1 – 4 Lymphknotenmetastasen (HR = 0,40, 95 %CI = 0,33 – 0,48; p < 0,001) als auch bei Patienten mit ≥ 5 Lymphknotenmetastasen (HR = 0,46, 95 %CI = 0,37 – 0,57; p < 0,001). In absoluten Zahlen gab es in der Thyreoidektomiegruppe bei 1-4 Lymphknotenmetastasen 383 Todesfälle und bei ≥ 5 Lymphknotenmetastasen 221 Todesfälle. Die Zahl der Todesfälle war in der zusätzlich mit RIT behandelten Gruppe niedriger: 175 bei 1-4 Lymphknotenmetastasen bzw. 139 bei ≥ 5 Lymphknotenmetastasen.

Für die Entscheidung für bzw. gegen eine Radioiodtherapie ist die Betrachtung der mit Lymphknotenmetastasen verbundenen Risiken und die Sicherheit eine „N0“ Diagnose von Bedeutung.

Bei den meisten lymphogen metastasierten PTC-Tumoren findet sich im Ultraschall präoperativ eine klinische N0-Situation. In der histopathologischen Aufarbeitung finden sich hingegen (bei einer ausreichenden Zahl entfernter Lymphknoten) Lymphknotenmetastasen bei ca. 20 – 80 % der PTC-Patienten [590].

Wang et al. fand bei 67/611 cN0-Patienten (11 %.) mehr als 5 LK-Metastasen im zentralen Kompartiment mit einem Tumorbefall von jeweils ≥ 2 mm [591]. Lei et al. fanden „Übersprungs-Metastasen” (“skip metastases“) im lateralen Halskompartiment bei 39/450 Patienten (8,7 %), die neben einer zentralen auch eine laterale Halslymphknotendissektion bei PTC erhalten hatten, [592]. Nie et al. berichteten eine Wahrscheinlichkeit für Skip Metastasen von 15 % (30 / 203 Patienten) [593].

Die Wahrscheinlichkeit, vorhandene Lymphknotenmetastasen histopathologisch zu detektieren, hängt von der Zahl der bei der Thyreoidektomie entfernten und histopathologisch untersuchten Lymphknoten ab [594], [60], [595], [596].

Robinson et al. führten aus, um mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit Lymphknotenmetastasen auszuschließen, müssten bei pT1b-Tumoren 6, bei pT2-Tumoren 9 und bei

pT3-Tumoren 18 Lymphknoten histopathologisch untersucht werden [597]. Siehe auch Hintergrundtext zur Empfehlung 4.5.

Randolph et al. publizierten eine umfangreiche Analyse zum Rezidivrisiko in Abhängigkeit von detaillierten Deskriptoren der Lymphknotenmetastasierung [598], [599]. Bei weniger als 5 LK-Metastasen ≤ 0,2 cm wird das Rezidivrisiko mit unter 5 % angegeben, wohingegen das Rezidivrisiko auf bis zu 19 % steigt, wenn mehr als 5 LK-Metastasen festgestellt wurden. Bei klinischer N1-Situation liegt das Rezidivrisiko bei bis zu 22 % und bei makroskopischen LK-Metastasen von > 3 cm bei bis zu 33 %.

Tabelle 17: Vor- und Nachteile der Radioiodtherapie

	Radioiodtherapie	Keine Radioiodtherapie
Elimination von Restschilddrüsengewebe	ja	nein
Aussagekraft des Tg-Wertes in der Tumornachsorge	ja	Nein (mindestens eingeschränkt)
Detektion iodavider Lymphknotenmetastasen	ja	nein
Detektion iodavider Fernmetastasen	ja	nein
Elimination von Tumorgewebe	ja	nein
Gewissheit des Tumorstadiums	hoch	niedrig
Strahlenexposition	vorhanden	nicht vorhanden
Benefit zum rezidivfreien Überleben (PFS)	Keine direkten Vergleichsstudien von Patienten mit versus ohne RIT zum Rezidivrisiko	
Benefit zum Gesamtüberleben (OS)	Retrospektive Studien zeigen Nutzen insbesondere bei Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren oder mehr	

5.8.2.4 Papilläres Schilddrüsenkarzinom in Stadien mit hohem Rezidivrisiko bzw. in der metastasierten Situation, PTC pT4, M1

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Beim PTC in der Risiko-Gruppe pT4 jedes N jedes M soll nach der Thyreoidektomie eine Radioiodtherapie erfolgen.	
⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: OS [566], [542]	
	Starker Konsens	

T4 und M1-Patienten haben ein reduziertes tumorspezifisches Überleben [600].

Liu et al. [566] untersuchten PTC-Patienten aus der SEER-Datenbank von 2006 bis 2015. Von den insgesamt 89204 Patienten hatten 944 Patienten im T4a und T4b-Stadium keine Radioiodtherapie und 1764 Patienten eine Radioiodtherapie erhalten. Die Hazard ratio (Verbesserung des Überlebens) durch die Radioiodtherapie betrug bei den T4a-Patienten als Hazard 0,489 (95 %CI 0,392-0,609) und bei den T4b-Patienten 0,372 (95 %CI 0,284-0,487) (7.Auflage der TNM-Klassifikation), bei den metastasierten Patienten lag die Hazard ratio bei 0,332 (95 %CI 0,269-0,409).

Orosco et al. [542] analysierten ebenfalls die SEER-Datenbank, zudem die NCDB-Datenbank mit zusammen 276558 Patienten. Patienten, die eine Radioiodtherapie hatten, hatten in fast allen Kohorten eine Verbesserung der Gesamtsterblichkeit. Hochrisiko-Patienten im metastasierten Stadium hatten den größten Benefit. Für metastasierte Patienten betrug die Hazard ratio für das Gesamtüberleben nach der NCDB Database 0,51 (95 %CI 0,42-0,61, n=1532) und in der SEER Database 0,39 (95 %CI 0,29-0,52, n=564) Die signifikanten Ergebnisse rechtfertigen die starke Positivempfehlung.

5.8.2.5 Spezielle Histologien des PTC

5.39	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Aggressive Subtypen des PTC (inkl. der großzelligen, der Kolumnarzell- und der Hobnail-Variante) sollten mit einer Radioiodtherapie behandelt werden.	
2b	2b: OS [601]	
	Starker Konsens	

Histologische Merkmale wie vaskuläre und/oder lymphatische Invasion, Angiogenese, Multifokalität, hohe Zellproliferationsrate, Verbreitung neoplastischer Zellen und histologische Varietäten weisen zusammen mit klinischen Faktoren Alter, Geschlecht und Tumorgröße auf eine schlechte Prognose hin [602]. Zu den Subentitäten des PTC mit schlechterer Prognose gehören u.a. die Kolumnarzellvariante und die gekapselte Variante [603].

Holoubeck et al. [601] haben in der National Cancer Database insgesamt 155940 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom erfasst, 4011 Patienten mit Tall Cell Carcinom und 507 mit diffus sklerosierendem Karzinom. Für gematchte Kohorten von Patienten, die nach totaler Thyreoidektomie eine oder keine Radioiodtherapie erhalten haben, wurde das Gesamtüberleben verglichen. Die Die Dauer dar Nachkontrolle lag im Median bei nur 4,3 Jahren. Für Tumorgrößen ab 20 mm wurde ein signifikanter (p=0,004) Überlebensvorteil für die radioiodtherapierte Gruppe gefunden, 83,4 % gegenüber 70,0 % bei 338 Patienten. Für Tumore zwischen 10 und 20 mm waren die entsprechenden Werte 88,1 % gegen 72,7 % (n.s.) bei 520 Patienten. Wenngleich nur ein geringes Vertrauen in die Evidenzqualität vorliegt, zeigte sich bereits in der vergleichsweise kurzen Nachsorgezeit ein statistisch gesicherter Überlebensvorteil durch die Radioiodtherapie

Kribriforme Variante des PTC

Verglichen mit dem klassischen papillären Schilddrüsenkarzinom werden bei der seltenen kribriformen Variante bei der Primärpräsentation seltener Lymphknotenmetastasen (12 %) und Fernmetastasen (3 %) beobachtet. Darüber hinaus sind Rezidivrate (8,5 %) und Sterblichkeit (2 %) niedriger [604]. Auf diese Variante können die Empfehlungen des klassischen PTC übertragen werden. Sie ist in ca. 40 % der Fälle mit einer Keimbahnmutation assoziiert, welche auch ursächlich für eine familiäre adenomatöse Polyposis ist [605]. Eine entsprechende Abklärung sollte veranlasst werden.

Follikuläre Variante des PTC

Basierend auf 10.740 Patienten aus der SEER-Database führte die follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms zu einem Metastasierungsmuster zwischen dem klassischen papillären Schilddrüsenkarzinom und dem follikulären Schilddrüsenkarzinom und die langfristigen Ergebnisse entsprachen dem des klassischen papillären Karzinoms [606]. Daher können die Empfehlungen für das klassische papilläre Schilddrüsenkarzinom grundsätzlich auf die follikuläre Variante übertragen werden. In der Publikation von Yu et al. erhielten 58 % der Patienten mit klassischem PTC und 56 % der Patienten mit der follikulären Variante des PTC eine Radioiodtherapie. Das Gesamtüberleben beider Varianten war praktisch identisch (10-Jahres- sowie 15-Jahres-Überleben für beide PTC-Entitäten 93 % bzw. 89 %) und deutlich besser als die Überlebensrate von Patienten mit einem FTC (10-Jahres-Überleben 87 % und 15-Jahres-Überleben 79 %). Bei der multivariaten Analyse ließ sich für die Patienten mit klassischem PTC ein signifikanter Effekt (Hazard ratio 0,7 [0,5 – 0,8]) sichern. Für Patienten mit follikulärer Variante des PTC konnte bei lediglich halb so hoher Fallzahl ein trendmäßiger Vorteil belegt werden (HR = 0,9 [0,6 – 1,4]) [606].

Diffus sklerosierende Variante des PTC (DSVPTC)

Das DSVPTC stellt eine seltene histologische Subgruppe des PTC mit einer Häufigkeit von 0,7 – 6,6 % der PTC-Fälle dar. Diese Variante betrifft überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene und machte in der Altersgruppe < 20 Jahren in einer

retrospektiven Analyse aus Südkorea über 40 % der Schilddrüsenkarzinome aus [607]. Ob diese Verteilung auf Deutschland übertragbar ist, ist bislang nicht untersucht. Dieser Subtyp ist mit einer therapeutischen externen Halsbestrahlung assoziiert, weist bei Diagnosestellung eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasen und in etwa 5 % der Fälle Fernmetastasen auf und zeigte in einer Studie von Pillai et al. eine Rezidivrate von 14 % und eine Mortalität von ca. 3 % [573]. In der Studie von Fukushima et al. war das krankheitsfreie Überleben in diesem Kollektiv schlechter als in der gematchten Kontrollgruppe des klassischen PTC, was die Autoren unter anderem auf die nicht-routinemäßige Durchführung einer adjuvanten Radioiodtherapie in dieser Gruppe zurückführten [608]. Unter der Voraussetzung einer aggressiveren Behandlung mit ggf. zusätzlichem chirurgischen Eingriff und/oder Radioiodtherapie ist das Outcome dieser Patienten vergleichbar mit der Hochrisiko-Gruppe des klassischen PTC [609]. Die Empfehlungen für das klassische PTC können somit auf das DSVPTC übertragen werden.

Solide Variante des PTC (SVPTC)

Die solide Variante des PTC ist mit nur 3 % aller PTCs eine der seltensten Subtypen [610], [611]. Die SVPTC trat häufig bei Kindern nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl auf und machte über 30 % der PTC Varianten in diesem Kollektiv aus [612]. Trotz teils fortgeschrittener Erkrankung zeigte dieses Kollektiv eine sehr gute Prognose mit einer sehr geringen Mortalität von zum Teil weniger als 1 % [613]. Eine Meta-Analyse von Vuong et al. fand jedoch, dass das sporadische SVPTC im Vergleich zu dem klassischen PTC bei eher älteren Patienten auftritt und dass die krankheitsfreie Überlebensrate geringer als die des klassischen PTC ist [614]. Als Limitation ist jedoch anzumerken, dass die Autoren darauf hinweisen, dass das Gesamtergebnis durch eine einzige japanische Studie dominiert wurde [614]. Einzelne Studien berichteten in diesem Kollektiv zudem auch über höhere Raten an Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen [611], [615]. Chang et al. fanden jedoch in ihrem kleinen Kollektiv kein erhöhtes Risiko für Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen oder eine erhöhte Rezidivrate [616]. Daten bezüglich der Prognose des SVPTC bleiben daher auf Grund unzureichender Daten teils widersprüchlich. Insgesamt sollten die Empfehlungen für das klassische PTC auf das SVPTC angewendet werden.

Großzellige Variante des PTC (GVPTC)

Die großzellige Variante des PTC wird als ein aggressiver Subtyp des PTC angesehen, dem in verschiedenen Studien eine schlechtere Prognose zugeschrieben wird [617], [618], [619], [620], [621]. Diese Patientengruppe weist im Vergleich zum klassischen PTC häufiger eine extrathyroidale Ausbreitung, makroskopisch bzw. mikroskopisch verbliebenes Tumorgewebe, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, sowie ein deutlich kürzeres krankheitsfreies Überleben auf [618], [619], [620]. Dabei liegen die publizierten 10-Jahres Überlebensraten zwischen 50 % und 80 % [619], [622]. Die Operation und die Radioiodtherapie verbesserten das Überleben in dieser Gruppe signifikant [618]. In der Vergleichsstudie von Holoubek et al. zeigten Patienten mit einem GVPTC, die insgesamt aggressiver therapiert wurden (totale Thyreoidektomie und Radioiodtherapie) ein ähnliches Gesamtüberleben wie die Gruppe der gematchten klassischen PTC [623]. Derselbe Autor fand in einer weiteren Analyse keine Verbesserung bei Patienten mit Tumoren bis 2 cm, wohingegen die RIT das Überleben in der Gruppe mit Tumoren zwischen 21 und 40 mm verbesserte (83,4 % vs 70 %, p = .004) [601]. Insgesamt verschlechtert sich die Prognose in dieser Gruppe sobald invasive Eigenschaften vorliegen [624]. Regalbuto et al. konnten hingegen zeigen, dass die Behandlungsergebnisse von GVPTC Patienten nicht schlechter war als in der Gesamtgruppe

von klassischen PTC-Patienten. Auch waren die Behandlungsergebnisse der GVPTC Patienten besser als der von Patienten mit einem klassischen „high risk“ PTC [625]. Im Allgemeinen weisen GVPTC eine niedrigere Natrium Iodid Symporter Expression auf [626]. Diese Patienten brauchen zur Verbesserung der Prognose häufig höhere kumulative Therapieaktivitäten und sind auch häufiger radioiodrefraktär [626], [627]. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass die WHO 2017 die morphologischen Kriterien für die großzellige Variante des PTC modifiziert hat [628]. Unter anderem wurden früher ≥ 50 % großzellige Zellen gefordert, in der aktualisierten Version reichen ≥ 30 %. Man geht daher davon aus, dass diese Änderung etwa zu einer Verdreifachung der Inzidenz dieser Variante führen wird [628]. Daher werden weitere Studien unter Berücksichtigung dieser neuen Kriterien benötigt, um das Outcome dieser Patienten zu untersuchen und besser einschätzen zu können. Derzeit sollten Patienten mit GVPTC ähnlich wie „high risk“ PTC-Patienten behandelt werden.

Kolumnarzell-Variante des PTC (KVPTC)

Die Kolumnarzell-Variante des PTC kann in zwei Gruppen unterteilt werden. Einerseits in einen klinisch indolenten Tumortyp welcher insbesondere jüngere Patienten (Median 38 Jahre) und vorwiegend Frauen mit kleineren (im Mittel 2,1 cm), gekapselten oder gut umschriebenen Tumoren betrifft und andererseits die aggressiven Karzinome welche bei älteren, vorwiegend männlichen Patienten (Median 60 Jahre) vorkommen und größere Tumore (im Mittel 6,7 cm), die ein diffus infiltratives Wachstum und eine extrathyroidale Ausbreitung aufweisen sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen zeigen [629], [630]. Song et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit KVPTC verglichen mit dem klassischen PTC ein deutlich kürzeres krankheitsfreies Überleben aufwiesen [631]. Darüber hinaus stellt diese KVPTC einen unabhängigen Risikofaktor für eine strukturell persistierende bzw. rezidivierende Erkrankung dar [631]. Basierend auf einer Auswertung aus der SEER Datenbank zeigte sich, dass die KVPTC einen unabhängigen Prädiktor für die tumorspezifische Mortalität darstellt und das Überleben signifikant kürzer ist als beim klassischen PTC [632]. In ihrer Studie folgerten Wenig et al., dass es sich bei dem KVPTC zwar um einen eigenen morphologischen Typ handelt, jedoch nicht um einen eigenständigen klinischen Typ des PTC und dass sich die Behandlung daher nach dem klinischen Stadium und nicht nach dem morphologischen Bild richten sollte [633]. Angesichts dieser ungünstigen Histologie wird eine RIT empfohlen [632].

Hobnail-Variante des PTC (HVPTC)

Die Hobnail-Variante des PTC wurde erstmal 2010 von Asioli et al. systematisch beschrieben und erst kürzlich in die WHO Klassifikation der endokrinen Tumoren 2017 aufgenommen [630], [634], [635]. Verglichen mit Patienten mit einem klassischen PTC zeigt diese Gruppe häufig eine extrathyroidale Ausbreitung (58 % [636]), Lymphknoten- (75 % [637]) und Fernmetastasen (23 %-44 % [630], [638]) und spricht nur mäßig auf eine Radioiodtherapie an, was auch insgesamt zu einer erhöhten Mortalität führt [638]. In einer Studie von Morandi et al. zeigten aber immerhin 6/18 Patienten ein gutes Ansprechen auf die RIT. 5/6 Patienten zeigten 50 Monate nach initialem Ansprechen auf die RIT ein Rezidiv. 7/18 Patienten zeigten eine partielle Response auf die RIT [639], [638]. In der Arbeit von Asioli et al. lag die 10 Jahres-Überlebensrate dieser Patienten bei nur 64 % [636]. Patienten mit HVPTC sollten daher ähnlich wie klassische „high risk“ PTC-Patienten behandelt werden. Donaldson et al. bestätigen in ihrem Übersichtsartikel die aggressive Histologie mit der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen bei 66 % der Patienten und Fernmetastasen bei 23 % der Patienten in einem Nachbeobachtungszeitraum von 50 Monaten [638].

Onkozytäre Variante des PTC (OVPTC)

Die onkozytäre Variante des PTC wurde in der Vergangenheit häufig als aggressivere und invasivere Variante des PTC dargestellt [640], [641], [642]. Andere Studien kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass die OVPTC, nach Abgleich der Risikofaktoren eine ähnliche Prognose wie das klassische PTC zeigt [643], [644], [645]. Im Allgemeinen sind Patienten mit einem OVPTC älter [641], [644], [645] und haben eine größere Tumorausdehnung [646], [645]. Wenter et al. [645] fanden eine Rezidivrate von 9 % in der OVPTC Gruppe, welche deutlich niedriger war als in anderen Studien (19 %-31 %) [642], [647]. Die niedrigere Rezidivrate schrieben die Autoren [645] der multimodalen Therapie zu. Im Gegensatz zu der Studie von Hong et al. [642], in der nur 50 % der Patienten eine Radioiodtherapie erhielten, wurde diese in dem Kollektiv von Wenter et al. routinemäßig durchgeführt. Insgesamt ist die Rezidivrate in Patienten mit einem OVPTC nach adäquater chirurgischer Behandlung und adjuvanter Radioiodtherapie niedrig, was die Indikation zur RIT bei den Patienten mit dieser Entität unterstreicht.

5.8.2.6 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

5.40	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim nach qualitätsgesicherter histopathologischer Aufarbeitung gesicherten minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion sollte keine Radiodtherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.41	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Angioinvasion sollte eine Radioiodtherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.42	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Beim grob invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom soll eine Radioiodtherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

FTC (MIFTC ohne und mit Angioinvasion und grob invasives FTC)

Bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen unterscheidet man das minimal invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom (MIFTC) mit den Untergruppen ohne und mit Angioinvasion und das grob invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom.

Cipriani et al berichteten, dass die histopathologische Einteilung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) schwierig sein kann. In einer retrospektiven Analyse wurde die initiale histopathologische Diagnose in 47/66 FTC-Patienten (71 %) revidiert. Das Überleben in der FTC-Gruppe lag nach 10 Jahren bei 77 % und nach 20 Jahren bei 34 % [648]. Gegenstand der Diskussion war lange, wie viele nachgewiesene Angioinvasionen für die Trennung der Entitäten notwendig sind. Frühere Arbeiten aus dem Sloan-Catering-Hospital beschrieben maximal 4 Angioinvasionen. Yamasaki et al. analysierten die Daten von 303 Patienten mit gekapseltem angioinvasivem FTC der Jahre 2005 bis 2014. 13/303 Patienten (4,3 %) hatten bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei den verbleibenden 290 M0-Patienten betrug das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben 85,6 %. Patienten mit einer einzigen (n = 131) Angioinvasion hatten ein krankheitsfreies 10-Jahres-Überleben von 94,9 %. Bei 2 oder mehr Angioinvasionen (n = 159) sank dieses auf 77,9 % ($p < 0,001$). Ein Alter ab 55 Jahre war ein zusätzlicher ungünstiger Prognosefaktor. Patienten ab 55 Jahre mit mindestens 2 Angioinvasionen hatten ein krankheitsfreies 10-Jahres-Überleben von 66,4 %. ($p < 0,0001$) [649].

Ausgehend von der SEER-Datenbank wurden in den Jahren 2000 – 2009 unter 1200 Patienten mit einem MIFTC eine Lymphknotenmetastasierung bei 0,9 % und eine Fernmetastasierung bei 0,5 % der Patienten beobachtet, wobei 53,3 % der Patienten eine RIT erhalten hatten [259]. Eine günstige Prognose haben die MIFTC ohne Angioinvasion, bei denen die Einstufung als maligne lediglich auf einer Infiltration der Tumorkapsel beruht. Hier wird die Thyreoidektomie nicht als obligat angesehen. Aufgrund des niedrigen Risikos scheint bei allerdings geringer Datenlage bei dieser Entität eine RIT keinen überzeugenden Vorteil zu erbringen. Die Beobachtungsstudie von O'Neill et al., innerhalb derer die Patienten mit einem MIFTC ohne Angioinvasion zum überwiegenden Teil (43/61 Patienten, 70,5 %) eine RIT erhielten, zeigte allerdings, dass auch bei dieser Tumorentität mit einer niedrigeren Rate an Lymphknoten- (n = 1) und Fernmetastasen (n = 2) sowie tumorassoziierten Todesfällen zu rechnen ist [650]. Das krankheitsfreie Überleben bei einer allerdings nur kurzen Nachbeobachtungszeit von im Median 40 Monaten war in der Gruppe der MIFTC ohne Angioinvasion mit 97 % besser als bei den Patienten mit einem MIFTC mit Angioinvasion (81 %) oder bei den Patienten mit einem grob-invasiven FTC (45 %) [650].

Ito et al. verwiesen auf den signifikanten Einfluss von Fernmetastasen beim MIFTC und berichteten über krankheitsspezifische 10-Jahres Überlebensraten von 99 % für MIFTC-Patienten ohne, im Gegensatz zu nur 22 % mit einer Metastasierung [651]. D'Avanzo et al. beschrieben Fernmetastasen bei nur 1 von 45 Patienten (2,2 %) mit einem MIFTC ohne Angioinvasion [652]. Bei 11 % dieser Patienten, die meist durch eine Hemithyreoidektomie therapiert wurden, kam es zum Auftreten eines Rezidivs, 8,8 % verstarben tumorabhängig [652], [653].

Wu et al. berichteten über die schlechte Prognose von Patienten mit FTC und Fernmetastasen. 7-23 % der FTC-Patienten haben Fernmetastasen. 190 Patienten wurden im Mittel 7,7 Jahre nachbeobachtet, davon hatten 29 Patienten Metastasen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 14 Patienten entwickelten Metastasen im Verlauf. Patienten mit bereits bei Diagnosestellung metastasiertem FTC hatten die niedrigste

krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate (26,0 %), gefolgt von denen, die erst nach der Erstbehandlung eine metastasierte Erkrankung entwickelten (76,6 %), während Patienten ohne Metastasen alle überlebten (100 %) ($p \leq 0{,}002$ für alle Vergleiche) [654].

In einer der wenigen Untersuchungen, die das Überleben einer größeren Zahl von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom (FTC) untersuchten, führten Yang et al. eine retrospektive Analyse an 1.036 FTC-Patienten aus der National Cancer Datenbank durch [560]. Dabei waren die Überlebensraten für Patienten, die mit RIT behandelt wurden, signifikant besser als für die Patienten, die nur operiert wurden oder eine externe Radiatio erhalten hatten. In der univariaten Analyse betrug die Hazard ratio für die 5-Jahres-Mortalität mit bzw. ohne RIT im Stadium pT4aN0-1M0 0,54 (95 % CI = 0,41 – 0,70; $p < 0{,}001$), im Stadium pT4bN0-1M0 0,31 (95 % CI = 0,12 – 0,80; $p < 0{,}05$) und im Stadium pT1-4N0-1 M1 0,54 (95 % CI = 0,38 – 0,76; $p < 0{,}001$). Die Hazard ratio für die 10- Jahres Mortalität betrug im Stadium pT4aN0-1M0 0,62 (95 % CI = 0,53 – 0,72; $p < 0{,}001$), im Stadium pT4bN0-1M0 0,35 (95 % CI = 0,19 – 0,64; $p < 0{,}001$) und im Stadium pT1-4N0-1 M1 0,61 (95 % CI = 0,46 – 0,81; $p < 0{,}001$). Bei den FTC-Patienten im Stadium pT1-4N0-1 M1 gab es deutliche Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität: In der mit externer Strahlentherapie (EBRT = external beam radiation therapy) behandelten Gruppe betrug die Mortalität nach 5 Jahren 51 % und nach 10 Jahren 60 %. Die Mortalität in der Gruppe ohne adjuvante Therapie betrug nach 5 Jahren 46 % und nach 10 Jahren 51 %. Die mit Radioiod behandelte Gruppe hatte die niedrigste Mortalität mit 29 % nach 5 Jahren und 37 % nach 10 Jahren. Yang et al. konnten somit zeigen, dass die RIT im Stadium IV sowohl zu einem verbesserten 5- als auch 10-Jahres Gesamtüberleben führt.

5.8.2.7 Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom

5.43	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit onkozytärem Schilddrüsenkarzinom sollte einmalig überprüft werden, ob eine therapeutisch nutzbare Radioiodspeicherung vorliegt bzw. ob eine Therapierbarkeit mit Radioiod gegeben ist. Ausnahmen stellen gekapselte onkozytäre Schilddrüsenkarzinome mit wenigen Kapseldurchbrüchen und fehlender Angioinvasion dar, die durch eine Hemithyreoidektomie adäquat behandelt sind.	
	Konsens	

Gemäß der neuesten Version der WHO-Klassifikation endokriner Tumore wird das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (auch oxyphiles, oder Hürthle-Zell-Karzinom) als eigenständige Variante differenzierter Karzinome geführt [655]. Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich dadurch aus, dass der Natrium-Iodid-Symporter nicht oder nur sehr schwach exprimiert sein kann, wohingegen eine Thyreoglobulin-Produktion durchaus erhalten sein kann. Patienten mit dieser Histologie sollten nicht von vornherein von einer RIT ausgeschlossen werden. Es sollte wenigstens einmalig überprüft werden, ob eine therapeutisch nutzbare Radioiodspeicherung vorliegt bzw. ob eine Therapiebarkeit mit Radioiod gegeben ist. Hinzu kommt, dass eventuell im Schilddrüsenrestgewebe befindliche Tumorreste/-nester durch die intensive Mitbestrahlung im Kreuzfeuer eliminiert werden können.

Ausnahmen stellen gekapselte onkoztäre Karzinome mit wenigen Kapseldurchbrüchen und fehlender Angioinvasion dar, welche durch eine Hemithyreoidektomie ausreichend behandelt sind.

Die Rezidivrate des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms variiert zwischen 6 % (12/207 Patienten, mittlere Nachbeobachtungsdauer 55 Monaten) [656] und12,1 % (239 Patienten, mittlere Nachbeobachtungsdauer 91 Monate) [657].

Inwieweit das follikulär-onkozytäre Schilddrüsenkarzinom sich aggressiver verhält als das klassische follikuläre Schilddrüsenkarzinom wird immer noch kontrovers diskutiert. Hundahl et al. konnten zeigen, dass nach 10 Jahren ein signifikant niedrigeres Gesamtüberleben in der Gruppe mit einem Hürthle-Zell-Karzinom (76 % vs. 85 %) gegeben ist [658]. Andere Studien kommen hingegen zu dem Schluss, dass die Prognose des Hürthle-Zell-Karzinoms und des klassischen FTC ähnlich sind, sofern die Risikofaktoren gematcht sind [659], [660], [645].

Lopez-Penabad et al. zeigten in einer Subgruppen-Analyse, dass die Gesamtmortalität bei Patienten, bei denen eine adjuvante RIT durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, die keine adjuvante RIT oder eine RIT nur im Falle einer persistierenden Erkrankung erhielten, geringer war (p=0 0,0022 und Abb. 3 in der Publikation) [661]. Von den 37 metastasierten Patienten mit einem Hürthle-Zell-Karzinom zeigten 14 Patienten mit Metastasen (38 %) eine Radioiodanreicherung [661]. Jillard et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die 5- und 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten nach RIT im Vergleich zu Patienten ohne RIT signifikant höher war (88,9 vs. 83,1 % uns 74,4 vs. 65,0 %) [662].

5.8.2.8 PDTC (schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom)

5.44	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit schlecht differenziertem Schilddrüsenkarzinom (PDTC) und differenziert hochgradigem Schilddrüsenkarzinom (DHGTC) sollte einmalig überprüft werden, ob eine therapeutisch nutzbare Radioiodspeicherung vorliegt bzw. ob eine Therapierbarkeit mit Radioiod gegeben ist.	
2b	2b: OS [663]	
	Konsens	

Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene, jedoch aggressive Variante des Schilddrüsenkarzinoms. Am häufigsten metastasiert das PDTC in die Lunge und den Knochen [514], [664], [665]. Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom macht, abgesehen von dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom, den größten Anteil an Schilddrüsenkarzinom-assoziierten Todesfällen aus [664], [665]. Die Überlebensrate beträgt nach 5 Jahren 72 %, nach 10 Jahren 46 % [634].

Das schlecht differenzierte Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich dadurch aus, dass der Natrium-Iodid-Symporter nicht oder nur schwach exprimiert sein kann, wohingegen die Thyreoglobulin-Sekretion durchaus erhalten ist.

Xu et al [663] führten eine retrospektive Kohortenstudie durch und erfassten insgesamt 882 Patienten der SEER Datenbank mit schlecht differenziertem Schilddrüsenkarzinom und verglichen das Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne Radioiodtherapie. Die Hazard Ratio zu Gunsten der Radioiodtherapie betrug 0,57 (0,44 – 0,75; P <0,001) Dabei muss berücksichtigt werden , dass das Risikoprofil in der Gruppe der Radioiodtherapierten ungünstiger war, wodurch der tatsächliche positive Effekt der Radioiodtherapie nicht voll erfasst wird. Bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität der Studie, die auch für das PDTC einen Überlebensvorteil für die Radioiodtherapie belegt, ergibt sich die Empfehlung zumindest die Iodspeicherfähigkeit eine PDTC zu überprüfen.

Das differenzierte hoch-gradige Schilddrüsenkarzinom war vor der neuen WHO-Klassifikation 2022 eine nicht näher definierte Subgruppe des PDTC. Eine differenzierte Betrachtung der Subgruppen ist bislang nicht erfolgt. Daher ist das DHGT weiter wie das PDTC zu betrachten.

5.8.3 Postoperativer Thyreoglobulin-Wert

5.45	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Ein postoperativ niedriger basaler Thyreoglobulinwert (< 2ng/ml) schließt Lymphknoten- und Fernmetastasen nicht aus und soll daher nicht als alleiniger Parameter für weitere Therapieentscheidungen verwendet werden.	
	Starker Konsens	

Nach kompletter Entfernung der Schilddrüse und RIT ist Thyreoglobulin (Tg) üblicherweise nicht mehr messbar oder liegt unter 0,5 ng/ml (auf Europäischen Standard geeicht) und wird damit zu einem exzellenten Tumormarker. Nach nicht kompletter Thyreoidektomie ist die Aussagekraft der Tg-Bestimmung hingegen eingeschränkt. Die Thyreoglobulin-Bestimmung hat in der Nachsorge einen hohen klinischen Wert.

Ein niedriger basaler Thyreoglobulinspiegel nach alleiniger Thyreoidektomie kann nicht zum Ausschluss von Metastasen dienen. So fanden sich in der Studie von Park et al. [666] nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms trotz eines postoperativ niedrigen Thyreoglobulin-Spiegels < 2 ng/ml ohne Antikörper gegen Thyreoglobulin bei 6,3 % der Patienten (52/824) iodavide Metastasen. Eine ähnliche Beobachtung für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko und einem postoperativen Tg-Spiegel < 0,6 ng/ml stammt aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. Die posttherapeutisch durchgeführte ^{131}I-SPECT/CT identifizierte iodspeichernde Metastasen bei 17/146 Patienten (12 %); überwiegend zeigten sich Lymphknotenmetastasen [667].

Prabhu et al, berichteten, dass ein stimulierter Thyreoglobulinwert ohne interferierende Antikörper < 1 ng/ml Metastasen weitgehend ausschließt, wohingegen bei einem Wert von > 5 ng/ml eine 26-prozentige Wahrscheinlichkeit für Metastasen besteht [668]. Als Referenz diente allerdings die heute nicht mehr adäquate planare Ganzkörperszintigraphie. Andere Autoren kommen - ebenfalls auf der Basis der planaren Ganzköperzintigraphie - zu gegenteiligen Ergebnissen [669]. Matrone et al. zeigten an 505 Patienten nach Thyreoidektomie, dass Metastasen trotz niedrigem

Thyreoglobulinwert nachgewiesen werden konnten: 15/287 (5 %) Patienten mit einem Thyreoglobulinwert ≤ 1 ng/ml und 11/68 Patienten (16,2 %) mit einem Thyreoglobulinwert > 1 ng/ml hatten Metastasen [670].

Campenni et al. berichteten bei 570 DTC-Patienten mit niedrigem und mittleren Rezidivrisiko, dass die posttherapeutische Radioiod-Bildgebung einschließlich SPECT/CT 82 Patienten (14,4 %) mit Metastasen identifizierte, von denen 73 Patienten (90,2 %) nach der Operation ein nicht stimuliertes Tg ≤ 1 ng/ml aufwiesen. Außerdem hatten 44 Patienten (54 %) von 82 metastasierten Patienten ein stimuliertes Tg ≤ 1 ng/ml [671].

5.8.4 Diagnostik vor Radioiodtherapie

5.46	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	CT-, MRT-, [^{18}F]FDG-PET/CT oder [^{18}F]FDG-PET/MRT-Untersuchungen sollten speziellen Fragestellungen vorbehalten sein und können gegebenenfalls nach einer Radioiodtherapie durchgeführt werden.	
	Konsens	

5.47	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Sofern Bildgebung unter Verwendung iodhaltiger Kontrastmittel indiziert ist, soll diese Untersuchung - soweit klinisch vertretbar - nach der ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.48	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Nach Thyreoidektomie und vor einer Radioiodtherapie sollen TSH und Thyreoglobulin incl. TAK bestimmt werden. Weitere Laborparameter (Blutbild, Nierenfunktion) sollten bekannt sein.	
	Starker Konsens	

5.49	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine Lungenfunktionsprüfung kann bei multiplen oder disseminierten Lungenmetastasen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Im Regelfall erfolgt die postoperative Vorstellung zur Frage einer RIT zeitnah nach der Operation. Untersuchungen vor RIT dienen dem Nachweis von Restschilddrüsengewebe und der Planung der RIT.

Szintigraphie

Postoperativ funktionelles Schilddrüsenrestgewebe kann mittels einer Szintigraphie nachgewiesen werden, insofern dies für die Planung des Weiteren therapeutischen Vorgehens von klinischer Relevanz ist. Die Szintigraphie mit einem geeigneten Radiopharmakon (z. B. ^{123}I, ^{131}I in niedriger Aktivität) wird eingesetzt, um funktionelles Restschilddrüsengewebe und evtl. Lymphknotenmetastasen darzustellen. Dies ist in speziellen Situationen der Fall, wenn noch relevante Schilddrüsenreste oder Lymphknotenmetastasen nach der Operation vermutet werden, die einer Radioiodtherapie entgegenstehen würden. In der Studie von Mallick et al. wurde vor der RIT eine ^{99m}Tc-Szintigraphie (Pertechnetat-Szintigraphie) durchgeführt, um Schilddrüsenreste sichtbar zu machen. 2,3 % der Patienten hatten einen großen Rest [672]. Sofern die Diagnostik mit ^{131}I durchgeführt wird, dürfen zur Vermeidung von Interferenzen in der nachfolgenden Therapie möglichst geringe Aktivitäten ≤ 15 MBq ^{131}I eingesetzt werden.

Untersuchungen vor der RIT bei V.a. oder bekannten Lungenmetastasen

Ist bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine CT-Untersuchung beabsichtigt, so muss diese ohne iodhaltiges KM, also nativ, erfolgen. Falls Röntgenkontrastmittel, eingesetzt wurde, verschiebt sich eine RIT um mindestens 2-3 Monate. Bei einer ausgeprägten Lungenmetastasierung dient eine Lungenfunktionsprüfung der Dokumentation des funktionellen Lungenstatus vor RIT und ist ein Ausgangsbefund für eventuelle Verlaufsuntersuchungen. Hierfür sprechen auch forensische Überlegungen.

CT-, MRT-, [^{18}F]FDG-PET/CT oder [^{18}F]FDG-PET/MRT-Untersuchungen

Weiterführende Bildgebung mit CT, MRT oder PET ist zum Zeitpunkt der unmittelbaren postoperativen Vorstellung in der Regel nicht erforderlich.

Labor

Die Bestimmung von TSH und Thyreoglobulin unter Verwendung eines modernen Assay mit niedriger unterer Nachweisgrenze (≤ 0,2 ng/ml) ist obligat und gehört in Kombination mit Tg-Antikörpern zum Untersuchungsstandard. Die biologische Halbwertszeit des Tg beträgt ca. 1 bis 2 Tage, was bei der Interpretation der Messwerte zu berücksichtigen ist. Die Knochenmarkdosis wird nicht nur von der applizierten ^{131}I-Aktivität, sondern auch von der Nierenfunktion beeinflusst. Vor einer RIT wird daher in der Regel ein Differenzialblutbild und der Kreatininwertes bestimmt.

Die Messung der Iodausscheidung im Urin ist geeignet, um Patienten mit hoher Iodinkorporation zu identifizieren.

5.8.5 Spezielle Aspekte einer prätherapeutischen Iodbildgebung / Dosimetrie

5.50	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine prätherapeutische Iodbildgebung, ggf. Dosimetrie kann im Einzelfall erfolgen.	
	Starker Konsens	

Für eine valide Dosimetrie ist der Einsatz der [124I]-PET/CT als überlegenes Verfahren anzusehen. Dieses Verfahren steht nur wenigen Zentren zur Verfügung. Ein Stunning ist wegen der nur geringen erforderlichen Aktivitäten (25-50 MBq) des Positronen-Emitters nicht zu erwarten. Die Dosimetrie ermöglicht bei detektierbaren Metastasen eine individuelle Therapieentscheidung. Bei geringem Ioduptake kann auf eine RIT verzichtet werden oder - wenn möglich - durch Aktivitätssteigerung doch noch die geplante Herddosis erreicht wird [673], [674], [675].

In einer retrospektiven, monoinstitutionellen Studie aus den USA konnte für Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen durch eine individuelle Dosimetrie eine Verbesserung des Überlebens gezeigt werden [676]. Es fehlen prospektive, randomisierte Daten, wonach eine prätherapeutische Dosimetrie die Responserate bei Metastasen gemessen anhand von Responsekriterien (RECIST 1.1) oder die Überlebensrate im Vergleich zur Verwendung von Standardaktivitäten eindeutig vorteilhaft beeinflusst.

Der prätherapeutische Einsatz von ^{123}I oder ^{131}I ist kein Standardvorgehen, sondern kann in Einzelfallindikationen zum Einsatz kommen [677]. Da es keine Outcome-basierten Daten zur Dosimetrie vor adjuvanter RIT gibt, kann keine generelle Empfehlung für ein solches Vorgehen ausgesprochen werden. Eine regelhafte prätherapeutische Dosimetrie ist nicht erforderlich, im Einzelfall kann diese hilfreich zur Festlegung der Therapieaktivität sein. Die Zurückhaltung im Hinblick auf eine Iodbildgebung vor der RIT wird von Experten geteilt [678].

5.8.6 Vorbereitende Maßnahmen der Radioiodtherapie

5.8.6.1 Schwangerschaftsausschluss vor RIT

5.51	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Vor einer Radioiodtherapie soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Eine Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine RIT und muss daher vor RIT ausgeschlossen werden, um eine therapeutische Bestrahlung von Embryo oder Foetus zu verhindern.

5.8.6.2 Abstillen und Radioiodapplikation

5.52	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zwischen Abstillen und Radioiodapplikation sollte eine Latenz von mindestens 8 Wochen, möglichst jedoch 6 Monaten liegen.	
	Starker Konsens	

Die laktierende Mamma reichert in erheblichem Maß Radioiod an. Robinson et al. berechneten, dass nach Gabe von 4,0 GBq ^{131}I die laktierende Mamma 1,6 Gy Dosis erhält [679]. Das Stillen ist mindestens 8 Wochen vor einer ^{131}I-Applikation zu beenden, um die Strahlenexposition der Mammae zu begrenzen [679]. Ein erhöhter Mamma-Uptake kann auch noch 3 – 4 Monate nach Abstillen darstellbar sein, so dass individuell eine angemessene Latenzphase bis zur RIT in Betracht zu ziehen ist. Gegebenenfalls kann die mammäre Iodretention prätherapeutisch mit einer geringen Aktivität von 123I überprüft werden. Das tatsächliche Risiko durch eine zusätzliche Strahlenexposition lässt sich nur theoretisch abschätzen. Für eine Frau ohne krankheitsbedingte Reduktion der Lebenserwartung, deren Brust im Alter von 30 Jahren exponiert wird, beträgt das erwartete zusätzliche Lebenszeitrisiko für ein strahleninduziertes Mammakarzinom 0,3 % pro 100 mGy [680].

5.8.6.3 Relative Kontraindikationen

5.53	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Auch relative Kontraindikationen sollen bei der Indikationsstellung einer Radioiodtherapie beachtet werden.	
	Starker Konsens	

Relative Kontraindikationen hinsichtlich einer RIT bestehen bei

- Höhergradiger Knochenmarkdepression, insofern eine Hochdosistherapie geplant ist.
- Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion, sofern eine relevante pulmonale Speicherung zu erwarten ist.
- Symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen, von denen die Gefahr progredienter Kompressionssymptome unter RIT ausgeht.
- Eine vorbestehend erhebliche Xerostomie bei nachgewiesener symptomatischer Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen ist bei der Indikationsstellung zur RIT als Zusatzrisiko zu beachten

5.8.6.4 Kontrazeption nach RIT

5.54	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Nach einer Radioiodtherapie sollten gebärfähige Patientinnen für 6 bis 12 Monate eine Schwangerschaft vermeiden.	
	Starker Konsens	

Schlumberger et al. [681] berichteten über 2113 Schwangerschaften bei Frauen mit einem Schilddrüsenkarzinom. Vor jeglicher Therapie betrug die Rate an Fehlgeburten 11 %, nach der Thyreoidektomie 20 % unabhängig von einer RIT. 4/10 Frauen, die ein Jahr vor Konzeption eine RIT hatten, erlitten allerdings eine Fehlgeburt. Es fand sich keine Erhöhung der Inzidenz an Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, Fehlbildungen oder Kindstod [681].

Metallo et al. berichteten über keine Fertilitätseinschränkungen von Frauen, die in ihrer Kindheit oder Jugend wegen eines DTC mit Radioiod behandelt worden waren. 30 Schwangerschaften nach RIT wurden bei Patienten aus der Gruppe > 3,85 GBq und 10 bei Patienten aus der Gruppe ≤ 3,85 GBq festgestellt. Die Häufigkeit von Fehlgeburten lag bei 17 % (Gruppe > 3,85 GBq) und 10 % (Gruppe ≤ 3,85 GBq) mit 9 bzw. 24 Lebendgeburten. Dabei ist ein Kausalzusammenhang mit der RIT nicht belegt. Mögliche weitere Ursachen können eine noch nicht stabile Schilddrüsenhormoneinstellung oder eine Schwangerschaft in höherem Lebensalter darstellen. Metallo et al. fanden keine kongenitalen Fehlbildungen und keine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr festgestellt [682].

Kim et al. konnten bei 111459 koreanischen Frauen im Alter von 20-49 Jahre nach Thyreoidektomie wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms keine erhöhte Rate von Aborten, Frühgeburten oder kongenitalen Fehlbildungen finden, wenn die Konzeption 6 Monate nach RIT erfolgte [683].

Nach RIT wird die Vermeidung einer Schwangerschaft durch adäquate Verhütungsmethoden demzufolge für mindestens 6 Monate bei gebärfähigen Patientinnen empfohlen. Eine aktuellere Meta-Analyse von Zhang et al. analysierte 125591 Frauen mit 13811 Schwangerschaften. Es zeigte sich, dass die postoperative RIT keinen signifikanten Einfluss auf die Spontanabortrate (OR = 1,05, P = 0,701), einen induzierten Abort (OR = 1,06, P = 0. 859), die Rate an Fehlgeburten (OR = 1,07, P = 0,098), die Rate an Frühgeburten (OR = 1,02, P = 0,756), die Rate an Totgeburten (OR = 1,58, P = 0,364) oder angeborene Fehlbildungen (OR = 1,00, P = 0,986) hat. Die kumulative Therapieaktivität >3,7 GBq oder <3,7 GBq hatte keine signifikante Auswirkung auf Fehlgeburten (OR = 0,94, P = 0,252) oder angeborene Fehlbildungen (OR = 1,05, P = 0,752). Wenn der Abstand zwischen der letzten RIT und der Schwangerschaft > 1 Jahr betrug, hatte diese Gruppe ein signifikant geringeres Risiko für Fehlgeburten als die Gruppe mit einem Abstand < 1 Jahr (OR = 0,60, p = 0,001) [200].

Sollte eine Schwangerschaft bzw. Zeugung innerhalb der o.g. Karenzzeiten eintreten stellt dies nicht automatisch eine Indikation zur Interruptio dar. Eine Beratung zur Risikoeinschätzung ist anzuraten. Eine gute Hydratation mit häufiger Entleerung der Harnblase und das Vermeiden einer Obstipation reduzieren die Strahlenexposition der Gonaden.

5.8.6.5 Kryokonservierung / Zeugungskarenz

5.55	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Eine Kryokonservierung von Spermien kann bei einer zu erwartenden kumulativen Gonadendosis über 1 Gy angeboten werden, die bei Gesamtaktivitäten bis 12 GBq ^{131}I nur in Ausnahmefällen überschritten wird. Bei Männern sollte eine Kontrazeption von 4 Monaten nach Radioiodtherapie eingehalten werden.	
	Starker Konsens	

Aspekte der Kryokonservierung sind dann klinisch relevant, wenn die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Hier ist auf die entsprechende S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ zu verweisen (www.awmf.org).

Die geschätzte Dosis für die Hoden beträgt 85 mGy/3,7 GBq – erst über 1 Gy wird eine Zunahme der Gametenmutationen erwartet [684]. Das Auftreten einer passageren oder permanenten Oligo- oder Azoospermie wird als abhängig von der kumulativen Therapieaktivität beschrieben. Die Organdosis der Gonaden kann durch eine ausreichende Hydrierung sowie regelmäßige suffiziente Blasen- und Darmentleerungen reduziert werden [685].

Das Risiko einer dauerhaften Fertilitätsminderung nach einmaliger adjuvanter RIT ist für Männer sehr niedrig [686], [60], [687]. Daher wird eine regelhafte Kryokonservierung nicht als erforderlich erachtet. Eine meist passagere Oligospermie sowie ein erniedrigter Prozentsatz morphologisch normaler Spermatozoen kann nach einmaliger

Gabe von 3,7-5,5 GBq Radioiod auftreten, wobei mit einer Normalisierung nach 12-18 Monaten zu rechnen ist [688], [689], [687]. Ein erhöhter Wert des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) im Blut wurde berichtet. Ein Anstieg des FSH ist allerdings auch infolge der Low-dose Bestrahlung der Hypophyse zu erwarten.

Ab einer Aktivität von 13 GBq Radioiod wurden permanente Oligo- bis Azoospermien berichtet, weshalb von manchen Autoren eine Kryokonservierung von Spermien ab Therapieaktivitäten von 12 GBq ^{131}I empfohlen wird [690]. Die Durchführung mehrerer Zyklen RIT kann zu einer permanenten Beeinträchtigung der gonadalen Funktion bei Männern führen [691]. Wenn hohe akkumulierte Therapieaktivitäten (z. B. ≥ 11-15 GBq ^{131}I bzw. ≥ 2 hochdosierte Radioiodtherapie) zu erwarten sind, kann für Patienten ohne abgeschlossene Familienplanung die Kryokonservierung von Sperma erwogen werden.

Bei Männern wird eine Zeugungs-Karenzphase von 4 Monaten nach RIT empfohlen. Dabei ist der Lebenszyklus der Spermatozoen von 4 Monaten Basis dieser Empfehlung.

5.56	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Ein negativer Einfluss der Radioiodtherapie auf die weibliche Fertilität ist bei adjuvanter Radioiodtherapie nicht zu erwarten und eine frühere Radioiodtherapie sollte nicht als Hindernis für eine Schwangerschaft gesehen werden.	
⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Infertilität [692], [693]	
	Starker Konsens	

Piek et al. [692] berücksichtigten in ihrer Metaanalyse 26 Publikationen und untersuchten den Einfluss der Radioiodtherapie auf Ovarfunktion und Fertilität von Frauen mit Schilddrüsenkarzinom. Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus fanden sich im ersten Jahr Radioiodtherapie und Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie bei 12 bis 31 % der Patientinnen. 8 bis 16 % der Patientinnen hatten im ersten Jahr eine Amenorrhö. Die Patientinnen, die eine Radioiodtherapie hatten, kamen mit 49,5 Jahren etwas früher in die Wechseljahre als ein Vergleichskollektiv ohne Radioiodtherapie mit 51 Jahren. Das Anti-Müller-Hormon war in vier Studien bei Patientinnen, die eine Radioiodtherapie hatten, niedriger als in Vergleichskollektiven ohne Radioiodtherapie. Die Meta-Analyse zeigte aber keine Einschränkung, schwanger zu werden, d.h. keine Einschränkung der Fertilität. Das Ergebnis ist mit einer sehr geringen Qualität der Evidenz verbunden.

Welchen Einfluss dabei die Diagnose eines Malignoms, die Thyreoidektomie und die Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie auf die Zyklusstörungen hatten, ist unklar. Zyklusstörungen mit Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe können Folge einer inadäquaten Einstellung der Schilddrüsenhormonsubstitution sein.

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch soll eine euthyreote Einstellung der Schilddrüsenhormonparameter erfolgen.

Zhang et al. [693] publizierten eine Meta-Analyse von sieben Beobachtungsstudien mit 125591 Frauen und 13811 Schwangerschaften. Eine postoperative Radioiodtherapien bei DTC hatte keinen signifikanten Effekt auf die Spontanabortrate (OR = 1,05, p = 0,701), induzierten Schwangerschaftsabbruch (OR = 1,06, p = 0,859), die Fehlgeburtsrate (OR = 1,07, p = 0,098), die Frühgeburtsrate (OR = 1,02, p = 0,756), die Totgeburtsrate (OR = 1,58, p = 0,364) oder angeborene Fehlbildungen (OR = 1,00, p = 0,986). Eine Abhängigkeit der Strahlendosis wurde nicht gefunden. Die kumulative Radioiodaktivität >3,7 GBq oder <3,7 GBq hatte keine signifikante Auswirkung auf Aborte (OR = 0,94, P = 0,252) oder angeborene Fehlbildungen (OR = 1,05, P = 0,752). Diese Beobachtungen werden durch Betrachtungen zur Strahlenexposition ergänzt: Die Dosis für die Eierstöcke liegt bei ca. 140 mGy (= 0,14 Gy) /3,7 MBq. Erst über 1 Gy wird eine Zunahme der Gameten- / Oozytenmutationen erwartet [801]. Zur Kryokonservierung von Eizellen existieren keine ausreichenden Daten. Hier wäre individuell zu entscheiden, insbesondere wenn eine Ovardosis von über 1 Gy zu erwarten wäre, was einer kumulativen Aktivität von > 26 GBq ^{131}I entspricht.
Eine Radioiodtherapie insbesondere eine adjuvante, ist somit kein Schwangerschaftshindernis.

Frauen, bei denen der Abstand zwischen der letzten Radioiodtherapie und der Schwangerschaft >1 Jahr betrug, hatte ein signifikant geringeres Abortrisiko als die Frauen, bei denen der Abstand <1 Jahr betrug (OR = 0,60, P = 0,000). [693]

5.8.6.6 Iodkarenz

5.57	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	In einem Zeitraum von ca. 14 Tagen vor Radioiodtherapie soll eine iodreiche Ernährung vermieden werden. Jede erhöhte Iodzufuhr (z. B. iodhaltige Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel, Desinfektionsmittel, Algenprodukte) soll mindestens 6 bis 8 Wochen unterbleiben.	
	Starker Konsens	

Vor einer RIT soll eine hohe Iodzufuhr vermieden werden, weil dadurch die Iodaufnahme in Metastasen und Restgewebe kompetitiv verringert wird [694]. Hohe Iodinkorporationen („Iodkontamination“), z. B. durch iodhaltige Röntgenkontrastmittel, iodhaltige Medikamente, auch der kutane Kontakt mit Iod, z. B. mit iodhaltigen Desinfektionsmitteln verhindern eine erfolgreiche RIT, teils für einen längeren Zeitraum. Das gilt auch für Externa wie Desinfektionsmittel oder iodhaltige Salben (z. B. Povidon-Iod [Betaisodona®]) zur externen Anwendung (auch bei der Anwendung anderer Personen oder an Tieren), da Iod gut über die Haut resorbiert wird. Bereits ein Tropfen einer iodhaltigen Lösung auf die Haut kann eine RIT beeinträchtigen.

Besonders iodreiche Nahrungsmittel sind iodhaltige Multivitamin- oder Spurenelementkombinationen oder Seetang. Die Dauer einer iodarmen Diät vor einer RIT basiert weitgehend auf Expertenkonsens auf der Basis klinischer Erfahrung. Eine alimentäre Iodrestriktion (1 –) 2 Wochen vor der RIT erscheint empfehlenswert. Eine hohe Iodexposition erfordert eine Verschiebung der RIT um bis zu 4 Monate ober bis zur Normalisierung der Iodausscheidung über den Urin.

Eine von Pluijmen et al. an 120 Patienten durchgeführte Studie zeigte, dass eine iodarme Diät die 24-Stunden-Urinausscheidung von Iod um 83 % verringerte; gleichzeitig stieg die Radioiodaufnahme in den Schilddrüsenresten im Vergleich zu den Kontrollen. Die Wirksamkeit der RIT war in der iodarmen Gruppe im Sinne einer erfolgreichen Ablation bei 65 % im Vergleich zu 48 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$) besser [695]. Auch Sohn et al. zeigten, dass eine hohe Iodurinausscheidung (> 250 µg Iod / g Kreatinin) die Wirksamkeit einer RIT reduziert [696]. Dobrenic et al. bestätigten, dass durch eine zweiwöchige iodarme Diät die Iodurinausscheidung relevant vor einer RIT gesenkt werden kann [697].

Das kurzzeitige Absetzen einer Levothyroxin-Medikation vor einer Thyrotrophin alpha -Gabe, z. B. beginnend 5 Tage vor der ersten Thyrotrophin alpha -Injektion, ist eine weitere Möglichkeit, die Iodzufuhr prätherapeutisch zu verringern [698]; der Effekt ist allerdings gering. Wenn iodhaltiges Röntgenkontrastmittel gegeben wurde, wird ein Zeitraum von 8 - 12 Wochen bis zur RIT empfohlen. Lan et al. konnten zeigen, dass Röntgenkontrastmittel vor einer RIT die Responserate verschlechtert, weshalb diese Autoren eine Karenzphase von 3-4 Monaten empfahlen [699]. Wesentlich längere Zeitintervalle von ≥ 12 Monaten bis zur Durchführung der RIT können nach Absetzen von Amiodaron erforderlich werden, ggf. Messung der Iodurinausscheidung [60], [700]. In diesen Fällen empfiehlt sich vor der RIT die Iodausscheidung im Urin zu bestimmen.

Eine Iodallergie ist hingegen keine Kontraindikation für die Durchführung einer RIT [701]. Ein GBq ^{131}I entspricht etwa 200 ng Iodid und damit etwa der natürlichen Iodmenge in 5 g Brot.

5.8.6.7 Speicheldrüsenschutz

5.58	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Zur Anregung des Speichelflusses mit dem Ziel einer erhöhten Radioiodsekretion können Zitrone oder (saure) Lutschbonbons eingesetzt werden, die Evidenz von Maßnahmen zum Speicheldrüsenschutz sind gering.	
	Starker Konsens	

Ob und wann die Anregung des Speichelflusses (z. B. Zitronensaft, saure Lutschbonbons) von Nutzen ist, um die Strahlenexposition der Speicheldrüse zu vermindern, ist weiterhin unklar. Zum klinischen Nutzen und zum optimalen Zeitpunkt des Einsatzes eines Speicheldrüsenschutzes ist die Evidenz gering. Die Datenlage gestattet keine eindeutige Empfehlung, zu welchem Zeitpunkt mit der Verabreichung von Zitrone begonnen werden sollte [702]. Wenn diese Maßnahmen eingesetzt werden, so sollte dies nicht sofort nach Gabe der Therapieaktivität erfolgen, weil es sonst zu einer unerwünschten Durchblutungssteigerung und damit zu einer verstärkten Anreicherung der Aktivität in den Speicheldrüsen zum Zeitpunkt der höchsten Radioiodkonzentration kommen kann [703]. Andere Maßnahmen, um die Schädigung der Speicheldrüsen zu minimieren, wie die Infusion von Amifostin, die Gabe von cholinergen Substanzen oder eine gute Hydratation sind in ihrem Nutzen ebenfalls unzureichend belegt, um eine Empfehlung dafür oder dagegen zu geben. Eine solche medikamentöse Therapie wird im Regelfall nicht angewendet. Der Speichel entleert sich bei Mahlzeiten (durch

Kauen) deutlich, so dass es von Vorteil sein kann, den Applikationszeitpunkt am Aufnahmetag ausreichend früh vor die Mittagsmahlzeit zu setzen [704].

5.8.6.8 Endogene versus exogene Stimulation (Hypothyreose versus Thyrotrophin alpha)

5.59	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei niedrigem Rezidivrisiko sollen mit dem Patienten die Varianten der TSH Stimulation (endogen versus exogen mit Thyrotropin alpha) für die adjuvante Radioiodtherapie besprochen werden und mit ihm gemeinsam das Vorgehen festgelegt werden.	
⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Erfolgreiche Ablation, Nachbeobachtung 12 Monate ⊕⊕⊖⊖: Lebensqualität, Nachbeobachtung 12 Monate ⊕⊕⊕⊕: Nebenwirkungen [705]	
	Starker Konsens	

5.60	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Hochrisiko-Patienten sollte die TSH-Sekretion endogen stimuliert werden, sofern keine Kontraindikationen zur Hypothyreose bestehen.	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Endogene TSH-Stimulation [705]	
	Starker Konsens	

Für die Radioiodtherapie nach der Operation ist eine TSH-Stimulation erforderlich, um die Iodaufnahme in das Restschilddrüsengewebe zu optimieren. Dies kann entweder durch Hormonentzug (endogen) oder durch Injektion von Thyrotropin Alpha (rekombinant hergestelltes TSH = rhTSH) erfolgen. Thyrotropin Alpha ist nicht für die Metastasentherapie zugelassen, sondern hat zum Ziel, Restschilddrüsengewebe zu abladieren.

Bei einer endogenen Stimulation ist die Wirksamkeit der ablativen Radioiodtherapie und der Radioiodtherapie von Metastasen vom TSH-Spiegel abhängig; günstig ist ein TSH > 30 mU/l. Dieser TSH-Spiegel ist in der Regel 2 – 3 Wochen nach Thyreoidektomie oder 4 – 5 Wochen nach Absetzen einer Levothyroxin (T4)-Medikation erreicht. Um die Zeitspanne der Hormonkarenz zu verkürzen, kann nach Absetzen einer Levothyroxin-Medikation eine überbrückende 1- bis 2-wöchige Triiodthyronin (T3)-Medikation bis 2 Wochen vor der Radioiodtherapie erfolgen, wenngleich eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine überbrückende Triiodthyronin-Gabe nicht bewiesen ist [Düren et al. 2010].

Fu et al. publizierten eine Meta-Analyse zu 7 randomisierten kontrollierten Studien und 1325 Patienten [705]. Es wurden die Ergebnisse im Vergleich Schilddrüsenhormonentzug versus Thyrotropin Alpha verglichen. Die Schilddrüsenrestablationsrate war nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Methoden (OR 0,87, 95 %CI 0,56-1,37, p=0,56). Signifikant unterschiedlich waren Aspekte der Lebensqualität mit einer mittleren Differenz von 3,59, 95 %CI 2,81-4,37, p < 0,00001) auf einer Skala von 0 bis 100 ebenso wie unerwünschte Ereignisse während und nach der Ablation (OR 0,57, 95 % CI 0,44 bis 0,73, P<0,00001) und Strahlenexposition von Blut und Knochenmark (mittlerer Unterschied -0,01, 95 % CI -0,02 bis -0,01, P<0,00001), die damit verbundene höhere Bestrahlung von Tumorgewebe konnte aus methodischen Gründen nicht erfasst werden. Darüber hinaus wurde kein signifikanter Unterschied in der erfolgreichen Ablationsrate zwischen der niedrigen Aktivität (1,11 GBq und 1,85 GBq) und der höheren Aktivität (3,7 GBq) von Radioiod mit Hilfe von rhTSH festgestellt (OR 0,85, 95 % CI 0,49 bis 1,47, P=0,56). Bei DTC-Patienten, die entweder mit rhTSH oder THW behandelt wurden, gab es keine Todesfälle und keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Thyrotropin Alpha ist bei der Radioiodablation von Schilddrüsenresten somit ebenso wirksam wie Hormonentzug mit signifikanten Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, den unerwünschten Wirkungen während und nach der Ablation und der geringeren Ganzkörper-Strahlenexposition[705]. Dies begründet den bevorzugten Einsatz von Thyrotropin Alpha bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (Empfehlung 5.60).

Bei bestimmten Komorbiditäten wie kardiopulmonalen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, neurologischen und psychiatrischen (z. B. manisch-depressive Erkrankung oder Schizophrenie) Erkrankungen sowie bei einer bilateralen Recurrensparese (Gefahr eines Glottisödems im Falle einer schweren Hypothyreose) ist eine mehrwöchige Hormonkarenz mit der Konsequenz einer manifesten Hypothyreose nicht indiziert. In diesen Situationen ist Thyrotrophin alpha die Stimulationsmethode der Wahl. Bei Patienten mit einer hypothalamisch/hypophysären Störung im Schilddrüsenhormon Regelkreis ist die Behandlung mit Thyrotrophin alpha die einzige Möglichkeit, eine ausreichende TSH-Stimulation zu erreichen. Wichtig ist auch die Medikamentenanamnese, da eine prolongierte Hypothyreose die Wirkung einzelner Medikamente verstärkt (z. B. Lithium) oder abschwächt (z. B. Antikoagulantien) [706]. In einer retrospektiven Studie konnte von Gomes-Lima et al. gezeigt werden, dass bei der Vorbereitung mit endogener und exogener TSH-Stimulation auch bei high-risk Patienten kein Unterscheid beim PFS oder OS bei limitierter Nachbeobachtungszeit festzustellen ist.

In der Publikation von Fu et al. [705] ist auf zwei prospektive Studien besonders hinzuweisen: HiLo mit 438 Patienten [672] und ESTIMABL mit 752 Patienten [707]. Diese prospektiven Studien verglichen die Effizienz der Restgewebselimination im Sinne einer „ablativen“ Therapie. Die Einschlusskriterien variierten zwischen den Studien und es wurden im Wesentlichen Patienten mit pT1-T3 Tumoren, N0 oder Nx eingeschlossen. Die Definitionen der erfolgreichen Ablation waren nicht homogen. Fernmetastasen (M1) waren regelhaft ein Ausschlusskriterium. Daher wird bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko bzw. bei der Metastasentherapie der Hormonentzug bevorzugt, da beim Hormonentzug eine höhere Herd- bzw. Tumordosis zu erwarten ist [708], [675]. Auch ist die Aussage, dass niedrige und höhere Therapieaktivitäten gleichen Erfolg bringen, nicht homogen. Tatsächlich zeigte die HiLo-Studie in der Thyrotrophin alpha-Gruppe einen um 6 Prozentpunkte schlechteren Ablationserfolg in der Niedrigdosis-Gruppe (1,1 GBq ^{131}I) im Vergleich zu Gruppe, die mit 3,7 GBq ^{131}I therapiert wurde. Daher ist die gewählte Therapieaktivität am Rezidivrisiko auszurichten.

5.8.6.9 Laxantien

5.61	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zur Verminderung der Strahlenexposition sollte in den ersten Tagen nach Applikation der Therapieaktivität ein (mildes) Abführmittel eingesetzt und die Harnblase häufig entleert werden.	
	Starker Konsens	

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und regelmäßiges Entleeren der Blase reduzieren die Strahlenexposition. Laxantien können zur Stuhlregulierung eingesetzt werden und verfolgen ebenfalls das Ziel der Reduzierung der Strahlenexposition, zudem verbessert sich die Aussagekraft der ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie durch eine geringere unspezifische Darmanreicherung. Eine medikamentöse Intervention muss im Verhältnis zu möglichen Nebenwirkungen überlegt werden. Es ist offensichtlich, dass eine geringere Verweildauer der Aktivität im Körper und gonadennah die Dosis reduziert. Daher kann man im Sinne des Strahlenschutzes die Indikation für Laxantien großzügig stellen. Als (mildes) Abführmittel ist Lactulose Sirup geeignet (10-20 ml), ggf. in Kombination mit Dimeticon (sab simplexÒ). Alternativ können Lecicarbon-Zäpfchen oder Natriumpicosulfat (Tropfen / Zäpfchen / Tabletten) eingesetzt werden. Was die Blase angeht, so ist eine gute Füllung wegen der Selbstabschirmung bereits sehr hilfreich. Wichtiger noch als häufige Entleerung ist demnach eine gute Flüssigkeitszufuhr unter Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren (z. B. Herz- oder Niereninsuffizienz).

5.8.7 Therapieaktivität bei der Radioiodtherapie

5.62	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Für die Radioiodtherapie sollte die Aktivität von ^{131}I risikoadaptiert gewählt werden, so dass der Therapierfolg möglichst durch eine einzeitige Radioiodtherapie erreicht wird. Bei bekannter Metastasierung können höhere Therapieaktivitäten gegeben werden.	
⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Erfolgreiche Ablationsrate unter high dose höher als unter low dose, adjuvante RIT / Metastasentherapie ⊕⊖⊖⊖: Tendenz zu mehr Nebenwirkungen in der high dose-Gruppe [709], [710], [711], [712]	
	Starker Konsens	

Tabelle 18: In der Tabelle ist der Bereich üblicherweise in Abhängigkeit vom Risiko eingesetzter Therapieaktivitäten wiedergegeben.

Risikoklassifizierung	Aktivität von ^{131}I
Papilläres Mikrokarzinom (PTC pT1a, PTMC) ohne Risikofaktoren	Keine RIT
Papilläres Mikrokarzinom (PTMC) mit Risikofaktoren	1,0 – 4,0 GBq
PTC pT1b	1,0 – 4,0 GBq (individuelle Entscheidung)
PTC pT2	1,0 – 4,0 GBq
PTC pT3	2,0 – 5,5 GBq
PTC pT4	3,5 – 7,5 GBq
PTC, aggressive histologische Subtypen	2,0 – 7,5 GBq
PTC Nx / N1	2,0 – 7,5 GBq (bei N1-Persistenz bis 12 GBq)
PTC M1	5,5 – 12 GBq (oder individuell bzw. Dosimetrie-gesteuert mit einer Zieldosis von ≥ 100 Gy im Tumor unter Berücksichtigung von Knochenmark- und Lungen-Toleranzen)
FTC, minimal-invasiv, ohne Angioinvasion	Keine RIT
FTC, minimal-invasiv, mit Angioinvasion	3,5 – 7,5 GBq
FTC, grob invasiv	3,5 – 12 GBq (oder individuell bzw. Dosimetrie-gesteuert mit einer Zieldosis von ≥ 100 Gy im Tumor unter Berücksichtigung von Knochenmark- und Lungen-Toleranzen)

Studien zur Radioiodtherapie fokussieren meist auf die Ablation von Restschilddrüsengewebe, welches nach der Thyreoidektomie verblieben ist, allerdings noch Thyreoglobulin produziert und so die Thyreoglobulin-basierte Nachsorge mindestens erschwert, wenn man dies belassen würde. In diesen Studien wurden unterschiedliche Therapieaktivitäten verglichen, um einen definierten Ablationserfolg zu erreichen. Dabei versteht man unter einer „low dose"-Aktivität meist 1 GBq (27 mCi) oder 2 GBq (54 mCi), unter einer „high-dose"-Aktivität 3,7 GBq (100 mCi) oder eine noch höhere Aktivität an Radioiod. Die Definition des Ablationserfolges variiert zwischen den Studien.

Meistens versteht man darunter eine unauffällige Iod-131-Ganzkörper-Szintigraphie 6 bis 12 Monate nach der Radioiodtherapie und einen stimulierten (rhTSH) Thyreoglobulin-Wert unterhalb eines bestimmten Grenzwertes, der teils unterhalb der funktionelles Assay-Sensitivität liegt teils unter 1 oder 2 ng/ml.

Ma et al. untersuchten 278 auswertbare chinesische PTC- oder FTC-Patienten mit Tumoren im Stadium T1 bis T3, N0 oder Nx oder N1, M0, von denen 155 Patienten 1,85 GBq (50 mCi) und 123 Patienten 3,7 GBq (100 mCi) bekommen hatten [709]. Der Ablationserfolg wurde durch einen Thyreoglobulinwert von ≤ 2 ng/ml 6 bzw. 9 Monate nach der Radioiodtherapie definiert. Dies erreichten 87,1 % in der „low dose"-Gruppe und 89 % in der „high dose"-Gruppe, dies war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p = 0,569). Eine zweite Ablation benötigten 27 Patienten (17,4 %) in der „low dose"- und 17 Patienten (13,8 %) in der „high dose"-Gruppe. Im Rahmen des Follow-up über 2 bis 3 Jahre traten keine Rezidive auf. Veränderungen im Blutbild, der Leber- oder Nierenfunktion wurden in weniger als 4,1 % der Patienten gesehen und waren nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Geschmacksveränderungen oder Speicheldrüsendysfunktionen wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Qu et al. untersuchten die Effekte zwischen einer „low dose"-Gruppe, die mit 1,1 GBq (30 mCi) therapiert wurde und einer „high-dose"-Gruppe, die 3,7 GBq (100 mCi) Radioiod erhalten hatte [710]. Die Patienten hatten ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit niedrigem oder intermediärem Rezidivrisiko T1 N0-1M0. In der „low dose"-Gruppe hatten 53/66 Patienten (80 %) und in der „high-dose"-Gruppe 56/66 Patienten (85 %) eine exzellente Response. Die übrigen Patienten hatten ein intermediäres (13/66 in der „low dose"-Gruppe und 7/66 in der „high-dose"-Gruppe) oder biochemisch inkomplettes (0/66 in der „low dose"-Gruppe und 3/66 in der „high-dose"-Gruppe) Ansprechen. Die Unterschiede waren nicht signifikant (p = 0,087). Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1b) hatten signifikant schlechtere Ablationsergebnisse. Nebenwirkungen waren mit 39 % höher in der „high-dose"-Gruppe als mit 18 % in der „low dose"-Gruppe.

Jin et al. wählten in ihrer Studie gestaffelte Therapieaktivitäten von 1,1 ; 1,85 ; 3,7 und 5,5 GBq Radioiod abhängig vom Radioiod-Uptake (≤2 % , 2-5 %, 5-15 %, > 15 %) und dem Thyreoglobulin-Wert (≤ 2 , 2-5 , 5-10 , > 10 ng/ml) [712]. Behandelt wurden 215 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, ausgeschlossen wurden Patienten mit Fernmetastasen. Zusätzlich gab es eine Gruppe von 62 Patienten mit fixer Therapieaktivität von 3,7 GBq Radioiod. Der Radioiod-Uptake wurde nach Applikation von 0,185 MBq Radioiod gemessen. Wenn der Radioiod-Uptake und der Thyreoglobulin-Wert nicht in derselben Kategorie lagen, wurde die nächst höhere Therapieaktivität appliziert. Eine erfolgreiche Radioiodtherapie wurde definiert als negative Ganzkörperszintigraphie und einen stimulierten (rhTSH) Thyreoglobulin-Wert unter 1 ng/ml (TAK negativ) oder nur eine negative Ganzkörperszintigraphie bei positiven Thyreoglobulin-Antikörpern frühestens 6 Monate nach Radioiodtherapie. Die Erfolgsrate zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (p = 0,543). Demgegenüber war die Nebenwirkungsrate bei den Patienten, die abhängig vom Radioiod-Uptake und dem Thyreoglobulin-Wert behandelt wurden niedriger. Dies traf vor allem für die Xerostomie zu mit 9,2 % in der abhängig vom Radioiod-Uptake und dem Thyreoglobulin-Wert behandelten Gruppe versus 19 % (p = 0,038) in der mit 3,7 GBq Radioiod behandelten Gruppe.

Shengguang et al. publizierten eine Metaanalyse über 14 randomisierte kontrollierte Studien. Es wurden drei Gruppen je nach Therapieaktivität (1,1 GBq versus 1,85 GBq

versus 3,7 GBq, entspricht 30, 50 und 100 mCi) verglichen [711]. Beim Vergleich von 1,1 mit 1,85 GBq und 1,85 und 3,7 GBq Radioiod ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich von 1,1 mit 3,7 GBq ergab sich eine um 5 % niedriger Rate erfolgreicher Restgewebsablationen. Die Analyse zeigte, dass in Europa 3,7 GBq (100 mCi) Radioiod favorisiert werden, insbesondere wenn das Operationsausmaß keine totale Thyreoidektomie war und noch Restschilddrüsengewebe nach inkompletter Resektion vorhanden war. Die Nebenwirkungsrate wurde nicht untersucht.

Diese Studien begründen die Empfehlung 5.32 zur Wahl einer Therapieaktivität, so dass in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß möglichst durch eine einzige Radioiodtherapie eine exzellente Response erzielt wird und eine zweite Ablationstherapie vermieden wird. Die Studien ([709], [710], [712] und [711]) schlossen metastasierte Patienten aus und beziehen sich auf die Situation der „Radioiod-Ablation“. Für die Erfolgsrate einer Restgewebsablationstherapie ergibt sich bei moderater Evidenzqualität ein Vorteil für eine höhere Aktivität aber auch ein Spielraum für die Aktivitätswahl- Nebenwirkungen scheinen bei sehr niedriger Evidenzqualität bei höherer Aktivität häufiger zu sein. Daher lässt die Empfehlung Spielraum für eine individualisierte Entscheidung.

Alle Studien untersuchen die Ablation des gesunden Schilddrüsenrestgewebes. Der Therapieerfolg in Hinblick auf rezidivfreies Überleben oder Gesamtüberleben ist allenfalls am Rande erfasst.

Tabelle 18 reflektiert den notwendigen breiten Korridor, Patienten-individuell zu therapieren, insbesondere wenn Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen vorliegen. Wesentliche Ziele der RIT sind das Erzielen einer exzellenten Response, die Vermeidung von Rezidiven sowie das Erreichen eines sehr guten Langzeitüberlebens ohne Einschränkung der Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung und dies möglichst ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität [713].

Die verfügbare Literatur ist heterogen, bezüglich des Patientenguts und des Therapiekonzepte. Teils wurden nur Low-risk Patienten eingeschlossen [714] teils aber auch T3 oder Stadium III-Patienten [715] und auch Patienten mit Lymphknotenmetastasen [672]. Ausschlusskriterium war in der Regel eine M1-Situation. Die Ablationskriterien für den Erfolg variierten, es wurden teils eine unauffällige Ultraschalluntersuchung des Halses teils eine unauffällige Iod-131-Ganzkörper-Szintigraphie teils ein unauffälliger Thyreoglobulin-Wert (< 1-2 ng/ml) oder eine Kombination aus unauffälliger Bildgebung und Thyreoglobulinwert gefordert. Auch der Zeitpunkt der Ablationskontrolle spielt eine Rolle. Ein Zeitintervall von 6-12 Monaten nach erster RIT ist üblich.

In der ESTIMABL-Studie (Frankreich) lag der Restgewebs-Ablationserfolg bei 90 % im Studienarm mit 1,1 GBq I-131 nach Thyrotrophin alpha und bei 92 bis 94 % in den drei übrigen Studienarmen [716]. In der HiLo-Studie (Großbritannien) war nach 1,1 GBq I-131 unter Thyrotrophin alpha die Restgewebs-Ablation bei 84 % der Patienten primär erfolgreich, in den drei übrigen Studienarmen betrugen die Erfolgsraten 88 bis 92 %, was eine Versagensrate von 16 % gegenüber 12 bzw. 8 % bedeutet [672]. Aussagen über der Therapierfolg in Hinblick auf progressionsfreies Langzeitüberleben oder Gesamtüberleben finden sich in diesen Arbeiten nicht.

Andresen et al. haben in einer Übersichtsarbeit Indikationen zur RIT und einen breiten Korridor von Therapieaktivitäten kompiliert. Bei Hochrisikopatienten, einschließlich solchen mit positiven chirurgischen Rändern, grober extrathyreoidaler Ausdehnung,

Lymphknotenbefall, subtotaler Thyreoidektomie oder > 5 % Uptake bietet eine höher dosierte RIT bessere Ablationsraten und eine bessere Tumorkontrolle [717].

Jentzen et al. publizierten, dass die niedrigste effektive Therapieaktivität zur Ablation des Schilddrüsenrestes bei etwa 2,2 GBq liegt [718]. Verburg et al. berichteten über ein schlechteres Krankheits-spezifisches Überleben (Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival = DFS) nach 15 Jahren in der Niedrigrisikogruppe 16,1 % und in der Hochrisikogruppe 44,4 %) bei Verwendung von Therapieaktivitäten ≤ 2,0 GBq I-131 [719]. Langzeitdaten zu Rezidiven sind eher spärlich: Kukulska et al. berichten über eine Ergebnisäquivalenz 5 Jahre nach RIT, allerdings waren in 22 % in der Gruppe der mit 1,1 GBq behandelten Patienten eine 2. RIT erforderlich gegenüber 11 % in der mit 3,7 GBq behandelten Patientengruppe [720]. Die Tabelle 18 fasst typische risikoadaptierte Therapieaktivitäten zusammen.

5.8.8 ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie / ^{131}I-SPECT/CT

5.63	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Bei jeder Radioiodtherapie soll eine Ganzkörper-Szintigraphie, ggf. ergänzt um eine SPECT/CT erfolgen.	
	Konsens	

Die Strahlenschutzgesetzgebung fordert neben einer Therapiekontrolle, dass ein Maximum an diagnostischer Information aus einer Strahlenanwendung gewonnen wird. Eine Verteilungszintigraphie der Therapieaktivität ist somit obligat. Die Szintigraphie unter Verwendung der Therapieaktivität ermöglicht hochsensitiv die Lokalisation und die Aktivitätseinschätzung von Schilddrüsenrestgewebe und Fernmetastasen. Auch der Nachweis lokaler Lymphknotenmetastasen ist möglich – mit zunehmender Nähe zum Restgewebe mit sinkender Sensitivität.

Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung werden mit moderner nuklearmedizinischer Bildgebung, insbesondere der SPECT/CT, nach adjuvanter RIT häufiger iodavide Lymphknotenmetastasen gefunden werden. Miller et al. untersuchten, wie häufig Lymphknotenmetastasen nach der Thyreoidektomie mit 131Iod-SPECT/CT im Rahmen der RIT gefunden werden konnten. 146/352 Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (41,5 %) hatten in einer diagnostischen 131Iod-Szintigraphie Lymphknotenmetastasen [721]. Spanu et al. bestätigte die durch SPECT/CT höhere Zahl von iodaviden Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur planaren ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie [722]. SPECT/CT hat somit einen hohen diagnostischen Stellenwert zum Nachweis und zur präzisen Lokalisation von iodaviden Metastasen.

In einer Gruppe von 320 Schilddrüsenkrebspatienten, die zur postoperativen RIT überwiesen wurden, zeigten Avram et al., dass die diagnostische Bildgebung mit ^{131}I einschließlich SPECT/CT nach Schilddrüsenhormonentzug (THW) regionale Metastasen in 35 % und Fernmetastasen in 8 % der Fälle sichtbar machte. Das TNM-Stadium wurde durch diese Bildgebung bei 4 % der jüngeren und 25 % der älteren Patienten verändert [723]. Avram et al. berichteten, dass durch solche Informationen die Risikoeinteilung bei etwa 15 % der Patienten geändert wird und bei etwa 30 % der Patienten sich das klinische Management ändert [724]. Diese Aussage wird durch

Untersuchungen von Szujo et al. bestätigt, dass SPECT/CT im Vergleich zur planaren Ganzkörper-Szintigraphie einen diagnostischen Informationsgewinn erbringen kann [725].

In einer weiteren Studie von Avram et al. lieferten bildgebende Daten der postoperativen ^{131}I-Bildgebung sowie stimulierte Thyreoglobulinspiegel Informationen, die die Behandlung der Patienten in 29 % der Fälle änderten, verglichen mit der ursprünglichen Strategie, die auf chirurgisch-pathologischen Informationen und klinischen Informationen allein beruhte [726]. Banerjee et al. berichteten, dass der Einsatz der ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie durch die verbesserte Diagnostik mit einem besseren krankheits-spezifischen Überleben assoziiert war [727].

SPECT/CT hat also zum Ziel, iodavide Lymphknotenmetastasen zu detektieren, die der planaren Bildgebung durch Überlagerungseffekte entgehen. Wenn diese Untersuchungsmodalität nicht zur Verfügung steht, ist zu prüfen, ob durch den Einsatz beispielsweise der MRT Iodanreicherungen posttherapeutisch morphologisch korreliert werden können.

5.8.9 Response-Evaluation mittels ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie / ^{131}I-SPECT/CT + stimuliertem Thyreoglobulin-Wert

5.64	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Nach einer Radioiodtherapie soll die Kontrolle in 3 – 6 Monatsabständen mittels Ultraschalls, der Bestimmung von hsTg (hochsensitiver Tg-Assay), TAK und der schilddrüsenspezifischen Hormone zunächst für einen Zeitraum von 12 bis 24 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.65	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei TAK-Positivität sowie bei initial mittlerem oder hohem Rezidivrisiko soll nach 6 – 12 Monaten eine ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie erfolgen.	
2a	[728]	
	Starker Konsens	

5.66	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Auf eine ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie sollte verzichtet werden, wenn bereits bei der initialen RIT ein exzellentes Ergebnis vorliegt und bei im Verlauf nicht nachweisbaren hsTg- bzw. bei niedrigen fallenden hsTg-Werten.	
2a	[728]	
	Starker Konsens	

Die Response-Evaluation der Radioiodtherapie erfolgt mittels ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie und stimuliertem Tumormarker Thyreoglobulin. Hierdurch ist eine Einteilung in Response-Klassen mit exzellenter, akzeptabler, biochemisch inkompletter und strukturell inkompletter Response möglich, was Konsequenzen für die weitere Nachsorge und Therapie hat (s. Kapitel 6.2 und 6.3) Die Notwendigkeit zur Überprüfung des Behandlungserfolges ergibt sich aus allgemein nuklearmedizinischem Behandlungsstandard und ist im Strahlenschutzgesetz bzw. der Richtlinie Strahlenschutz festgeschrieben. Die Qualitätssicherung der nuklearmedizinischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden [530], [531], [729], [532]. Iodavide Metastasen können bei der initialen Radioiodtherapie dem Nachweis entgehen, wenn ein kräftig speichernder Schilddrüsenrest vorliegt, der schwächer anreichernde Metastasen überstrahlt („Sternartefakt“). Diese sind dann erst nach Elimination des Restschilddrüsengewebes in der später durchgeführten ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie nach rhTSH-Stimulation nachweisbar. Eine dann unauffällige ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie und ein stimulierter Thyreoglobulin-Wert unterhalb der funktionellen Assay-Sensitivität sind ein erwünschtes Therapieziel und dokumentieren eine exzellente Response [730].

Im Laufe der Jahre wurden immer sensitivere Thyreoglobulin-Assays entwickelt. Daher analysierten Giovanella et al. [728], ob ein unauffälliger basaler (i.e. nicht stimulierter) Thyreoglobulin-Wert eine ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie entbehrlich macht, weil ein solches Ergebnis der Thyreoglobulin-Messung eine unauffällige ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie erwarten lässt bzw. das spätere Auftreten eines Rezidivs sehr unwahrscheinlich macht. Giovanella et al. analysierten 10 retrospektive Studien mit 1796 DTC-Patienten (1542 PTC- und 151 FTC-Patienten), von denen 8 retrospektive Studien mit 1568 DTC-Patienten die diagnostische Bedeutung eines nicht stimulierten Thyreoglobulin-Wertes unter laufender Levothyroxin-Medikation untersuchten. Die funktionelle Assay-Sensitivität der verwendeten Assays lag zwischen 0,03 und 0,1 µg/l. Die Methoden, mit denen Metastasen ausgeschlossen wurden und als „Goldstandard“ dienten, variierten zwischen den Studien und umfassten Ultraschall, Röntgen Thorax, CT, MRT, PET, die Feinnadelpunktion, die Sestamibi-Szintigraphie und die Iod-131-Ganzkörper-Szintigraphie. Entsprechend ergab sich nur ein niedriger positiver Vorhersagewert von 21,3 % (95 %CI 11,9-30,7 %). Demgegenüber fand sich ein sehr guter negativer Vorhersagewert von 99,4 % (95 %CI 98,9-99,9 %). Fünf Studien erlaubten die Untersuchung der prognostischen Bedeutung im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven bei medianen Nachbeobachtungszeiträumen von 23 bis 64 Monaten. Auch hier lag der negative prädiktive Wert bei 99,4 % (95 %CI 98,8 – 100 %). Hervorzuheben ist, dass in 8 Studien, nur Patienten, bei denen Thyreoglobulin-Antikörper negativ waren,

eingeschlossen wurden. Wenn Patienten Thyreoglobulin-Antikörper positiv getestet werden, besteht das Risiko, dass Thyreoglobulin falsch negativ gemessen wird. Dies begründet die Empfehlung 5.65, dass bei TAK-positiven Patienten weiterhin die ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie zur Response-Evaluation eingesetzt wird, weiterhin die Empfehlung 5.66 bei Patienten mit initial mittlerem oder hohem Rezidivrisiko auf eine ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie nicht zu verzichten, weil in den Studien überwiegend Patienten in niedrigen Tumorstadien untersucht wurden und die Evidenz für höhere Tumorstadien gering ist. Liegt hingegen bereits nach der initialen Radioiodtherapie ein exzellentes Therapieergebnis vor oder findet sich ein Thyreoglobulinwert bei Niedrig-Rezidivrisiko-Patienten unterhalb der funktionellen Assay-Sensitivität (< 0,1 – 0,2 ng/ml), so kann auf eine ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie verzichtet werden (Giovanella et al 873). Einschränkend ist zu sagen, dass die in den einzelnen Studien untersuchten Kollektive heterogen waren. In den beiden deutschen Publikationen (Görges et al [731] und Zöphel et al. [732]) wurden Patienten eingeschlossen, die ein oder zwei Hochdosis-Radioiodtherapien erhalten hatten und nachfolgend eine unauffällige ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie, so dass es nicht verwundert, wenn nach einer solchen initialen Therapie und Nachsorge ein danach nicht messbarer Thyreoglobulin-Wert eine negative ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie ergibt.

5.8.10 Nebenwirkungen einer Radioiodtherapie

Im Allgemeinen ist die RIT eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Therapie. Man unterscheidet frühe Nebenwirkungen zeitnah nach Verabreichung des Radioiodes und späte Langzeitnebenwirkungen, die mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Kindern und Erwachsenen auftreten. Das Risiko für Nebenwirkungen und gegebenenfalls ihre Intensität sind u.a. abhängig von der Höhe der applizierten Aktivität. Die im Folgenden dargestellten Nebenwirkungen betreffen in erster Linie Rezidiv- und Metastasentherapien, bei denen hohe kumulative Therapieaktivitäten eingesetzt werden.

5.8.10.1 Frühe / akute Nebenwirkungen

Radiogene Gastritis

Passager (für wenige Stunden) kann eine radiogene Gastritis auftreten, Hauptsymptom ist Übelkeit mit einer Häufigkeit < 5 % bis 60 % [733], [734], [735]. Bei Patienten mit einer entsprechende Prädispositionen ist vor der Therapie eine Magenprotektion zu erwägen, alternativ erfolgt eine symptomorientierte Therapie bei Auftreten einer radiogenen Gastritis.

Radiogene Thyreoiditis

Eine radiogene Thyreoiditis ist eine vorübergehende, ebenfalls üblicherweise nur wenige Stunden andauernde, lokale schmerzhafte Schwellung des postoperativ verbliebenen Schilddrüsenrestes / Tumorrestes / der Metastasen. Die berichtete Häufigkeit variiert stark zwischen ca. 5-50 % und ist vor allem abhängig von der Restgewebemasse nach der Operation [736], [737]. Bei Thyreoidektomien, die nach onkologischen Aspekten erfolgte, ist diese Nebenwirkung selten. Die Therapie erfolgt mit Eiskrawatten, falls dann noch erforderlich mit antiphlogistischen Medikamenten. Eine radiogene Thyreoiditis ist gut behandelbar.

Sialadenitis / spätere Xerostomie

Durch die RIT findet eine Bestrahlung der Speicheldrüsen statt, die zu einer Sialadenitis führen kann. Diese ist abhängig von der Therapieaktivität und wird in < 5 % der Patienten, teils mit einer Häufigkeit von 12,8 % - 33 % berichtet [738], [739], [740], [737], [741]. Diese Nebenwirkung kommt in erster Linie bei Aktivitäten oberhalb der adjuvanten Therapie häufiger vor [742]. Klinisch zeigen sich Schmerzen und Schwellungen im Bereich der Glandula Parotis, zum Teil mit vorübergehenden Geschmacksveränderungen [742], [743], [713]. Die Beschwerden sind überwiegend passager. Allerdings werden auch persistierende Schäden beobachtet. Jentzen et al. zeigten in einer aufwändigen dosimetrische Studie eine so niedrige durchschnittliche Speicheldrüsen-Strahlendosis, dass eine deterministische Schädigung bei üblichen Therapieaktivitäten nicht zu erwarten ist. Die Studie ergab, dass Kauen zu einer erheblichen Aktivitätsexkretion und damit Dosisreduktion führt [703]. Zahlreiche Medikamente haben einen Einfluss auf die Speicheldrüsen, so dass auch nach einer solchen Ursache zu suchen ist [744].

Xerophthalmie / späteres Siccasyndrom

Tränendrüsendysfunktionen werden mit Häufigkeiten von < 5 %, teils mit 4,1 % - 22,1 % [738], [736], [743] berichtet. Fard-Esfahani et al. zeigten einen signifikanten Unterschied in der Symptomatik eines „brennenden Gefühls“ und Augenrötung nach RIT, der Schirmer-Test war signifikant niedriger nach RIT ($p = 0,016$). Eine Korrelation zwischen Schirmer-Test und verabreichter ^{131}I-Aktivität fand sich allerdings nicht [745], ein Ergebnis, das eine Kausalität mit der RIT in Frage stellt. Durch die Bestrahlung der Tränendrüsen wurde ein Tränenträufeln („Epiphora“) berichtet [743]. Da ein Siccasyndrom auch unabhängig von einer RIT auftreten kann und eine eindeutige Aktivitätsabhängigkeit nicht belegbar ist, ist ein Kausalzusammenhang nicht eindeutig zu belegen.

Blutbildveränderungen

Grünwald et al. beschrieben bei Patienten, die kumulativ mit bis zu 18,5 GBq ^{131}I behandelt worden sind lediglich bei 5/469 (1,1 %) Blutbildveränderungen (Hb ≤ 9,0 g/dl bei Frauen / 10,5 g/dl bei Männern oder Erythrozyten ≤ 3,1 x 1012/l bei Frauen / 3,5 x 1012/l bei Männern, Leukozyten ≤ 2,5 x 109/l, Thrombozyten ≤ 0,5 x 1011/l). Bei höheren Therapieaktivitäten (18,5-37 GBq ^{131}I) zeigte nur 1/77 Patienten (1,3 %) Blutbildveränderungen. Diese Veränderungen waren ohne klinische Relevanz [746].

Tumor- / Metastasenschwellung

Seltene Einzelfälle einer Tumor- / Metastasenschwellung wurden beschrieben. Neurologische Symptomatik als Kompressionssyndrom oder ggf. (auch unabhängig von einer RIT) als Einblutung bei spinalen oder zerebralen Metastasen [747], [748], [749]. Bei Vorliegen von Metastasen an kritischen Lokalisationen sind eine prophylaktische Glukokortikoidgabe oder eine zusätzliche lokale Therapie zu erwägen.

5.8.10.2 Späte / chronische Nebenwirkungen

5.67	Konsensbasiertes Statement	2025
EK	Nebenwirkungen, die akut auftreten, können persistieren oder auch erst spät auftreten.	
	Starker Konsens	

Chronische Xerostomie / chronische Sialadenitis

Infolge chronischer Entzündung der Speicheldrüsen kann es zu einer Funktionsminderung, ggf. mit Geschmacksveränderung und erhöhtem Kariesrisiko kommen. Die in der Literatur angegebene Häufigkeit einer chronischen Xerostomie variiert beträchtlich zwischen < 5 % mit Spannbreiten von 5,4 % - 72 % [750], [740], [743]. Untersuchungszeitpunkte und -methoden variieren in der Literatur und sind wenig standardisiert [736], [739], [743]. Clement et al. berichteten über symptomatische Speicheldrüsendysfunktionen mit einer Prävalenz von 16 - 54 %. Anorme Speicheldrüsenszintigraphiebefunde wurden mit einer Prävalenz im Bereich von 37 – 72 % angegeben [736]. Das Ausmaß einer Funktionsstörung ist allerdings aufgrund von Definitionsunterschieden bzw. des Fehlens eines Goldstandards schwierig. So gibt es deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen einer Speicheldrüsenszintigraphie und den empfundenen Symptomen des Patienten. Jeong et al. zeigten eine signifikante Korrelation zwischen den mittels Szintigraphie beobachteten Speicheldrüsendysfunktionen und deren Symptomatik. Dennoch befanden sich in ihrer Studie auch als symptomlos eingestufte Patienten in den Gruppen mit moderater bis schwerer Abnahme des Uptake-Scores (29 % symptomlos) und der Ejektionsfraktion (60 % symptomlos) [751]. Klein-Hesselink et al. konnten in einer Gruppe von 67 Patienten eine Abnahme der Speichelproduktion nach RIT nachweisen, 21 % der Patienten berichteten über häufige oder ständige Xerostomie, wobei allerdings 7,5 % der Patienten diese Beschwerden bereits vor der RIT hatten [752]. Solans et al. beschrieben eine Xerostomie bei 32,9 % der Patienten im ersten Jahr nach RIT, nach 3 Jahren bei noch 15,2 % der Patienten, eine schwere Xerostomie entwickelten 5,1 % der Patienten [753]. Hyer et al. berichteten bei 21,1 % der Patienten von chronischen Schwellungen und Schmerzen im Bereich der Speicheldrüsen, bei 12 % der Patienten entwickelten sich diese Symptome erst ab 3 Monate nach der Behandlung [740].

In einer Arbeit von An et al. zeigten 29,7 % der Patienten in der Spätphase (im Median 336 Tage nach Behandlung) Zeichen einer Sialadenitis, 66 % dieser Patienten zeigten diese bereits in der Frühphase (7 Tage post RIT) [750].

In einer Arbeit von Rosario et al. gaben nach 12 Monaten 5,4 % der Patienten Symptome einer Speicheldrüsenunterfunktion oder -entzündung an [743]. Eine Korrelation zwischen der verabreichten ^{131}I-Aktivität und den Speicheldrüsenszintigraphiebefunden konnten laut Clement et al. alle 6 betrachteten Studien feststellen, auch bei der symptomatischen Speicheldrüsen-dysfunktion konnten 3 von 5 Studien eine Korrelation aufzeigen [736].

Wu et al. fanden keine ungünstigen Effekte im Hinblick auf eine Xerostomie bei Aktivitäten bis 5,5 GBq (150 mCi) ^{131}I [754]. Bei Geschmacksveränderungen und Xerostomie

ist zu beachten, dass es eine Reihe von Medikamenteneinflüssen gibt, Aussagen zur Begleitmedikation fehlen oft in den o.g. Studien [744].

Chronische Xerophthalmie / Siccasyndrom

Chronische Tränendrüsendysfunktionen sind selten, werden aber von manchen Autoren mit Häufigkeiten von 4,1 % - 22,1 % berichtet. [738], [736], [743]. Solans et al. beschrieben eine Xerophthalmie bei 25,3 % der Patienten im ersten Jahr nach RIT mit Besserungen im Verlauf. Eine Keratoconjunctivitis sicca fand sich noch bei 7,6 % der Patienten 3 Jahre nach RIT. Funktionsminderungen von Tränendrüsen können reversibel sein [753]. Jonklaas et al. berichten über eine Häufigkeit von ca. 10 % von nasolakrimalen Beschwerden [755]. Hier stellt sich die Frage nach einem Selektionsphänomen, weil Nebenwirkungen dieser Art bzw. Häufigkeit für die RIT im deutschsprachigen Raum nicht publiziert sind und ein überzeugender Zusammenhang zwischen applizierter Aktivität und Funktionsminderung nicht zu belegen ist.

Knochenmarkdepressionen mit Thrombozyto- und Neutropenie

Knochenmarkdepressionen mit Thrombozyto- und Neutropenie sind relativ selten. Die Häufigkeit ist abhängig von der kumulativen Aktivität. Grünwald et al. beschrieben, dass bei sehr hohen Therapieaktivitäten über 37 GBq ^{131}I führend die Thrombozytenbildung beeinträchtigt wird, eine Panzytopenie wurde bei 4 Patienten beobachtet [746]. Die Knochenmarkdosis mit daraus potentiell resultierenden Komplikationen wird auch von der Nierenfunktion beeinflusst, weshalb vor einer RIT neben dem Differentialblutbild auch der Kreatinin-Wert bzw. die Nierenfunktion bekannt sein sollten. Eine signifikante Abnahme der Leukozyten und Thrombozyten wurde innerhalb des ersten Jahres nach RIT von Molinaro et al. beschrieben [756]. Prinsen et al. beschrieben passagere Erniedrigungen von Leukozyten und Thrombozyten bis zu einem Jahr nach RIT mit Normalisierung der Werte bis 5 Jahre nach RIT. 4,2 % der Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie, Risikofaktoren waren ein höheres Alter, männliches Geschlecht und die kumulative Dosis, relevante (Langzeit-) Nebenwirkungen fanden sich nicht [757].

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Studien in der Regel um retrospektive Studien handelt und die Nebenwirkungen nicht objektiviert oder quantifiziert wurden. Auch fehlen oft Angaben zur Therapieaktivität und weiteren Therapie wie z. B. der perkutanen Radiatio. Die Nebenwirkungsrate und -intensität ist abhängig von der Therapieaktivität. Die genannten Nebenwirkungen werden in erster Linie bei der Hochdosistherapie zur gezielten Rezidiv- / Metastasenbehandlung beobachtet. Sofern eine Studie ausdrücklich keine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkung beschreibt, ist ein Kausalzusammenhang zwischen der RIT und der beschriebenen Nebenwirkung nicht plausibel.

5.8.10.3 Sekundärmalignome nach Radioiodtherapie

5.68	Evidenzbasiertes Statement	2025
ST	Ein gewisses Risiko für Sekundärmalignome durch eine RIT ist prinzipiell anzunehmen. Das Risiko für Sekundärmalignome ist abhängig von der kumulativen Dosis und dem Alter bei Exposition und konnte in großen Fallserien erst bei kumulativen Aktivitäten über 5,5 GBq ^{131}I nachgewiesen werden. Bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko sollte das Strahlenrisiko bei der individuellen Nutzen-/Risikoabwägung einer RIT berücksichtigt werden.	
⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Sekundärmalignomrate [758], [759]	
	Konsens	

Unter Strahlenexperten geht man von einem linearen Risikomodell aus. Das heißt, das Risiko einer Krebsinduktion ist proportional zur Strahlendosis und es gibt keine Schwelle. Dieses lineare Modell ist oberhalb von etwa 100 mSv belegt und es gibt keine Studien für niedrigere Dosen. Auf dieser Basis erwartet man – abhängig vom Lebensalter und der tatsächlichen Exposition – nach einer Radioiodtherapie ein lebenslanges Zusatzrisiko für ein Sekundärkarzinom. Beim athyreoten Erwachsenen betragen die typischerweise zu erwartenden Dosen in risikorelevanten Organen meist zwischen 40 und 90 mGy pro GBq ^{131}I [760], variieren aber abhängig von Körpergröße und Nierenfunktion und können besonders bei älteren Personen auch darüber liegen. Bei diesen niedrigen Strahlendosen darf von einer Latenzzeit bis zu Jahrzehnten ausgegangen werden.

Nappi et al. publizierten einen systematischen Review und Meta-Analyse zum Brustkrebsrisiko durch die Radioiodtherapie [758]. 14 Studien mit insgesamt 200247 Patientinnen mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom wurden identifiziert, davon wurden 98368 mit Radioiod und 101879 ohne Radioiod behandelt. Das relative Risiko mit gegenüber ohne Radioiodtherapie betrug 0,83 (95 %CI 0,70 – 0,99) mit einer Range von 0,45 – 2,55. Für das besonders strahlensensible Organ wurde somit kein erhöhtes Karzinomrisiko nach Radioiodtherapie gefunden.

Reinecke et al. analysierte das Risiko für Sekundärmalignome durch die Radioiodtherapie [759]. In 10 Studien betrug die Risikosteigerung für Sekundärmalignome im Vergleich von mit Radioiodtherapie behandelten Patienten gegenüber Vergleichskollektiven ohne Radioiodtherapie 1,14 bis 1,84, wobei in 5 / 7 Studien, in denen das 95 %-Konfidenzintervall angegeben wurde, der Wert von 1,0 darin eingeschlossen war und nur in 2 / 7 Studien ein Wert von 1 eben überschritten wurde (Silva-Vieira RR für SPM 1,84, 95 %CI 1,02 – 3,31 und Molenaar SIR für SPM 1,30, 95 %CI 1,12 – 1,51. Allerdings waren die meisten Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Dabei muss berücksichtigt werden, dass diese und auch die im folgenden zitierten Studien nicht auf adjuvante Radioiodtherapien beschränkt sind, sondern auch Hochdosistherapien umfassten. In sieben von acht Studien stieg - erwartungsgemäß - das Risiko mit zunehmender kumulativer Therapieaktivität. In den Studien wurde nicht berücksichtigt, ob die Patenten eine perkutane Radiatio erhalten haben. Ferner ist ein Bias durch intensivere Untersuchungen nach Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms zu erwarten. Das ist

immer der Fall, wenn das Sekundärkarzinom innerhalb der Latenzzeit für die Ausbildung eine Strahleninduzierten Malignoms diagnostiziert wird. Das Risiko für Sekundärmalignome wird unter Berücksichtigung der geringen Qualität der Studien daher als allenfalls gering eingeschätzt und begründet die oben genannte Empfehlung.

Weitere, nicht systematische aufgearbeitete Studien zeigen ein geringes aber statistisch signifikante höhere Wahrscheinlichkeit eines Sekundärkarzinoms bei höherem Therapieaktivitäten. So fanden Silva-Vieira et al. eine geringe aber signifikante Erhöhung des Risikos für Sekundärmalignome ab einer kumulativen Aktivität von 7,4 GBq ^{131}I zeigen [761], Teng et al. ab einer kumulativen Aktivität von 5,6 GBq [762]. Dabei ist die Rate perkutaner Bestrahlungen unbekannt.

Im Folgenden wird dezidiert auf hämatologische Erkrankungen bzw. Leukämierisiko eingegangen, dafür diese eine höheres Strahlenrisiko erwartet wird als für solide Tumoren. Molenaar et al. anhand 148.215 Patientendaten aus dem SEER-Register höheres Risikos nach RIT (RR: 1,30 [95 % KI: 1,12-1,51]) [763], [764]. Diese Ergebnisse finden sich im Einklang mit Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Rubino, auch wenn diese keine statistische Signifikanz aufweisen (RR: 2,5 [95 % KI: 1,0-7,4]) [765]. Die absolute Anzahl an hämatologischen Erkrankungen durch RIT wird von Rubino et al. mit 0,8 Fällen pro GBq Radioiod und 100.000 Personen-Jahren angeben und liegt somit im sehr niedrigen Bereich. Nicht bekannt ist allerdings, ob diese Patienten auch eine perkutane Strahlentherapie erhalten haben. Bezüglich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung konnten Seo et al. an 211.360 Teilnehmern ein signifikant erhöhtes, aber absolut betrachtet niedriges Risiko nur oberhalb von 3,7 GBq ^{131}I-Aktivität nachweisen [766]. Diese Ergebnisse sind jedoch bei einem medianen Follow-Up von 2,4 Jahren mit Vorsicht zu betrachten, da für Sekundärmalignome eine längere Latenzzeit zu erwarten ist und die Daten somit einen Screening-Bias darstellen dürften.
Koreanische Daten an 211.360 Patienten untersuchten das Leukämierisiko nach Radioiodtherapie. In der Gruppe mit Aktivitäten bis 3,7 GBq ^{131}I wurde keine erhöhte Leukämierate beobachtet. Eine erhöhte Leukämierate wurde hingegen in der Patientengruppe gesehen, die mit einer höheren Aktivität therapiert wurde und die damit in einem fortgeschrittenen Tumorstadium waren. In dieser Gruppe entwickelte 1 von 2000 Patienten eine Leukämie. Die Latenzphase bis zur Leukämieentwicklung war mit 8 Monaten so kurz [766], dass ein Kausalzusammenhang mit der RIT nahezu ausgeschlossen ist. Je nach verwendeter Aktivität und Nachbeobachtungszeitraum existieren Studien, die keine erhöhte Leukämierate finden konnten [767], [768], [769] und solche, die eine etwas erhöhte Leukämierate beschreiben [765], [770]. Rubino et al. analysierten drei große Kohorten aus Schweden, Frankreich und Italien und fanden 3 zusätzlich Leukämien auf 10000 Patienten (0,03 %, RR = 2,5) [912]. Sawka et al berichteten über eine etwas erhöhte Leukämierate mit einem relativen Risiko von ebenfalls 2,5 [770].

Bei Kindern wird das Risiko für Sekundärmalignome etwas höher angesehen. Seo et al. berichteten über 18617 Kinder und junge Erwachsene, die in Südkorea wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden [771]. Während der 120474 Personenjahre der Nachbeobachtung traten insgesamt 124 Fälle von Sekundärmalignomen auf; 43 (0,5 %) bei den operierten Patienten und 81 (0,8 %) in der zusätzlich mit RIT behandelten Kohorte. Die RIT-Kohorte wies somit ein gering erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome auf (bereinigte HR 1,52 [95 % Konfidenzintervall 1,03-2,24], p = 0,035).

5.8.10.4 Lungenfibrose

5.69	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei disseminierter Lungenmetastasierung sollten beim Einsatz hoher kumulativer Therapieaktivitäten wegen einer möglichen Entwicklung einer Lungenfibrose Lungenfunktionstests durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Eine strahleninduzierte Pneumonitis und nachfolgende Lungenfibrose bei radioiodpositiven Lungenmetastasen treten bei Patienten mit Lungenmetastasierung selten und abhängig von der kumulativen Therapieaktivität und dem Ausmaß der pulmonalen Metastasierung auf (ca. 1 %) [772], [773]. Eine diffuse Lungenmetasierung kann für die Radioiodaktivität dosislimitierend sein [774], [775], [776], [777]. Patienten, die eine Pneumonitis entwickeln, sollten intensiver kontrolliert werden, um bei progredienter, potentiell lebensbedrohlicher Symptomatik rechtzeitig therapeutische Schritte einleiten zu können, wie eine Glukokortikoidtherapie, z. B. hochdosiert mit 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon täglich für 2-4 Wochen [778], [779]. Das Vorliegen einer Lungenfibrose kann die Durchführung weiterer RIT-Zyklen limitieren [780], [781].

5.8.10.5 Kardiovaskuläres System

Kim et al. fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie an 4845 Patienten in Korea keine negativen Auswirkungen durch die RIT (mittlere Therapieaktivität 3,8 GBq ^{131}I) im Hinblick auf das Auftreten eines ischämischen oder hämorrhagischen Apoplex, einer koronaren Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz. Es wurden 2533 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom und RIT verglichen mit den übrigen Patienten, die keine RIT erhielten [782].

5.8.10.6 Nebenwirkungen bei Kindern

Die möglichen Nebenwirkungen der RIT unterscheiden sich in ihren Grundzügen nicht zwischen Kindern und Erwachsenen. Albano et al. berichteten über 302 Behandlungszyklen an 105 Kindern. Die Therapien erfolgten in einer metastasierten Situation mit entsprechend hohen Aktivitäten. Es wurden frühe Nebenwirkungen bei 35 % der Patienten, vor allem Übelkeit bei 29 % und Sialadenitis 22 % der Patienten berichtet. Vorübergehende Blutbildveränderungen traten bei 6 % auf. Späte Nebenwirkungen waren deutlich seltener in nur 11 % der Patienten zu finden, 2 Patienten zeigten eine Sialadenitis, 4 Patienten permanente Blutbildveränderungen, je 5 Patienten eine Lungenfibrose und Fertilitätsstörungen (zwischen 2 und 7 %) [783].

Brown et al. berichteten in ihrer Arbeit, dass ein leicht erhöhtes Risiko an Zweitmalignomen nach RIT für jüngere Patienten besteht [784]. Es blieb unklar, ob hier wiederholte Therapien mit höheren kumulativen Aktivitäten erfolgten. In einer Studie von der Arbeitsgruppe um Hay, bei der nur pädiatrische Patienten untersucht wurden, wurden eine Reihe an Zweitmalignomen und eine erhöhte Sterblichkeit zwischen dem 30.-50. Lebensjahr beschrieben, wobei 68 % der Todesfälle aus einem Zweitmalignom resultierten [466].

Marti et al. zeigten in einer Auswertung der SEER-Datenbank ebenfalls ein erhöhtes Risiko für pädiatrische Patienten und Patienten < 25 Jahren für Zweitmalignome. Von den 1571 mit Radioiod behandelten Kindern wurde bei 26 Kindern (1,7 %) ein Sekundärmalignom diagnostiziert, bei 18 Kindern wäre dies statistisch im Vergleich zur gesunden Gesamtbevölkerung zu erwarten gewesen. Das erhöhte Risiko für Sekundärmalignome ergab sich vor allem daraus, dass 3 Kinder ein Speicheldrüsenkarzinom entwickelten, statistisch hätten nur 0,9 Kinder betroffen sein dürfen [769]. Insgesamt ist festzustellen, dass man von insgesamt wenigen Patienten berichtet, die von Zweitmalignomen betroffen sind.

Weitere Untersuchungen äußern den Verdacht, dass die präpubertären Testes empfindlicher gegenüber der Wirkung einer Radiatio reagieren, weshalb eine Kryokonservierung von Spermien individuell bei pubertären Patienten diskutiert werden sollte [785]. Das Risiko einer Lungenfibrose besteht bei pädiatrischen Patienten mit ausgedehnten Lungenmetastasen altersabhängig stärker als bei Erwachsenen, weshalb in diesen Fällen eine prätherapeutische Dosimetrie diskutiert werden kann [786]. Pasqual et al. berichteten über ein etwas erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome bei Kindern, die mit RIT therapiert wurde, insbesondere in einem Zeitraum von 20 Jahren nach RIT. Dies betraf Uteruskarzinome

6 Nachsorge des differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird eine lange Tumornachsorge für mindestens 10 Jahre empfohlen, da Lokalrezidive oder Fernmetastasen auch nach vielen Jahren bis Jahrzehnten noch auftreten können. Häufigkeit und Ausmaß der Nachsorge werden in Anlehnung an die Risikobewertung des Karzinoms. Der zeitnahe Nachweis eines Tumorrezidivs oder von Lymphknotenmetastasen ermöglicht eine rasche Intervention und bietet somit die besten Therapiechancen, auch im Falle eines Rezidivs.

Eine große unizentrische Studie [563] zur Prognose von 2011 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren (Median 7,1 Jahre) zeigte eine normale Lebenserwartung für die Mehrheit der Patienten. Als initiale Therapie erfolgten eine Thyreoidektomie und nachfolgende Radioiodtherapie. Im Vergleich zur Normalbevölkerung in Deutschland war die Lebenserwartung mit Ausnahme von Patienten < 45 Jahren und maximal einem Lymphknotenbefall des zervikozentralen Kompartments allerdings reduziert. Signifikante Risikofaktoren für eine verringerte Lebenserwartung waren: follikuläre Schilddrüsenkarzinome, extrathyroidales Tumorwachstum, zervikolaterale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Alter > 45 Jahre.

Eine zweite unizentrische Studie [787] mit 2476 differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zeigte, bei einem medianen follow-up von 6,6 Jahren, eine vergleichbare Lebenserwartung im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung mit Ausnahme von Patienten > 45 Jahre mit Fernmetastasen. Bei Patienten mit Karzinomen < 2 cm ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen war die Lebenserwartung sogar besser als die der allgemeinen Bevölkerung. Bei 90,4 % dieser Patienten erfolgte eine Thyreoidektomie, bei 39,9 % eine Lymphknotendissektion und bei 91,1 % eine Radioiodtherapie.

6.1 Wann beginnt die Nachsorge?

Der Zeitraum der Nachsorge beginnt gemäß Definition dieser Leitlinie nach Abschluss aller primären Therapien, im Falle einer Radioiodtherapie einschließlich der Erfolgskontrolle (siehe Kapitel 5.8.9) bzw. nach Abschluss aller Rezidivtherapien mit entsprechender Erfolgskontrolle. Die Diagnostik in der Nachsorge dient der Früherkennung eines Rezidivs bzw. Progresses und endet dementsprechend bei gesichertem Rezidiv bzw. Progress.

Die Nachsorge schließt die Überprüfung und medikamentöse Einstellung der Schilddrüsenhormonsubstitution bzw. Suppression sowie die Diagnostik und Therapie typischer Komplikationen der primären Therapie ein. Dies beinhaltet eine Sonographie der Schilddrüsenloge und der Halsweichteile inkl. Lymphknoten, Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) und der Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) sowie die laborchemische Überprüfung der Schilddrüsenhormontherapie. Der Patient erhält zudem die Gelegenheit, seine tumorassoziierten Sorgen zu äußern und kompetente Antworten zu erhalten.

6.2 Wie sollte die Nachsorge bei nachgewiesenem differenziertem und wenig differenziertem Schilddrüsenkarzinom erfolgen?

Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird abhängig von der Risikostratifizierung gestaltet und richtet sich zunächst entsprechend der initialen Risikokategorie aus, später ist sie abhängig vom Verlauf und dem Ansprechen auf die Initialtherapie(n). Diese erfolgt idealerweise durch entsprechend spezialisierte Ärzte.

Eine Multizenterstudie [381]

In einer Auswertung der amerikanischen National Cancer Database (NCDB) und des SEER-Registers des National Cancer Institutes von 47.902 Patienten, die zwischen 1988 und 2006 aufgrund eines papillären Schilddrüsenkarzinoms im Alter < 45 Jahren operiert wurden, zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Gesamtüberleben.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation eines papillären Schilddrüsenkarzinoms > 45 Jahre waren, fanden Zaydfudim et al. [788], ebenfalls in einer Auswertung des SEER-Registers von 30.504 Patienten bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen ein 46 % höheres Risiko an diesem Karzinom zu versterben als bei Patienten ohne Lymphknotenbefall.

Die Häufigkeit von Rezidiv-Lymphknotenmetastasen beim PTC korreliert in einer Literaturanalyse von Randolph et al. [599] mit dem histopathologischen Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt des Ersteingriffs. Im Stadium pN0 kam es bei 2 % der Patienten zu einem Lokalrezidiv, im Stadium pN1 dagegen bei 22 %. Das Risiko der Ausbildung eines Lokalrezidivs korrelierte zusätzlich mit der Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten beim Ersteingriff (< 5 befallene Lymphknoten: 4 % Tumorrezidive, > 5 befallene Lymphknoten: 19 % Rezidive).

Zwei Metaanalysen [789], [790] zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs beim PTC auch in Korrelation zum Ausmaß des Ersteingriffs. Für Patienten mit einer Thyreoidektomie und prophylaktischen zervikozentralen Lymphknotendissektion war das Rezidivrisiko um 35 % verringert, verglichen mit Patienten, bei denen nur eine Thyreoidektomie erfolgte. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass in der Gruppe mit Lymphknotendissektion häufiger eine postoperative Radioiodtherapie erfolgte (71 % mit versus 53 % ohne Lymphknotendissektion).

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms soll abhängig von der Risikostratifizierung gestaltet werden, zunächst entsprechend der initialen Risikokategorie, später abhängig vom Verlauf insbesondere dem Ansprechen auf die Initialtherapie(n).	
	Starker Konsens	

Die initiale Klassifizierung der Schilddrüsenkarzinome entsprechend der TNM-Klassifikation ist für die Indikation der initialen Therapien und für die Erfolgskontrolle der Therapie(n) von Bedeutung [105], [24]. Die TNM-Klassifikation lässt jedoch keine Aussage bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach den erfolgten Therapien zu [791], [792], [793], [794], [795], [796], [797].

Außerdem gehen weder Operationsergebnis, das Ansprechen auf eine Radioiodtherapie noch molekulare Marker wie zum Beispiel BRAFV600E, TERT und TP53 in die TNM-Klassifikation oder in andere, bisher vorgeschlagene Klassifikationen ein.

Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass eine TERT-Mutation einen unabhängigen Faktor für eine erhöhte Mortalität (Hazard Ratio [HR]: 10,35; 95 %-Konfidenzintervall: 2,01–53,24) für alle differenzierten Karzinome darstellt. Für das papilläre Schilddrüsenkarzinom allein ist das Risiko noch deutlicher ausgeprägt (HR: 23,8; 95 %-Konfidenzintervall: 1,36–415,8) [798].

Verburg et al. konnten zeigen, dass nach abgeschlossener Radioiodtherapie eine unauffällige Erfolgskontrolle mit diagnostischer ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem nicht messbaren stimulierten Tg-Wert das initiale Rezidivrisiko unabhängig nach TNM-Stadium nivelliert und Patienten bei dieser Konstellation unabhängig von der initialen Risikoklassifikation nur eine sehr niedrige Rezidivrate von 3 % haben. Die Langzeitletalität bei einer Nachbeobachtungszeit über 25 Jahre lag im Niedrigrisiko-Arm bei 3,4 % ± 1,3 % und im Hochrisiko-Arm bei 3,7 % ± 1,7 % (p = n.s.) [730].

6.3 Terminologie des Therapieansprechens und Risikobewertung für ein Rezidiv des DTC

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Das Ansprechen auf die Behandlung soll unter Berücksichtigung klinischer, laborchemischer und bildgebender Befunde in exzellentes, gutes bzw. akzeptables, biochemisch inkomplettes oder strukturell inkomplettes Ansprechen eingeordnet werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 19: Risikogruppen nach erfolgter RIT und einer Nachbeobachtung von 2 Jahren

Kategorie	Definition	Krankheitsverlauf/ Risiken	Nachsorge bzw. Therapie
Exzellentes Ansprechen der Therapie (Excellent response)	In der Bildgebung ist kein Tumor zu sehen und entweder Tg-Wert unter TSH-Unterdrückung ist < 0,2 ng/ml oder TSH-stimulierter Tg-Wert ist <1 ng/ml	96 % – 99 % der Patienten bleiben krankheitsfrei 1 % – 4 % der Patienten entwickeln in einem Zeitraum von 5 bis 10 Jahren ein Rezidiv, weniger als 1 % wird am Schilddüsenkrebs sterben.	Es sollten früh die Intensität und Häufigkeit der Nachsorge reduziert und die TSH-Unterdrückung beendet werden.
Gutes/akzeptables Ansprechen der Therapie (indeterminate response)	- In der Nachsorgebildgebung besteht kein Hinweis auf einen lokalen Tumor oder eine Metastasierung des Schilddrüsenkarzinoms bzw. es gibt eine schwache Radioiod-Speicherung im Schilddrüsenbett - Tg-Wert unter TSH-Unterdrückung ist >=0,2 ng/ml und < 1ng/ml - TSH-stimulierter Tg-Wert >= 1,0 ng/ml und < 10 ng/ml oder - TAK-Werte sind stabil oder fallend, und in der Bildgebung ist nichts Pathologisches zu sehen	Bei 80 %-85 % der Patienten bleibt dieser Zustand stabil oder entwickelt sich in Richtung exzellentes Ansprechen. Bei 15 %-20 % wird in einem Zeitraum von 5 bis 10 Jahren ein Tumor in der Nachsorge gefunden. Risiko an diesem Krebs zu sterben unter 1 %	Die Patienten sollen weiter in der Nachsorge mit entsprechend wiederholter Bildgebung bleiben. Wenn unspezifische zu spezifischen Raumforderungen werden, sollen sie mit weiterer Bildgebung oder Biopsie untersucht werden.
Biochemisch unvollständiges Ansprechen (biochemical incomplete response)	In der Nachsorgebildgebung besteht kein Hinweis auf einen lokalen Tumor oder eine Metastasierung des Schilddrüsenkarzinoms und - Tg-Wert unter TSH-Unterdrückung ist >=	Mindestens 30 % werden spontan zu Patienten, die keinerlei Anzeichen haben, dass sie Schilddrüsenkrebs haben; weitere 20 % werden dies nach einer zusätzlichen Therapie. Bei 30 % bleibt der	Bei einem stabilen oder fallenden Tg-Wert, sollen die Patienten weiter beobachtet und der TSH-Wert soll bei den meisten Patienten unterdrückt werden. Steigende Tg-Werte oder TAK-Werte sollen

Kategorie	Definition	Krankheitsverlauf/ Risiken	Nachsorge bzw. Therapie
	1ng/ml oder - TSH-stimulierter Tg-Wert >= 10 ng/ml oder - Steigende TAK-Werte	Zustand unverändert. 20 % Prozent entwickeln ein Rezidiv, d. h. in der Bildgebung wird ein Tumor gefunden. Risiko an diesem Krebs zu sterben liegt unter 1 %	mit weiteren diagnostischen Methoden untersucht und eventuellen weiteren Therapien behandelt werden.
Strukturell unvollständiges Ansprechen (structural incomplete response)	In der Bildgebung gibt es strukturelle oder funktionelle Raumforderungen (Aufnahme von Iod in der RIT bzw. [^{18}F]FDG in der PET/CT), die einem Schilddrüsenkrebs zuzuordnen sind. Dies ist unabhängig von der Höhe des Tg-Wertes oder ob TAK nachweisbar sind.	Bei 15-50 % haben die weiteren Therapien Erfolg, und die Patienten können neu eingruppiert werden. Bei 50-85 % der Patienten besteht die Krankheit trotz zusätzlicher Therapien weiter. Um die 10 % der Patienten mit Metastasen im Halsbereich und um die 50% der Patienten mit Fernmetastasen sterben an diesem Krebs .	Patienten dieser Gruppe brauchen weitere Therapien oder auch weitere Beobachtung in Abhängigkeit des klinischen und pathologischen Befundes, der Größe und Lokalisation, der Wachstumsrate, der Fähigkeit Iod-Aufzunehmen oder der Aufnahme von [^{18}F]FDG in der PET/CT.

Obgleich das initiale Tumorstadium, differenzierte histologische Faktoren und gegebenenfalls zusätzliche molekularpathologische Marker das initiale Risikoprofil und damit das Ausmaß der Initialtherapie(n) beeinflussen, ist das Ergebnis nach Abschluss der initialen Therapie maßgeblich für das Rezidivrisiko (sogenannte dynamische Risikobeurteilung). Mehrere retrospektive Studien mit insgesamt >5.000 Patienten konnten zeigen, dass das Ergebnis nach Abschluss der Initialtherapien ein deutlich zuverlässigerer Prädiktor des Rezidivrisikos ist als die initiale Risikoklassifizierung [730], [537], [538], [799], [800], [801], [802]. Systematische prospektive Daten fehlen. Das Ansprechen auf die initiale Therapie (OP + RIT) hat unmittelbaren Einfluss auf das Rezidivrisiko, dies wurde in retrospektiven Studien dokumentiert [730].

Es gibt 4 Literaturstellen in der ATA-LL, die das Rezidivrisiko nach OP und RIT in Abhängigkeit von der erreichten Response auf die initiale Therapie beschreiben, bei allen diesen Patienten erfolgte sowohl eine Thyreoidektomie als auch eine Radioiodtherapie [537]; [539], [538], [540] – das Problem ist die Übertragung auf deutsche Verhältnisse, da in den USA meist mit lediglich 1,1 GBq ^{131}I behandelt wird, was dort ambulant möglich ist. In retrospektiven Studien lag das Rezidivrisiko über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5-10 Jahren zwischen 1 % und 4 % (Median 1,8 %) bei Patienten, die 6-18 Monate nach der totalen Thyreoidektomie ein exzellentes Ansprechen

auf die Therapie zeigten. Bei Patienten mit initial niedrigem Risiko lag die Rezidivrate bei <1 % [802], [716], [803], bei initialem intermediärem Risiko 1-2 % [538], [802] und auch bei initialer Hochrisiko-Erkrankung wurde in der Mehrzahl der Studien eine Rezidivrate bis 5 % beobachtet . Nur in einzelnen Studien wurden Rezidivraten von 14 % beschrieben [537], [804]. Eine zuverlässige Angabe des Rezidivrisikos bei initialen Hochrisikopatienten entsprechend der TNM-Klassifikation lässt sich nicht sicher entnehmen, da diese Patienten nur in ca. 20-40 % der Fälle eine Vollremission erreichten und entsprechend häufiger eine persistierende Erkrankung beobachtet wurde [537], [538], [805], [540], [539], welche in den o.g. Studien im weiteren Follow-up oft nicht konsequent gegenüber einem behandlungsbedürftigen Krankheitsprogress differenziert wurde.

In der deutschen Studie von Verburg et al. lag das Rezidivrisiko nach Thyreoidektomie und RIT mit 3,7 GBq ^{131}I bei einer nachfolgend exzellenten Response bei < 4 % und dies unabhängig von der initialen Risikoklassifikation bei einer Nachbeobachtungsdauer im Median 60 Monate, Range 4–306 Monate [730].

Ein biochemisch inkomplettes Ansprechen wird bei ca. 10-20 % der Patienten nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie beobachtet, ohne deutlich unterschiedliche Häufigkeit in den verschiedenen initialen Risikogruppen [537], [538], [540], [806]. Die Mehrzahl dieser Patienten weist in der weiteren Nachsorge eine Vollremission auf oder zeigt stabil erhöhte Thyreoglobulin-Werte [537], [539], [806], [807]. Das Risiko, dass sich bei diesen Patienten in den folgenden Jahren eine strukturelle (d.h. bildgebend nachweisbare) Erkrankung entwickelt, wurde mit 0-17 % beschrieben [537], [806], [807].

Wird hingegen nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie nur eine strukturell inkomplette Remission erreicht, persistiert dieser nachweisbare Befund in ca. 70 % der Fälle auch in den folgenden Jahren [537], [538], [802]. Die verfügbaren Studien erlauben meist nur eingeschränkt eine Differenzierung eines stabil persistierenden, strukturell nachweisbaren Befundes gegenüber einem behandlungsbedürftigen, progredienten Befund, da diese distinkten Endpunkte nur selten systematisch differenziert wurden. Wenn dies differenziert wurde, wurde ein variables Risiko einer bildgebend progredienten Erkrankung von <5 % [538] bis 50 % [801], [804], [806] beobachtet. Zudem wurde ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben von Patienten mit strukturell inkompletter Remission gegenüber Patienten mit lediglich biochemischer Persistenz berichtet [804], [539], [806].

Das Vorhandensein bildgebend nachweisbarer Fernmetastasen ist ein Prädiktor eines ungünstigeren Outcomes verglichen mit lediglich zervikalen Läsionen [806]. Ob Patienten mit initial hohem Risiko und anschließend strukturell inkomplettem Ansprechen ein höheres Risiko für einen behandlungsbedürftigen Progress aufweisen als Patienten mit initial intermediärem Risiko, kann mithilfe der vorhandenen Literatur nicht beantwortet werden, da i.d.R. entweder nur die initiale Risikokategorie hinsichtlich eines späteren Progresses unterschieden wurde oder nur der Grad der Remission, jedoch nicht beide Risikoklassifikatoren in Kombination.

Bei der Patientengruppe, die nach ATA [24] als „indeterminate response“ und in dieser Leitlinie als „gutes / akzeptables Ansprechen“ klassifiziert wird (supprimiertes Tg 0,2-1,0 ng/ml; stimuliertes Tg 1-10 ng/ml; stabile/rückläufigeTAK, ggf. unspezifische bildgebende Befunde), beträgt das Risiko, in einem Zeitraum von 5 bis 10 Jahren eine strukturell nachweisbare Erkrankung zu entwickeln, ca. 10-20 % [808], [809], [810].

Die Abschätzung des Rezidivrisikos endet nicht mit dem Abschluss der Initialtherapie, sondern wird während der gesamten Nachsorge stetig unter Berücksichtigung der Befunddynamik überprüft und ggf. angepasst. So kann beispielsweise bei Patienten mit zunächst biochemisch inkomplettem Ansprechen, die im Verlauf die Kriterien einer Vollremission erfüllen, das Rezidivrisiko heruntergestuft werden [537], [539], [806], [807].

Ein Patientenalter >55 Jahre ist in der initialen Risikoabschätzung als unabhängiger, prognostisch ungünstiger Faktor gut belegt [802]. Die eigenständige prognostische Bedeutung vor dem Hintergrund der posttherapeutischen dynamischen Risikostratifizierung ist bislang jedoch nicht ausreichend untersucht bzw. bislang ohne Hinweis auf einen unabhängigen prognostischen Stellenwert [802]. Ebenso ist der prognostische Zusatznutzen der BRAF-Mutation nicht untersucht. Eine prognostische Zusatzinformation des TERT-Promoter-Mutationsstatus zusätzlich zur dynamischen Risikostratifizierung wurde basierend auf retrospektiven Daten abgeleitet [811], ist jedoch nicht validiert.

6.4 Welche Rolle spielen Anamnese und klinische Untersuchung in der Nachkontrolle von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom?

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sollen grundsätzliche Bestandteile der Nachsorge sein.	
	Starker Konsens	

Es existieren keine kontrollierten Studien für die Beantwortung dieser Frage. Beide Maßnahmen gehören zum allgemeinen medizinischen Standard.

Ein neu aufgetretenes zervikales Druckgefühl bzw. eine Lymphknotenschwellung können Hinweise auf ein Lokalrezidiv oder eine Lymphknotenmetastasierung sein.

Neu aufgetretene, fokale Knochenschmerzen können ein Hinweis auf eine Skelettmetastasierung sein. Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen handelt es sich dabei jedoch um eine seltene Koexistenz. Regionäre oder auch Fernmetastasen sind meist zunächst symptomlos und werden eher im Rahmen bildgebender Untersuchungen diagnostiziert, die eingeleitet werden, wenn der Thyreoglobulinwert steigt.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung ist die Frage der Verträglichkeit der Schilddrüsenhormonsubstitution relevant. Hierzu ist die Erhebung hypo- und insbesondere hyperthyreoter Symptome wichtig, darunter vermehrtes Schwitzen, Schlafstörungen, Herzrasen und Herzrhythmusstörungen, ungewollte Gewichtsveränderungen oder Verdauungsprobleme. Entsprechende Beschwerden können Anlass für eine Dosisanpassung sein (siehe Kapitel 5.4).

Spezifische Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen einzelner Therapien sind in den entsprechenden Therapiekapiteln dargestellt. Eventuelle Nebenwirkungen der

Initialtherapie (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus mit chronischer Therapienotwendigkeit) sollen bekannt sein bzw. eruiert werden. Hier ist auf die entsprechenden Kapitel zu verweisen (s. Kapitel 6.14 und Kapitel 6.15).

Aspekte der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens sind in Kapitel 12 dargelegt.

6.5 Wie sollte der TSH-Wert eingestellt werden im Langzeitverlauf von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom?

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die TSH-Einstellung soll abhängig vom Risiko für ein Rezidiv bzw. einen Progress unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit der Medikation incl. Patientenbefinden, Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen (Osteopenie / Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, etc.) erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zur Nachsorge gehört auch die Kontrolle der Schilddrüsenhormoneinstellung. Bei stabilem Verlauf sollten deren Kontrollen jährlich erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die in diesem Kapitel genannten Empfehlungen orientieren sich an aktuellem internationalem Konsens [24], [812]. Grundsätzlich ist die Datenlage für konkrete TSH-Zielbereiche hinsichtlich des Rezidivrisikos und des Gesamt- oder krankheitsbezogenen Überlebens für spezifische Patientengruppen unzureichend, sodass Zielvorgaben im Hinblick auf die TSH-Einstellung stets unter Würdigung der Verträglichkeit und des individuellen (v.a. kardiovaskulären) Risikos abgewogen werden müssen, insbesondere wenn eine TSH-Suppression erfolgt. Ungünstige Effekte im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System und den Knochenstoffwechsel sind zu berücksichtigen.

Eine Anpassung der Substitution der Schilddrüsenhormone sowohl bezüglich der TSH-Einstellung als auch eine Kombinationstherapie von LT4 und LT3 kann die Lebensqualität verbessern und sollte entsprechend internationaler Leitlinien zur Behandlung der Hypothyreose erfolgen [813]

Bei Patienten, bei denen eine TSH-suppressive Schilddrüsenhormoneinstellung ist und die darunter eine hyperthyreote Symptomatik entwickeln, sollte zunächst mit Hilfe der Fachärzten und unter Abwägung der Risiken die Dosis der Schilddrüsenhormone geringfügig reduziert werden. Führt dies nicht zur Linderung der Beschwerden, so

kann auf experimenteller Ebene die Abendeinnahme der Schilddrüsenhormone versucht werden, um eine bessere Lebensqualität zu erreichen [814], [815].

Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse begünstigt eine TSH-suppressive Medikation bei post-menopausalen Frauen eine geringere Knochenflächendichte in der Lendenwirbelsäule verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Eine TSH-Suppression bedeutete i.d.R. einen TSH-Wert von <0,3 mU/l, in der Mehrzahl der Studien <0,1 mU/l. Die Dauer der TSH-Suppression betrug jeweils 5-15 Jahre. Hingegen fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Knochendichte im Femur bei postmenopausalen Frauen und hinsichtlich der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule oder dem Femur bei Männern. Bei prämenopausalen Frauen war die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und dem Schenkelhals unter TSH-Suppression signifikant erhöht [816]. Eine zweite aktuelle Meta-Analyse fand bei postmenopausalen Frauen bei einer TSH-Suppression <0,1 mU/l eine signifikant geringere Knochendichte, jedoch nicht bei einem TSH-Wert von 0,1-0,5 mU/l [817]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in der Kategorie „TSH < 0,1 mU/l“ auch alle Patienten mit übermäßiger Thyroxingabe (individuelle Hyperthyreosis factitia) eingeschlossen sind. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 686 Frauen >65 Jahren war das Risiko von Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen bei einer TSH-Suppression ≤0,1 mU/l 3- bzw. 4-fach gegenüber Patientinnen mit einem TSH von 0,5-5,5 mU/l erhöht. Das Risiko bei einem TSH-Wert zwischen 0,1-0,5 mU/l war nicht eindeutig erhöht [818]. Eine weitere Beobachtungsstudie zeigte, dass bei Frauen (90 % davon postmenopausal) unter TSH-suppressiver Medikation bei einem TSH-Wert <0,1 mU/l eine signifikante Abnahme des Trabecular Bone Scores (TBS) nach 5-10 Jahren nachzuweisen war, jedoch nicht bei einem TSH-Wert zwischen 0,1-0,5 mU/l [819]. Diese Studien unterstreichen, dass bei postmenopausalen Patientinnen eine langfristige TSH-Suppression <0,1 mU/l nur unter besonderer Berücksichtigung des erhöhten Osteoporoserisikos erfolgen sollte.

In einer umfangreichen Beobachtungsstudie (17.684 Patienten) war eine TSH-Suppression <0,03 mU/l nach Adjustierung für das Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetes signifikant mit gehäuften kardiovaskulären Ereignissen (Herzrhythmusstörungen, Morbidität, Mortalität) assoziiert. Dieses Risiko war bei einem TSH-Wert zwischen 0,04-0,4 mU/l hingegen nicht gegenüber Patienten mit TSH 0,4-4,0 mU/l erhöht [820]. In einer placebokontrollierten Studie bei 25 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und normwertiger linksventrikulärer Ejektionsfraktion führte eine L-Thyroxin-induzierte subklinische Hyperthyreose (medianer TSH-Wert 0,015 mU/l, fT4 23,1 pmol/l) zu einer diastolischen Dysfunktion, die nach Wiedererreichen der Euthyreose zumindest partiell reversibel war [821]. Auch eine weitere interventionelle Studie (18 Patienten) zeigte bei Patienten mit einer fixen L-Thyroxin-Dosis mit einem medianen TSH-Wert von 0,05 mU/l echokardiographische Auffälligkeiten und Einschränkungen in der physischen Leistungsfähigkeit gegenüber einer euthyreoten Vergleichsgruppe. Diese Unterschiede waren nach individueller Titrierung der L-Thyroxin-Dosis mit einem TSH-Zielwert von 0,1 mU/l rückläufig bzw. normalisiert [822].

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass Folgeerscheinungen der Hormonsubstitution nur bei Patienten mit einem TSH-Wert <<0,1 mU/l signifikant gehäuft beobachtet werden, jedoch nicht bei einem TSH-Wert um 0,1 mU/l.

Um die Verträglichkeit der Schilddrüsenhormonsubstitution zu verbessern, wird empfohlen, die jeweils niedrigst mögliche Dosis zu verwenden, die den jeweiligen TSH-Zielbereich ermöglicht. Die jeweiligen TSH-Zielbereiche sollen angestrebt werden, müssen aber nicht zwingend erreicht werden, insbesondere nicht, wenn sich der

Patient bei einer anderen Dosierung nachvollziehbar wohler fühlt. Häufige Dosisänderungen mit dem Ziel, den TSH-Zielbereich zu erreichen, sollten ebenso vermieden werden, wenn anderenfalls das Risiko besteht, dass dadurch die Compliance bzw. Akzeptanz seitens des Patienten gefährdet wird. Falls eine Dosisänderung notwendig ist, so sollte diese im Regelfall in kleinen Schritten erfolgen.

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei den im folgenden genannten TSH-Bereichen handelt es sich um Zielwerte, die annähernd erreicht werden sollten. Häufige Änderungen der Schilddrüsenhormondosierung sollten vermieden werden. Die nachfolgend genannten Empfehlungen sind in den zwei folgenden Tabellen Tabelle 20 und Tabelle 21 zusammengefasst. **Initiale Situation (OP +/- RIT) bis zur Response-Evaluation** *Sehr niedriges Risiko* Im Falle eine Hemithyreoidektomie kann eine Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgen mit dem Ziel eines im Normbereich liegenden TSH-Wertes. Im Falle einer kompletten Thyreoidektomie ist ein im Normbereich liegender TSH-Wert anzustreben. Eine TSH-suppressive Therapie soll nicht erfolgen *Niedriges Risiko* Bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko sollte bei Patienten mit exzellentem Ansprechen (nicht stimuliertes Tg < 0,2 ng/ml) ein TSH-Wert von 0,5-2 mU/l, bei inkomplettem Ansprechen (nicht stimuliertes Tg ≥ 0,2 ng/ml) ein TSH von 0,1-0,5 mU/l angestrebt werden. *Mittleres Risiko* Bei Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko soll postoperativ ein TSH-Wert von 0,1-0,5 mU/l angestrebt werden. *Hohes Risiko* Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko soll postoperativ ein TSH von < 0,1 mU/l angestrebt werden. **Ab Response-Evaluation 6-12 Monate nach initialer Therapie** *Exzellentes Ansprechen* Bei Patienten mit exzellentem Ansprechen sollte ein TSH-Wert von 0,5 – 2,0 mU/l angestrebt werden. *Gutes / akzeptables Ansprechen* Bei Patienten mit gutem / akzeptablem Ansprechen sollte unter Beachtung möglicher Risikofaktoren ein TSH-Wert von 0,1 – 0,5 mU/l angestrebt werden. *Biochemisch unvollständiges Ansprechen* Bei Patienten mit biochemisch unvollständigem Ansprechen sollte unter Beachtung möglicher Risikofaktoren ein TSH-Wert von 0,1 – 0,5 mU/l angestrebt werden. *Strukturell unvollständiges Ansprechen* Bei Patienten mit strukturell unvollständigem Ansprechen sollte unter Beachtung möglicher Risikofaktoren ein TSH-Wert von <0,1 mU/l angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

Die einzige Meta-Analyse aus dem Jahre 2002 [823] mit 10 auswertbaren, weit überwiegend retrospektiven Studien (insgesamt 4.174 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom) zeigte einen Vorteil der TSH-Suppression für das rezidivfreie

Überleben bzw. Gesamtüberleben (relatives Risiko: 0,73; 95 %-Konfidenzintervall: 0,6-0,88; p<0,05). Eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen Risikogruppen oder Therapiestrategien (Ausmaß der Operation, mit/ohne Radioiodtherapie) war auf Grundlage der Einzelstudien nicht möglich. Die Autoren der Meta-Analyse definierten eine TSH-suppressive Medikation als einen TSH-Wert <0,5 mU/l ohne hyperthyreote Symptomatik und mit freien Schilddrüsenhormonen im oberen Normbereich bzw. leicht erhöht. In den Einzelstudien wurde die erreichte Suppression jedoch meist nicht angegeben bzw. einheitlich definiert und entsprach aufgrund weniger sensitiver TSH-Assays nicht notwendigerweise der aktuellen Definition einer TSH-Suppression. Aufgrund der retrospektiven Datenbasis kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass durch möglicherweise unterschiedliche Risikoprofile von Patientengruppen mit und ohne TSH-suppressive Therapie ein Bias gegeben sein könnte [823].

Deshalb wird empfohlen, die TSH-Einstellung risikoadaptiert vorzunehmen. In einer Beobachtungsstudie mit 366 Patienten war ein TSH-Grenzwert von 2 mU/l am besten geeignet, um zwischen Patienten, die tumorfrei blieben und solchen mit einem Rezidiv bzw. einer tumorassoziierten Mortalität zu differenzieren [824]. Es liegen keine validen Daten vor, die bei Patienten mit sehr geringem Rezidivrisiko eine TSH-Suppression unter den Normbereich rechtfertigen, weshalb ein TSH-Wert zwischen 0,5 und 2,0 mU/l empfohlen wird. Da bei Patienten mit zwar exzellentem Ansprechen, jedoch initial hohem Risiko die Datenlage zum Rezidivrisiko nicht einheitlich ist (siehe Hintergrundtext zu Kapitel 5.2), kann erwogen werden, in den ersten 5 Jahren der Nachsorge einen TSH-Zielbereich von 0,1-0,5 mU/l anzustreben. Bei unverändertem gutem / akzeptablem Ansprechen bzw. biochemisch unvollständiges Ansprechen kann nach 5 Jahren ein TSH-Wert im unteren Referenzbereich angestrebt werden

Bei Patienten mit biochemisch inkomplettem Ansprechen ist das Rezidivrisiko variabel, jedoch im Durchschnitt erhöht (Kapitel 5.2), weshalb ein TSH-Ziel von 0,1-0,5 mU/l empfohlen wird. Sollte der Patient im weiteren Verlauf der Nachsorge ein exzellentes Ansprechen erreichen, könnte die TSH-Einstellung entsprechend angepasst werden.

Bei strukturell inkomplettem Ansprechen ist das Rezidivrisiko teils deutlich erhöht, und auch die krankheitsbezogene Mortalität ist im Durchschnitt erhöht (Kapitel 5.2). Deshalb wird eine TSH-suppressive Therapie mit einem Zielwert von um 0,1 mU/l empfohlen. Retrospektive Daten lassen vermuten, dass ein noch deutlich niedrigerer TSH-Wert (<0,03 mU/l) das krankheitsspezifische Überleben nicht verbessert [825].

Für Patienten ohne Radioiodtherapie liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zum Einfluss der TSH-Suppression auf das krankheitsfreie Überleben von 433 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom vor. Die Patienten durchliefen eine Operation (>80 % keine totale Thyreoidektomie), kein Patient erhielt eine Radioiodtherapie. Etwa 90 % der Patienten waren der Niedrigrisiko-Gruppe nach AMES-Klassifikation [826] zuzuordnen; Patienten mit Mikrokarzinomen oder Fernmetastasen wurden jedoch ausgeschlossen. Somit lag ein selektiertes Patientenkollektiv vor. In diesem Kollektiv war das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren mit 91 vs. 89 % vergleichbar zwischen Patienten mit TSH-suppressiver Therapie (medianes TSH: 0,07) und Patienten ohne Suppression (medianes TSH: 3,2) und auch nach max. 12 Jahren Nachbeobachtung nicht different [827]. Insofern wird auch bei Patienten ohne Radioiodtherapie eine TSH-Zielbereich ≤0,5 mU/l bzw. ≤0,1 mU/l nur empfohlen, falls ein inkomplettes Ansprechen vorliegt.

Für die Untergruppe von Patienten mit Hemithyreoidektomie liegen keine dedizierten Daten vor, die eine abweichende Empfehlung rechtfertigen.

Sofern keine Kontraindikationen bestehen, erscheint eine suppressive Schilddrüsenhormonbehandlung bis zur ersten posttherapeutischen Erfolgskontrolle angemessen. Die Risikobewertung unterliegt einer kontinuierlichen Neubewertung im Verlauf. Insbesondere kann bei längerfristiger Befundkonstanz eines biochemisch oder morphologisch inkompletten Ansprechens eine Herabstufung des initialen Risikos erfolgen.

Tabelle 20: Empfohlene TSH-Zielbereiche im Zeitraum nach initialer Therapie bis zur Response-Evaluation nach 6 Monaten

	TSH-Zielbereich			
	Sehr niedriges Risiko	**Niedriges Risiko***	**Mittleres Risiko***	**Hohes Risiko***
Exzellentes Ansprechen** (nicht stimuliertes Tg <0,2 ng/ml)	0,5 - 2,0 mU/l	0,5 - 2,0 mU/l	0,1 - 0,5 mU/l	<0,1 mU/l
Inkomplettes Ansprechen** (nicht stimuliertes Tg >0,2 ng/ml)		0,1 - 0,5 mU/l		

* nach totaler Thyreoidektomie

** neben dem biochemischen ist auch das strukturelle Ansprechen relevant

Tabelle 21: Empfohlene TSH-Zielbereiche entsprechend des Ansprechens nach initialer Response-Evaluation nach 6-12 Monaten

TSH-Zielbereich			
exzellent	**gut/akzeptabel***	**biochemisch unvollständig****	**strukturell unvollständig*****
0,5 - 2,0 mU/l	0,1 - 0,5 mU/l	0,1 - 0,5 mU/l	<0,1 mU/l

* bei Alter > 60 Jahren, Osteoporose oder Vorhofflimmern: TSH-Zielbereiche 0,5 - 2,0 mU/l

** neben dem biochemischen ist auch das strukturelle Ansprechen relevant ohne Risikofaktoren wie Postmenopause, Tachykardie, Osteopenie/Osteoporose, Alter > 60 Jahren: TSH-Zielbereich <0,1 mU/l

*** bei Vorhofflimmern: TSH-Zielbereiche 0,1- 0,5 mU/l

6.6 Labordiagnostik (Thyreoglobulin)

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Bestimmung des Thyreoglobulin- (Tg-) Wertes in Kombination mit der Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) soll im Rahmen der Nachsorge mit einem qualitätsgesicherten hochsensitiven Assay erfolgen. Bei erhöhten TAK soll ein negatives Tg als diagnostisch nicht verwertbar betrachtet werden. Dies gilt insbesondere hinsichtlich eines mit einem immunometrischen Assay nicht nachweisbaren Tg.	
	Starker Konsens	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Nach abgeschlossener Therapieevaluierung sollte bei einer Tg-Serumkonzentration unter 0,1-0,2 ng/ml (abhängig von der funktionellen Assay-Sensitivität) und unauffälliger Hals-Sonographie angesichts des hohen negativen prädiktiven Wertes keine weitere Tumordiagnostik erfolgen.	
2a	2a: NPV [728]	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine endogene oder exogene TSH Stimulation allein für die Tg-Bestimmung soll in der Tumornachsorge nicht erfolgen.	
2a	2a: NPV [728]	
	Starker Konsens	

Das Eiweiß Thyreoglobulin (Tg) wird ausschließlich von Thyreozyten synthetisiert und lässt sich als Tumormarker im Serum nachweisen. Eine Differenzierung zwischen malignem und benignem Schilddrüsengewebe als Quelle des Tg ist allerdings nicht möglich. Die Verwendung des Tg als sensitiven Tumormarker setzt daher die komplette Entfernung der Schilddrüse voraus, was meist durch totale Thyreoidektomie und adjuvante Radioiodtherapie gegeben ist. Der Tg-Nachweis im Serum kann durch anti-Tg-Antikörper gestört werden. Daher müssen diese parallel zur Tg-Bestimmung ebenfalls bestimmt werden. Bei nachweisbaren TAK kann die Validität der Tg-Bestimmung

(im Hinblick auf die Widerspiegelung der Tumorlast) nicht garantiert werden. Ansonsten ist Tg ein sehr sensitiver Tumormarker in der Tumornachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Zuverlässige sensitive Tg-Tests sind kommerziell verfügbar und haben ein Limit of Quantification (LoQ) von 0,1 bis 0,2 ng/ml, teilweise auch schon noch niedriger.

Nach einer Hemithyreoidektomie ist Tg aufgrund des residuellen Schilddrüsengewebes messbar, die Aussagekraft als Tumormarker ist dann eingeschränkt. Nach einer Hemithyreoidektomie ist der Tg-Wert allein somit zum Nachweis eines Rezidivs nicht geeignet [828], [829], [830].

Nach der systematischen Literaturrecherche erfolgte die Evidenzbewertung auf der Basis der Metaanalyse von Giovanella [728]. Acht Publikationen mit insgesamt 1568 Patienten wurden eingeschlossen. Es wurde das Ergebnis der Bestimmung Thyreoglobulin-Serumkonzentration (Tg-Wert) unter Schilddrüsenhormonmedikation mit verschiedenen Bildgebenden Verfahren verglichen, Ultraschall, Röntgen-Thorax, CT, MRT, Feinnadelpunktionszytologie, 99mTc-MIBI-Szintigraphie und FDG-PET/CT. Die Sensitivität wurde über alles zu 83,4 % (73,4 – 90,1) bestimmt, die Spezifität zu 79,9 % (63,0 % – 90,3 %). Der positive prädiktive Wert lag bei lediglich 21,3 % (11,9 – 30.7), der Negative Prädiktive Wert dagegen mit 99,4 % (89,9 %– 99,9 %) extrem hoch. Die alleinige Anwendung der Tg-Bestimmung unter Schilddrüsenhormonmedikation kann also ein Rezidiv weitestgehend ausschließen, sofern die Tg-Bestimmung valide ist. Trotz des nur geringen bis moderaten Vertrauens in die Evidenzqualität können daher die beiden starken Negativempfehlungen ausgesprochen werden.

Zur Wertigkeit der Tg-Bestimmung für den Rezidivnachweis machen obige evidenzbasierte Empfehlungen keine Aussage. Konsens herrscht unter den Experten, dass die absoluten Tg-Werte von geringerer Bedeutung sind als der progressive Anstieg der Tg-Werte. Zu der Frage, wie ein progressiv steigender Tg-Wert zu definieren ist und welche diagnostischen und/oder therapeutischen Konsequenzen wann zu ziehen sind, geben die meist retrospektiven Studien nur eine sehr schwache Evidenz. Die PPV reichen von 8 % [831] bis 40 % [832] und ist abhängig von den Vortherapien, den gewählten Kriterien und nicht zuletzt von der Qualität der Tg-Bestimmung.

6.7 Welche Rolle spielt die Halssonographie bei der Nachkontrolle von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom?

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Halssonographie soll Bestandteil jeder Nachsorgeuntersuchung sein und soll die systematische Untersuchung des Schilddrüsenbettes sowie der zentralen und lateralen Lymphabflussgebiete der Schilddrüsenregion beinhalten.	
	Starker Konsens	

Die Sonographie ist eine der zentralen Untersuchungsmethoden in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Sie ist weitgehend risikofrei und kostengünstig. Die Sonographie hat sowohl in älteren [791], [792][670], [833] ihren diagnostischen Nutzen zum Nachweis einer Persistenz oder Rekurrenz in unterschiedlichen Situationen in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms gezeigt.

Es existieren drei Szenarien für die Sonographie in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms: Zeitnaher postoperativer Ultraschall, postoperativer Ultraschall zur sonomorphologischen Charakterisierung des Therapieansprechens und Risikostratifizierung sowie die langfristige Nachsorge.

Ein zeitnaher postoperativer (d.h. innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ) Ultraschall ist nicht regelhaft sinnvoll, da die Beurteilbarkeit sowie Aussagekraft eingeschränkt sind. Ausnahmen können hier sein [834]: Es existiert keine präoperative Sonographie und die Diagnose erfolgte zufällig durch die Histologie, die präoperative Sonographie ist nicht aussagekräftig oder nicht vollständig bzgl. möglicher Lymphknotenmetastasen, es zeigt sich Aktivität außerhalb des Schilddrüsenbettes in der Szintigraphie nach RIT nach totaler Thyreoidektomie oder es existieren diskrepant hohe Tg-Werte im Vergleich zur Anreicherung im Schilddrüsenbett in der postablativen Szintigraphie. Für Patienten, die initial eine Radioiodtherapie erhalten haben, wird der zervikale Ultraschall im Rahmen der bildgebenden Vorbereitung der Radioiodtherapie bereits im Kapitel 5.8.4 dargestellt.

Eine wichtige Untersuchung ist der postoperative Ultraschall zur sonomorphologischen Charakterisierung des Therapieansprechens. Auch wenn prospektive Studien zur Fragestellung des besten Zeitpunkts der Ultraschall-Kontrollen fehlen, werden diese 6-12 Monate postoperativ empfohlen [105], [24]. Retrospektive Untersuchungen haben Hinweise dafür gefunden, dass eine zeitlich zu frühe Risikostratifizierung nach totaler Thyreoidektomie und Radioiodtherapie keinen Vorteil für diese Einschätzung aufweist [538], [801].

Eine gesonderte Situation mit vorgezogenem Kontrollbedarf nach 3 Monaten ergibt sich für einen Befund, der ggf. eine erneute chirurgische Therapie indizieren würde [24], [834]. Hierzu gehören organüberschreitendes Wachstum (pT3/pT4), R1/R2-Resektionen sowie der histologische Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Letzteres ergibt sich in der Praxis dadurch, dass sonografisch präoperativ nachgewiesene suspekte Lymphknoten häufig nicht sicher den entsprechenden Befunden der Histologie

zugeordnet werden können. Postoperativer Ultraschall 3 – 4 Monate nach OP war zudem in einer Studie die sensitivste Methode zum Nachweis von zervikaler Tumormanifestation [670].

Postoperative sonographische Befunde können grundsätzlich nur in genauer Kenntnis der klinischen, laborchemischen, histopathologischen und anderen bildgebenden Befunde interpretiert werden.

Standardisierte Protokolle und Dokumentation der Sonographie sind Qualitätskriterien medizinischer Befunderhebung. Sie vereinheitlichen sonografische Befunde und verbessern die Vergleichbarkeit. Eine vollständige Sonographie muss die Untersuchung des Schilddrüsenbettes [794], [795] sowie der zervikalen und lateralen Lymphknotenstationen [105], [24] beinhalten.

Nach Thyreoidektomie wird im Ultraschall typischerweise echoreiches Narbengewebe im Schilddrüsenbett als Folge der bindegewebigen Gewebsreaktion nach der Operation beobachtet [794]. Nach erfolgreicher Radioiodtherapie von Schilddrüsenrestgewebe kann dieses anschließend als inhomogen echoarmes Gewebe verbleiben, welches in der farbkodierten Duplex-Sonographie typischerweise ohne nachweisbare Perfusion ist [794], [835]. Kriterien für suspekte Läsionen im Schilddrüsenbett nach Thyreoidektomie sind vergleichbar mit den allgemeinen Malignitätskriterien von Schilddrüsenläsionen (Details im Kapitel „Diagnostik“). Zusammenfassend beinhalten diese hypoechogene, noduläre Läsionen (insbesondere solche, die im anteroposterioren Durchmesser größer sind als im lateralen Durchmesser [„taller than wide“] [794]) oder zystische oder unscharf begrenzte oder stärker vaskularisierte oder größenprogrediente Läsionen oder solche mit Kalzifikationen [794], [836], [837].

Eine Sonderstellung nehmen hierbei Patienten mit initial niedrigem oder intermediärem Risiko und exzellentem sowie guten und akzeptablen Ansprechen auf die Primärtherapie ein. Das Rezidivrisiko ist mit <1 % sehr gering, sodass auffällige Befunde in der sonographischen Nachsorge häufiger falsch positiv sind [837], [838], [839], [840]. Somit ist es gerechtfertigt, bei diesen Patienten nach 5 Jahren unauffälliger Nachsorge auf weitere routinemäßige sonographische Kontrollen zu verzichten [841]

Die Sonographie von Lymphknoten im Abflussgebiet der Schilddrüse ist ebenfalls ausführlich im Kapitel „Diagnostik“ (Kapitel 3.4.6) dargestellt, auch hinsichtlich technischer Aspekte. Zusammenfassend ist eine Klassifizierung von Lymphknoten in die Kategorien normal, unbestimmt oder malignitätsverdächtig unter Verwendung evaluierter sonomorphologischer Kriterien sinnvoll (zystische Veränderungen, echogene Foci, Verlust des Hiluszeichens, atypische periphere Vaskularisation [87], [84]). Zudem ist die Angabe der Lokalisation der Lymphknoten in den zentralen und lateralen Kompartimenten nach einer evaluierten Klassifikation notwendig, um die Reproduzierbarkeit der Befunde zu gewährleisten.

6.8 Wie häufig sollten ambulante bzw. stationäre Nachsorgeuntersuchungen erfolgen?

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten nach Operation und Radioiodtherapie sollte in den ersten 5 Jahren alle 6 Monate eine Nachsorge aus Bestimmung der Tg und TAK-Werte erfolgen sowie einer Hals-Sonographie. Nach 5 Jahren sollte die Nachsorge alle 12, nach 10 Jahren alle 12-24 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Patienten nach Operation ohne Radioiodtherapie sollte die Nachsorge neben der Bestimmung von Tg und TAK immer auch aus der Sonograpie bestehen. In Abhängigkeit vom Rezidivrisikos sollten die Nachsorgeintervalle individualisiert werden.	
	Starker Konsens	

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei unklaren oder suspekten Befunden in den routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen sollten individualisierte, kürzere Untersuchungsintervalle definiert werden.	
	Starker Konsens	

Die Mehrzahl der Rezidive differenzierter Schilddrüsenkarzinome wird innerhalb der ersten 5 Jahre der Nachsorge beobachtet [842], [843], [844], sodass in diesem Zeitraum konsequente Nachsorgeuntersuchungen besonders wichtig sind. Jedoch zeigen Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen, dass es keine Nachsorgedauer gibt, ab der spätere Rezidive sicher ausgeschlossen werden können. Umfangreiche retrospektive Daten [845], [846] und prospektive Langzeitdaten der HiLo-Studie [847] zeigen, dass auch bei Niedrigrisiko-Patienten nach >5 Jahren weiter Rezidive auftreten und die Rezidivrate stetig steigt. Bei diesen langfristigen Erhebungen fehlten jedoch zusätzliche Informationen, welches Ansprechen diese rezidivgefährdeten Patienten nach der Initialtherapie erreicht hatten.

Wie im Kapitel 6.9.1 im Detail dargestellt, wird das Rezidivrisiko neben der initialen Risikokategorie (niedriges, intermediäres, hohes Risiko) [848] deutlich durch das erreichte Ansprechen nach Abschluss der Initialtherapie bestimmt [843], sodass angepasste Nachsorgeintervalle entsprechend der initialen Risikokategorie und dem erreichten Ansprechen gerechtfertigt sind [833]. Bei allen anderen Patienten (d.h. initial

hohes Risiko oder inkomplettes Ansprechen) werden auch nach 5 Jahren Nachsorge fortlaufende sonographische Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, wobei die Untersuchungsintervalle mit zunehmender Nachsorgedauer verlängert werden können.

Bei Patienten mit totaler Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie fällt der unstimulierte Tg-Wert im Laufe der Nachsorgejahre häufig in den nicht messbaren Bereich [849] und kann in diesen Fällen als zuverlässiger Indikator für eine unauffällige Nachsorge gewertet werden. Dennoch helfen sonographische Nachsorgeuntersuchungen [792], zervikale Rezidive zu erkennen und sollen deshalb routinemäßig durchgeführt werden. Die Datenlage zu „richtigen Untersuchungsintervallen“ ist unzureichend, so dass die o.g. Untersuchungsintervalle auf klinischer Erfahrung beruhen.

Bei Patienten mit Lobektomie ist der Tg-Wert ein unzuverlässiger Verlaufsparameter und nur bedingt sensitiv für die Erkennung von Rezidiven bzw. von Karzinomläsionen im verbliebenen Schilddrüsenlappen [828]. Gleichzeitig werden auch bei kleinen Karzinomen nach Lobektomie häufiger Rezidive beobachtet als nach totaler Thyreoidektomie [846], weshalb regelmäßige sonographische Nachsorgeuntersuchungen wichtig sind.

6.9 Diagnostische ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie

Die ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie mit einer üblichen Aktivität von 350 – 400 MBq, ggf. gewichtsbezogen mit höherer, auch therapeutischer Aktivität durchgeführt, dient in der Nachsorge dem Nachweis oder Ausschluss von iodspeichernden Rezidiven und/oder Metastasen bei allen Formen des differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [850]. Die individuelle Indikation zur Verabreicherung von ¹³¹I ist durch einen Arzt mit einer entsprechenden Fachkunde zu stellen (Strahlenschutzgesetz, Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin). Zu den Kontraindikationen siehe Kapitel 5.8.6.

Im Rahmen dieses Kapitels werden explizit nachfolgende Indikationen nicht betrachtet, da diese dem Kapitel zur Radioiodtherapie zugeordnet worden sind:

6.9.1 Patienten mit vollständigem Behandlungserfolg nach initialer adjuvanter Radioiodtherapie

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Zeigt die Erfolgskontrolle ≥ 6-12 Monate nach initialer RIT einen negativen Befund soll bei unauffälligem Nachsorgeverlauf keine weitere diagnostische ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Unabhängig von der initialen TNM-Tumorklassifikation der Schilddrüsenkarzinome ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Falle einer unauffälligen Erfolgskontrolle der Radioiodtherapie (kein Nachweis von Restschilddrüsengewebe oder von Metastasen) sehr gering. Die krankheitsbezogene Mortalität beläuft sich dabei auf <1 % [802], [716], [803] und die Rezidivwahrscheinlichkeit auf <5 % [730], [538], [800], [802], [833]. Zur Vermeidung einer Strahlenexposition ohne nachfolgende klinische

Konsequenz soll daher auf die Durchführung weiterer diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie verzichtet werden.

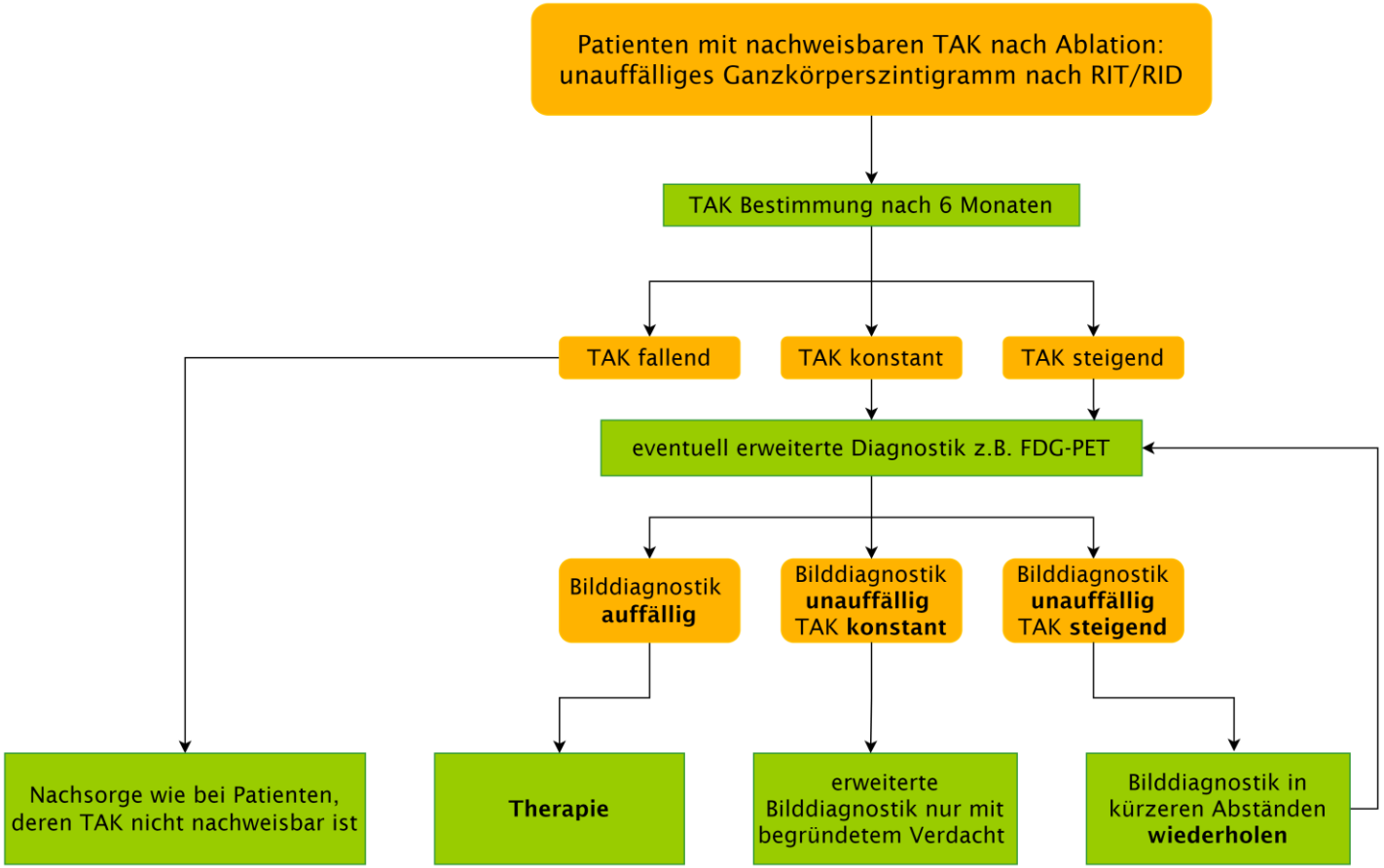
Auch Patienten mit einer persistierenden Iodspeicherung in der Schilddrüsenloge im Sinne von Schilddrüsenrestgewebe werden laut der dynamischen Risikostratifizierung bei fehlendem bildgebenden Nachweis von Tumorläsionen und einem nicht nachweisbaren Tumormarker in die Gruppe der Vollremission eingeordnet. Es ergibt sich hieraus keine Indikation zu einer weiteren Radioiodganzkörperszintigraphie oder Radioiodtherapie [730], [851]. Sollte sich klinisch der Verdacht auf ein Tumorrezidiv ergeben (z. B. Klinik, Thyreoglobulinanstieg, Bildgebung) ist eine ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie zum Staging und Klärung einer eventuellen Operationsindikation sinnvoll, sofern Metastasen, die primär einer Radioiodtherapie zugänglich sind, unwahrscheinlich sind.

6.9.2 Patienten mit erhöhten TAK oder gestörter Wiederfindung

6.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei persistierend erhöhten oder ansteigenden TAK kann auch bei negativem Tg eine ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei immunometrischen Assays können TAK zu falsch niedrigen Tg-Werten führen. Ein erhöhter Tg-Spiegel bedeutet unabhängig von interferierenden TAK oder einer gestörten Wiederfindung eine Tumorpersistenz. Bei Nachweis von TAK ist allerdings die Höhe der Tg-Serumkonzentration für die Verlaufskontrolle nicht mehr verwertbar und ein negativer Tg ist nicht beweisend für eine komplette Remission [852], [853]. Bei im Verlauf ansteigenden oder neu aufgetretenen TAK ist von Antigenpräsenz auszugehen [854]. Bei kompletter Schilddrüsenablation ergibt sich somit der Verdacht auf eine Persistenz/Rezidiv. Auch persistierend erhöhte TAK sind gemäß einer aktuellen Meta-Analyse mit einem erhöhten Risiko einer persistierenden bzw. rezidivierenden Tumorerkrankung assoziiert [855]. Deshalb ist bei Nachweis von TAK oder einer gestörten Wiederfindung ein individuelles Vorgehen nötig und eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie kann als Bestandteil der Nachsorge aufgrund der fehlenden Beurteilbarkeit des Tg-Verlaufs indiziert sein. Im Verlauf deutlich (um >50 %) fallende TAK-Spiegel sprechen für ein gutes/akzeptables Ansprechen der Therapie, auch wenn sich ein Plateau ausbildet [856].

Die nachfolgende Grafik zeigt das Vorgehen bei Nachweis von TAK entsprechend der Empfehlung dieser Leitlinie:



Legende: TAK = Thyreoglobulin-Antikörper, RIT = Radioiodtherapie, RID = Radioioddiagnostik, FDG-PET = Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie

Abbildung 3: Diagnostisches Konzept für iodnegative Patienten nach adjuvanter Radioiodtherapie und nachweisbaren TAK

6.9.3 Patienten mit Rezidiv-Verdacht

6.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie soll nicht zur Abschätzung einer therapeutisch nutzbaren Iodspeicherung bei Rezidivverdacht erfolgen, hier ist eine Radioioddiagnostik mit therapeutischer Aktivität das bevorzugte Vorgehen.	
	Starker Konsens	

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie inkl. SPECT/CT zur Metastasenlokalisation soll nur erfolgen, wenn im Tumorboard die Möglichkeit einer Lokaltherapie diskutiert wird.	
	Konsens	

6.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Nach therapeutischen Maßnahmen (OP, weitere RIT, perkutane RTx) kann eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie bei vorher iodpositiven Metastasen zur Kontrolle indiziert werden.	
	Starker Konsens	

Patienten, bei denen sich nach vollständiger Remission der Verdacht auf ein Rezidiv ergibt, sollten einer umfassenden Diagnostik zugeführt werden. Wegen der ungünstigen Auswirkung einer Metastasensuche mit ^{131}I auf eine nachfolgende RIT [719], [857], [858] sollte diese unterbleiben und vielmehr direkt eine RIT erfolgen. Neben dem vorteilhaften Therapieeffekt ist auch die Sensitivität für den Nachweis iodspeichernder Metastasen bei Verwendung einer therapeutischen Aktivität höher [859].

Insbesondere bei Patienten im Rezidivfall kann die Sammlung prätherapeutischer dosimetrischer Daten ein individualisiertes Therapiekonzept für spätere Radioiodtherapien ermöglichen (Blutdosimetrie mit geringen Mengen an ^{131}I, Läsionsdosimetrie mit ^{124}I, siehe Kapitel 6.9.3) [860].

Im Rahmen einer individuellen Indikationsstellung kann eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie zur Metastasensuche im Rahmen des Re-Stagings zur Klärung einer Operationsindikation ggf. unter intraoperativen Nutzung einer Gamma-Sonde [861], sinnvoll sein. Auch der Einsatz der diagnostischen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie zur Kontrolle der therapeutischen Maßnahmen kann im Einzelfall der Erfolgskontrolle dienen.

6.9.4 TSH-Stimulation

6.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die für die Radioioddiagnostik erforderliche TSH-Stimulation kann exogen (bevorzugt) oder endogen erfolgen.	
	Starker Konsens	

In Vorbereitung auf eine diagnostische ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie ist eine exogene oder endogene TSH-Stimulation erforderlich. Prospektive Vergleichsstudien für die Stimulationsmethoden im spezifischen Kontext der diagnostischen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie in der Nachsorge existieren nicht. Die beiden Methoden der TSH-Stimulation sind in Kapitel 6.9.4 der aktuellen Leitlinie zur Radioiodtherapie beschrieben. Ziel ist die Herbeiführung einer hohen TSH-Serumkonzentration. Dabei ist weder genau bekannt, welchen Einfluss die Dauer die Unterfunktion hat, noch die der Höhe der maximalen TSH-Konzentration. Konventionsgemäß wird – in Anlehnung an die Radioiodtherapie – eine basale TSH-Serumkonzentration >30 mU/l gefordert. Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit einer diagnostischen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie liegen jedoch keine belastbaren Daten vor, die einen konkreten Schwellwert rechtfertigen [862]. Bei endogener Stimulation wird eine TSH-Serumkonzentration >30 mU/l allgemein als wünschenswert und ausreichend angesehen. Dieser Schwellenwert basiert aber auf Beobachtungen einer einzigen Studie mit lediglich 7 Patienten. Alternativ ist die exogene Stimulation mit rekombinantem TSH etabliert [863].

Bei Kontraindikationen zur endogenen Stimulation ist die exogene Stimulation die Methode der Wahl. Weitere Begleitumstände und Begleiterkrankungen, die ebenfalls für eine exogene Stimulation sprechen können, sind in Kapitel 6.9.4 aufgeführt.

6.10 PET/CT in der Nachsorge des differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

6.10.1 PET/CT mit [^{18}F]FDG

6.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine [^{18}F]FDG-PET/CT sollte bei erhöhtem Tg oder TAK, bei morphologischem Rezidivverdacht oder bei Tg-negativem Tumor erfolgen.	
	Starker Konsens	

In einer Meta-Analyse von 17 Studien mit 1195 Patienten zeigte sich eine hohe diagnostische Genauigkeit der [^{18}F]FDG-PET/CT bei der Detektion rezidivierender und/oder metastatischer Erkrankungen bei DTC-Patienten mit hTg-Elevation (stimuliert meist >2 ng/ml) und negativer ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie. Die gepoolte Sensitivität lag bei 86 % (95 % Konfidenzintervall: 0,79-0,91), die Spezifität bei 84 % (95 %-Konfidenzintervall: 0,72-0,91), wobei sich in der Auswertung kein signifikanter Vorteil für eine vorangegangene TSH-Stimulation evaluieren ließ [864]. Hingegen zeigte sich in einer Meta-Analyse von sieben prospektiven Studien mit 168 Patienten zur [^{18}F]FDG-PET/CT mit und ohne rhTSH-Stimulation, dass bei signifikant mehr Patienten unter rhTSH-Stimulation richtig positive Läsionen detektiert wurden als ohne TSH-Stimulation (Odds Ratio: 4,92, 95 %-Konfidenzintervall: 2,70-8,95). Dadurch änderte sich das klinische Management bei 9 % der Patienten gegenüber der [^{18}F]FDG-PET/CT ohne rhTSH-Stimulation [865]. Allerdings umfassten die Einzelstudien nur wenige Patienten und die Ergebnisse wurden bislang nicht bestätigt. Eine Empfehlung, die [^{18}F]FDG-PET/CT-Untersuchung zwingend unter TSH-Stimulation durchzuführen, lässt sich somit nicht ableiten.

Auch bei Patienten mit persistierenden TAK, bei denen der hTg-Serumspiegel nicht zuverlässig bestimmt werden kann, betrug in einer Meta-Analyse von 9 Studien ([^{18}F]FDG-PET: 3 Studien; [^{18}F]FDG-PET/CT: 6 Studien) mit 515 Patienten die gepoolte Sensitivität 84 % (95 %-Konfidenzintervall: 0,77-0,89), die Spezifität 78 % (95 % Konfidenzintervall; 0,67-0,86) [866].

Die [^{18}F]FDG-PET/CT ist sensitiver bei Patienten mit einem aggressiven histologischen Subtyp, einschließlich des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, der großzelligen Variante und des Hürthle-Zell-Tumors [867], [241], [240]. Die [^{18}F]FDG-PET/CT bei Patienten mit metastasiertem DTC ist ein wichtiger negativer Prädiktor für das Ansprechen auf die Radioiodtherapie und ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben [868], [869]. Die PET/CT ist in der Lage, Läsionen mit hoher [^{18}F]FDG-Anreicherung zu identifizieren (Quantifizierung anhand des SUV), die einem aggressiveren Subtyp entsprechen können und gezielt therapiert oder engmaschiger überwacht werden sollten. Auch bei nachweisbarer ^{131}I-Anreicherung in Metastasen ist die [^{18}F]FDG-PET/CT als komplementäre Schnittbilddiagnostik wertvoll, da sie neoplastische Foci detektieren kann, die keine ^{131}I-Anreicherung zeigen.

6.10.2 PET/CT mit ^{124}I

6.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine ^{124}I-PET/CT Bildgebung mit oder ohne Dosimetrie kann im Rahmen der Diagnostik alternativ zu einer ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

^{124}I emittiert Positronen und ermöglicht so die PET/CT-Bildgebung bei Patienten mit DTC. Die ^{124}I-PET/CT kann sowohl als dosimetrisches als auch als diagnostisches Instrument zur Lokalisierung iodavider Läsionen verwendet werden. ^{124}I ist allerdings weder als zugelassenes Radiopharmazeutikum zu erwerben noch flächendeckend verfügbar. Gemäß zwei prospektiven Studien mit insgesamt 45 Patienten ist die diagnostische Sensitivität der ^{124}I-PET/CT unter rhTSH-Stimulation mit 78-99 % deutlich höher als die der diagnostischen planaren ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie mit geringer Aktivität von 37-74 MBq ^{131}I (22-49 %) [859], [870], [871]. Die Sensitivität der ^{124}I-PET/CT unter rhTSH-Stimulation oder Hormonentzug (57-100 %) ist gemäß mehreren prospektiven Studien zudem vergleichbar zur posttherapeutischen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie mit 3,7-11,1 GBq (70-100 %) [859], [870], [872], [873], [874]. Eine Ausnahme bildet die disseminierte oder mikronoduläre Lungenmetastasierung, welche gehäuft zu falsch negativen Ergebnissen der ^{124}I-PET/CT verglichen mit der posttherapeutischen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie führt [873]. Für die ^{124}I-PET/CT zur Läsionsdosimetrie vor einer Radioiodtherapie wurden vereinfachte Bildgebungsprotokolle entwickelt und die Machbarkeit evaluiert [875], [876], [877], [878].

6.10.3 PET/CT mit Somatostatinrezeptor-affinen Radiopharmaka

6.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die PET/CT mit Somatostatinrezeptor-affinen Radiopharmaka ^{68}Ga-DOTANOC/DOTATOC/DOTATATE etc.) kann in Fällen eines erhöhten Tg oder TAK bei der Suche nach Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei fehlendem Nachweis mit anderen nuklearmedizinischen oder morphologischen Bildgebungsverfahren durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome exprimieren in unterschiedlichem Ausmaß Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), vorwiegend SSTR 2, 3 und 5 [879], [880] und können somit potenziell mit SSTR-affinen Radiopharmaka detektiert werden. In einer prospektiven Pilotstudie konnten bei 14 von 15 Patienten mit PTC (davon 60 % mit aggressiven Subtypen) und hTg-Anstieg bei negativer ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie mittels ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT Metastasen sowohl unter TSH-Suppression als auch nach endogener TSH-Stimulation mit einer Sensitivität von 91 bzw. 100 % nachgewiesen werden. Als Referenz diente die weitere verfügbare Bildgebung (CT/MRT, [^{18}F]FDG-PET/CT). Unter endogenen Stimulationsbedingungen konnten zwar tendenziell mehr

zervikale und distante Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, allerdings bei geringerer Spezifität wegen einer höheren Detektionsrate falsch positiver Lymphknoten (eine inflammatorische Genese wurde postuliert). Somit liegt die Vermutung nahe, dass die höhere Sensitivität Folge einer aggressiveren Befundung mit entsprechend geringerer Spezifität ist. Kein Unterschied zum supprimierten TSH bestand beim Nachweis von Lokalrezidiven oder Lungen- bzw. Skelettmetastasen [881].

Eine weitere prospektive Studie verglich die ^{68}Ga-DOTANOC-PET/CT mit der [^{18}F]FDG-PET/CT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und negativer ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie trotz erhöhter Tg-Werte. Die patientenbezogene Sensitivität und Spezifität waren mit 78 % und 100 % (^{68}Ga-DOTANOC) bzw. 86 % und 91 % ([^{18}F]FDG) vergleichbar, die [^{18}F]FDG-PET/CT detektierte jedoch mehr Läsionen (168/186) als die ^{68}Ga-DOTANOC-PET/CT (121/186). Nur 55 % aller Läsionen (103/186) waren konkordant, sodass die ^{68}Ga-DOTANOC-PET/CT teils eine supplementäre Information gegenüber der [^{18}F]FDG-PET/CT bot [882].

Auch vor dem Hintergrund eines theranostischen Ansatzes mit optionaler spezifischer und systemischer DOTA-konjugierter Peptidradiorezeptortherapie kann die PET/CT mit DOTA-konjugierten Peptiden erwogen werden.

6.11 Funktionelle Schnittbilddiagnostik

6.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei nicht zielführender Ultraschalldiagnostik, negativer ^{131}I-Speicherung und unauffälliger [^{18}F]FDG-PET und weiter ansteigendem Tg-Serumspiegel oder ansteigendem TAK-Wert sollte eine ergänzende morphologische Lokalisationsdiagnostik mittels diagnostischem CT bzw. MRT durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Der Einsatz der PET/CT zur Lokalisation von nicht-iodspeichernden Tumoranteilen (Kapitel 6.10) bzw. der Iod-Ganzkörperszintigraphie von iodspeichernden Tumoranteilen ist im Kapitel 6.9 diskutiert worden. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind ergänzende morphologische Methoden zur [^{18}F]FDG-PET/CT. Nach Durchführung einer PET/CT mit diagnostischer CT wäre eine zusätzliche CT allerdings redundant und nicht geboten.

Hierbei ist die Frage, welchem dieser beiden Verfahren, CT oder MRT, bei einem individuellen Patienten der Vorzug einzuräumen ist, nicht hinreichend zu beantworten, da vergleichende und tumorspezifische Studien fehlen. Die Entscheidung soll vielmehr individuell auch unter Berücksichtigung der vermuteten Tumorlokalisation getroffen werden.

Aufgrund des höheren Weichteilkontrastes zeigt die MRT gegenüber der CT Vorteile in der Tumordetektion der tiefen zervikalen Lymphknoten sowie von Leber- und Hirnmetastasen [883]. Dem gegenüber steht die höhere Ortsauflösung, Geschwindigkeit und geringere Artefaktanfälligkeit der CT, welche bessere Detektionsraten bei kleinen Lungenmetastasen erwarten lässt [884].

Eine Indikation für eine KM-gestützte CT ist erst gegeben, wenn eine Radioiodtherapie nicht in den nächsten Monaten geplant bzw. absehbar ist.

6.12 Weitere Verfahren

6.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung soll zur routinemäßigen Nachsorgeuntersuchung nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Die Röntgen-Thorax-Untersuchung ist als Suchmethode zur Detektion von Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge zu wenig sensitiv und der Tg-Bestimmung deutlich unterlegen. Bei konkretem V.a. auf Lungenmetastasen ist die Röntgen-Thorax-Untersuchung ebenfalls nicht zu empfehlen, da sie der CT selbst im low-dose-Modus (hier Nachweis von Lungenherden < 3mm nach [885] möglich) erheblich unterlegen ist.

6.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei V. a. pulmonale Filiae sollte eine diagnostische CT des Thorax (ggf. mit Kontrastmittel, nach Ausschluss der Möglichkeit einer Radioiodtherapie) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bei dem Verdacht auf pulmonale Filiae stellt die diagnostische CT des Thorax die sensitivste Methode zu Beurteilung dar. Lungenherde mit einer Größe von 2 mm und weniger lassen sich hier bei adäquater Durchführung detektieren [885]. Es sollte vor der Untersuchung eingehend geprüft werden, ob sich aus einer Kontrastmittelgabe ein relevanter Gewinn an Zusatzinformation (z. B. zur Beurteilung von Gefäß- und Mediastinalstrukturen) erwarten lässt, da diese mit einer evtl. erforderlichen Radioiodtherapie interferiert. In vielen Fällen ist eine native CT ohne Kontrastmittelgabe ausreichend.

6.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Skelettszintigraphie (inkl. SPECT bzw. SPECT/CT) soll nicht zur Suche nach Metastasen des DTC eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Bisher gibt es keine klaren Empfehlungen, in welchen Fällen eine Skelettszintigraphie bei V.a. ossäre Filiae durchgeführt werden kann oder sollte. Es wurden 17 Studien zur Skelettszintigraphie im Vergleich zu anderen Methoden zum Nachweis von Knochenmetastasen analysiert.

Die Datenanalyse hat gezeigt, dass eine planare Skelettszintigraphie ohne Hinzuziehung der SPECT im Vergleich mit anderen Methoden (^{131}I-Ganzkörperszintigraphie mit SPECT, Ganzkörper-MRT, [^{18}F]Fluorid-PET/CT sowie [^{18}F]FDG-PET/CT) eine signifikant geringere Sensitivität und Spezifität [245], [244], [886], [887], [888], [889], [890], [891], [892], [893], [894] aufweist. Ohne zusätzliche SPECT-Aufnahmen ist, insbesondere bei den für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom typischen eher osteolytischen Filiae, die Nachweiswahrscheinlichkeit der ossären Metastasen deutlich limitiert [245], [895]. Die Spezifität und die diagnostische Genauigkeit erhöhen sich im Verhältnis zur planaren Skelettszintigraphie sowie auch im Vergleich zur SPECT nochmals bei Verwendung der Hybridbildgebung SPECT/CT [888], [890], [894], [896], [897], [898], [899]. Ein Osteo-CT ist bei dieser Fragestellung das überlegene Verfahren.

Eine routinemäßige Indikation zur Skelettszintigraphie im Rahmen der Nachsorge besteht nicht [900]. Da neben ossären Filiae auch extraossäre Metastasen vorliegen können, stellt in dieser Situation die [^{18}F]FDG-PET/CT-Untersuchung das Diagnostikum der Wahl dar.

6.13 Sollte bei in der Nachsorge entdeckten suspekten zervikalen Läsionen eine Feinnadelpunktion erfolgen?

6.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit suspekter zervikaler Läsion kann bei therapeutischer Konsequenz eine Feinnadelpunktionszytologie mit Tg-Bestimmung aus dem Punktat erfolgen.	
	Konsens	

Es existieren keine kontrollierten Studien hinsichtlich der Wertigkeit einer Feinnadelaspiration im Rezidivverdacht bei bekanntem differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Retrospektive Erhebungen mit geringen Fallzahlen ergaben eine diagnostische Sensitivität zwischen 75-85 % für die Feinnadelpunktion mit alleiniger zytologischer Untersuchung suspekter zervikaler Lymphknoten [901], [902], [903]. Die Feinnadelpunktion suspekter zervikaler Lymphknoten bzw. Läsionen kann somit erwogen werden, wenn das Ergebnis von potenzieller therapeutischer Konsequenz ist (z. B. Entscheidung über eine Operation). Mehrere retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Tg-Bestimmung aus dem Aspirat die diagnostische Sensitivität verglichen mit der alleinigen zytologischen Beurteilung des Materials im Durchschnitt verbessert [902], [904], [211], [905], [906]. Eine Meta-Analyse von insgesamt 1.007 Lymphknoten bei Patienten nach Thyreoidektomie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom ergab eine gepoolte Sensitivität der Tg-Bestimmung aus dem Aspirat von 97 % (95 %-Konfidenzintervall: 95-98 %) und eine Spezifität von 94 % (92-96 %) [907].

Die Tg-Bestimmung aus dem Aspirat erfordert besondere Kalibrierung und Qualitätskontrolle des verwendeten Kits in Hinblick auf diese spezielle Fragestellung.

6.14 Wie sollte ein postoperativer Hypoparathyreoidismus behandelt werden?

6.28	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus soll bedarfsgerecht kontrolliert und behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Der postoperative Hypoparathyreoidismus kann sowohl temporär auftreten als auch dauerhaft persistieren. Wichtig in dem Kontext sind eine rechtzeitige Erkennung uund Therapieeinleitung noch während des stationären Aufenthaltes mit adäquater Therapie. Nachfolgend sind Bestimmungen des Serum-Calciums und Parathormons erforderlich; die Medikation mit Calcium und hochaktiven Vitamin D-Analoga sollte reduziert bzw. abgesetzt werden, wenn sich der Serumcalciumwert im unteren Normbereich oder PTH > 15 pg/ml befindet. Das Management des Hypoparathyreoidismus im postoperativen Setting ist in der S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“ abgebildet [908].

Patienten mit einem langjährig bestehenden Hypoparathyreoidismus haben ein deutlich erhöhtes Risiko u.a. für die Entwicklung von Nierensteinen (Nephrokalzinose / Nephrolithiasis) und die Ausbildung eines Katarakts als auch neurologische Symptome (z. B. Depressionen etc.) und neuromuskuläre Symptome (u.a. Parästhesien, Krämpfe etc.). Deshalb ist eine optimale Einstellung notwendig. Es existieren bisher keine Daten zu den optimalen Serum-Calcium-Spiegeln bei Behandlung eines Hypoparathyreoidismus. Um die renale Calcium-Ausscheidung zu minimieren, sollte daher ein im unteren Normbereich liegender bzw. leichtgradig erniedrigter Serum-Calciumwert angestrebt werden. Einige Patienten benötigen jedoch höhere Werte, um Symptomfreiheit zu erreichen. Solange Calcium im 24-Stunden-Urin im Normbereich bleibt, kann das Serum-Calcium bis zur Beschwerdefreiheit erhöht werden.

Bezügliche der Endpunkte wie z. B. Mortalität, Lebensqualität, Risiko einer Hyperkalzämie, Nierensteine, Tetanien und kardiovaskuläre Ereignisse, existieren nur wenige Studien. Eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Behandlung mit einem rekombinantem Parathormon [909] konnte im Vergleich mit einem Plazebo-Präparat in einer randomisierten kontrollierten Studie nicht reproduziert werden [910]. Bezüglich des kardiovaskulären Risikos unter rekombinantem Parathormon wurden 2 Arbeiten publiziert [911], [912], in denen jeweils ein schweres kardiovaskuläres Ereignis in der rekombinanten Parathormongruppe (insgesamt 122 Patienten) beschrieben wurde gegenüber keinem schweren kardiovaskulären Ereignis in der Plazebo-Gruppe. Krämpfe und Tetanien wurden in der Mehrzahl der Studien nicht quantitativ ausgewertet. Obwohl eine Nephrokalzinose/Nierensteine bei Hypoparathyreoidismus gehäuft beschrieben wurden, wurden hinsichtlich der Häufigkeit verschiedene Therapieregime bislang nicht verglichen.

Bezüglich der Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen wird auf publizierte Empfehlungen verwiesen [913], [914], [915]. Zudem liegen mehrere Stellungnahmen amerikanischer Expertengruppen vor [913], [916], [917].

6.15 Diagnostik der Stimmlippenfunktion und Management von Stimmlippendysfunktion

6.29	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Vor und nach jeder Schilddrüsenoperation soll eine laryngoskopische Kontrolle der respiratorischen Beweglichkeit der Stimmlippen erfolgen und subjektive Stimm-, Atem- und Schluckbeschwerden erfasst werden.	
	Starker Konsens	

6.30	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Einschränkungen der postoperativen Stimmlippenbeweglichkeit sollte eine phoniatrische Untersuchung erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.31	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei einer Stimmstörung sollte die Indikation zur Stimmfunktionstherapie geprüft werden.	
	Starker Konsens	

6.32	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Bei anhaltender Stimmstörung oder Dyspnoe sollte die Indikation zur phonochirurgischen Therapie geprüft werden. Bei der Indikation von phonochirurgischen Verfahren bei unzureichendem Stimmlippenschluss oder Dyspnoe soll beachtet werden, ob noch mit einer Wiederkehr der respiratorischen Beweglichkeit gerechnet werden kann.	
	Starker Konsens	

Eine Dysphonie, also eine Beeinträchtigung des Stimmklangs oder der stimmlichen Leistungsfähigkeit, kann nach einer Schilddrüsenoperation durch eine ein- oder beidseitige Parese der beiden Kehlkopfnerven (N. laryngeus recurrens/inferior oder N. laryngeus superior) oder eine Beeinträchtigung der Funktion der geraden Halsmuskulatur bedingt sein. Bei 2-12 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt schon prätherapeutisch eine Stimmstörung vor, meist durch eine Parese des N. laryngeus recurrens/inferior [918]. Da 20-30 % der Betroffenen mit unilateralen Paresen keine Stimmstörung empfinden [919], [920], [921], soll die Motilität der Stimmlippen präoperativ geprüft werden [922]. Vorbestehende, bislang asymptomatische funktionelle Dysphonien können durch operative Eingriffe an den Halsorganen demaskiert werden. Schädigungen des N. laryngeus superior oder der geraden Halsmuskulatur können weitere Ursachen von Stimmstörungen sein und bei 27 % der Patienten mit erhaltener respiratorischer Beweglichkeit der Stimmlippen zu beobachten sein [923]. Deswegen soll nach jeder Schilddrüsenoperation nicht nur eine laryngoskopische Kontrolle der respiratorischen Beweglichkeit der Stimmlippen erfolgen, sondern auch subjektive Stimmbeschwerden (am besten mittels des standardisierten Voice Handicap Index, VHI), Atem- und Schluckbeschwerden erfasst werden [922], [924]. Bei Einschränkungen der Stimmfunktion, der Atmung oder des Schluckens sollte eine phoniatrische Untersuchung erfolgen und das weitere Vorgehen festgelegt werden.

Frühe Recurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen finden sich gemäß zwei Reviews bei 5-8 % bzw. 0,8-10,5 %, permanente Paresen in 0,3-3 % bzw. 0-1,5 % [925], [926].

Bei einer Dysphonie ist meist eine Stimmfunktionstherapie indiziert. Direkte Therapieverfahren setzen dabei an der Stimm- und Sprechtechnik an, um Atmung, Resonanz, Phonation und Artikulation zu optimieren. Indirekte Therapien beziehen sich auf jene Faktoren, die eine Stimmstörung hervorrufen und aufrechterhalten können, z. B. eine ungünstige Raumakustik, Dehydrierung, ein laryngo-pharyngealer Reflux sowie Stress- und Belastungsfaktoren [927], [928], [929], [930]. Störungen der Stimmlippenbewegung mit falscher Position und/oder Spannung der Stimmlippen können auch phonochirurgisch behandelt werden [931], [932], [933], [934], [935]. Die Indikation sollte mit großer phonochirurgischer Erfahrung gestellt werden, der Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Prognose festgelegt werden [936].

6.16 Weitere Nebenwirkungen / Langzeitfolgen

6.33	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	In der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom sollten Aspekte der Lebensqualität sowie des körperlichen, sozialen und psychischen Befindens in der Interaktion mit dem Patienten wahrgenommen und adressiert werden.	
	Starker Konsens	

Mehrere Erhebungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom haben gezeigt, dass verglichen mit der Allgemeinbevölkerung nach Adjustierung für wichtige Kovariablen im Durchschnitt eine verminderte Lebensqualität berichtet wurde [937], [938], [939], [940], wobei diese Beeinträchtigungen verschiedene Dimensionen umfassten. Darunter wurden Beeinträchtigungen im psychischen Wohlbefinden genannt (z. B. Fatigue, Ängstlichkeit und Depressionen), in der körperlichen Funktionsfähigkeit [940] und Rollenfunktionen sowie in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Zudem wurden spezifische somatische Beschwerden wie muskuloskelettale oder neurologische Symptome, wie z. B. migräneartige Kopfschmerzen, berichtet [941] ebenso wie Anzeichen einer Schilddrüsenfehlfunktion (z. B. trockene Haut, Haarausfall, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Hitze-/Kälte-Unverträglichkeit, Palpitationen, Verdauungsbeschwerden und Gewichtsveränderungen) [941]. Auch beklagen die Patienten die verharmlosende Kategorisierung der Schilddrüsenkarzinomerkrankung als „guter Krebs“ angesichts psychischer, sozialer und körperlicher Belastungen [942].

Als eines der vordergründigen Symptome wurde in mehreren Erhebungen Fatigue von ca. 40 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom angegeben [943], [944], [945] und damit vergleichbar häufig wie von Patienten mit anderen Krebserkrankungen [943]. In einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie mit 36 Patienten konnte durch körperliche Übungen unter Anleitung (aerobes Training und Dehnungsübungen) Fatigue gemindert werden [946]. (Siehe auchKapitel 12 und Kapitel 13)

7 Therapie des primär metastasierten DTC und PDTC – Management der Persistenz und des Rezidivs des DTC

Tumorpersistenz liegt vor, wenn nach initialer Operation und adjuvanter bzw. bereits kurativ intendierter Radioiodtherapie noch vitaler Tumor nachweisbar ist. Dies ist als gesichert anzusehen bei Nachweis extrathyreoidaler Iodspeicherung und/oder Nachweis tumorsuspekter Läsionen mittels [^{18}F]FDG-PET/CT bei gleichzeitig signifikant erhöhter Tg-Serumkonzentration. Davon ist das Rezidiv abzugrenzen, bei dem nach Operation mit oder ohne Radioiodtherapie zunächst eine Vollremission diagnostiziert worden ist.

7.1 Therapie von Tumorpersistenz, -rezidiv und/oder Metastasen – Prinzipien

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	In der rezidivierten oder metastasierten Situation soll das Behandlungskonzept interdisziplinär im Tumorboard festgelegt werden: ob und wie durch Einsatz einzelner oder einer Kombination von Therapiemodalitäten eine Remission oder Verbesserung bzw. Erhalt der Lebensqualität erreicht werden kann.	
	Starker Konsens	

Die Rezidiv-/Persistenzsituation ist zu vielschichtig um eine generelle Behandlungsempfehlung auszusprechen. Diese muss den Allgemeinzustand, das Alter und den Therapiewunsch sowie die Therapiefähigkeit des Patienten berücksichtigen. Hier sind die Biologie des Primärtumors, das Ausmaß der primären chirurgischen Maßnahme, die Lokalisation der Metastasen, das Ausmaß der Metastasierung und eine bekannte oder vermutete Iodavidität zu berücksichtigen. Eine Radioiodtherapie vor einer erneuten Operation ermöglicht die Einstufung der Metastase/des Lokalrezidivs als iodavide oder iodrefraktär, was prognostisch und für eventuell später erforderliche Therapien von Bedeutung ist.

7.1.1 Lokoregionäre Persistenz oder lokoregionäres Rezidiv

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Lokoregionär persistierende oder rezidivierende DTC, zervikale Weichteilinfitrate sowie persistierende oder rezidivierende Lymphknotenmetastasen sollten der chirurgischen Therapie zugeführt werden. Zur Abwägung patientenindividueller alternativer, begleitender oder nachfolgender Therapieoptionen bzw. kontrollierender Beobachtung sollte im interdisziplinären Tumorboard der individuelle Behandlungsplan empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein ungünstiger Prädiktor: Ricarte-Filho analysierten das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Lymphknotenmetastasen. 246 Patienten im Zeitraum 1980 – 2002 erfüllten die Einschlusskriterien. Das Vorhandensein von mehr als 3 Lymphknotenmetastasen war ein Prädiktor für ein schlechteres rezidivfreies Überleben. Das kombinierte Auftreten einer BRAF-Mutation zusammen mit einer extranodalen Tumorausbreitung war ein Prädiktor für krankheitsspezifisches Überleben [947].

Mit zunehmender Verbreitung der Hybridbildgebung (SPECT/CT) werden nach RIT häufiger kleine iodavide Lymphknotenmetastasen gesehen, die bei Verwendung der planaren Technik durch Überlagerung mit dem iodspeichernden Restschilddrüsengewebe dem Nachweis entgingen. Lee et al. berichteten über iodavide Lymphknotenmetastasen bei 4/61 Patienten (7 %) in der low-risk und 31/231 Patienten (13,4 %) in der intermediate-risk Gruppe [165].

Ronga et al. berichteten über den Nutzen der RIT zur Behandlung von Lymphknotenmetastasen: die RIT stellt eine effektive Behandlungsmethode von iodaviden Lymphknotenmetastasen dar, wenn diese einen Durchmesser bis maximal 10 mm haben [948]. Diese Daten bestätigten frühere Daten von Trybek et al., nach denen durch Radioiod eine Heilung bei 82,6 % der Patienten (n=57 Patienten) durch Radioid erreicht werden konnte, wenn Lymphknotenmetastasen (TxN1M0) vorlagen [949]. Auch Cao et al. berichteten über die erfolgreiche RIT von iodaviden Lymphknotenmetastasen [950]. Kleine Lymphknotenmetastasen können somit durch die adjuvante RIT beseitigt werden. Sollten nach der Operation und der RIT noch kleine iodavide Lymphknotenmetastasen detektiert werden, kann meist das Ergebnis der späteren diagnostischen ^{131}I-Ganzkörper-Szintigraphie abgewartet werden. Diese Maßnahme und Messungen der Tg-Serumkonzentration im Verlauf erlauben eine Entscheidung zum weiteren Vorgehen.

Ilhan et al. konnten zeigen, dass kleine Lymphknotenmetastasen erfolgreich mit Radioiod (verwendete Aktivitäten 2,0 – 7,0 GBq) behandelt werden konnten. Bei 65 Patienten konnten 67 von 70 Lymphknotenmetastasen mit einem Volumen kleiner als 0,9 ml erfolgreich mit Radioiod therapiert werden, wohingegen nur 6 von 14 Lymphknotenmetastasen mit einem Volumen größer als 0,9 ml erfolgreich behandelt wurden. Die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert zur Prädiktion des Therapieerfolges unter Verwendung dieses Cut-off-Wertes lagen bei 92 % und 73 % bzw. 96 % und 57 %. Die Ergebnisse des Kurzachsendurchmessers mit einem Cut-off-Wert von kleiner 1,0 cm ergaben Werte von 90 %, 69 %, 94 % und 56 %.

Durch eine RIT wurde die Mehrzahl, d.h. 88 % von ^{131}I-positiven Lymphknotenmetastasen somit erfolgreich therapiert. Ilhan et al. konnten somit zeigen, dass insbesondere kleine iodavide Lymphknotenmetastasen gut auf eine Radioiodtherapie (Tumorvolumen < 0,9 ml und der Kurzachsendurchmesser < 1 cm) ansprechen. Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten 56/65 Patienten (86 %) keinen erhöhten Thyreoglobulinwert. Das Volumen und der Kurzachsendurchmesser stellten Prädiktoren des Therapieerfolges dar [951].

Wu et al. bestätigen diese Daten: in deren Kollektiv von 118 Patienten mit iodaviden LK-Metastasen und Ausschluss von Fernmetastasen wurden durch Radioiod bei 33/118 Patienten (28 %) komplette Remissionen und bei 62/118 Patienten (53 %) partielle Remissionen erzielt. Durch serielle RIT wurde eine Effektivität von 80,5 % erzielt (95/118 Patienten), dabei erfolgten bis zu drei RIT mit Verabreichung von kumulativ 3,7-16,7 GBq Radioiod [952]. Auch He et al. bestätigen die Wirksamkeit der RIT zur Behandlung von Lymphknotenmetastasen mit einer Erfolgsrate von 88 % bei 218 Patienten. Die Ansprechrate auf die RIT betrug 88 % (einschließlich einer Heilungsrate von 20,6 % und einer Besserungsrate von 67,4 %). Von den insgesamt 406 Lymphknoten von 218 Patienten wurden 319 Lymphknoten (78,6 %) als effektiv geheilt beurteilt, darunter 133 (32,8 %) Lymphknoten, die vollständig verschwanden, und 186 (45,8 %) Lymphknoten, die schrumpften. 87 (21,4 %) der 406 Lymphknoten wiesen keine offensichtlichen morphologischen Veränderungen auf [953].

Sollten Lymphknotenmetastasen nicht durch RIT erfolgreich behandelbar sein, so kommen eine Operation oder eine externe Bestrahlung in Betracht.

Lokalrezidive follikulärer Schilddrüsenkarzinome manifestieren sich meist als Tumorinfiltrationen des perithyreoidalen Weichteilgewebes und seltener in Form von Lymphknotenmetastasen. Bei Nachweis eines, in den bildgebenden Verfahren resektablen Weichteilrezidivs sollte dies durch eine systematische kompartment-orientierte Halsdissektion exstirpiert werden. Ist diese bereits in einem vorhergehenden Eingriff erfolgt, kann auch eine fokussierte Tumorexstirpation mit ausreichendem Sicherheitsabstand erfolgen. Bei unklaren Befunden kann präoperativ eine Diagnosesicherung durch eine FNA erfolgen.

Ausgedehnte Resektionen der Trachea und/oder des Ösophagus sollten nur bei gut differenzierten, minimal-invasiven FTC unter Abwägung einer möglichen Fernmetastasierung erfolgen und sind nur in Ausnahmefällen bei grob-invasiven FTC indiziert.
Die Rezidivoperation des FTC stellt in Bezug auf mögliche Komplikationen und die zu erzielende onkologische Radikalität einen sehr anspruchsvollen Eingriff dar, der nur in Kliniken mit entsprechender Expertise erfolgen sollte.
Wie auch bei allen anderen Rezidivoperationen von Schilddrüsenkarzinomen sollte der Eingriff unter Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings erfolgen [954], [955].

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	In einer palliativen Situation sollten bedrohliche und/oder die Lebensqualität beeinträchtigende Metastasen (z. B. stabilitätsgefährdende Skelettmetastasen mit drohender Querschnittssymptomatik, Metastasen mit Nerveninfiltration oder Gefäßarrosionen, Hirnmetastasen) gezielt behandelt werden.	
	Starker Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei progredienter Radioiod-refraktärer ausgedehnter Erkrankung ohne anderweitige Therapieoption soll die Indikation zur systemischen medikamentösen Therapie gegenüber einem abwartenden Verhalten geprüft und mit dem Patienten besprochen werden.	
	Starker Konsens	

Die meisten Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom können durch die initiale (Operation, gegebenenfalls mit anschließender Radioiodtherapie) Therapie geheilt werden. Zahlen zur Rezidivhäufigkeit und –lokalisation sowie zur Häufigkeit und Lokalisation einer bereits zum Diagnosezeitpunkt vorliegenden Metastasierung sind heterogen. Bei etwa 1 - 4 % der PTC-Patienten und bei etwa 7 - 28 % der FTC-Patienten werden bereits initial Fernmetastasen festgestellt [956]. Hier ist eine zeitnahe gezielte Therapie notwendig. Bei Patienten mit Fernmetastasen bedeutet eine Verzögerung der RIT von mehr als 6 Monaten ein schlechteres Gesamtüberleben, was bereits in einem Nachbeobachtungszeitraum von nur 5-6 Jahren nachgewiesen werden konnte [957].

Shokoohi et al. berichteten über kanadische Daten, wonach 87 % der primär metastasierten DTC-Patienten in Vollremission kommen. 136 Patienten (13 %) in deren Kollektiv hatten allerdings ein Rezidiv, davon 37 Patienten (3 %) Fernmetastasen, überwiegend lokalisiert in der Lunge (76 %) oder im Skelett (30 %) [958].

Carvalho et al analysierten 4085 Patienten im Zeitraum von 1996 bis 2015. Patienten mit extrathyreoidaler Infiltration oder zervikalen Lymphknotenmetastasen bzw. höherem Rezidivrisiko erhielten nach der Operation eine Radioiodtherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von nur 58,7 Monaten wurde bei 176 Patienten ein Rezidiv festgestellt (4,3 %), meistens in Lymphknoten. Fernmetastasen fanden sich bei 18 Patienten (0,4 %). Die Rezidivrate im Niedrigrisikoarm betrug 1,6 %, bei den intermediären Stadien 7,4 % und 22,7 % bei den Hochrisiko-Patienten. Fernmetastasen fanden sich bei 18 Patienten (0,4 %). [959].

Goffredo et al. berichteten über 2,2 % der DTC-Patienten des SEER-Registers (n = 1291) mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt, das 5-Jahres-Überleben betrug in dieser metastasierten Gruppe 59 % und war damit deutlich schlechter im Vergleich zu den nicht-metastasierten Patienten [646].

Daten zum Überleben sind heterogen, so berichteten Chow et al. bei 164 metastasierten Patienten über eine 10-Jahres-Überlebensrate von 85 % und eine 20-Jahres-Überlebensrate von 71 % [960]. Sampson et al. publizierten, dass das 3-Jahres Überleben von metastasierten FTC-Patienten mit 62 % schlechter ist als das der metastasierten PTC-Patienten [961].

Nixon et al. publizierten schlechtere Daten zum Langzeitüberleben. Etwa die Hälfte der metastasierten Patienten verstarb innerhalb der nächsten 5 Jahre, wenn Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen [962]. Auch Lin et al. bestätigen die reduzierte Prognose von Patienten mit Fernmetastasen: von 70 PTC-Patienten mit Fernmetastasen waren 70 % nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,1 Jahren an ihrer Erkrankung verstorben [963]. Metachrone Metastasen haben ebenfalls eine schlechte Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 57 % [964].

Nach Li et al. stellt die Behandlung mit Radioiod eine effektive Behandlung metastasierter Patienten dar, dabei wurden metastasierten Patienten 22 GBq (600 mCi) Radioiod und mehr gegeben [965].

Allgemein anerkannte onkologische Prinzipien gelten auch für das DTC. Die Prognose ist umso schlechter je fortgeschrittener die Erkrankung ist, je rascher progredient sie ist um umso schlechter der Tumor differenziert ist. Beim DTC ergibt sich aber die Besonderheit, dass eine bessere Differenzierung mit dem Erhalt des Iodstoffwechsels verbunden ist. Die dadurch mögliche Radioiodtherapie kann auch bei ausgedehnterer Metastasierung kurativ sein.

Nachfolgend soll das Vorgehen bei den einzelnen Metastasenlokalisationen abgehandelt werden. In eine individuelle Therapieentscheidung fließen multiple Faktoren ein. Neben Zahl und Lokalisation von Metastasen (Tumorlast) ist die Tumordynamik wichtig. Das Patientenalter, Co-Morbiditäten, Lebenserwartung und Patientenwünsche spielen eine wichtige Rolle.

Es gilt folgendes strukturiertes Vorgehen bei persistierender Tumorlast bzw. einem Rezidiv:

Ein kurativ Konzept nutzt alleine oder in Kombination die Therapieoptionen Operation und / oder RIT und / oder perkutane Bestrahlung. Werden Metastasen als inoperabel eingeschätzt, muss überprüft werden, ob durch eine Radioiodtherapie, ggf. in Kombination mit einer perkutane Radiatio noch eine Kuration erzielbar ist. Anderenfalls ist das kurative Konzept ausgeschöpft.

Bei palliativer Intention kommen zunächst Operation / RIT / Bestrahlung oder eine Kombination in Betracht. Sind diese Maßnahmen nicht indiziert oder erfolglos, kommen ein kontrolliertes Zuwarten oder eine systemische medikamentöse Therapie in Frage. Darüber hinaus kann mit dem Pat. eine Redifferenzierungstherapie (bei niedriger Erfolgswahrscheinlichkeit) diskutiert werden, hier ist auf das entsprechende Kapitel zu verweisen.

Solange eine suffiziente Iodspeicherung der Metastasen belegt oder anzunehmen ist, und wenn die Tumorlast nicht chirurgisch kurativ zu behandeln ist, stellt die RIT meistens das Behandlungsverfahren der Wahl dar. Die damit verbundene Szintigraphie gibt Aufschluss über die Radioiodspeicherfähigkeit der Metastasen und damit auch deren Differenzierungsgrad. In Abhängigkeit von diesem Ergebnis ist eine [^{18}F]FDG-PET/CT zu planen, insbesondere wenn es um die Frage nicht mehr iodavider, sondern entdifferenzierter Metastasen geht.

Bei lokalisierter Metastasierung ist die Möglichkeit der Resektion als primäre Therapieoption zu prüfen. Die Ergebnisse einer RIT sind umso besser, je kleiner die Tumormasse und je höher der Differenzierungsgrad ist. Insbesondere bei Lungenmetastasen – auch bei disseminierter Metastasierung – kommt die RIT als alleinige Therapiemaßnahme in Betracht. Bei inoperablen sowie nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren erfolgt eine Radioiodtherapie, wenn eine relevante Radioiod-Speicherung bewiesen oder anzunehmen ist.

Dieses Vorgehen wird durch eine Reihe retrospektiver Studien gestützt, die über die Ergebnisse der RIT bei Metastasierung berichten:
Schlumberger publizierte 1996 zum Nutzen der RIT bei Patienten mit Lungen- und Knochenmetastasen. Patienten mit einem sehr guten Ansprechen auf die RIT im Sinne einer kompletten Response hatten ein deutlich besseres 15-Jahres-Gesamtüberleben als die, bei denen dies nicht der Fall war (89 % versus 8 %) [966]. Durante et al. berichteten über 444 metastasierte PTC und FTC-Patienten im Zeitraum von 1953-1994 mit Lungen- (n = 223), Knochen- (n = 115), Lungen- und Knochenmetastasen (n = 82) oder anderen Metastasenlokalisationen. Es erfolgten serielle Therapien im Abstand von 3-9 Monaten in Hypothyreose in den ersten beiden Jahren und danach in jährlichen Abständen. 43 % der Patienten erreichten eine Vollremission im ^{131}I-Ganzkörper-Szintigramm [967].

Ito et al. (Japan) werteten 5969 PTC-Patienten aus, von denen 71 (1,2 %, Zeitraum 1987 - 2004) Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufwiesen, überwiegend mit ausschließlicher Lungenmetastasierung (n = 60), bzw. sonst ausschließlicher Knochenmetastasierung (n = 5), Lungen- und Knochenmetastasen (n = 5) und 1 Pt. mit Hirnmetastasen. Patienten mit iodaviden Metastasen erhielten eine oder wiederholte RIT. 15 Patienten verstarben bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren und 10 Monaten. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate betrug 78,8 ± 5,2 % bzw. 76,3 ± 5,7 [968], [605].

Li et al. analysierten den Nutzen der RIT bei 1608 Patienten mit Fernmetastasen anhand der SEER-Datenbank, darunter fanden sich 521 Patienten (32,4 %) mit Knochenmetastasen, 90 Patienten (5,6 %) mit Hirnmetastasen, 158 Patienten (9,8 %) mit Lebermetastasen, 995 Patienten (61,9 %) mit Lungenmetastasen und 50 Patienten (3,1 %) mit anderen Metastasen. Fernmetastasierte Patienten im Alter unter 45 Jahren, die sich einer RIT unterzogen, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 91,7 %, während diejenigen, die sich einer perkutanen Strahlentherapie unterzogen, eine Rate von nur 45,5 % aufwiesen; diese war somit signifikant niedriger als die RIT (externe Strahlentherapie versus Radioiodtherapie), bereinigte Hazard Ratio [HR]: 5,5; 95 %CI: 1,672-18,804, p < 0,005). Bei den Patienten, die älter als 45 Jahre waren, lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 69,1 %, verglichen mit 20,0 % bei den Patienten, die sich einer EBRT unterzogen [969].

Insgesamt ist bei metastasierter Erkrankung oftmals ein individuelles Konzept erforderlich, welches eine Kombination von therapeutischen Optionen (Operation, Radioiodtherapie, Bestrahlung, u.a.m.) umfasst. Shokoohi et al. publizierten ihre Erfahrungen zur Rezidivtherapie und erreichten mit multimodalen Therapiekonzepten bei 67 % der Patienten ein sehr gutes Behandlungsergebnis [958]. Durch unterschiedliche Kollektive und unterschiedliche Therapiekonzepte ergeben sich auch variable Überlebensraten. Kim et al. berichteten über 242 Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 85 % und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 68 % [970].

Neben den häufigsten Metastasenlokalisationen (LK, Lunge, Skelett) publizierten Madani et al. über seltene Metastasenlokalisationen [971]. Mihailovic et al. bestätigen, dass die Radioiodavidität von Metastasen bzw. die Möglichkeit Metastasen mit Radioiod zu therapieren, mit einer besseren Prognose einhergeht, als wenn dies nicht der Fall ist [972]. Patienten mit Metastasen in drei und mehr Organsystemen haben ein besonders schlechtes Überleben. Zhang et al. berichteten über 37/717 Patienten (5,2 %) mit Metastasen in drei und mehr Organsystemen. Das 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben lag bei 45,9 % bzw. 37,8 % bei Patienten mit Fernmetastasen in drei oder mehr Organsystemen gegenüber 74,5 % bzw. 64,9 % bei Patienten mit Fernmetastasen in einem oder zwei Organsystem.

Radioiodanreicherung in den Metastasen war der wesentliche Faktor für ein längeres Überleben [973]. Zunino fokussierten auf das Vorkommen seltener Organmetastasen und beschrieben bei 36/3982 Patienten (0,9 %), überwiegend im ZNS lokalisierte Metastasen. Diese Patienten mit seltenen Organmetastasen hatten oftmals eine schlechte Prognose: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten waren 21/36 (58,3 %) Patienten an den Folgen des DTC verstorben [974].

7.2 Therapie von Tumorpersistenz, -rezidiv und/oder Metastasen

7.2.1 Lungenmetastasen

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Sofern die Metastasen nicht bekanntermaßen Radioiod-refraktär sind, sollte bei multilokulären bzw. disseminierten Lungenmetastasen eine RIT erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei gering ausgeprägter, oligofokaler Lungenmetastasierung, insbesondere bei radioiodrefraktären Tumoren, können lokale therapeutische Verfahren (chirurgische Resektion oder externe Strahlentherapie) oder „watch and wait“ zur Anwendung kommen. Im interdisziplinären Tumorboard sollte ein individueller Behandlungsplan empfohlen werden.	
	Konsens	

Sabra et al. präsentierten Daten zum Verlauf von Patienten mit Lungenmetastasen, die nach Thyreoidektomie und RIT nur mit TSH-suppressiver Levothyroxintherapie behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben der 199 Patienten betrug 10,5 Jahre, das mediane progressionsfreie Überleben 3,7 Jahre. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (im Median 6,9 Jahre nach der Diagnosestellung von Lungenmetastasen) hatten 68 % der Patienten einen Tumorprogress und 46 % der Patienten waren verstorben. Dieses Kollektiv kann als Referenzkollektiv für den Spontanverlauf für DTC-Patienten mit Lungenmetastasen betrachtet werden [975].

Bei der Lungenmetastasierung muss zwischen miliarer Aussaat und multiplen einzelnen oder multiplen gut abgrenzbaren Metastasen differenziert werden [976]. Im ersteren Fall ist ein Größenbestimmung der Metastasen und eine morphologische Kontrolle nicht möglich. Die Erfolge der Radioiodtherapie sind gut. Eine Heilung ist möglich. Bei der Behandlungsplanung von Lungenmetastasen mittels RIT müssen das Patientenalter, Zahl und Verteilungsmuster der Lungenmetastasen (mikro- versus makronoduläre Lungenmetastasen und multilokulär-disseminierte versus oligofokale Tumorlast) und – insofern Voraufnahmen zum Vergleich verfügbar sind – die Wachstumsdynamik berücksichtigt werden. Eine Größenzunahme von Lungenmetastasen und der Verlust der Radioiodanreicherung sind ursächlich für unterschiedliche klinische Verläufe und Unterschiede in der Prognose [977].

Song et al. berichteten von 256 Patienten mit radioiodaviden Lungenmetastasen (256/372, 68,8 %). Von diesen Patienten zeigten 156 Patienten (156/256, 60,9 %) nach der RIT einen signifikanten Rückgang des Thyreoglobulin-Serumspiegels und

138 Patienten (138/229, 60,3 %) einen morphologischen Rückgang der Lungenmetastasen im Nachfolge-CT. Song et al. berichteten über eine Heilung bei 62/256 Patienten (24 %) durch eine RIT [978]. Die multivariate Analyse zeigte, dass das Alter, das Vorhandensein multipler Fernmetastasen und die Größe der Lungenmetastasen signifikante unabhängige Variablen zwischen der radioiodaviden und der nicht-radioiodaviden Gruppe waren. Patienten unter 40 Jahre, Lungenmetastasen bis 1 cm Durchmesser und ggf. noch Lymphknotenmetastasen hatten ein besseres Überleben als Patienten über 40 Jahre, Lungenmetastasen über 1 cm Durchmesser und weiteren Organmetastasen, beispielweise im Skelett [978]. Über günstige Therapieeffekte durch Radioiod berichten auch Yang et al.: Von 151 Patienten mit Lungenmetastasen erreichten durch RIT 17 Patienten eine komplette Response, 71 Patienten eine partielle Response. 63 Patienten hatten keine Response. Das Überleben betrug nach 5 Jahren 72,2 %, nach 10 Jahren 55,2 % und nach 15 Jahren 51,3 % [560].

Diese Daten werden von Wang et al. in einer Auswertung an 20 Patienten und einer Meta-Analyse bestätigt. Wang et al. berichteten über eine Ansprechrate auf die RIT von 40 %, in der Meta-Analyse allerdings von 58 %, was seine Gründe in der Zusammensetzung der Therapiekollektive hatte [979]. In einer aktuellen Publikation berichten Wang et al. über den Nutzen der RIT zur Behandlung von Patienten mit Lungenmetastasen: 83/117 Patienten (71 %) sprachen auf die Therapie an, dokumentiert an einem abfallenden Thyreoglobulin-Wert [980]. Dabei kamen hohe kumulative Therapieaktivitäten zum Einsatz. Yang et al. berichten über eine mittlere kumulative Aktivität von 19,6 GBq (530 mCi) (Range 3,7 – 61 GBq (100 bis 1650 mCi)) ^{131}I. Die Effektivität in der Gruppe bis kumulativ 14,8 GBq (400 mCi) Radioiod war geringer (10-Jahres-Überelebensrate 38 %) als in der Gruppe, die mindestens 33,3 GBq (900 mCi) (10-Jahres-Überelebensrate 80 %)) erhalten hatte [981]. Zang et al. berichten in ihrer Meta-Analyse über eine gepoolte Effektivität der RIT bei pulmonalen Metastasen von 58 % [979].

Kim et al. weisen auf prognostische Unterschiede zwischen einer Mikro- (Lungenmetastasen < 1 cm) und einer Makrometastasierung (Lungenmetastasen >= 1 cm) hin. Makronoduläre Metastasen hatten 27/112 Patienten (24 %). Diese Patienten hatten ein signifikant schlechteres Therapieansprechen und ein schlechteres progressionsfreies Überleben. Radioiodavidität hat einen signifikanten prognostischen Einfluss in der Gruppe mit mikronodulären Lungenmetastasen [982].

Lin et al. berichteten über Lungenmetastasen bei FTC-Patienten: 70/272 Patienten (25,7 %) hatten Lungenmetastasen, die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 54 %. Die Tumorgröße und die kumulativ verabreichte Aktivität an Radioiod hatte einen Einfluss auf das Überleben, kumulativ wurde diesen Patienten im Mittel 14,2 ± 1,8 GBq (383 ± 48 mCi) ^{131}I verabreicht [983].

Zhu et al. weisen auf die prognostisch ungünstige Gruppe der entdifferenzierten, [^{18}F]FDG-aviden Lungenmetastasen hin [553]. Das Erkennen einer prognostisch ungünstigen Gruppe mit kurzer Tumorverdopplungszeit unter 1 Jahr kann die Entscheidung zu einer Therapie mit Kinaseinhibitoren lenken [984]. Abgrenzbare Lungenmetastasen dagegen können morphologisch verlaufskontrolliert werden und diese Information kann bei der Indikationsstellung zur RIT berücksichtigt werden. Je jünger ein Patient ist und je ausgedehnter die Lungenmetastasierung ist, umso großzügiger wird die Indikation zur RIT gestellt. Je älter der Patient und je langsamer das Tumorwachstum bzw. die Tg-Verdopplungszeit (> 6 – 12 Monate) ist, umso eher wird man ein abwartendes Vorgehen wählen [984].

Mikronoduläre, iodspeichernde Lungenmetastasen (nicht immer sichtbar im CT, im konventionellen Röntgen-Thorax oftmals nicht erkennbar) können falls erforderlich im Intervall von 6 - 12 Monaten mit ^{131}I behandelt werden. Die RIT ist wiederholbar, solange eine relevante ^{131}I-Speicherung vorhanden ist. Ein weitere RIT wird vom Ansprechen auf die vorherige RIT abhängig gemacht. Üblicherweise möchte man einen (deutlichen) Abfall des Tumormarkers Thyreoglobulin sehen. Es gibt einen Behandlungskorridor mit wenigen hochdosierten Zyklen mit möglichst langen therapiefreien Intervallen versus einer höheren Zahl von Therapiezyklen mit vorsichtiger Dosierung des Radioiods. Zu bevorzugen ist das erstgenannte Vorgehen.

In der Subgruppe mit mikronodulärer oder miliarer Metastasierung bestehen die besten Aussichten auf eine komplette Remission. Kim et al. bestätigten, dass komplette Remissionen in der Gruppe mit mikronodulären Metastasen gefunden wurden [985]. Ein gutes Therapieansprechen bei mikronodulärer Metastasierung wird auch von Long et al. berichtet bei einer Ansprechrate von 95,2 % (20/21 Patienten), bei denen die Lungenmetastasen nur in der Iodbildgebung, nicht aber im CT sichtbar waren [986].

Lag initial eine ausgedehnte mikronoduläre Lungenmetastasierung vor, liegt nach wiederholten RIT und sinkender Iodspeicherung der Lungenmetastasen häufig ein noch messbarer Tg-Spiegel vor. Die Indikation zu einer weiteren RIT wird dann an der Intensität der ^{131}I-Speicherung in der vorherigen ^{131}I-Ganzkörperszintigraphie und an der Knochenmarkreserve (Neutrophile, Thrombozyten) ausgerichtet. Für den Ausschluss einer disseminierten Lungenmetastasen ist ^{124}I-PET wenig geeignet, in dieser Situation ist ein ^{131}I-Posttherapie-Ganzkörper überlegen. Die Höhe der Therapieaktivität (Standardaktivität, ggf. für Kinder gewichtsadaptiert und die Anzahl der RIT richtet sich nach dem Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen. Bei der Planung von wiederholten Radioiodtherapien sind mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Wenn eine stabile Situation vorliegt, kann u.U. jahrelang zugewartet werden und erst bei eindeutigem biochemischem oder morphologischem Progress eine erneute RIT geplant werden. Die Prognose ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen unter TSH-Suppression mit Levothyroxin sehr gut [613].

Strahlenpneumonitis oder Strahlenfibrose sind seltene Komplikationen nach wiederholten hochdosierten ^{131}I-Therapien bei disseminierter Lungenmetastasierung. Kortikoide können auch als Begleitmedikation bei der RIT von disseminierten Lungenmetastasen zur Prävention einer Lungenfibrose in Betracht gezogen werden, die Evidenz für dieses Vorgehen ist jedoch gering.

Makronoduläre, iodspeichernde Lungenmetastasen sollten im Falle einer Iodspeicherung ebenfalls mit ^{131}I behandelt werden. Therapieaktivität und Anzahl der RIT richten sich nach dem Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen, der Krankheitsprogression, dem Patientenalter, der Metastasengröße, dem Fehlen/Nachweis anderer Metastasen und den Erfolgsaussichten anderer Therapieoptionen. Ein Therapieansprechen spricht für eine Wiederholung der Radioiodtherapie.

Bei Lungenmetastasen ohne Iodspeicherung sollte die Indikation zu operativen oder ablativen Verfahren überprüft werden. Möglichkeit der atypischen, gewebeschonenden Resektion bzw. lokaltherapeutischer Alternativverfahren wie der Radiofrequenzablation können angewandt werden.

Pawelczak et al. analysierten in einer Übersichtsarbeit (9 Studien mit 112 Kindern) das Therapieansprechen von Lungenmetastasen bei Kindern und jungen Erwachsenen < 21 Jahren. Eine komplette Response hatten 47,3 %, eine partielle Response 38,4 %

und keine Response 14,3 % der Patienten. Die krankheitsspezifische Mortalität lag bei 2,7 %. Die therapieassoziierte Morbidität war niedrig: nur ein Patient hatte ein Sekundärmalignom, einer von elf untersuchten Patienten entwickelte eine Lungenfibrose [987]. Auch Wang et al. untersuchten die Wirksamkeit der RIT bei Lungenmetastasen von Kindern: Die RIT war bei 55,9 % (38 von 68) der Patienten wirksam, bei 26,5 % (18 von 68) war die Erkrankung stabil und bei 17,6 % (12 von 68 Kindern) unwirksam [988].

7.2.2 Skelettmetastasen

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Radioiodtherapie zur Behandlung von iodaviden Knochenmetastasen soll nur unter Berücksichtigung von Zahl und Verteilungsmuster der Metastasen und Patienten-spezifischer Faktoren eingesetzt werden. Je nach Ausprägung (z. B. Frakturgefährdung) der ossären Metastasen sollen weitere Therapiemaßnahmen geplant werden.	
	Konsens	

Skelettmetastasen treten bei etwa 4 % der DTC-Patienten auf und sind vor allem in der Wirbelsäule, dem Becken und den Rippen lokalisiert [989]. Qui et al. berichteten über eine niedrigere Häufigkeit von 244 / 67176 Patienten (0,36 %) der SEER-Datenbank mit synchronen Skelettmetastasen, das mittlere Überleben dieser Patienten betrug 22 Monate [990].

Skelettmetastasen implizieren eine schlechtere Prognose: Bei einer mittleren Nachbeobachtung von 11 +/- 9.6 Jahren nach Diagnosestellung eines DTC verstarben 55 % der 64 in dieser Studie nachbeobachteten Patienten [989]. Iñiguez-Ariza et al. berichteten in ihrem Übersichtsartikel über ein medianes Überleben von DTC-Patienten mit Skelettmetastasen von 4 Jahren [991].

Zu den seltenen Lokalisationen von Skelettmetastasen gehört das Schädelskelett. Varadarajan et al. berichteten anhand einer Zusammenstellung der publizierten Literatur über 59 Patienten mit Metastasen im Schädelskelett. Die Behandlungsoptionen bestehen in der Resektion, Bestrahlung und/oder Gabe von Radioiod [992]. Eine seltene, aber für den Patienten dramatische Komplikation ist eine Paraplegie durch Wirbelkörperfrakturen osteolytischer Metastasen [993].

Das Behandlungskonzept von Skelettmetastasen ist interdisziplinär auszurichten. Eine Kuration ist wenig wahrscheinlich. Ramadan et al. untersuchten speziell das Management von Metastasen in der Wirbelsäule und konstatierten einen Mangel im Hinblick auf ein etabliertes Therapiekonzept [994]. Es gibt ein Spektrum von Behandlungsoptionen, welches die Operation, lokal embolisierende Verfahren, RIT, externe Bestrahlung und medikamentöse Therapieoptionen (Biphosphonate, VEGF-Rezeptor-Targets, etc.) umfasst. Das Überleben der Patienten ist besser, wenn die Skelettmetastasen vollständig entfernt oder mit Radioiod behandelt werden können [994].

Die Therapie zielt auf eine hohe Lebensqualität und die Vermeidung pathologischer Frakturen ab. Kriterien für eine Auswahl einer geeigneten Therapiestrategie bei Knochenmetastasen sind das Risiko einer pathologischen Fraktur (Metastasen in Gewicht-

tragenden Skelettabschnitten), das Risiko neurologischer Komplikationen (Wirbelsäule), die Schmerzsymptomatik, das Speicherverhalten für ^{131}I und die Strahlenempfindlichkeit der benachbarten Organe (perkutane Strahlentherapie). Die komplette operative Resektion isolierter Knochenmetastasen führt zu einem verbesserten Outcome [994]. Symptomatische Knochenmetastasen, die nicht oder nur unvollständig reseziert werden können, können durch eine Kombination verschiedener Therapieverfahren (Radioiodtherapie, perkutane Strahlentherapie, lokal-interventionelle Therapie, systemische Therapie) behandelt werden.

Califano et al. berichteten über 52 DTC-Patienten einer multizentrischen retrospektiven Auswertung aus Argentinien, von denen zwei Drittel der Patienten multiple Skelettmetastasen hatten. FTC-Patienten metastasierten mit einem Anteil von 7 – 28 % häufiger in das Skelett als PTC-Patienten mit 1,4 – 7 %. Häufig ist die Wirbelsäule Ort der Skelettmetastasierung. Skelettschmerzen waren bei der Hälfte der Patienten das initiale Symptom. 42/52 Patienten wurden mit Radioiod therapiert, von diesen erhielten 30 Patienten eine kumulative Aktivität von mehr als 22,2 GBq (600 mCi) ^{131}I. 2- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 64 bzw. 38 %. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten verstarb die Hälfte der Patienten, ein Viertel in direktem Zusammenhang mit der Tumorerkrankung [995].

Kleine Knochenmetastasen ohne Auffälligkeiten in der morphologischen Bildgebung können am ehesten mit wenigen Radioiodtherapien geheilt werden, insbesondere bei jungen Patienten [996], [997]. Demgegenüber wurden nur wenige Patienten mit großen und multiplen Metastasen mit Radioiod geheilt, das 5-Jahres-Überleben lag bei diesen Patienten bei etwa 60 % [967].

Kondraciuk et al. berichteten über 74 Patienten mit Knochenmetastasen. Die mit externer Strahlentherapie behandelten, hatten ein besseres Überleben: das 5-Jahres-Überleben betrug 59 %, das mediane Überleben 92 Monate. TERT- oder BRAF-Mutationen hatten keinen ungünstigen Effekt auf das Überleben [998]. Wu et al. berichten über eine retrospektive Auswertung von 77 Patienten mit Skelettmetastasen, von denen 23/77 Patienten eine einzelne Therapie und 54/77 multiple Therapien erhalten hatten, in der ersten Gruppe betrug das mediane Überleben 3,9 Jahre in der zweiten Gruppe 7,7 Jahre. Ein besseres Überleben hatten die innerhalb von 6 Monaten mit Radioiod behandelten Patienten und diejenigen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten [62].

Mazziotti et al. berichteten über die italienische MOSCATI-Studie (**M**etastases **O**f the **S**keleton from **CA**rcinoma of the **T**hyro**I**d). 131 Patienten mit Skelettmetastasen wurden hierin inkludiert. Die Gesamtmortalität wurde durch eine RIT signifikant gesenkt (HR 0,10; p = 0,02), während in den Knochenstoffwechsel eingreifende Medikamente (p = 0,36), externe Strahlentherapie (p = 0,54) und chirurgische Eingriffe (p = 0,43) keine signifikanten Auswirkungen auf die Skelettmetastasen hatten [999].

Kato et al. beschreiben in einer aktuellen Übersichtsarbeit das Spektrum der Therapieoptionen einschließlich der operativen Resektion [1000]. Seltene Lokalisationen wie beispielsweise Skelettmetastasen des Gesichtsschädels erfordern ggf. spezielle chirurgische Interventionen [1001], [1002].

Deandreis fanden keine Vorteile im Vergleich eines empirischen versus dosimetrischen Vorgehens bei der Behandlung von Skelettmetastasen mittels Radioiod [1003].

7.2.3 Hirn- / ZNS-Metastasen

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Bei der Behandlungsplanung von Hirn- und Spinalkanalmetastasen soll zunächst die operative Resektion oder die externe Strahlentherapie geprüft werden. Eine Radioiodtherapie kann bei Hirn oder ZNS-Metastasen durchgeführt werden, ist aber im Vergleich der erstgenannten Verfahren weniger effektiv.	
	Starker Konsens	

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei zerebralen oder spinalen Metastasen mit Kompressionsgefahr kann die Gabe von Glukokortikoiden mit dem Ziel einer Ödemprophylaxe bzw. Ödemreduktion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hirnmetastasen sind selten. Hong et al. fanden Hirnmetastasen bei 25/4683 DTC-Patienten (0,5 %), von diesen hatten 24 Patienten weitere Metastasen außerhalb des ZNS. 20/24 Patienten wurden operiert, 4 erhielten eine Strahlentherapie, ein Patient „best supportive care“. Das mittlere Überleben nach Diagnosestellung von Hirnmetastasen betrug 27 Monate [1004]. Osborne et al. berichteten über 79 DTC-Patienten mit Hirnmetastasen. Das mittlere Überleben dieser Patienten betrug lediglich 18 Monate und war damit den 17,5 Monaten vergleichbar mit Daten aus einer Publikation von Wu et al. [1005]. Maximal 3 Hirnmetastasen und die operative Resektion verbesserten das Überleben [998]. Noch ungünstiger sind die Daten von Simões-Pereira, der über 27 Patienten mit Hirnmetastasen berichtet mit einem mittleren Überleben von nur 5 Monaten, nur die Patienten, denen eine Operation angeboten werden konnte, hatten ein etwas besseres Überleben [1006]. Wu et al. publizierten 22 / 2013 DTC-Patienten mit Hirnmetastasen (1,1 %) aus den Jahren 2000-2020. Das mittlere Überleben betrug 17,5 Monate. Nur neurochirurgische Maßnahmen hatten einen günstigen Einfluss im Hinblick auf das Überleben [1005]. Slutzky-Shraga et al. bestätigen diese Aussagen [1007].

Die operative Resektion stellt somit die primäre Therapieoption bei Hirnmetastasen dar, unabhängig von einer Speicherung von Radioiod. Sind die ZNS-Metastasen keinem operativen Verfahren zugänglich, empfiehlt sich die perkutane bzw. stereotaktische Strahlentherapie. Wird die ^{131}I-Therapie von iodaviden ZNS-Metastasen in Erwägung gezogen, sollte begleitend eine Glukokortikoidgabe empfohlen werden, um die potenzielle Schwellung von Metastasen bzw. das Risiko eines peritumoralen Begleitödems infolge der TSH-Stimulation und der β-Strahlung der RIT zu minimieren. Eine RIT ist im Vergleich mit der Operation oder externen Strahlentherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen weniger effektiv und daher üblicherweise Therapie der dritten Wahl. Der Nutzen einer Glukokortikoidtherapie zur Reduzierung einer Drucksymptomatik bei der RIT ist nicht gut belegt, allerdings zeigt die klinische Erfahrung, dass bei vorbestehenden Beschwerden Kortikoide gut wirken.

Gomes-Lima publizierten über 24 Patienten mit Hirnmetastasen. Patienten, die sich einer Operation unterzogen, hatten im Median eine längere Überlebenszeit als diejenigen, die sich keiner Operation unterzogen (27,3 Monate gegenüber 6,8 Monaten; P = 0,15). Bei Patienten, die sich einer stereotaktischen Radiochirurgie unterzogen, war die mediane Überlebenszeit länger als bei denen, die keine solche Therapie erhielten (52,5 Monate vs. 6,7 Monate; P = 0,11). Zwölf Patienten (50 %) wurden mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt, und diese hatten eine bessere Überlebenszeit als diejenigen, bei denen kein TKI eingesetzt wurde (mediane Überlebenszeit 27,2 Monate vs. 4,7 Monate; P , 0,05) [1008].

Wenngleich Patienten mit Hirnmetastasen eine schlechtere Prognose haben, so werden im Einzelfall Langzeitüberlebende berichtet [1009], [1010].

7.3 Wann besteht die Indikation zur systemischen Therapie? Und mit welchen Medikamenten soll diese durchgeführt werden?

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem Radioiod-refraktären metastasierten DTC, das asymptomatisch, stabil oder minimal progredient ist, mit geringer Wahrscheinlichkeit, einen raschen Progress mit klinisch signifikanten Komplikationen zu entwickeln und ohne Indikation für eine lokale Therapie, sollen unter TSH-suppressiver Therapie beobachtet werden. Regelmäßige bildgebende Kontrollen (alle 3-12 Monate) werden empfohlen mit Evaluation im interdisziplinären Tumorboard im Falle eines klinisch signifikanten Progresses.	
	Starker Konsens	

Patienten mit Radioiod-refraktärem metastasiertem DTC haben nicht selten über Jahre indolente klinische Verläufe ohne Einschränkung ihrer Lebensqualität. Trotz der großen Fortschritte in der systemischen Therapie des Radioiod-refraktären DTC muss berücksichtigt werden, dass Komplettremissionen bisher nur in wenigen Einzelfällen beschrieben wurden und eine ungenügende Datenlage zur Verlängerung des Gesamtüberlebens vorliegt [1011], [24], [60], [1012], [1013]. Es bleibt zudem auch auf dem Boden der aktuellen Datenlage unklar, ob ein früherer Therapiebeginn die therapeutische Effektivität verbessert. Dies ist im Rahmen einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung gegenüber der hohen Lebensqualität der Patienten mit fortgeschrittenen Radioiod-refraktären DTC mit oft sehr langen stabilen Verläufen abzuwägen. Angesichts der teilweise nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofile der systemischen Therapieoptionen mit einem zwar geringen aber klinisch relevanten Mortalitätsrisiko (1,5-2 %) [1014], gilt daher auch heute in Anlehnung an die aktuellen internationalen Leitlinien [24], [60], [1012], [1013] das Motto „Weniger ist Mehr“. Der Einsatz molekular gezielter Therapien ist erst dann indiziert, wenn ein signifikanter Progress bei hoher Tumorlast vorliegt, lokale Therapiemaßnahmen nicht mehr sinnvoll sind und eine Watch & Wait-Strategie nicht mehr gerechtfertigt werden kann. Dabei werden die Ausdehnung der Metastasierung, die durch die Tumorerkrankung verursachten Symptome, die Ko-Morbiditäten sowie die Wachstumsdynamik der radiologisch evidenten Läsionen berücksichtigt.

Es liegen keine Studien vor zur Festlegung adäquater Intervalle für die Staging-Untersuchungen im Rahmen der Watch & Wait Strategie. Staging-Intervalle von 3-12 Monaten unter Berücksichtigung der Tumorlast, der Wachstumsdynamik und der Lokalisation der Metastasen sind sinnvoll. Von einem signifikanten Progress wird ausgegangen nach RECIST Kriterien, wenn eine Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsion um mindestens 20 % vorliegt, bei Auftreten signifikanter neuer metastatischer Läsionen oder Auftreten von Tumor-induzierten Symptomen. Eine alleinige Zunahme des Tumormarkers Thyreoglobulin ohne morphologischen Progress ist keine Grundlage für den Beginn einer systemischen Therapie [24].

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine systemische Therapie mit den zugelassenen Multityrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib, Lenvatinib oder Cabozantinib (ab Zweitlinie) soll im Rahmen einer Evaluation im interdisziplinären Tumorboard bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC/PDTC geprüft werden, wenn eine metastasierte, rasch progrediente (nach RECIST), symptomatische und/oder lokal unmittelbar bedrohliche Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten vorliegt.	
⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Sorafenib: OS [Brose, MS et al. 2014], Lenvatinib: PFS [Schlumberger, M et al. 2015], Cabozantinib: OS [Brose, MS et al. 2021], [Brose, MS et al. 2022] ⊕⊕⊖⊖: Sorafenib: PFS [Brose, MS et al. 2014] ⊕⊕⊕⊕: Lenvatinib: OS [Schlumberger, M et al. 2015], Cabozantinib: OS [Brose, MS et al. 2021], [Brose, MS et al. 2022] [1015], [1016], [1017], [1018]	
	Starker Konsens	

Es liegen 3 randomisierte kontrollierte Phase 3 Studien zu den zugelassenen Multityrosinkinase Inhibitoren (MKI) Sorafenib (DECISION Trial) [1015], Lenvatinib (SELECT Trial) [1016] und dem kürzlich erst zugelassenen Cabozantinib in der Zweitlinientherapie (COSMIC-311) [1017] vor. Zu letzterer Arbeit ist ein Update publiziert worden [1018].

Auf dem Boden einer randomisierten, Placebo-kontrollierten multizentrischen Phase-3 Studie (DECISION Studie) bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC (Sorafenib n=207; Placebo n=210) erfolgte im Jahr 2014 die Zulassung von Sorafenib beim progredienten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Radioiod-refraktären DTC. Es zeigte sich eine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens (PFS) auf 10,8 Monate im Therapie-Arm vs. 5,8 Monate im Placebo-Arm, mit Tumorstabilisierung bei 42 % der Patienten und partielle Remission bei 12,2 %; Komplettremissionen gab es nicht. Nebenwirkungen traten häufiger im Sorafenib Arm auf (98,6 %) als im Placebo-Arm (87,6 %), erforderten bei 66,2 % eine Therapiepause, bei 64,3 % eine Dosisreduktion und bei 18,8 % den Therapieabbruch, wobei am häufigsten Hand-Fuß-Syndrom (76,3 % vs. 9,6 %), Diarrhoe (68,6 % vs. 15,3 %), Alopezie (67,1 % vs. 7,7 %) sowie Hautausschlag (50,2 % vs. 11,5 %) berichtet wurden. [1015]

Als weiterer oraler MKI wurde Lenvatinib auf dem Boden einer internationalen, randomisierten, multizentrischen Phase-3 Studie (SELECT) für Patienten mit progredientem Radioiod-refraktärem DTC (Lenvatinib n=261; Placebo n=131) im Jahr 2015

zugelassen. Es zeigte sich eine PFS Verlängerung um 14,7 Monate auf 18,3 Monate im Lenvatinib-Arm versus 3,6 Monate im Placebo-Arm, mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) in der Lenvatinib Gruppe von beachtlichen 64,8 %, die auch 4 Komplettremissionen einschloss. Eine Tumorstabilisierung wurde bei zusätzlichen 23 % der Patienten im Lenvatinib-Arm erreicht. Eine PFS Verlängerung zeigte sich sowohl bei Therapie-naiven Patienten (PFS 16,7 Monate) als auch bei Patienten, die schon mit einem MKI vortherapiert waren (PFS 15,1 Monate), womit die Effektivität für Lenvatinib auch in der Second-Line Therapie belegt ist. Eine signifikante Verlängerung des OS für die Gesamt-Studienpopulation wurde nicht beobachtet, konnte jedoch für die Subgruppe der älteren Patienten (> 65 J.) nachgewiesen werden [1019]. Nebenwirkungen traten bei 97,3 % der Patienten im Lenvatinib-Arm auf vs. 59,5 % der Patienten im Placebo-Arm, dies erforderte eine Dosisreduktion bei 67,8 %, eine Therapieunterbrechung bei 82,4 % und einen Therapieabbruch bei 14,2 % der Patienten, wobei am häufigsten Hypertonie (67,8 % vs. 9,2 %), Diarrhoe (59,4 % vs. 8,4 %), Fatigue Syndrom (59 % vs. 27,5 %), Appetitverlust (50,2 % vs. 11,5 %) sowie Gewichtsverlust (46,4 % vs. 9,2 %) berichtet wurden [1016].

Auf dem Boden überzeugender Daten mit sehr guter Effektivität von Cabozantinib im Zweit- oder Drittlinien-Setting bei allen histologischen DTC Subtypen, einschließlich gering differenziertem DTC (PDTC), wurde eine internationale multizentrische Phase-3 Studie für Cabozantinib durchgeführt bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC nach Progress unter bis zu zwei vorangegangenen antiangiogenetischen MKI Therapien (COSMIC-311) (Cabozantinib n=170; Placebo n=88). Es zeigte sich ein PFS von 11 Monaten im Therapiearm vs. 1,9 Monaten im Placebo-Arm (PFS 16,6 Monate bei Vorbehandlung mit Sorafenib ohne Lenvatinib; PFS 5,8 Monate bei Vorbehandlung mit Lenvatinib ohne Sorafenib; PFS 7,6 Monate bei Vorbehandlung mit Sorafenib und Lenvatinib). Die ORR war 11 % für Cabozantinib, die auch Komplettremissionen (1 %) einschloss, vs. 0 % im Placebo-Arm. Nebenwirkungen traten im Cabozantinib-Arm mit 98 % häufiger auf als im Placebo-Arm (85 %), was bei 67 % eine Dosisreduktion erforderlich machte und bei 9 % zu einem Therapieabbruch führte, wobei am häufigsten Diarrhoe (62 % vs. 3 %), Hand-Fuß-Syndrom (47 % vs. 1 %) sowie Hypertonie (32 % vs. 3 %) berichtet wurden [1017], [1018]. Auf dem Boden dieser Daten erfolgte im Jahr 2022 die Zulassung für Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Radioiod-refraktärem DTC, bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

In keiner der Studien zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil mit der Einschränkung des Cross-over Designs. Für Lenvatinib konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer Subgruppenanalyse für ältere Patienten (> 65 J.) nachgewiesen werden, die jedoch gleichzeitig signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen (Grad ≥3) aufwiesen (89 vs. 67 %) und häufiger eine Dosismodifikation benötigten [1019].

Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Versagen der zugelassenen MKI stehen zudem eine Reihe von Substanzen auf dem Boden von Effektivitätsdaten in Phase 2 Studien zur Verfügung für den Einsatz im individuellen Heilversuch oder optimalerweise – soweit verfügbar – im Rahmen von Studien, hierzu zählen Everolimus [1020], Pazopanib [1021], Vandetanib [1022], [1023], Sunitib [1024], [1025] und Axitinib [1026], [1027] (National Comprehensive Cancer Network Guidelines, Thyroid Carcinoma, 2022).

7.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit metastasiertem Radioiod-refraktärem DTC/PDTC soll vor Entscheidung über die Art der systemischen Therapie eine molekulargenetische Analyse des Tumors durchgeführt werden, die auch Genfusionen einschließt, damit der Einsatz selektiver Inhibitoren im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden kann.	
	Starker Konsens	

Auf dem Boden der zunehmenden Charakterisierung molekularer Alterationen, die zumindest zum Teil als onkogene Treiber identifiziert wurden, sind in den letzten Jahren auch beim Radioiod-refraktären DTC selektive Inhibitoren in den Fokus des Interesses gerückt. Es wird daher auf dem Boden der aktuellen Datenlage bei allen Patienten mit Radioiod-refraktären progredienten DTC eine molekulargenetische Analyse des Tumors empfohlen, damit der Einsatz selektiver Inhibitoren im interdisziplinären Team diskutiert werden kann. Selektive Inhibitoren kommen nicht nur bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von VEGFR-gerichteteten MKI (relative Kontraindikationen umfassen insbesondere schlechte Herzfunktion, erst kürzlich erlittener Myokardinfarkt, schlecht kontrollierbare Hypertonie, Kolitis, Divertikulitis, Ulkuserkrankung, große oder schlecht heilende Wunden, intestinale Perforationen, Tumoren mit Invasion in Trachea/Ösophagus/große Gefäße, Hämoptysen, Therapie mit Antikoagulantien, sehr niedriges Körpergewicht) in Frage, sondern sollten im interdisziplinären Tumorboard auch als Alternativen zu den MKI bei geringerer Nebenwirkungsrate und überzeugender Effektivität im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden [1028].

7.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC/PDTC, die eine RET Fusion aufweisen, mit metastasierter, rasch progredienter (nach RECIST), symptomatischer, und/oder lokal unmittelbar bedrohlicher Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten, stellt eine Therapie mit einem selektiven RET Inhibitor einen alternativen Therapieansatz mit niedriger Nebenwirkungsrate und hohem Therapieansprechen dar und sollte eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

DTC können eine Reihe von Genfusionen aufweisen, wie RET-, NTRK- und ALK-Fusionen, die tumoragnostisch mit den jeweils verfügbaren selektiven Inhibitoren therapeutisch angehbar sind.
In der einarmigen LIBRETTO-001 Phase 1/2 Studie zum selektiven RET-Inhibitor Selpercatinib wurden 22 vortherapierte und 12 Therapie-naive Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen, die bei 2 bzw. 4 Patienten zu einer Komplettremission führten, sowie bei 15 bzw. 7 Patienten zu einer partiellen Remission, während die restlichen Patienten eine Tumorstabilisierung aufwiesen (ORR 77 % bzw. 92 %) [1029], [1030]. Die häufigsten Nebenwirkung bei Selpercatinib sind Mundtrockenheit (39 %), Hypertonie (30 %), Diarrhoe (17 %), Fatigue (25 %), Leberwerterhöhung (28 %).

Der Langzeitverlauf der Patienten der LIBRETTO-001 Phase 1/2 Studie wurde von Wirth publiziert [1031]. In Bezug auf die RET-Fusions-positiven Tumoren wurden insgesamt 66 Patienten nachverfolgt. Die objektive Ansprechrate lag bei 85,8 % (der nicht vorbehandelten Patienten). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24,9 bzw. 30,4 Monate in der Gruppe der nicht-vorbehandelten bzw. der vorbehandelten Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der nicht-vorbehandelten Gruppe noch nicht erreicht. Die Gesamtüberlebensrate zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit in der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten betrug 94,4 % und in der Gruppe der vorbehandelten Patienten 65,5 %. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar gegenüber initial publizierten LIBRETTO-001 Studie.
Selpercatinib ist mittlerweile für RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome in der Erstlinientherapie zugelassen (siehe BAnz AT 10.12.2024 B3).
Eine ähnlich Effektivität zeigte sich in der ARROW Phase-2 Studie zum selektiven RET-Inhibitor Pralsetinib, für das aktuell keine Zulassung für das Schilddrüsenkarzinom in Europa verfolgt wird. Hierbei wurden 9 Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen, von denen 8 Patienten eine partielle Remission zeigten und ein Patient eine Tumorstabilisierung aufwies. Damit zeigt sich eine ähnliche ORR von 89 % [1032].

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Pralsetinib waren Leberwerterhöhung (34 %), Obstipation (28 %), Leukopenie (34 %), Asthenie (26 %), Neutropenie (34 %), Anämie (29 %). Beide Substanzen sind im Gegensatz zu den zugelassenen MKI Therapien mit einem relativ milden Nebenwirkungspotential assoziiert mit überwiegend Grad 1-3 Nebenwirkungen. Aufgrund der dokumentierten Wirksamkeit und besseren Verträglichkeit wird bei Nachweis von RET-Fusionen die Empfehlung zur Therapie mit einem selektiven RET-Inhibitor ausgesprochen.

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC/PDTC, die eine NTRK Fusion aufweisen, mit metastasierter, rasch progredienter (nach RECIST), symptomatischer, und/oder lokal unmittelbar bedrohlicher Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten, stellt eine Therapie mit einem selektiven TRK Inhibitor einen alternativen Therapieansatz mit niedriger Nebenwirkungsrate und hohem Therapieansprechen dar und sollte daher eingesetzt werden.	
⊕⊖⊖⊖, ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Larotrectinib: OS, Larotrectinib: PFS [1033]	
	Starker Konsens	

NTRK Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome wurden in Basket Trials für die TRK Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib untersucht.
Für Larotrectinib zeigte sich bei 22 Patienten mit DTC eine ORR von 86 %, mit 2 Komplettremissionen, 16 partielle Remissionen, 3 Stabilisierungen. Bei den 13 Patienten mit systemischen Vortherapien lag die ORR bei 92 %. Die PFS Rate nach 12 und 24 Monaten lag bei 100 % bzw. 84 %, die OS Rate lag nach 12, 24, 36 Monaten bzw. 100 % bzw. 92 % und 79 %. Nebenwirkungen waren überwiegend mild (Grad1-2) [1033].
Aktuelle Daten aus den Basket Studien zu Entrectinib wurden auf dem ESMO 2021

präsentiert, dabei wurden 13 Patienten mit NTRK-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen, die eine ORR von 53,85 % zeigten [1034]. Insgesamt wird empfohlen, bei Radioiod-refraktären DTC nach NTRK-Fusionen zu suchen, da mit den selektiven TRK-Inhibitoren, die tumoragnostisch für NTRK-Fusions-positive solide Tumoren zugelassen sind, eine wirksame Therapie zur Verfügung steht. Trotz des sehr geringen Vertrauens in die Evidenzqualität erfolgt die Positivempfehlung für die lebensbedrohte Patientengruppe, die eine NTRK aufweisen.

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC/PDTC mit metastasierter, rasch progredienter (nach RECIST), symptomatischer, und/oder lokal unmittelbar bedrohlicher Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten, kann bei Nachweis einer ALK Fusion ein individueller Heilversuch mit einem selektiven ALK Inhibitor im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

Bei DTC mit nachgewiesener ALK-Fusion konnte in Einzelfallberichten ein vielversprechender Einsatz von ALK-Inhibitoren, wie Crizotinib [1035], [1036], [1037], gezeigt werden. Bisher liegen keine systematischen klinischen Studien zu ALK-Inhibitoren bei ALK-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen vor, im Einzelfall sollte jedoch ein individueller Heilversuch mit einem ALK-Inhibitor geprüft werden.

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC/PDTC mit metastasierter, rasch progredienter (nach RECIST), symptomatischer, und/oder lokal unmittelbar bedrohlicher Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten, sollte bei Nachweis einer BRAFV600E Mutation ein individueller Heilversuch mit einem selektiven BRAF Inhibitor ± Trametinib im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.	
⊕⊕⊖⊖, ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: OS ⊕⊖⊖⊖: PFS [1038]	
	Starker Konsens	

Aufgrund des häufigen Nachweises der BRAFV600E Mutation bei Radioiod-refraktären DTC, wurde die Effektivität selektiver BRAF Inhibitoren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MEK Inhibitoren bei fortgeschrittenen, Radioiod-refraktären DTC untersucht. In einer Phase-1 Studie zum BRAF Inhibitor Dabrafenib zeigte sich bei 14 eingeschlossenen Patienten mit BRAFV600E-positivem PTC bei 29 % eine partielle Remission, bei 43 % eine Stabilisierung, insgesamt zeigten 64 % eine Tumorvolumenabnahme von mindestens 10 %. Das PFS lag bei 11,3 Monaten [1039]. In einer Phase-2 Studie wurden 53 Patienten mit progredienten BRAFV600E-positiven DTC randomisiert in 2 Therapiearme: BRAF Inhibitor Dabrafenib alleine (Arm A; n=26) vs.

Kombination Dabrafenib mit dem MEK Inhibitor Trametinib (Arm B; n=27). Eine partielle Remission wurde im Arm A bei 9 Patienten und im Arm B bei 8 Patienten beobachtet mit einer objektiven Responserate von 35 % bzw. 30 % und einem PFS von 10,7 Monaten bzw. 15,1 Monate ohne statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Therapiearmen. Interessanterweise konnte durch Crossover von Patienten, die unter Dabrafenib Monotherapie einen Progress zeigten, in den Dabrafenib + Trametinib Arm (n=14) bei 12 Patienten eine Tumorstabilisierung oder partielle Remission erreicht werden (Disease Control Rate 86 %) mit einer Verlängerung des PFS um 7,5 Monate [1038]. Die Nebenwirkungen sind insgesamt relativ moderat (überwiegend Grad1/2), im Dabrafenib Arm bei 65 % (am häufigsten Fieber (50 %), Hyperglykämie (46 %), Anämie (42 %), Hand-Fuß-Syndrom (42 %), Übelkeit (42 %), Alopezie (42 %), Schüttelfrost (42 %)), im Dabrafenib/Trametinib Arm bei 33 % (am häufigsten Fieber (59 %), Übelkeit (52 %), Schüttelfrost (52 %), Fatigue (52 %), Hypophosphatämie (41 %)).

Bei geringem Vertrauen in die Evidenzqualität ist ein Ansprechen von Dabrafenib gezeigt worden, aber auch eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Trametinib, weshalb die Empfehlung für die lebensbedrohte Patientengruppe, die eine BRAFV600E Mutation aufweisen erfolgt.

Der BRAF Inhibitor Vemurafenib wurde in einer weiteren Phase-2 Studie mit 2 Kohorten untersucht: Kohorte 1 umfasste Patienten ohne vorherige MKI Therapie (n=26), Kohorte 2 Patienten, die schon mit einem MKI vortherapiert worden waren (n=25). Eine partielle Remission wurde in Kohorte 1 bei 38,4 % der Patienten beobachtet, in Kohorte 2 bei 27,3 %, eine Stabilisierung bei 57,7 % bzw. 63,6 %. Auffallend war vor allem ein deutlich längeres PFS von 18,2 Monaten in Kohorte 1 vs. 8,9 Monaten in Kohorte 2. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Vemurafenib bei BRAF-positiven PTC vor allem in der Erstlinientherapie eine sehr effektive Therapie darstellt. Die Nebenwirkungen waren überwiegend Grad 1/2, am häufigsten Hautausschlag (73 %), Fatigue (77 %), Dysgeusia (54 %), Kreatininanstieg (50 %), Gewichtsverlust (54 %), Gelenkschmerzen (46 %), Appetitverlust (52 %), Übelkeit (52 %), Hautpapillome (52 %), Diarrhoe (46 %) [1040].

Die BRAF Inhibitoren stellen also eine wirksame und nebenwirkungsärmere Therapie bei BRAFV600E-positiven DTC dar und sollten im Rahmen eines individuellen Heilversuchs als Alternative der zugelassenen Substanzen diskutiert werden.

Die Therapie mit oben aufgeführten selektiven Inhibitoren zeigt nicht nur eine gute antiproliferative Effektivität bei Radioiod-refraktären DTC mit entsprechenden genetischen Alterationen, sondern kann auch einen redifferenzierenden Effekt mit einer signifikanten Re-Induktion einer Radioiodspeicherfähigkeit in den Tumoren aufweisen, wie aus kleineren Pilotstudien und aus Einzelfallberichten bekannt ist [1041], [1042], [1043], [1044], [1045], [1046], [1047]. Deshalb wird empfohlen, die Radioiod-Speicherung unter laufender Therapie mit diesen selektiven Inhibitoren mittels diagnostischem Radioiod Scan zu überprüfen und bei ausreichender Radioiod-Speicherung eine Radioiodtherapie durchzuführen. Diese sogenannte Redifferenzierungstherapie sollte frühzeitig und unter Berücksichtigung tumor- und strahlenbiologischer Aspekte möglichst in der Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden, was eine ausführliche Aufklärung mit kritischer Risiko-Nutzen- Abwägung zusammen mit dem Patienten erfordert, solange es hierfür keine Zulassung gibt. Dabei ist selbstverständlich immer die Möglichkeit eines Studieneinschlusses zu prüfen und zu bevorzugen. Bei fehlenden etablierten Protokollen sollte dies an hochspezialisierten Zentren erfolgen.

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit Radioiod-refraktärem PDTC mit metastasierter, rasch progredienter (nach RECIST), symptomatischer, und/oder lokal unmittelbar bedrohlicher Erkrankung ohne sinnvolle lokale Therapiemöglichkeiten, kann ein individueller Heilversuch mit einer Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

In den letzten Jahren wurden wie beim ATC auch beim fortgeschrittenen, Radioiod-refraktären DTC/PDTC immuntherapeutische Ansätze verfolgt. In einer ersten Phase-1 Basket Studie zu Pembrolizumab zeigten sich enttäuschende Ergebnisse zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei 22 eingeschlossenen DTC Patienten mit einer partiellen Remission von nur 9 % [1048]. In einer Pilotstudie (n=8) unter Leitung von Frau Prof. Dr. Christine Dierks am Universitätsklinikum Freiburg zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (6 ATC, 2 PDTC) zeigte sich, neben einem hervorragenden Ansprechen der ATC Patienten auch bei beiden PDTC Patienten eine partielle Remission [1049], [1050]. International wurde zu dieser Kombinationstherapie eine von der International Thyroid Oncology Group initiierte Phase-2 Studie beim fortgeschrittenen Radioiod-refraktären DTC durchgeführt. Hierbei zeigte sich in Kohorte 1 (n= 29, Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab von Anfang an) ein partielles Ansprechen bei 62 % und zusätzlich eine Tumorstabilisierung bei 35 % mit einer Clinical Benefit Rate von 97 % [1051] vs. 88 %, die für die Lenvatinib Monotherapie im SELECT Trial beschrieben wurde [1016]. Medianes Progressions-freie Überleben war noch nicht erreicht, PFS nach 12 Monaten lag bei 74 %. In Kohorte 2 (n=25), in der mit einer Lenvatinib Monotherapie gestartet wurde und Pembrolizumab erst bei Progress hinzugegeben wurde, zeigte sich bei 15 % eine partielle Remission und bei 85 % eine Tumorstabilisierung (Clinical Benefit Rate 100 %), medianes PFS betrug 12,6 Monate [1052]. Diese Add-on Therapie mit Pembrolizumab bei Progress unter Lenvatinib scheint daher das effektivere Vorgehen zu sein.

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bisphosphonate oder Denosumab sollten in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit diffuser und/oder symptomatischer Knochenmetastasierung unter Berücksichtigung der renalen Funktion und Monitoring der Calciumwerte und vorhergehender zahnärztlicher Evaluation.	
	Starker Konsens	

Eine Knochenmetastasierung stellt eine besondere Herausforderung im Management von Patienten mit Radioiod-refraktärem DTC dar [1053]. Eine Kinase Inhibitortherapie alleine ist oft nicht ausreichend, um die Knochenmetastasierung zu kontrollieren, da die Effektivität der Kinase Inhibitoren bei Knochenmetastasen im Vergleich zu anderen Metastasen, wie pulmonale oder lymphogene Metastasen, eingeschränkt ist. Im Falle vereinzelter Knochenmetastasen, insbesondere bei symptomatischen

Knochenmetastasen, werden lokale Therapien, allen voran die Bestrahlungstherapie, bevorzugt eingesetzt. Bei disseminierter Knochenmetastasierung wird der Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen, in erster Linie auf dem Boden von Studien in anderen Tumorentitäten, aber auch kleineren Studien beim DTC, die eine Verzögerung des Auftretens skelettaler Komplikationen gezeigt haben [1054], [1055], [1056], [1057].

7.19	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Patienten, die für eine Kinase Inhibitor Therapie in Frage kommen, sollen ausführlich aufgeklärt werden unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und Aufklärung über alternative Therapien einschließlich Best-Supportive-Care.	
	Starker Konsens	

Bei der Entscheidung zur systemischen Therapie muss berücksichtigt werden, dass keine ausreichenden Daten aus randomisierten klinischen Studien vorliegen zu einer Reihe kritischer Fragen im Zusammenhang mit einer systemischen molekular gezielten Therapie beim Radioiod-refraktären DTC, wie Effekt der systemischen Therapie auf Gesamtüberleben und Lebensqualität, optimale Patientenselektion, optimaler Zeitpunkt für den Beginn der Therapie.

Insgesamt beruht auf dem aktuellen Stand der Datenlage die Therapieentscheidung auf Expertenmeinung und Patienten-Präferenz/Philosophie mit individueller Risiko-Nutzen-Abwägung auf beiden Seiten.

Um eine optimale individuelle Therapieplanung unter Ausschöpfung aller möglichen Therapieoptionen, einschließlich Einschluss in kontrollierte klinische Studien, zu gewährleisten, sollten diese Patienten dringlich von einem interdisziplinären Expertenteam an spezialisierten Zentren betreut werden.

8 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom („medullary thyroid carcinoma“, MTC) betrifft ca. 5 % aller Schilddrüsenkarzinome und ist durch einige Besonderheiten gekennzeichnet:

- es ist eine maligne Entartung der C-Zellen der Schilddrüse,
- es ist am Iodumsatz nicht beteiligt und speichert kein Iod, deshalb ist eine Radioiodtherapie nicht möglich [1058],
- es sezerniert Calcitonin (Ctn) und Carcinoembryonales Antigen (CEA)
- es kann nur durch eine Operation geheilt werden,
- es hat insgesamt eine relativ gute Prognose bei verhältnismäßig guter Lebensqualität,
- es kommt in ca. 75 % sporadisch und in ca. 25 % hereditär im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2) in Assoziation mit Phäochromozytomen und/ oder primärem Hyperparathyreoidismus vor,
- eine pathogene Keimbahn-Variante im RET-Protoonkogen ist Ursache der MEN2, eine somatische Variante im RET-Protoonkogen im Tumorgewebe ist häufig bei sporadischem MTC nachweisbar.

8.1 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Verdachtsdiagnose MTC wird durch die gemeinsame Beurteilung von Klinik, Ultraschall der Schilddrüse (V.a. Malignität) und der Zervikalregion (V.a. Lymphknoten (LK)- Metastasen), des Ctn-Spiegels (erhöht) und im Einzelfall durch Feinnadelpunktion (V.a. Malignität/ V.a. MTC) erhärtet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestimmen das Ausmaß der chirurgischen Resektion und sind prognostisch bedeutsam.

8.1.1 Klinische Untersuchung

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die allgemeinen anamnestischen und klinischen Kriterien für ein Schilddrüsenkarzinom: palpabler, wachsender Knoten in der Schilddrüse und/oder zervikale Lymphknotenschwellung gelten auch für das MTC, bei entsprechendem Verdacht soll eine weitere Abklärung zum Ausschluss bzw. Nachweis eines MTC erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	MTC-spezifische anamnestische und klinische Hinweise können sein: ein erhöhter Ctn- und eventuell erhöhter CEA-Spiegel, therapieresistente Durchfälle, meist im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium, sind richtungsweisend. Eine positive Eigenanamnese von Phäochromozytom und/oder primärem Hyperparathyreoidismus und/oder Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades mit MTC und/oder Phäochromozytom und/oder primärem Hyperparathyreoidismus lassen an eine MEN2 denken.	
	Starker Konsens	

Das sporadische MTC manifestiert sich meist in der vierten bis fünften Lebensdekade. Von den über einen palpablen Schilddrüsenknoten diagnostizierten MTC haben 70 % bereits zervikale Lymphknotenmetastasen und 13 % Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Knochen [1059], [1060], [1061], [1062]. Das 10-Jahres-Überleben beträgt ca. 61-81 % [1063], [1064], abhängig vom Tumorstadium bei Diagnose, Alter, Geschlecht und prä- und postoperativen Ctn- Spiegeln. Im letzten Jahrzehnt hat aufgrund zunehmend früherer Diagnosestellung, günstigerer Tumorstadien und verbesserter Operationsstrategien das Überleben insgesamt, aber auch in den höheren Tumorstadien zugenommen [1063], [1065].

8.1.2 Labor

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei V.a. MTC sowie vor jeder Schilddrüsen-Operation wegen Knoten soll eine Ctn-Bestimmung durchgeführt werden, ein erhöhtes Ctn ist richtungsweisend für ein MTC. Bei V.a. MTC im Rahmen der MEN2 soll eine Keimbahnanalyse des RET Gens durchgeführt werden, der molekulargenetische Nachweis einer aktivierenden pathogenen Keimbahn-Variante des RET Gens ist beweisend für ein MEN2 Syndrom. Bei MEN2-Verdacht soll vor der Operation zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Phäochromozytoms bzw. Hyperparathyreoidismus eine entsprechende Diagnostik (Plasma-, Urin-Metanephrine bzw. Serumkalzium, Parathormon) durchgeführt werden.	
	Konsens	

Die wichtigste zur Diagnose MTC führende Laboruntersuchung ist das Ctn. Der molekulargenetische Nachweis einer aktivierenden pathogenen Keimbahn-Variante im RET-Gens beweist die familiäre Variante des MTC. Bei Verdacht auf eine hereditäre Form des MTC (MEN2) sollte präoperativ die molekulargenetische Keimbahn-Diagnostik durchgeführt werden (siehe Kapitel 8.5). Sollte eine aktivierende pathogene Keimbahn-Variante im RET-Gen vorliegen oder anamnestisch der V.a. MEN2 bestehen, muss vor einer Thyreoidektomie zunächst biochemisch ein Phäochromozytom und

ein primärer Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen bzw. gesichert werden. Im Falle des Nachweises eines Phäochromozytoms, soll dieses zur Vermeidung hypertensiver Krisen während der Thyreoidektomie zuerst operiert werden (siehe Kapitel 8.5).

8.1.2.1 Calcitonin

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	1. Zur Abklärung von Schilddrüsenknoten sollte eine basale Ctn-Bestimmung durchgeführt werden, zumindest präoperativ vor einer Schilddrüsen-Operation und bei sonographisch suspekten Befunden. 2. Die Ctn-Bestimmung soll unter Beachtung der präanalytischen Notwendigkeiten mit einem Doppelantikörper-Immunoassay erfolgen. Die Interpretation der Werte soll unter Berücksichtigung der geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte erfolgen. 3. Besteht der Verdacht auf ein MTC, sollte die operative Therapie in einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung in der Operation des Schilddrüsenkarzinoms erfolgen.	
	Starker Konsens	

Ctn ist ein spezifischer und sensitiver Tumormarker des MTC und dient zur Früherkennung, Verlaufskontrolle und Prognose-Einschätzung. Es wird auch von normalen C-Zellen sezerniert, die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit der Tumormasse. Selten (< 0,7 %) findet sich ein MTC ohne Ctn- Sekretion [1066]. Da die Früherkennung des MTC die Prognose verbessert [1067], [1068] und medulläre Mikrokarzinome auch durch Ultraschalluntersuchung oder Feinnadelpunktion nicht sicher ausgeschlossen werden können [1069], wird die präoperative Bestimmung des Ctn spätestens vor einer Schilddrüsenoperationen wegen sonographisch suspektem Schilddrüsenknoten empfohlen [1067], [1070], [1071], [1072].

Calcitonin-Bestimmung: Die neuen vollautomatischen Doppelantikörper-Immunoassays für Ctn erlauben eine sichere Festlegung geschlechtsspezifischer oberer Referenzwerte (Männer je nach Assay bis 10 pg/ml, Frauen bis 7,5 pg/ml) und altersabhängiger Referenz-Werte für Kinder [1073], [1074], [1075], [1076]. Bei der Präanalytik ist zu beachten, dass die Blutprobe innerhalb von 60 Minuten zentrifugiert und das Serum tiefgefroren wird, da das Ctn bei Raumtemperatur um 20 % innerhalb von 2 Std. abgebaut werden kann [1075]. Ist eine korrekte Vorbehandlung der Probe nicht gesichert, darf eine Ctn-Bestimmung nicht vorgenommen werden.

Calcitonin-Erhöhung: Ctn-Spiegel über 100 pg/ml sprechen in nahezu 100 % für ein MTC, während bei Ctn-Spiegeln zwischen 10-20 pg/ml (Frauen) bzw. 20-50 pg/ml (Männer) die Diagnose eines MTC nur bei 5 bzw. 8,3 % lag [1071], [1077]. Die neueren Assays erfassen den für die Diagnose eines Mikro-MTC wichtigen Bereich zwischen 10 und 100 pg/ml sicher und reproduzierbar. Leicht erhöhte Ctn-Spiegel finden sich auch bei einer C-Zell-Hyperplasie, die einerseits als Vorstufe eines hereditären MTC, aber auch als Begleitphänomen bei anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen zu finden ist [1078]. Der Graubereich mit unspezifisch erhöhten Ctn-Spiegeln durch andere Erkrankungen oder Medikamente ist inzwischen besser zu definieren.

Die mit den früheren Assays häufiger gesehenen unspezifischen Erhöhungen des basalen Serum-Ctn-Spiegels bei Autoimmun-Thyreoiditis, Niereninsuffizienz, Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren, bei Alkoholkonsum, bei Rauchern usw. kommen mit den neuen Assays nur noch in einem geschlechtsspezifischen Graubereich bis 20 pg/ml bei Frauen bzw. bis 30 pg/ml bei Männern vor [1076]. Seltene Ausnahmen sind heterophile Antikörper, Einnahme von Biotin und die paraneoplastische Sekretion von Ctn bei neuroendokrinen Tumoren [1079][1079], [1080].

Calcitonin-Screening bei Schilddrüsenknoten: Die Prävalenz des MTC in einer Population mit Struma nodosa beträgt ca. 0,31-0,4 % [1067], [1081], in Autopsie-Serien zwischen 0,14 und 7,6 % [1082] je nach geographischer Region. Durch die Routine-Bestimmung des Ctn bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten ist eine frühzeitige Diagnose und dadurch eine Verbesserung der Prognose möglich. Das Ctn-Screening bei Schilddrüsenknoten wird von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie [1083], Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), sowie der European Thyroid Association [1084], [1085] und der European Society of Medical Oncology (ESMO) [1086] befürwortet. Die American Thyroid Association Thyroid Nodule and Cancer Guideline [1087], [24] und die American Thyroid Association guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma [337] lassen die Empfehlung offen, die British Thyroid Association [60] empfiehlt es wegen mangelnder Evidenz nicht.

Eine Cochrane Analyse zur Frage der Bedeutung der Ctn-Bestimmung zur Detektion von MTC bei Patienten mit Schilddrüsenknoten findet bei 16 Studien mit insgesamt 72.368 Patienten eine Prävalenz des MTC von 0,32 %. Bei einem Grenzwert von 10 pg/ml fand sich eine Sensitivität von 100 % (95 %CI: 99,7-100). Wegen der niedrigen Prävalenz und der hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen bei einem Grenzwert von 10 pg/ml mit einem positiv prädiktiven Wert von nur 7,7 % (95 %: 4,9-12,1) bleibt das Ctn-Screening umstritten [1088]. Für das Struma und Schilddrüsenknoten-Endemie-Gebiet Deutschland fehlen Daten zur Kosten-Nutzen/(Kosten-Schaden) -Analyse eines entsprechenden Screenings. Wegen der Seltenheit des MTC, der diagnostischen Unsicherheit bei nur leicht erhöhten Ctn-Spiegeln, der Nicht-Vergleichbarkeit alter Ctn-Assays mit unterschiedlichen Referenzbereichen, der früher fehlenden verbindlichen Grenzwerte, hatte sich die basale Ctn-Bestimmung nicht generell durchgesetzt. Bei nur leicht erhöhten Ctn-Werten wurde versucht durch Stimulation des Ctn mit Hilfe von Pentagastrin oder Calcium eine bessere Diagnosesicherheit zu erreichen. Bei nur schlecht definierten Grenzwerten für einen pathologischen Stimulationstest ist eine sichere Trennung zwischen C-Zell Hyperplasie und Mikrokarzinom nicht möglich [1070] und eine Übertherapie kann die Folge sein [1089], [1090]. Die fehlende Verfügbarkeit von Pentagastrin und die gelegentlich auftretenden kardialen Nebenwirkung unter Calcium-Stimulation [1091], haben die Stimulationsteste zunehmend in den Hintergrund treten lassen. Beim Vergleich zwischen Ctn-Stimulation mit Pentagastrin oder Calcium und der Bestimmung der Ctn-Basalspiegeln mit modernen Messsystemen zeigte sich keine Überlegenheit der Ctn-Stimulation [1077], [1092], [1089].

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	1.a. Ab einem Grenzwert von ≥ 30 pg/ml Ctn für Frauen und von ≥ 60 pg/ml für Männer kann mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem MTC gerechnet werden. 1.b. Ctn-Spiegel im Graubereich zwischen oberem Referenzwert und 30 pg/ml (Frauen) bzw. 60 pg/ml (Männer) sollen kontrolliert werden. Bei Bestätigung erhöhter Ctn-Werte über den Grenzwert von ≥ 30 pg/ml Ctn für Frauen und von ≥ 60 pg/ml für Männer soll operiert werden. Diese Grenzwerte gelten nicht für Kinder und Jugendliche. 1.c. Stimulationsteste für Ctn bringen nur in Einzelfällen eine höhere Sicherheit bei der Frühdiagnostik des MTC und sollen daher nicht routinemäßig erfolgen.	
	Starker Konsens	

Durch die Wahl der o.g. Grenzwerte zur Operationsempfehlung werden im Bereich bis ca. 30 pg/ml bei Frauen und ca. 60 pg/ml bei Männern 6-13 % Mikro-MTC übersehen, jedoch auch genauso häufig nur eine nicht operationswürdige C-Zell Hyperplasie oder unspezifische manchmal persistierende Ctn-Erhöhungen gefunden [1077], [1093], [1094]. In der Literatur wird der positiv prädiktive Wert ein MTC zu detektieren für die Grenzwerte über 26/35 pg/ml bei Frauen mit bei 95/100 % angegeben und entsprechend über Grenzwerten von 46/68 pg/ml bei Männern mit 95/100 % [1077], [1093]. Mit den Grenzwerten gelingt es eine gute Balance zwischen Übertherapie, d.h. Schilddrüsenoperationen bei erhöhtem Ctn und benigner Histologie (C-Zell Hyperplasie/ kein MTC) und dem Risiko ein im Frühstadium befindliches Mikro-MTC zu übersehen, herzustellen. Bei Ctn Werten > 100 pg/ml liegt in der Regel ein MTC vor. Bei Patienten mit Schilddrüsenknoten und Ctn-Werten im Graubereich (bis 30 pg/ml bei Frauen und bis 60 pg/ml bei Männern) sollten Ctn im 3-6 Monatsabstand kontrolliert und bei Überschreitung der Grenzwerte operiert werden. Berücksichtigt man zusätzlich die Tatsache, dass bei Ctn-Werten < 100 pg/ml eine nahezu 100 % Heilungsrate zu erreichen ist [1069], führt dies zu einer weiteren Verbesserung der Zuverlässigkeit in der Nutzung basaler Werte im Ctn-Screening der Struma nodosa. Das Ctn-Screening sollte auch bei allen Knoten, die kleiner als 1 cm sind, durchgeführt werden. MTC der Größe 0,4 bis 0,6 cm haben Ctn-Spiegel zwischen 20 und 100 pg/ml [1069].

8.1.2.2 CEA und andere Marker

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) ist der zweite Tumor-Marker beim MTC. Es soll nicht zur präoperativen Diagnostik eingesetzt werden. Es ist ein stabilerer Marker im Vergleich zum Ctn zum Tumormonitoring und kann in der Verlaufskontrolle beim metastasierten MTC eingesetzt werden (siehe Empfehlung Empfehlung 8.15).	
	Konsens	

Neben dem Ctn können vom MTC noch andere Substanzen wie CEA, Pro-Calcitonin, ACTH, Chromogranin A und andere neuroendokrine Marker sezerniert werden. Das CEA hat eine besondere Bedeutung, da gelegentlich bei Patienten mit gastroenterologisch schon abgeklärter, jedoch persistierender unklarer CEA Erhöhung ein MTC vorliegt. Das CEA ist der unempfindlichere Marker und steigt häufig erst an, wenn das Ctn eindeutig erhöht ist (häufig erst bei Ctn Spiegeln über 100 pg/ml). Ebenso wie das Ctn korreliert CEA mit der Tumormasse. Im Verlauf hat CEA neben dem Ctn eine Bedeutung als Tumormarker, die Schwankungsbreite der CEA-Werte ist im Verlauf geringer als beim Ctn, die Abbaurate im Blut ist deutlich länger. Die paraneoplastische ACTH-Produktion kann beim MTC ein ektopes Cushing Syndrom auslösen [1095].

8.1.3 Präoperative Bildgebung

8.1.3.1 Ultraschall

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Sonographie des Halses von Schilddrüse und zervikalen Lymphknoten soll präoperativ durchgeführt werden. Sie dient als Hinweis auf suspekte Schilddrüsenknoten und lokoregionäre Lymphknotenmetastasen.	
	Konsens	

Ultraschall ist aufgrund der weiten Verbreitung und der einfachen Durchführung die Methode der Wahl zur Evaluierung von Schilddrüsenknoten. Die Erfahrung des Untersuchers beeinflusst die Risikoeinschätzung eines Knotens. Die Datenlage zu sonographischen Charakteristika, die auf ein Schilddrüsenkarzinom hinweisen ist umfangreich, basiert aufgrund der hohen Prävalenz, aber in erster Linie auf der Analyse papillärer Schilddrüsenkarzinome. Die sonographischen Kriterien für ein MTC unterscheiden sich nicht wesentlich von einem papillären Schilddrüsenkarzinom: Hypoechogenität, Mikroverkalkung, unscharfe Begrenzung, Hypervaskularität. Dies sind Indikatoren für eine mögliche Malignität und stellen prinzipiell eine Indikation für eine Feinnadel-Punktion (FNP) dar [1096], [51], [1097]; bei V.a. MTC sollte zunächst das Ergebnis der Ctn-Bestimmung abgewartet werden und bei erhöhtem Ctn auf die FNP verzichtet werden, um die Desmoplasiereaktion im intraoperativen Schnellschnitt sicher beurteilen zu können (siehe Kapitel 8.1.3.1).

Wolinski et al. untersuchten die sonographischen Charakteristika medullärer Schilddrüsenkarzinome [1098]. Eingeschlossen wurden sechs ausschließlich retrospektive Studien mit insgesamt 169 MTC-Patienten. Häufige sonographische Merkmale waren dabei fehlendes oder irreguläres Halo-Zeichen (89,9 %), Hypoechogenität (83,4 %), deutliche Echoarmut (32,7 %) und ein solider Knoten (79 %). Mikrokalzifikationen zeigten sich bei 35,5 %, Makrokalzifikationen bei 27 % der MTC. Eine irreguläre Randbegrenzung wiesen 38 % der MTC, eine „taller-than-wide“ Form 14,4 % auf.

Kim et al. untersuchten die Häufigkeit verdächtiger sonographischer Merkmale bei MTC im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom [1099]. MTC wiesen im Vergleich zum PTC signifikant häufiger eine ovaläre bzw. runde Form auf und zeigten seltener eine irreguläre oder „taller-than-wide“ Form. Für Echogenität, Zusammensetzung, Randbegrenzung und Kalzifikationen fanden sich keine signifikanten

Unterschiede. In einer ähnlichen, ebenfalls retrospektiven Studie, waren zystische Anteile [1100] oder eine gemischte Echogenität [1101] bei MTC signifikant häufiger anzutreffen, als bei PTC. Trimboli et al. konnten im retrospektiven Vergleich zeigen, dass PTC signifikant häufiger suspekte sonographische Merkmale aufwiesen als MTC [1097]. Im Unterschied zu den zuvor genannten Studien war hier das Merkmal Mikrokalzifikation bei MTC häufiger als bei PTC vorhanden.

Cho et al. untersuchten, ob sonographische Merkmale mit der Wahrscheinlichkeit einer biochemischen Heilung korrelieren und fanden eine geringe Größe, eine runde oder ovale Form, eine glatte Randbegrenzung und das Fehlen von Mikrokalk als prädiktive Faktoren für eine biochemische Heilung [1102]. Oh et al. untersuchten, ob sonographische Merkmale prädiktiv für das Vorhandensein von zervikalen Lymphknotenmetastasen im lateralen Kompartiment sind [1103]. Als Risikofaktor wurden neben der Größe eine irreguläre Form, ein spikulärer Rand und eine subkapsuläre Lage identifiziert. Trimboli et al. zeigten in einer retrospektiven Multizenterstudie, dass MTC, die als sonographisch suspekte Knoten imponieren, häufiger eine Lymphknotenmetastasierung und eine extrathyreoidale Ausbreitung aufweisen als nach sonographischen Kriterien nicht suspekt erscheinende MTC [1104][1104].

Zwei Arbeitsgruppen untersuchten die Anwendbarkeit eines standardisierten Reporting Systems bzw. der von der ATA vorgeschlagenen sonographischen Muster und konnten zeigen, dass 95 % der MTC in eine intermediäre oder hohe Risikoklasse (TI-RADS 4-5) fielen und die Interobserver-Varianz akzeptabel ist [1105], [1106].

Fokale Autonomien, die nicht selten eine intermediäre oder hohe TIRADS Risikokasse aufweisen, lassen sich mittels Schilddrüsenszintigraphie ausschließen.

Sollte sich durch Ultraschall und Ctn-Bestimmung der V.a. ein lokal weit fortgeschrittenes MTC (Invasion, Lymphknotenmetastasen) erhärten, ist zur OP-Planung ggf. eine Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) von Hals und vor allem Mediastinum sinnvoll.

8.1.3.2 Erweiterte präoperative Bildgebung

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Eine erweiterte Schnittbilduntersuchung (CT Hals / Thorax / Abdomen und/oder MRT Abdomen (Leber) soll im Rahmen des initialen Stagings bei Ctn Spiegeln von mehr als 500 pg/ml und einer klinisch vermuteten Fernmetastasierung (Lunge, Leber, Knochen) durchgeführt werden. Zum initialen Staging kann ein PET/CT mit geeigneten Radiopharmaka (bevorzugt ^{18}F-DOPA) erfolgen.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Bei Ctn-Spiegeln über 1000 pg/ml und V.a. zervikale LK-Metastasen ist von einer lokoregionären Metastasierung/Fernmetastasierung auszugehen [1069]. Eine CT/MRT Untersuchung von Hals und Mediastinum/Thorax kann zur OP-Planung hilfreich sein. In der präoperativen Diagnostik ist die Rolle der funktionellen Radionuklid-Bildgebung zur Zeit gering, da nur wenige Studien vorliegen [1107]. Bei Anwendung einer Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) mit dem Tracer ^{18}F-DOPA fand sich eine höhere Nachweisrate für zervikale Lymphknoten als durch den

Ultraschall im zentralen bzw. lateralen Kompartiment. Durch additiven Nachweis mediastinaler Lymphknoten-Metastasen bzw. Fernmetastasen durch ^{18}F-DOPA-PET/CT konnte bei jeweils 6 % der Patienten die Operationsplanung beeinflusst werden [1108]. Durch additiven Nachweis mediastinaler Lymphknoten-Metastasen bzw. Fernmetastasen durch ^{18}F-DOPA-PET/CT konnte bei jeweils 6 % der Patienten die Operationsplanung beeinflusst werden. Ein detailliertes Staging bei bekannter Fernmetastasierung ist präoperativ nicht notwendig. Die laterale LK-Dissektion erfolgt unabhängig von einer Fernmetastasierung systematisch und dient der zervikalen Tumorentfernung. Für den Einsatz eines PET/CT vor primärer OP bei V.a. Metastasierung gibt es bislang nicht genügend Studien [1107].

8.1.4 Cytologie, Pathologie

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Ctn-Bestimmung ist der Cytologie überlegen. Aufgrund des besonderen Stellenwertes des Calcitoninsscreenings ist eine FNP für die präoperative Diagnose eines MTC in der Regel nicht erforderlich. Die Beurteilung einer desmoplastischen Stromareaktion in der Histologie ist nach FNP nicht mehr sicher möglich, deshalb sollte solange kein normaler Ctn Spiegel vorliegt bei V.a. MTC keine FNP durchgeführt werden.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Der histomorphologische Befund eines vollständig erfassten MTC im Rahmen einer Thyreoidektomie oder Hemithyeroidektomie wird durch die Pathologie mit einer entsprechenden pTNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt 4.1) eingeordnet. Die TNM-Klassifikation unterscheidet sich beim MTC lediglich hinsichtlich der klinischen Stadien, die T, N und M-Kategorien sind identisch.
Die 5. Auflage der WHO-Klassifikation sieht eine neue Gruppe von high-grade MTC mit entsprechend schlechterer klinischer Prognose vor. Diese neue Kategorie definiert sich auf Grund von histologischen Parametern wie Proliferation und Nekrosen[1109], [1110], [1111].

Tabelle 22: Histomorphologische Kriterien zur Diagnose eines high-grade MTC nach der 5. Auflage der WHO-Klassifikation. Ein high-grade MTC ist zu diagnostizieren bei Positivität zumindest eines der drei Merkmale.

		low-grade MTC	high-grade MTC
1.	Mitosenzahl pro 2 mm²	< 5	≥ 5
2.	Ki-67 Index	> 5 %	≥ 5 %
3.	Nekrosen	nicht vorhanden	vorhanden

Als Desmoplasie wird allgemein eine neoplastisch induzierte und somit tumorassoziierte Neubildung von kollagenem Bindegewebe, welche vor allem bei Karzinomen zu finden ist, bezeichnet. Die Desmoplasie ist von einer reaktiven Bindegewebsneubildung im Rahmen einer physiologischen Narbenbildung als Folge von Gewebsverletzungen und / oder Entzündungen abzugrenzen. Im Falle einer histomorphologischen Begutachtung von malignen Neoplasien ist nicht in jedem Fall sicher zu unterscheiden, ob es sich bei einer vorliegenden intra- oder peritumoralen Fibrose um eine desmoplastische oder um eine regeneratorische Bindegewebsbildung handelt.

Die bei klinischer Diagnose eines Rundherdes der Schilddrüse häufig durchgeführte Feinnadelpunktion führt im Schilddrüsen- und Tumorgewebe zu histologisch fassbaren regeneratorischen Effekten. In der alltäglichen Praxis erkennt der Histopathologe solche Areale im Tumor anhand von Tumorkapseldefekten, herdförmiger Fibrose mit Blutungsresiduen, fibroblastärer Stromareaktion und teils radiär angeordneter Tumorepithelstränge mit regeneratorischen Veränderungen [1112], [1113], [1114]. Pandit et al. konnten in einer Studie an 265 Schilddrüsenpräparaten mit Zustand nach Feinnadelpunktion reparatorische Effekte nachweisen. In 38 % der Fälle waren zudem suspekte Veränderungen wie regeneratorische Tumorzellveränderungen mit nukleären Atypien, Kapselpseudoinvasion und metaplastische Veränderungen beschrieben worden [1113]. Bolat et al. verglichen 150 Schilddrüsenpräparate mit Zustand nach Feinnadelpunktion mit 150 Schilddrüsenpräparaten ohne vorherige Punktion. Als Ergebnis konnten signifikant erhöhte Zeichen von Hämorrhagien, Blutungsresiduen, Granulationsgewebe, pseudopapilläre Hyperplasie, Fibrose, Kalzifikation, Kapseldefekte, Cholesterin-kristallspalten und fokale Mikrothrombenbildung nachgewiesen werden [1114]. Vor diesem Hintergrund ist die klinische Information einer vorhergehenden Feinnadelaspiration an den Pathologen notwendig, um eine richtige Einschätzung der intratumoralen Veränderungen einschließlich der Fibrose / Desmoplasie zu ermöglichen.

Die Bedeutung der Stromadesmoplasie beim MTC ist als prädiktiver Marker hinsichtlich einer lymphonodalen Ausbreitung inzwischen mehrfach beschrieben und wird auch in der aktuellen Version der WHO Klassifikation für Tumoren der endokrinen Organe diesbezüglich erwähnt [172]. In einer retrospektiven Studie an einer Kohorte von 50 hereditären und sporadischen MTC beschrieben Kaserer et al. 2001 erstmals das Fehlen einer Tumordesmoplasie als statistisch signifikanten histologischen Marker gegen eine lymphonodale Tumorausbreitung [1115]. Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte weitere retrospektive Studien an 120 sporadischen bzw. 196 hereditären und sporadischen MTC [175], [176]. Beide Arbeiten unterstützten die Rolle der fehlenden

Tumordesmoplasie als stark positiven prognostischen Marker und diskutierten die Möglichkeit einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik zur Vermeidung einer lateralen Lymphknotendissektion. In einer erweiterten und teils prospektiv angelegten Studie dieser Gruppe konnte an insgesamt 360 hereditären und sporadischen MTC diese These weiter gestützt werden. 17,8 % der MTC zeigten in der Analyse keine Tumordesmoplasie. Die Patienten, welche auf Grund der im intraoperativen Schnellschnitt erhobenen Diagnose einer fehlenden Tumordesmoplasie keine laterale Lymphknotendissektion erhielten, erreichten dennoch alle eine biochemische Heilung im Verlauf [178]. Eine unabhängige Studie einer weiteren Arbeitsgruppe konnte ähnliche Daten erheben. Aubert et al. zeigten an 54 sporadischen MTC ebenfalls den positiv prognostischen Wert der fehlenden Tumordesmoplasie. Dabei konnte ein Schwellenwert einer Desmoplasie von 20 % der Tumorfläche als prädiktiv für das Fehlen einer lymphonodalen Ausbreitung definiert werden [1116]. Erst kürzlich konnte eine deutsche Arbeitsgruppe in einer Studie an 139 retrospektiv aufgearbeiteten Fällen von MTC mit einem Durchmesser von ≤ 25mm Durchmesser diese Aussagen stützen. Tumore mit einer Desmoplasie von < 10 % zeigten keine Lymphknotenmetastasen [179]. Die intraoperative Beurteilung der Desmoplasie bem MTC erfordert ein hohes Maß an Erfahrung hinsichtlich der prozentualen Einordnung der Fibrose auf Grund der Differenzierung einer echten Desmoplasie in Abgrenzung zu pervaskulärer intratumoraler Fibrose bei gefäßreichen Anteilen und zu Amyoidablagerungen.

8.1.5 Molekulargenetische Diagnostik

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Bei V.a. MTC (eindeutig erhöhtes Ctn, Frauen ≥ 30 pg/ml, Männer ≥ 60 pg/ml) sollte eine Keimbahn-Analyse des RET-Gens aus Voll-Blut durchgeführt werden, da in ca. 25 % ein hereditäres MTC ggf. mit Phäochromozytom und/oder primärem Hyperparathyreoidismus vorliegen kann (siehe auch Kapitel Kapitel 8.5.2). Sofern präoperativ kein negatives Ergebnis einer Keimbahn-Analyse des RET-Gens vorliegt, sollen ein Phäochromozytom und der primäre Hyperparathyreoidismus präoperativ biochemisch ausgeschlossen werden.	
	Konsens	

Wenn die RET-Analyse nicht vorliegt, müssen vor OP des MTC ein Phäochromozytom und ein primärer Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden. Da ein familiäres MTC nicht allein aufgrund der Familienanamnese sicher auszuschließen bzw. zu beweisen ist, empfiehlt sich bei allen MTC eine molekulargenetische Diagnostik. In ca. 3-7 % ist bei scheinbar „sporadischem“ MTC mit unauffälliger Familienanamnese überraschenderweise eine pathogene Keimbahn-Variante nachweisbar, entweder als de novo-Variante oder als pathogene Variante im RET-Gen mit geringer Penetranz des MTC [1117]. Spätestens nach histologischem Nachweis eines MTC muss eine molekulare Diagnostik auf das Vorliegen einer aktivierenden pathogenen Keimbahn-Variante im RET-Gen veranlasst werden (siehe Empfehlung 8.15 / Kapitel 8.3.1).

8.2 Initiale operative Therapie

8.2.1 OP-Indikation

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Bei biochemisch, molekulargenetisch und klinisch dringendem V.a. MTC soll eine Operation durchgeführt werden, da sie die einzige kurative Therapiemöglichkeit darstellt. Patienten mit Schilddrüsenknoten und einem Ctn ≥ 30 pg/ml (Frauen) bzw. Ctn ≥ 60 pg/ml (Männer) haben mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein MTC und sollen operiert werden (siehe Kapitel 8.1.2.1). Bei Vorliegen von Schilddrüsenknoten und leicht erhöhtem Ctn oberhalb des Referenzbereiches bis 30 pg/ml bei Frauen bzw. bis 60 pg/ml bei Männern sollte zunächst der Wert spätestens nach 3 Monaten kontrolliert werden, bei reproduzierbaren steigenden Werten, die sich dem Grenzwert nähern, kann eine Operation diskutiert werden. Man findet in einem geringen Prozentsatz der Patienten ein Mikro-MTC (< 10mm), und bei denen sehr selten eine Lymphknotenbeteiligung.	
	Konsens	

Das Ziel der Operation des MTC ist die Heilung durch komplette Entfernung des Primärtumors und eventuell befallener Lymphknoten.
Klinisch fassbare MTC weisen fast immer bereits mehr als 10 Lymphknoten- und häufig Fernmetastasen auf und sind meist nicht durch die Operation zu heilen.

Bei grob invasiv wachsenden Tumoren, ausgeprägt lokal metastasierten Tumoren oder bei Fernmetastasen ist das Ziel eine lokale Tumorkontrolle zur Vermeidung lokaler Komplikationen durch den Tumor.

Zur Frühdiagnose des MTC soll die Bestimmung der basalen Ctn-Werte bei Patienten mit Schilddrüsenknoten durchgeführt werden [1118]. Ein MTC gilt bei Ctn-Werten über dem Grenzwert von 30 pg/ml bei Frauen und über 60 pg/ml bei Männern als sehr wahrscheinlich (sieheKapitel 8.1.2.1).

Bei Ctn-Werten oberhalb des Referenzwertes bis 30 pg/ml bei der Frau und bis 60 pg/ml beim Mann (Grauzone) besteht nur eine relative Operationsindikation, da nur selten ein Mikro-MTC (pT1a) aber weit häufiger eine C-Zell Hyperplasie mit fraglicher präkanzeröser Bedeutung gefunden wird. Ein Lymphknotenbefall wird hier selten beobachtet. Sollte man sich nicht zur Operation entschließen, sind 3-6monatige, später jährliche Ctn-Kontrollen empfohlen. Bei Anstieg über 30 pg/ml bei der Frau und über 60 pg/ml beim Mann soll die Indikation zur OP gestellt werden. Bei basalen Ctn-Werten bis 100 pg/ml ist in nahezu allen Fällen eine Heilung möglich [1069].

8.2.2 OP-Ausmaß – Calcitonin- und Desmoplasie-abhängig

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Operative Therapie des MTC: 1. Es soll eine Thyreoidektomie durchgeführt werden, da hereditäre MTC und auch 10 % der sporadischen MTC multifokal (beidseits) auftreten, 2. Die Thyreoidektomie soll durch eine zentrale und ggf. laterale zervikale LK-Dissektion ergänzt werden, da eine frühzeitige lokale/regionäre Metastasierung stattfinden kann, 3. Eine transsternale mediastinale Lymphadenektomie ist indiziert, wenn LK-Metastasen bildgebend gesehen werden und eine kurative Operation möglich erscheint, oder die LK-Resektion zur Vermeidung lokaler Probleme indiziert ist. 4. Bei fortgeschrittenem Organ-überschreitendem MTC mit Infiltration von Trachea und/oder Oesophagus kann in Einzelfällen eine Resektion zur Verbesserung der Prognose sinnvoll sein. Ausnahmen bei der operativen Therapie des MTC: • Bei im Gefrierschnitt fehlender desmoplastischer Stromareaktion sollte primär auf eine **einzeitige** zervikale LK Dissektion verzichtet werden. • Bei präoperativ gering erhöhten Ctn-Werten bis 30 pg/ml bei Frauen, bis 60 pg/ml bei Männern) kann primär auf die zervikal laterale LK-Dissektion verzichtet werden. • Die zervikal laterale LK-Dissektion kann wahlweise auch im Rahmen einer Zweitoperation erfolgen, sofern 6 -12 Wochen postoperativ der Ctn-Wert **nicht** unter der Nachweisgrenze liegt.	
	Konsens	

Bei biochemisch nachgewiesenem MTC wird eine Thyreoidektomie mit beidseitiger zentraler LK-Dissektion empfohlen, da auch 10 % der sporadischen MTCs multifokal (bilateral) auftreten und Mikro-MTC auch mit Lymphknotenmetastasen assoziiert sind (Ausnahme fehlender Desmoplasie-Nachweis im Gefrierschnitt) [1119], [1120]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit basalem Ctn ≥ 85 pg/ml und Männern ≥ 100 pg/ml zumindest 40 % der Frauen und 53 % der Männer laterale Lymphknotenmetastasen vorliegen [1089]. Die Autoren empfehlen deshalb im Ersteingriff neben der Thyreoidektomie und der beidseitigen zentralen auch eine (einseitig) laterale LK-Dissektion auf der Tumorseite durchzuführen. Spätestens bei einem basalen Ctn >200pg/ml soll auch eine kontralaterale laterale LK-Dissektion erfolgen, da ein kontralateraler LK-Befall beschrieben ist [1069].

Die systematische laterale (einseitige) LK-Dissektion als Kompartmentdissektion kann im Einzelfall auch im Rahmen einer Zweitoperation erfolgen [1121]. Aufgrund der frühen Mikrometastasierungsneigung ist die zentrale LK-Dissektion ein wichtiger Teil

des Ersteingriffs. Das damit verbundene Morbiditätsrisiko wird geringer eingeschätzt als die Verschlechterung der Prognose bzw. im Krankheitsverlauf auftretende lokale Komplikationen durch potentiell befallene, aber belassene Lymphknoten. Darüber hinaus ist das Morbiditätsrisiko bei zentralem Re-Eingriff erhöht.

Es sollte immer eine systematische, en bloc Kompartmentdissektion mit quantitativer Lymphknotenanalyse (Relation entfernter zu befallenen Lymphknoten) erfolgen. Eine selektive, also nicht systematische Lymphknotenentfernung („berry picking" vergrößerter Lymphknoten) ist zu vermeiden. Sie verringert die Chance auf eine Heilung, da die Operationsbedingungen bei der dann häufiger notwendigen Zweit- oder Komplettierungsoperation narbenbedingt erschwert sind und die Morbidität dadurch deutlich ansteigt [1122]. Eine Reoperation kann in besonderen Einzelfällen nach vorausgegangener adäquater Kompartmentresektion notwendig sein.

Eine transsternale mediastinale Lymphknotendissektion ist nur bei Verdacht auf LK-Befall der entsprechenden Lymphknoten und fehlenden Fernmetastasen indiziert, oder im Einzelfall um lokale Komplikationen zu vermeiden.

Die Gewebsreaktion durch die Feinnadelbiopsie gleicht mikroskopisch einer desmoplastischen Stromareaktion und sollte deshalb vermieden werden. Der intraoperative Gefrierschnitt ist notwendig, da nur dadurch das Fehlen einer desmoplastischen Stromareaktion nachgewiesen werden kann und damit bei ca. 27 % der Patienten auf die laterale LK-Dissektion verzichtet werden kann [175].

Die desmoplastische Stromareaktion ist das Charakteristikum eines invasiven Tumorwachstums. Das MTC ohne desmoplastische Stromareaktion stellt eine Sonderform dar. Tumore ohne desmoplastische Stromareaktion bilden keine LK-Metastasen. Patienten mit MTC ohne desmoplastische Stromareaktion wurden auch ohne LK-Dissektion im Langzeitverlauf geheilt [175]. Bei fehlender desmoplastischer Reaktion im intraoperativen Gefrierschnitt ist somit unabhängig vom präoperativen basalen Ctn-Spiegel keine weitere LK Dissektion notwendig.

Da das Fehlen einer desmoplastischen Stromareaktion im Gefrierschnitt jedoch erst nach Organentnahme im Gefrierschnitt des Primärtumors gezeigt werden kann, die zentrale beidseitige LK-Dissektion aber technisch einfacher ist, solange die Schilddrüse noch in Situ ist, wird in einigen Zentren zunächst immer eine zentrale, beidseitige LK-Dissektion durchgeführt [1123].

8.2.2.1 Indikation zur Komplettierungs-Operation

8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Wird ein sporadisches MTC als Zufallsbefund nach Schilddrüsenteilresektion gefunden und ist der postoperative basale Ctn-Spiegel nicht messbar niedrig soll keine Komplettierungs-OP durchgeführt werden. Bei postoperativ persistierend erhöhten Ctn-Spiegeln nach inadäquatem Ersteingriff (keine totale Thyreoidektomie, keine LK Dissektion) soll eine Komplettierungs-Operation vorgenommen werden. Bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen besteht eine Chance durch eine Komplettierungs-Operation eine "biochemische" Heilung zu erreichen. Bei postoperativ persistierend erhöhten Ctn Spiegeln mit Nachweis von Fernmetastasen kann durch eine Komplettierungs-Operation ein lokoregionäres Rezidiv vermieden werden.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Im Falle eines zufällig histologisch dokumentierten MTC muss nach Schilddrüsenteilresektion bei Patienten ohne Nachweis einer pathogenen Variante im RET-Gen und bei postoperativ nicht messbaren Ctn-Spiegeln keine Komplettierungsoperation erfolgen [1124], [1125], da in der Restschilddrüse und in den LK kein Tumorgewebe zu erwarten ist. Bei einigen älteren Ctn-Bestimmungsmethoden mit weniger spezifischen Assays liegt der postoperative Ctn-Spiegel im unteren Referenzbereich [1126]. Bei postoperativ erhöhten Ctn-Spiegeln sollte eine Komplettierungsoperation (Rest-Thyreoidektomie mit zentraler und eventuell lateraler LK-Dissektion) erfolgen.

Bei postoperativ persistierend erhöhten Ctn-Spiegeln ohne Nachweis von Fernmetastasen kann eine Komplettierungs-Operation im Einzelfall eine "biochemische" Heilung erreichen [1127], [1128], [1129]. Bei Nachweis von Fernmetastasen kann durch eine Komplettierungs-Operation ein lokoregionäres Rezidiv vermieden werden.

Ist im Rahmen der Thyreoidektomie mit beidseitiger zentraler LK-Dissektion im Ersteingriff keine laterale LK-Dissektion erfolgt, kann im Falle eines post-operativen Ctn-Wertes unterhalb der Nachweisgrenze bzw. im unteren Referenzbereich (je nach Bestimmungsmethode) auf eine laterale LK-Dissektion verzichtet werden.

8.2.2.2 Operation bei Mikro-MTC ≤ 10 mm (mMTC, pT1a)

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Patienten mit einem Mikro-MTC (≤ 10 mm) und Ctn-Werten **über** dem geschlechtsspezifischen Grenzwert (Frauen > 30 pg/ml; Männer >60 pg/ml) sollen wie größere MTC thyreoidektomiert und zervikale LK-disseziert werden, da LK-Metastasen bei 18,5 % vorliegen. Bei Patienten mit Mikro-MTC (≤ 10 mm) und einem Ctn **unter** dem Grenzwert kann beim Ersteingriff auf die laterale LK-Dissektion verzichtet werden (insbesondere bei fehlender desmoplastischer Stromareaktion im Gefrierschnitt), es fanden sich lediglich bei <3 % Lymphknotenmetastasten im zentralen Kompartiment.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Patienten mit Ctn-Werten **über** den geschlechtsspezifischen Grenzwert (Frauen > 30 pg/ml; Männer >60 pg/ml), haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein MTC und haben somit eine absolute Operationsindikation.

Bei Patienten mit Mikro-MTC (≤ 10 mm) und einem Ctn über dem Grenzwert liegen in 18,5 % LK Metastasen vor. Das chirurgische Vorgehen sollte wie bei einem größeren MTC (pT1b - pT4) erfolgen [1130], [1131] (siehe Kapitel 8.2.2.1). Wurde im Rahmen der Erstoperation auf die laterale LK-Dissektion verzichtet, soll in Abhängigkeit vom postoperativen Ctn Spiegel eine laterale LK Dissektion nachgeholt werden.

Bei Patienten mit einem mikro-MTC (≤ 10 mm) und einem Ctn **unter** dem Grenzwert fanden sich lediglich bei <3 % Lymphknotenmetastasten im zentralen Kompartiment. Bei diesen Patienten kann beim Ersteingriff auf die laterale LK-Dissektion verzichtet werden. Diese kann, im Falle eines postoperativ erhöhten Ctn Spiegels im Rahmen einer Zweitoperation erfolgen [1130].

8.3 Risikoadaptierte Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms

8.3.1 Klassifikation nach Risikogruppen – Nachsorgestrategie

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Planung einer risikoadaptierten postoperativen Nachsorge eines histologisch und immunhistologisch gesicherten MTC sollen folgende Befunde vorliegen: • pTNM Klassifikation = Stadieneinteilung • postoperativer basaler Ctn- und CEA-Spiegel (6-8 Wochen nach der OP) • Molekulargenetische Analyse auf pathogene Keimbahn-Variante im RET-Protoonkogen	
	Starker Konsens	

Eine lebenslange Nachsorge ist bei allen MTC angezeigt. Voraussetzung für eine adäquate Nachsorge nach operativer Entfernung des MTC ist eine histologische Sicherung der Diagnose ggf. mit Hilfe einer Immunhistologie, eine Klassifikation nach dem pTNM-Schema und somit Stadieneinteilung, ein postoperativer basaler Ctn und CEA-Spiegel und das Ergebnis der molekulargenetischen Diagnostik auf das Vorliegen einer pathogenen Keimbahn-Variante im RET-Gen zur Klassifikation in sporadische oder hereditäre Variante des MTC. Diese Parameter bestimmen Intensität und Häufigkeit der biochemischen und bildgebenden Untersuchungen im Rahmen einer risikoadaptierten Nachsorge. Im weiteren Verlauf kann eine risikoadaptierte Nachsorge aufgrund der Erfassung des Progresses mittels Ctn/CEA-Verdopplungszeiten und bildgebenden Untersuchungen mit Erfassung des Wachstums nach RECIST-Kriterien adaptiert werden (dynamische Risiko-Stratifizierung). Je nach Ansprechen auf die Primärtherapie lassen sich 3 Gruppen von Patienten definieren: biochemisch geheilt, biochemisch inkomplett und strukturell inkomplett [1132], die sich auch bezüglich ihrer Prognose und Untersuchungsintervalle in der Nachsorge unterscheiden [1133], [1134], [1135]:

Biochemisch geheilt, sehr gutes Ergebnis der Primärtherapie: Der Ctn-Spiegel ist postoperativ nicht messbar niedrig, CEA im Normbereich, der Tumor ist mikroskopisch komplett entfernt (R0-Resektion, meist Stadium I und II): dann ist von einer biochemischen Heilung des Patienten auszugehen vorausgesetzt die Histologie stimmt (Ctn-Immunhistologie obligat). In den ersten 2 Jahren sollen halbjährliche Nachuntersuchungen mit Sonographie des Halses, Ctn- und CEA-Bestimmung durchgeführt werden [1136]. Danach kann, wenn kein Ctn-Anstieg erfolgt ist, auf jährliche Kontrollen oder noch längere Intervalle übergegangen werden. Die Prognose ist sehr gut: 87 % Überleben nach 20 Jahren [1132].

Biochemisch inkomplettes Ansprechen: Der Ctn-Spiegel ist persistierend meist gering bis mäßig erhöht (meist ≤ 1000 pg/ml) (meist Stadium II und III). Es ist von verbliebenem aber bildgebend meist nicht nachweisbarem (klinisch okkult persistierendem) MTC auszugehen. Sollte die bisherige Operation nicht „adäquat“ gewesen sein, sollte bei erhöhtem postoperativen Ctn Spiegel auch bei negativem zervikalen bildgebenden „Staging“ und nach Ausschluss von Fernmetastasen eine

Komplettierungsoperation durchgeführt werden (siehe Kapitel 8.2.2.1) [1137], [1138]. Im weiteren Verlauf sind halbjährliche Verlaufskontrollen in der Regel ausreichend. Die Häufigkeit der bildgebenden Diagnostik kann anhand des Primärbefundes und der Tumormarker-Verdopplungszeit geplant werden, eine engmaschige Maximaldiagnostik ohne therapeutische Konsequenz ist nicht sinnvoll, die schnittbildgebende Diagnostik dient zur Erfassung der Tumorlast oder zum "Staging" im Zusammenhang mit einer erneuten therapeutischen Option. In den meisten Fällen ist aktives Abwarten ("Active Surveillance") ausreichend, da die Überlebensrate in dieser Gruppe nach 20 Jahren bei bis zu 82 % liegen kann [1132].

Strukturell inkomplettes Ansprechen: Der Ctn-Spiegel ist deutlich (in der Regel ≥ 1.000 pg/ml) erhöht: Hier ist von lokal infiltrierendem Tumorgewebe (pT4a-b) oder von einer Fernmetastasierung (Stadium IV) meist in Lunge, Leber und/oder Knochen auszugehen (klinisch manifestes MTC). Ein kurativer Ansatz ist nicht mehr möglich. Trotz Fernmetastasen haben viele Patienten über Jahre eine gute Lebensqualität, da das Tumorwachstum häufig sehr langsam ist. Eine Strategie der „Active Surveillance“ ist dann oft möglich. Bei progredientem Tumorwachstum kann mit Hilfe der Ctn-Verdopplungszeit und der Bildgebung im Verlauf (z. B. RECIST-Kriterien) die Indikation zur Intervention abgeschätzt werden (siehe Kapitel 8.4) [1139]. Alle Therapien in dieser Situation sind nicht kurativ, die Indikationsstellung muss deshalb besonders auch die Lebensqualität und den Wunsch des Patienten berücksichtigen. Auch bei Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt die 10 Jahres-Überlebensrate 44 % [1140].

8.3.2 Labordiagnostik im Rahmen der Nachsorge

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine TSH suppressive Therapie beim MTC ist nicht indiziert, das TSH soll unter Levothyroxin-Substitution im Referenzbereich liegen.	
	Konsens	

Nach Thyreoidektomie sollte bei jeder ambulanten Vorstellung eine Überprüfung der Substitution mit Levothyroxin vorgenommen werden. Da das MTC nicht TSH abhängig wächst, ist ein TSH im Referenzbereich ausreichend.

8.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine postoperative Ctn-Bestimmung soll 6-8 Wochen nach Thyreoidektomie erfolgen.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Je nach Höhe des präoperativen basalen Ctn Werts kann der Abfall des (hohen) Ctn Werts Wochen dauern. Entsprechendes gilt mehr noch für das CEA mit per se längerer Halbwertzeit. 6-8 Wochen postoperativ ist der Nadir erreicht [1141]. Ist das basale Ctn nicht messbar oder im niederen Referenzbereich, spricht dies für eine biochemische Heilung mit exzellentem Therapieergebnis. Die halbjährlichen Kontrollen mit nicht messbarem Ctn belegen die **biochemische Heilung.** Ist der Ctn-Spiegel bei Kontrollen persistierend erhöht, spricht dies für noch vorhandenes Tumorgewebe, bei Spiegeln bis 150 pg/ml meist für eine lokoregionale Persistenz, ≥1000 pg/ml oft schon für Fernmetastasen. Die Bildgebung bei Ctn ≤ 150 pg/ml ist meist wegen zu geringer Tumormasse nicht erfolgreich, bezogen auf die Primärtherapie gehören diese Patienten zu der Gruppe mit **biochemisch inkomplettem Ansprechen**.

8.18	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **B**	Die Ctn-Verdopplungszeit (ggf. CEA-Verdopplungszeit) sollte nach Möglichkeit mit 4 Werten über 2 Jahre kalkuliert werden.	
	Konsens	

Die Progredienz der Tumorerkrankung im weiteren Verlauf kann sehr unterschiedlich sein und lässt sich anhand der Ctn- und CEA-Verdopplungszeit relativ gut einschätzen (eine Berechnungshilfe findet sich unter (www.thyroid.org/professionals/calculators/CDTC.php) [1142]. Voraussetzung für eine gute Aussage sind mindestens 4 Ctn/CEA-Werte über 2 Jahre. Patienten mit Tumormarker-Verdopplungszeiten ≤ 24 Monaten hatten in 94 % auch bildmorphologisch einen Progress, lagen die Tumormarker-Verdopplungszeiten ≥ 24 Monate, hatten 86 % der Patienten kein nachweisbares Tumorwachstum [1143]. Im günstigen Fall (keine oder lange Tumormarker Verdopplungszeit > 2 Jahre), sind weitere Kontrollen alle 12 Monate ausreichend, eine Therapie asymptomatischer Metastasen ist nicht notwendig, eine "Active Surveillance" ist angebracht. Das Gleiche gilt auch bei höheren Ctn-Werten und langsamem Progress in der Gruppe mit **strukturell inkomplettem Ansprechen** auf die Primärtherapie. Dagegen sind bei Verdopplungszeiten von Ctn und CEA ≤ 1 Jahr Kontrollen von Ctn, CEA und auch der Bildgebung in 3 Monatsabständen zur Therapie-Entscheidung (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren) angebracht.

8.3.3 Molekulargenetische Diagnostik in der Nachsorge

8.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei sporadischem MTC kann eine RET-Analyse im Tumorgewebe bezüglich somatischer pathogener Varianten zur Prognose-Einschätzung und zukünftigen Therapieplanung (z. B. selektive RET-Kinase-Inhibitoren) sinnvoll sein.	
	Starker Konsens	

Bei sporadischen MTC kann im Tumorgewebe in bis zu 90 % eine somatische RET-Variante nachgewiesen werden, am häufigsten die pathogene Variante M918T mit großer inter- und intra-tumoraler Heterogenität [1144]. In kleinen Primärtumoren finden sich nur selten somatische RET-Varianten, hingegen nimmt die Prävalenz in großen Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen zu, am häufigsten liegen somatische RET-Varianten in Fernmetastasen vor [1145], [1146]. Dies hat prognostische und therapeutische Bedeutung. Patienten mit einer somatischen RET M918T Variante haben einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Prognose. Für die Therapieentscheidung, insbesondere für die zukünftig zur Verfügung stehenden selektiven RET-Kinase-Inhibitoren, ist der Nachweis einer pathogenen RET-Variante notwendig.

8.3.4 Postoperative Bildgebung

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit postoperativ persistierend erhöhtem Ctn (> 150 pg/ml) sollen durch die Bildgebung Metastasen des MTC lokalisiert und im Verlauf das Tumorwachstum überprüft werden. Methoden, Intervall und Umfang sollen in Abhängigkeit vom initialen Risikoprofil, der Lokalisation von Metastasen und dem Verlauf der Erkrankung bestimmt werden.	
	Konsens	

An bildgebenden Verfahren kommen je nach Lokalisation der vermuteten Metastasen oder des lokoregionären Rezidives Sonographie von Hals und Abdomen, CT mit Kontrastmittel, Kernspin-Tomogramm (MRT) ggf. mit leberspezifischem Kontrastmittel, Knochenszintigramm, ggf. DOPA-PET/CT, [^{18}F]FDG-PET/CT oder SSTR-PET in Frage [1147]. Die Abstände der Untersuchung, alle 6 Monate bis einmal pro Jahr, hängen von den Ctn- und CEA- Werten und deren Verdopplungszeit, der Größe und Lage des Rest-Tumors/der Metastasen und dem Ausmaß der Progression des Tumors, den Beschwerden des Patienten, ggf. der geplanten palliativen Therapie ab [1148]. Eine Bildgebung ist erst ab einem Ctn-Spiegel >150 pg/ml sinnvoll [337]. Bei nur hemithyreoidektomierten geheilten Patienten (Ctn nicht messbar niedrig) sind in der Langzeitbeobachtung Untersuchungen in Jahresabstand und bei erhöhtem Ctn bis 150 pg/ml mit Ultraschalluntersuchung des Halses ausreichend. Dies gilt auch bei biochemisch inkomplettem Ansprechen auf die Primärtherapie einschließlich einer Rezidiv-/Komplettierungs-OP und langer Ctn/CEA Verdopplungszeit (> 2 Jahre).

8.3.4.1 Ultraschall-Diagnostik (siehe auch Kapitel 8.1.3.1)

8.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Ultraschalluntersuchung des Halses soll 3 Monate nach OP zur Frage des lokoregionären Rezidivs und des Vorliegens von zervikalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden; danach sollen Ultraschalluntersuchung des Halses in Abhängigkeit vom initialen Risikoprofil, der Lokalisation von Metastasen und dem Verlauf der Erkrankung erfolgen.	
	Konsens	

Mit Hilfe des zervikalen Ultraschalls lassen sich lokoregionäre Rezidive bei erhöhtem Ctn gut erfassen und im Verlauf das Wachstum dokumentieren. Die Ultraschalluntersuchung des Halses ist einfach durchführbar und eine empfindliche Methode zur Entdeckung eines lokalen Rezidives [1149]. Zur Beurteilung von Lebermetastasen kann die Sonographie hilfreich sein, bei V.a. Fernmetastasen sind zusätzlich andere Bildgebungs-Modalitäten erforderlich.

8.3.4.2 CT/MRT, Skelett-Szintigramm

8.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Metastasen des MTC außerhalb der Halsregion sollten zunächst morphologische Schnittbildverfahren eingesetzt werden: CT- und / oder MRT-Untersuchungen (CT Thorax / Abdomen, MRT Abdomen, dedizierte MRT je nach Lokalisation von Metastasen des MTC). Eine Sonographie des Abdomens kann zur Lokalisation und Verlaufsbeurteilung von Lebermetastasen eingesetzt werden. Ein Knochenszintigraphie kann im Einzelfall durchgeführt werden, ist heutzutage aber weitgehend ersetzt durch die zuerst genannten Methoden. Die Zeitintervalle der Bildgebung sollen in Abhängigkeit vom initialen Risikoprofil, der Lokalisation von Metastasen und dem Verlauf der Erkrankung (Verdopplungszeit des Tumormarkers) erfolgen.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Bei V.a. Fernmetastasierung ist ein Kontrastmittel-CT des Thorax (für Lungenmetastasen und mediastinale LK) sowie MRT der Leber (Lebermetastasen) und ggf. ein Knochenszintigramm sinnvoll, alternativ kann bei Verfügbarkeit eine ^{18}F-DOPA-PET/CT durchgeführt werden.

8.3.4.3 Molekulare (funktionelle) Bildgebung

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Metastasen des MTC außerhalb der Leber sollte ein PET/CT mit einem geeigneten Radiopharmakon erfolgen, sowie bei V.a. Leber- oder Hirnmetastasen ergänzend eine entsprechende regionale MRT.	
3a	[1150]	
	Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Als PET-Radiopharmakon sollte bevorzugt ^{18}F-DOPA eingesetzt werden, alternativ ein DOTA-SSTR-Radiopharmakon. Beim schlecht differenzierten bzw. rasch progredienten MTC (Tumormarkerverdopplungszeit üblicherweise ≤ 12 Monate) kommt zusätzlich auch [^{18}F]FDG in Betracht.	
3a	[1150]	
	Starker Konsens	

Die Publikationen zu PET-Untersuchungen beim metastasierten MTC zu diagnostischen Zwecken untersuchen verschiedene Tracer, vorzugsweise [18F]Fluor-DOPA, 68Ga-DOTATOC und [18F]FDG. Die Ergebnisse sind heterogen. Die Originalarbeiten schließen – der Seltenheit des Krankheitsbildes geschuldet – meist etwa 20 Patienten ein.

Treglia et al. [1150] führten eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von acht Publikationen durch und werteten die Ergebnisse der Fluor-DOPA und der FDG-PET/CT aus, auch in Abhängigkeit von der Kalzitonin (Ctn) bzw. CEA Serumkonzentration, die als Indikator für die Tumorlast und -aggressivität gesehen werden dürfen. Bei einem Ctn > 1000 ng/l wurde die Sensitivität zu 86 % (73 % bis 95 %) bestimmt, bei Ctn< 150 ng/l zu 39 % (20 % – 61 %) Im Vergleich über alle Läsionen lag die Sensitivität für DOPA etwas höher als für FDG; 71 % gegen 66 %. Ferner wurde berichtet, dass die PET-Diagnostik bei kürzerer Kalzitoninverdopplungszeit sensitiver ist, bei einer CTn Verdoppelungszeit unter 2 Jahren 86 % unabhängig von der Höhe des Serum CTn. Die Ergebnisse der berücksichtigten Arbeiten sind heterogen. Die Arbeiten [1151] und [1152], die in der o.g. Metaanalyse enthalten sind, weisen auf die Komplementarität der beiden Tracer FDG und DOPA hin, wobei mit zunehmender Aggressivität des MTC die Sensitivität für FDG steigt. In [1152] wird auch bei 18 Patienten ein direkter Vergleich zwischen DOPA-, FDG- und einem 68Ga-DOTATOC durchgeführt, die Sensitivitäten lagen bei 72 %, 17 % bzw. 33 %.

In einer prospektiven Studie verglichen Terroir et al. [1153] die Untersuchungsergebnisse (CT, MRT, DOPA-PET/CT und FDG-PET/CT) von 36 Patienten mit insgesamt 74 Metastasen eines MTC. Sie fanden eine Überlegenheit der PET/CT Untersuchungen gegenüber der morphologischen Bildgebung mit Ausnahme der Leber. In dem Organ konnte die MRT alle 11 Filiae nachweisen, DOPA und FDG dagegen keine. DOPA war dem FDG bei kleineren Läsionen überlegen. Die quantitative Analyse auf Läsionsbasis ergab folgende Sensitivitäten; DOPA 84 % (75 %-100 %); FDG 45 % (34 % 57 %), Ganzkörper MRT 32 % (21 %-44 %) Ganzkörper CT 32 % (21 %-44 %). Zwar ist die SSTR-PET/CT der nur von wenigen Zentren angebotenen DOPA- Untersuchung unterlegen, hat aber den Vorteil in Deutschland weit verbreitet und verfügbar zu sein. Zusätzlich bietet SSTR-Untersuchung im Sinne der Theragnostik die Option bei entsprechend positivem Befund auch über eine SSTR-Radionuklidtherapie zu entscheiden. Die Berücksichtigung aller o.g. Aspekte führt zu der differenzierten Empfehlung.

8.25	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Sofern eine Radionuklidtherapie in Betracht gezogen wird, soll die Erfolgsaussicht einer [^{131}I]-mIBG-Therapie mittels [^{123}I]-mIBG SPECT bzw. SPECT/CT bzw. die Erfolgaussicht einer Radio-DOTA-SSTR-Therapie mit DOTA-SSTR-PET/CT evaluiert werden.	
	Starker Konsens	

8.4 Therapie des metastasierten MTC (einschl. Persistenz und MTC-Rezidiv)

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit metastasiertem MTC, das asymptomatisch, stabil oder wenig progredient ist, entwickeln im späteren Verlauf mit geringer Wahrscheinlichkeit, einen raschen Progress. Es soll eine abwartende Haltung - "Active Surveillance" – mit regelmäßigen Kontrollen alle 6-12 Monate eingenommen werden, da viele Interventionen die Lebensqualität einschränken, ohne Evidenz, das Überleben zu verbessern.	
	Konsens	

8.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit progredientem metastasierendem MTC soll die Möglichkeit einer lokalen Therapie vor Einleitung einer systemischen Therapie geprüft werden.	
	Konsens	

Bei einem eindeutigen Progress der Metastasen (RECIST-Kriterien, mehr als 20 % Zunahme/Jahr), Tumormarker Verdopplungszeit ≤ 1 Jahr und drohenden bzw. vorhandenen tumorbedingten Symptomen, Funktionseinbußen oder Komplikationen sollte zunächst die Möglichkeit einer lokalen Therapie evaluiert werden z. B. palliative Operation oder Strahlentherapie [1154]. Wenn eine lokale Therapie nicht möglich bzw. onkologisch nicht sinnvoll ist, sollte die Indikation für eine systemische Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren oder RET-Kinase Inhibitoren evaluiert werden. Auch bei einer Primärdiagnose des MTC im fortgeschrittenen metastasierten Zustand sollte eine Operation des Primärtumors mit LK-Dissektion unter palliativem Gesichtspunkt durchgeführt werden, um lokale Komplikationen bezüglich Trachea und/oder Ösophagus zu vermeiden.

Die Behandlung des metastasierten MTC ist ausgesprochen symptomorientiert, dazu gehört auch die konsequente Behandlung der sekretorischen Diarrhoe im fortgeschrittenen Tumorstadium mit Loperamid und/oder Tinctura opii, dies wird oft zu Lasten der Lebensqualität vernachlässigt bzw. zu vorsichtig dosiert.

8.4.1 Indikation zur (lokalen) Re-Operation

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei persistierendem oder neu aufgetretenem und progredienten Lokalrezidiv bzw. bei schmerzhaften Lymphknotenmetastasen im zentralen Halsbereich (Trachea- oder Oesophagus-Nähe/Infiltration) kann eine Operation unter palliativem Ansatz sinnvoll sein, um lokale Komplikationen zu vermeiden.	
	Starker Konsens	

Bei postoperativ persistierend erhöhten Ctn-Spiegeln ist von verbliebenem Tumorgewebe im Hals oder von Fernmetastasen auszugehen. Bei nicht adäquater Primär-Operation soll eine Komplettierungs- Operation (siehe Kapitel 8.2.2.1) durchgeführt werden [1137], [1138]. Durch Komplettierung sollte der Versuch einer kurativen chirurgischen Therapie erfolgen. Sind folgende Grenzen (postoperativ persistierend erhöhte Ctn-Spiegel bis max. 1000 pg/ml ohne Nachweis von Fernmetastasen, weniger als 5-10 befallene LK, nur zwei betroffene Lymphknotenkompartimente und Fehlen einer Lymphangiosis carcinomatosa) jedoch überschritten, ist ein kurativer Ansatz nicht mehr möglich. Deshalb sollten alle weiteren therapeutischen Maßnahmen unter Abwägen des Morbiditätsrisikos und der Lebensqualität bei verbliebenem Tumor mit unter Umständen günstiger Prognose überlegt werden. War die Primäroperation „adäquat“ (totale Thyreoidektomie mit zentraler und lateraler Lymphknotendissektion), kann nach bildgebenden „Staging“ mit lokoregionärem MTC Befund eine Re-Operation indiziert sein.

Re-Operationen unter **palliativem** Ansatz sind vor allem bei progredientem Lokalrezidiv oder schmerzhaften Lymphknotenmetastasen im zentralen Halsbereich (Trachea- oder Oesophagus-Nähe/Infiltration) sinnvoll, um lokale Komplikationen zu reduzieren. Eine automatische Operation neu aufgetretener zervikaler Metastasen („Berry-Picking“) sollte nicht gemacht werden, da dies zu zahlreichen, die Lebensqualität einschränkenden Eingriffen führt, die die Prognose nicht beeinflussen aber häufig zu Komplikationen wie Recurrensparese, Hypoparathyreoidismus und Armmuskellähmungen führen können [450].

Eine lokale Strahlentherapie (Tumorbettbestrahlung) kann nach Ausschöpfung von operativen Verfahren bei symptomatischen Tumormanifestationen sinnvoll sein [1155].

8.4.2 Therapie bei spezifischen Fragestellungen

8.4.2.1 Invasion des MTC in Trachea, Larynx oder Ösophagus

8.29	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Radikale Resektionen von Larynx, Trachea oder Ösophagus sollten erst nach individueller und sehr strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Bei lokal infiltrierendem Tumorwachstum in den Aerodigestivtrakt ist eine Resektion von Larynx, Trachea oder Ösophagus möglich, wenn die lokale Situation eine Resektion erfordert. Meist liegt eine weit fortgeschrittene Tumorerkrankung mit disseminierter Fernmetastasierung vor [455]. Entsprechend kritisch sollte die Indikation zu erweiterten, organübergreifenden Resektionen gestellt werden, da sie häufig die Lebensqualität signifikant beinträchtigen.

Im Falle eines lokal inoperablen MTCs kann, bei gleichzeitig vorliegenden lokalen Beschwerden oder zur Vermeidung von Komplikationen, eine Radiatio indiziert sein.

8.4.3 Lokale Therapie von Fernmetastasen

8.30	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bisphosphonate oder Denosumab sollten bei Patienten mit diffusen und/oder symptomatischen Knochenmetastasen in Erwägung gezogen werden unter Berücksichtigung der renalen Funktion und Monitoring der Calciumwerte und nach vorhergehender zahnärztlicher Untersuchung (siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie).	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Knochenmetastasen des MTC treten meist zusammen mit anderen Fernmetastasen auf. Sie sind meist multifokal, am häufigsten in der Wirbelsäule und Becken lokalisiert, sie sind osteolytisch, osteoplastisch oder gemischt [1156], [1157]. Ihre Behandlung stellt eine besondere Herausforderung dar. Kleinere klinisch nicht auffällige Knochenmetastasen können zunächst beobachtet werden. Bei schmerzhaften Knochenmetastasen und/oder bei Frakturgefährdung ist eine externe Radiatio oder chirurgische Intervention indiziert, insbesondere bei frakturgefährdeten Wirbelkörpermetastasen. Eine systemische Therapie z. B. mit Tyrosinkinase Inhibitoren bei fortgeschrittenem MTC alleine ist oft nicht ausreichend, um die Knochenmetastasierung zu kontrollieren. Insbesondere bei disseminierter Knochenmetastasierung wird daher der Einsatz einer antiresorptiven Therapie (Bisphosphonate/Denosumab) empfohlen. Es gibt zum MTC selbst hierfür keine prospektiven Studien [1085], [337]. Die Empfehlung beruht somit in erster Linie auf Studien in anderen Tumorentitäten, die eine Verzögerung des Auftretens skelettaler Komplikationen gezeigt haben [1156], [1054], [1055],

[1158], [1056], [1057]. Eine aktuelle Arbeit ergibt Hinweise, dass beim MTC mit osteolytischen Metastasen die Komplikationsrate und die Prognose ungünstiger sind und eine antiresorptive Therapie angebracht sein könnte [1157].

Lebermetastasen des MTC sind häufig klein und disseminiert und verursachen meist wenig Beschwerden. Deutlich progrediente und schmerzhafte Lebermetastasen sollten behandelt werden, insbesondere wenn eine ausgeprägte Diarrhoe vorliegt, die sich durch Loperamid oder Tinctura opii nicht beherrschen lässt. Singuläre oder große Metastasen sollten, wenn möglich, chirurgisch entfernt werden, meist handelt es sich jedoch um eine ausgedehnte Metastasierung, eine Therapie mit einem lokal ablativen Verfahren ist deshalb oft von beschränkter Wirksamkeit. Eine systemische Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor wäre bei einem aggressiven MTC sinnvoll (siehe Kapitel 8.4.4).

Lungenmetastasen des MTC sind häufig miliar, multipel und häufig mit mediastinalen LK assoziiert. Bei Verlegung der Atemwege mit respiratorischen Problemen können lokale operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen ergriffen werden, sie stellen aber auch eine Indikation zur systemischen Therapie dar.

Hirnmetastasen des MTC sind selten und werden meist erst bei klinisch-neurologischer Symptomatik manifest. Eine chirurgische Resektion, stereotaktische Radiochirurgie oder konventionelle Radiotherapie können erwogen werden.

Weichteilmetastasen des MTC in Haut und Mammae sind selten und treten erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Sie können, wenn möglich, lokal behandelt werden (Resektion oder Bestrahlung) bei aggressiven MTC ist eine systemische Therapie sinnvoll.

8.4.4 Systemische medikamentöse Therapie

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine systemische Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib soll bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC bei signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder klinisch relevant progredienter Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wobei Vandetanib nach Reanalyse der Zulassungsstudie nur noch beim RET-mutierten MTC eingesetzt werden soll.	
1b	[1159], [1160], [1161]	
	Starker Konsens	

Die zytotoxische Chemotherapie ist beim metastasierten MTC nur eingeschränkt wirksam, weshalb neuen molekular-gezielten Therapieansätzen der Vorzug gegeben wird [337]. Seit mehr als 10 Jahren werden bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in Studien untersucht. Seit Februar 2012 steht der Tyrosinkinase-Inhibitor Vandetanib in Deutschland zur Therapie des fortgeschrittenen, rasch progredienten und symptomatischen MTC zur Verfügung, seit Oktober 2014 auch Cabozantinib.

Vandetanib ist ein oral zu verabreichender TKI, der auf den beim MTC häufig mutierten RET-Tyrosinkinase-Rezeptor aber auch auf EGF-Rezeptor und VEGF-Rezeptor wirkt. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (n = 331 Patienten) mit 300 mg Vandetanib/Tag von Wells [1160] konnte gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant um 11,2 Monate verlängert war auf 30,5 Monate unter Vandetanib vs. 19,3 Monate unter Placebo. Die objektive Responserate betrug 45 % nach RECIST Kriterien. Nebenwirkungen traten häufiger im Vandetanib Arm auf als im Placebo Arm, die häufigsten waren Diarrhoe (56 % vs. 26 %, Hautausschlag (45 % vs. 11 %), Übelkeit (33 % vs. 16 %), Hypertonie (32 % vs. 5 %) sowie Kopfschmerzen (26 % vs. 9 %). Die häufigsten Grad 3,4 Nebenwirkungen waren Diarrhoe (11 % vs. 2 %), Hypertonie (9 % vs. 0 %), QT Zeit Prologation (8 % vs. 1 %), Fatigue (6 % vs. 1 %). Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 28 % der Pat. vs. 3 % im Placebo Arm.

Eine aktuelle, nur in Form eines Rote-Hand-Briefs publizierte Reanalyse der Patienten aus der Vandetanib Zulassungsstudie, die ursprünglich mit unbekanntem Mutationsstatus eingeschlossen worden waren, hat eine unzureichende objektive Ansprechrate von 18,2 % bei den RET-Mutations-negativen Patienten gezeigt gegenüber eine objektiven Ansprechrate von 51,7 % bei Patienten mit einer RET-Mutation. In Anbetracht dieser geänderten Datenlage wird die Wirksamkeit von Vandetanib als unzureichend erachtet, um das Risiko von Nebenwirkung bei RET-negativen Patienten zu rechtfertigen. Daher wurde die Indikation für Vandetanib im Januar 2023 beschränkt auf die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Cabozantinib wird ebenfalls oral verabreicht und wirkt auf den RET-Tyrosinkinase-Rezeptor, den c-Met- sowie den EGF- und VEGF-Rezeptor. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie zeigte sich bei 330 Patienten mit bildmorphologisch gesichertem MTC-Progress nach RECIST unter einer Initialdosis von 140 mg Cabozantinib/Tag, ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (11,2 Monate) im Vergleich zu Placebo (4,0 Monate) [1161]. Subgruppen-Analysen zeigen, dass Patienten mit RET-Mutationen die längste Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aufweisen und sich in dieser Subgruppe auch Hinweise auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ergeben – auch wenn diese Analysen mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da sie nur post-hoc erhoben wurden und nicht prospektiv validiert sind. Auch für Patienten mit unbekanntem RET-Status und RET-negativem Status konnte eine Wirksamkeit im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte [1161]. Eine partielle Remission nach RECIST zeigten 28 % der Cabozantinib behandelten Patienten. Grad 3 oder 4 Adverse Events wurden in 69 % der Patienten im Cabozantinib-Arm berichtet (am häufigsten Diarrhoe (15,9 %), Hand-Fuß-Syndrom 12,6 %, Fatigue 9,3 %) vs. 33 % im Placebo Arm. Die Dosis musste bei 79 % der Patienten wegen signifikanter Toxizität reduziert werden (vs. 9 % im Placebo Arm), ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen erfolgte bei 16 % der Patienten unter Cabozantinib (vs. 8 % im Placebo Arm).

Die Ergebnisse beider Studien sind aufgrund konzeptioneller Unterschiede im Studiendesign nicht vergleichbar. Während in der Cabozantinib-Studie nur Patienten mit einem radiologisch dokumentierten Progress in einem Zeitraum von 14 Monaten eingeschlossen wurden, wurden in der Vandetanib Studie auch Patienten ohne Progress eingeschlossen. Zudem war in der Vandetanib-Studie bei radiologisch nachgewiesenem Progress unter Therapie ein Wechsel in den Verum-Arm möglich. In der Cabozantinib-Studie war ein Cross-Over nicht vorgesehen. Diese konzeptionellen

Unterschiede, die eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse unmöglich machen, zeigen sich auch in der kürzeren Zeit des progressionsfreien Überlebens im Verum- und Placebo-Arm der Cabozantinib-Studie. Es gibt keine Studien, die die Effektivität von Vandetanib und Cabozantinib direkt miteinander vergleichen. Daher muss anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG- und Laborergebnissen, Vorerkrankungen, Begleitmedikation sowie Tumorcharakteristika entschieden werden, welches Medikament im individuellen Fall bevorzugt eingesetzt wird.

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist bisher mit keinem TKI beim metastasierten MTC überzeugend nachgewiesen. Auch Komplettremissionen wurden nicht beschrieben. Darüber hinaus gibt es keine Evidenz dafür, dass ein früher Beginn der Therapie die Effektivität erhöht.

Wie zuvor aufgeführt, ist die Therapie mit TKI häufig mit Nebenwirkungen verbunden: Diarrhoe, Hautauschlag, Übelkeit, Hypertonie, Kopfschmerzen und auch schwere Nebenwirkungen wie EKG-Veränderungen. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen die Lebensqualität z. T. erheblich, können aber durch symptomatische Therapien gelindert werden. Trotzdem ist nicht selten eine Dosisreduktion, Therapiepause oder ein Absetzen der Therapie erforderlich. Da der Nachweis eines Nutzens im Frühstadium der Erkrankung eindeutig fehlt, wird unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung auch in Anlehnung an internationale Leitlinien [1085], [1142], [337] derzeit die Indikation zur Therapie mit TKI erst bei folgenden Kriterien gesehen: hohe Tumorlast und progredienter (RECIST-Kriterien), kurzer Ctn/CEA-Verdopplungszeit < 1 Jahr sowie ausgeprägte symptomatische Erkrankung, wenn lokale Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind. Auch nicht zu beherrschende Schmerzen und therapieresistente Durchfälle können im Einzelfall die Indikation zur TKI-Therapie unterstützen. Da ein Großteil der Patienten auch im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung nur langsam progredient ist und eine kaum eingeschränkte Lebensqualität hat, ist der alleinige Nachweis der Metastasierung und eines Progresses keine Therapie-Indikation, ebenso wenig der alleinige Nachweis von erhöhten oder steigenden Tumormarkern Ctn und/oder CEA.

Die Empfehlung basiert auf der hohen Evidenzqualität der Studien für das Ansprechen der Therapie und zielt auf therapiebedürftige Patienten.

Ist ein Patient kein guter Kandidat für Vandetanib oder Cabozantinib bzw. zeigt sich im Verlauf ein signifikanter Progress, ist an den Einschluss in eine klinische Studie zu denken. Alternativ können andere TKIs eingesetzt werden, die in Phase-II-Studien beim MTC positive Effekte gezeigt haben und aufgrund ihrer Zulassung bei anderen Tumorentitäten im Rahmen eines individuellen Heilversuch eingesetzt wurden (z. B Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib) [1162], [1163], [1024], [1164], [1026], [1165], [1166].

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter (nach RECIST) metastasierter Erkrankung und Nachweis einer RET-Variante soll ein selektiver RET-Inhibitor mit niedriger Nebenwirkungsrate und hohem Therapieansprechen angewendet werden.	
1b	[1030], [1167], [1168]	
	Starker Konsens	

Die Phase-I/II-Studie [1030] und auch Phase III-Studie [1168] zu dem selektiven RET-Inhibitor Selpercatinib zeigen beim progredienten fortgeschrittenen MTC in der Erstlinientherapie sowie nach TKI-Vorbehandlung sehr gute Ansprechraten bei deutlich geringerer Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den TKI-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib.

In der abgeschlossenen Phase-I/II-Studie zu Selpercatinib [1030] zeigte sich bei 55 Patienten mit RET-positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die mit Vandetanib und/oder Cabozantinib vorbehandelt waren, eine objektive Ansprechrate von 69 % (Komplettremission 9 %, partielle Remission 60 %) sowie ein 1-Jahres-PFS von 82 %. Bei 88 Patienten mit RET-positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom ohne Vortherapie zeigte sich eine objektive Ansprechrate von 73 % (Komplettremission 11 %, partielle Remission 61 %) und 1-Jahres-PFS von 92 %. Die Nebenwirkungen waren überwiegend mild (Grad 1-2), die häufigsten Grad 3, 4 Nebenwirkungen waren Hypertonie (21 %), Transaminasenerhöhung (GPT 11 %, GOT 9 %), Hyponatriämie (8 %), und Diarrhoe (6 %). Auf dem Boden dieser Studienergebnisse ist eine Zulassung von Selpercatinib in den USA im Mai 2020 erfolgt für erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie benötigen. In Europa erfolgte im März 2021 eine Zulassung für die Zweitlinientherapie nach Therapie mit Vandetanib und/oder Cabozantinib bei Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenem RET positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Mittlerweile wurde die Phase-III-Studie zu Selpercatinib bei fortgeschrittenem RET-mutiertem, medullären Schilddrüsenkarzinom publiziert [1168]. In die Studie wurden insgesamt 291 Patienten eingeschlossen. Es handelt sich um eine Erstlinientherapie mit Selpercatinib im Vergleich zu Vandetanib oder Cabozantinib. Der mediane Follow-up betrug 12 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der Selpercatinib-Gruppe nicht erreicht; in der Kontrollgruppe betrug dieses 16,8 Monate. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug in der Selpercatinib-Gruppe 86,8 % (95 % CI, 79,8 - 91,6) sowie in der Kontrollgruppe 65,7 % (95 % CI, 51,9 - 76,4). Das mediane Behandlungsversagen-freie Überleben wurde in der Selpercatinib-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Kontrollgruppe 13,9 Monate. Das objektive Ansprechen betrug in der Selpercatinib-Gruppe 69,4 % und in der Kontrollgruppe 38,8 %. Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen war in der Selpercatinib-Gruppe bei 38,9 % der Patienten notwendig im Vergleich zu der 77,3 % in der Kontrollgruppe. Ein Behandlungsabbruch war in der Selpercatinib-Gruppe bei 4,7 % notwendig und in der Kontrollgruppe bei 26,8 %. Wichtige Nebenwirkungen in der Selpercatinib-Gruppe

(Grad ≥ 3) war ein arterieller Hypertonus (18,7 %), Diarrhöen (3,1 %), Leberwerterhöhung (10,4 %) etc. Auf dem Boden dieser Daten erfolgte im Juli 2022 durch die EMA eine Zulassungserweiterung für Selpercatinib auch als Erstlinientherapie bei RET-mutiertem medullären Schilddrüsenkarzinom.

Der selektive RET-Inhibitor Pralsetinib ist in Deutschland derzeit nur für das RET-Fusions-positive, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zugelassen. Eine Zulassung für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms wird nicht angestrebt. Er wurde in einer Phase-I/II-Studie bei Patienten mit RET-positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom untersucht [1032]. In die Studie wurden 55 Patienten mit RET-positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die mit Vandetanib und/oder Cabozantinib vorbehandelt waren, eingeschlossen. Es zeigte sich eine objektive Ansprechrate von 60 % (Komplettremission 2 %, partielle Remission 58 %) sowie eine Stabilisierung in 33 % der Patienten, und bei den Patienten ohne Vorbehandlung (n=21) eine objektive Ansprechrate von 71 % (Komplettremission 5 %, partielle Remission 67 %) sowie eine Stabilisierung bei 29 % der Patienten. Das mediane PFS war noch nicht erreicht. Die Nebenwirkungen waren relativ selten, überwiegend Grad 1-3. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder höher waren Hypertonie (17 %), Neutropenie (13 %), Lymphopenie (12 %) und Anämie (10 %) [1340]. Auf dem Boden dieser Daten erfolgte in den USA im Dezember 2020 eine Zulassung für erwachsene und pädiatrische Patienten ≥12 Jahre mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET positivem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie benötigen. Aufgrund der fehlenden Phase III Studien kann der Stellenwert in Bezug auf die schon zugelassenen Substanzen Vandetanib und Cabozantinib als auch im Vergleich zum selektiven RET-Inhibitor Selpercatinib nicht abschließend bewertet werden. Die positive Empfehlung berücksichtigt die Therapiebedürftigkeit der Patienten und den Wirksamkeitsnachweis der Pharmaka bei guter Evidenzqualität.

Zusammenfassend ist daher bei Nachweis eines medullären Schilddrüsenkarzinoms eine RET-Mutationsanalyse (somatische Mutation) des Tumorgewebes zu empfehlen (mit Ausnahme von Patienten, bei denen eine pathogene RET-Keimbahnvariante bekannt ist). Im Fall einer RET-Mutation soll beim fortgeschrittenem MTC mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter (nach RECIST) metastasierter Erkrankung ein selektiver RET-Inhibitor (a.e. Selpercatinib) angewendet werden. Dieser ist a.e. einer Therapie mit einem nicht-selektiven Multikinase-Inhibitor vorzuziehen.
Um eine optimale individuelle Therapieplanung unter Ausschöpfung aller möglichen Therapieoptionen, einschließlich Einschluss in kontrollierte klinische Studien, zu gewährleisten, wird dringend empfohlen, diese Patienten von einem interdisziplinären Expertenteam an spezialisierten Zentren zu betreuen.

8.33	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit metastasiert sporadischem MTC soll vor Beginn einer systemischen Therapie eine molekulargenetische Analyse des Tumors auf das Vorliegen einer somatischen Variante im RET-Gen in Hinblick auf den Einsatz selektiver RET-Inhibitoren sowie von Vandetanib durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.5 Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)

8.5.1 Klinik MEN2

8.34	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei familiärem Auftreten eines MTC und/ oder eines primären Hyperparathyreoidismus und /oder eines Phäochromozytoms sollte immer an eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Eine psychosoziale Betreuung sollte den meist jungen Patienten und ihren Familien angeboten werden [1055], [1158]. Ein Erfahrungsaustausch innerhalb passender Selbsthilfegruppen sollten kommuniziert werden.	
	Starker Konsens	

Das MTC kommt hereditär in ca. 25 % der Fälle im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2) vor. Die MEN2 gehört zu den hereditären Tumorsyndromen, bei denen ein MTC in Assoziation mit Phäochromocytomen in bis zu 50 % (ein- oder beidseitig) und mit primärem Hyperparathyreoidismus (Nebenschilddrüsen-Adenomen/-Hyperplasie) in bis zu 20 % abhängig von der Art der pathogenen RET-Variante auftreten kann [337], [1169]. Das MEN2-Syndrom hat eine geschätzte Häufigkeit von 1:30.000, der Erbgang ist autosomal dominant. Das hereditäre MTC kommt in zwei verschiedenen phänotypischen Ausprägungsformen vor (MEN2A ca. 95 % und MEN2B ca. 5 %), die sich bezüglich Häufigkeit, Genetik, Alter bei klinischer Manifestation, Assoziation mit anderen Tumoren, Aggressivität und Prognose unterscheiden [337], [1170]:

MEN2A (Sipple-Syndrom) - charakterisiert durch ein MTC, mit uni- oder bilateralen Phäochromozytomen in bis zu 50 %, primärem Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer Mehrdrüsenerkrankung in bis zu 10-20 %, und selten mit einer Hautveränderung am Rücken (cutaner Lichen amyloidosis) oder extrem selten auch der Hirschsprung Erkrankung. Davon abzugrenzen ist eine seltene Variante: FMTC - familiäres MTC mit alleinigem Auftreten eines MTC ohne Phäochromocytom oder primärem Hyperparathyreoidismus.

MEN2B - assoziiert mit MTC, uni- oder bilateralen Phäochromozytomen und richtungsweisendem im Kindesalter sich entwickelndem Phänotyp mit marfanoidem Habitus und centrofacial betonten Schleimhautneuromen an Lippen, Zunge und Augenlidern und einer intestinalen Ganglioneuromatose, die zu Phasen von Konstipation und Diarrhoe führen kann. Ein primärer Hyperparathyreoidismus wird nicht beobachtet. Meist erlaubt der typische Phänotyp (wulstige Lippen, multiple Ganglioneurome etc.) die Blickdiagnose der MEN2B [1171], [1172].

Das hereditäre MTC ist der Leittumor der MEN2 und manifestiert sich früher als bei der sporadischen Form. Bei MEN2B entwickelt sich das MTC schon im ersten Lebensjahr, bei der klassischen MEN2A meist im ersten/zweiten Lebensjahrzehnt und bei den milden MEN2A Formen je nach ursachlicher pathogener Variante im RET-Gen im dritten/vierten Lebensjahrzehnt oder später. Histopathologisch ist das hereditäre MTC häufig assoziiert mit einer „neoplastischen“ C-Zell Hyperplasie, Multifokalität,

mit Auftreten in einem oder beiden Schilddrüsenlappen [1173]. Klinisch präsentiert sich der Indexfall wie ein sporadisches MTC. Die MEN2-assoziierten Tumore (Phäochromozytom oder primärer Hyperparathyreoidismus) treten häufig erst nach der Manifestation des MTC auf und können bilateral oder multiglandulär sein. Der primäre Hyperparathyreoidismus hat häufig einen „asymptomatischen“ (milden) Verlauf.

8.5.2 Molekulargenetische Diagnostik

8.35	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Bei allen Patienten mit MTC oder C-Zell Hyperplasie soll nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung eine Keimbahndiagnostik des RET Protoonkogens erfolgen. Wird bei einer Indexperson eine pathogene RET Variante nachgewiesen, sollte dieser Person eine genetische Beratung empfohlen werden. Allen Verwandten 1. Grades dieser Person sollte im Rahmen einer genetischen Beratung eine prädiktive Diagnostik angeboten werden. Alle Patienten mit einer MEN2 sollen eine Risiko-Stratifizierung an Hand der pathogenen RET Variante bezüglich eines frühen Manifestationszeitpunkt des MTC in "moderat, hoch, am höchsten" (mäßig, hoch, sehr hoch) erhalten.	
	Starker Konsens	

8.36	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei sporadischem MTC sollte eine molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes bezüglich pathogener Varianten im RET Gen im Hinblick auf gezielte Systemtherapie bei aggressiven MTC Verlauf erfolgen.	
	Starker Konsens	

Ursache der autosomal dominant vererbbaren MEN2 ist eine aktivierende Keimbahn Variante im RET Protoonkogen auf Chromosom 10q11.2, einem Gen, das für einen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert. Bestimmte Varianten im RET-Protoonkogen führen zu einer dauerhaften Aktivierung des RET-Rezeptors und damit Aktivierung der Postrezeptor-Signalkaskade, die u.a. für die Proliferation der neuroendokrinen Zellen verantwortlich ist. Als Vorstufe bzw. Präkanzerose des hereditären MTC kann die C-Zellhyperplasie, definiert als multifokale Proliferation der C-Zellen innerhalb der Schilddrüse, gelten.

Bisher sind über 100 verschiedene pathogene RET-Varianten bei MEN2 bekannt. In nahezu allen Familien, die die klinischen Kriterien einer MEN2 erfüllen, ließen sich aktivierende, pathogene Keimbahn-Varianten im RET Gen aus der DNA peripherer Lymphozyten nachweisen und dienen als genetischer Marker. Zwischen dem Genotyp (Art und Lage der pathogenen Variante im RET-Protoonkogen) und dem Phänotyp (klinisches Erscheinungsbild) findet sich eine gute Korrelation. Die Expression und Penetranz des MTC aber auch der anderen MEN2 Tumoren ist sehr variabel, vom früh

metastasierenden MTC im Säuglingsalter mit einer aktivierenden Variante im Codon 918 (MEN2B), zum im Jugendalter auftretenden MTC mit Varianten im Codon 634 (MEN2A) bis im Erwachsenenalter auftretende MTC, die mit Varianten in den Exons 13-15 (MEN2A) einhergehen. Entsprechend dem Lebensalter bei Manifestation des MTC und dem klinischem Verlauf werden 3 Risikogruppen gebildet: mit "höchstem" Risiko (MEN2B, RET Variante M918T), mit "hohem" Risiko (MEN2A, z. B. RET-Varianten, die das Codon 634 betreffen) und mit "moderatem" Risiko (MEN2A, z. B. RET-Varianten in den Exons 13-15) [337] (Tabelle 23).

Wird eine pathogene Keimbahn-Variante im RET-Protoonkogen bei einem Indexpatienten gefunden, kann die familiär vorkommende RET-Variante bei weiteren Familienangehörigen identifiziert werden. Bei diesen Personen mit pathogener Variante im RET-Gen sind dann weitere klinische, biochemische und morphologische Untersuchungen zur Klärung des Ausmaßes und zur Sicherung der Diagnose MTC, Phäochromozytom und pHPT notwendig. Bei der MEN2B findet man häufig "de novo" Varianten. Der prädiktive Ausschluss einer familiären bekannten RET Variante führt zur Entlastung dieser Personen, sie bedürfen keiner weiteren Untersuchung bezüglich Manifestationen des MEN2.

8.5.3 Calcitonin-Screening bei familiären MTC

8.37	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Bei Anstieg des Ctn über den alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwert soll in Abhängigkeit von der Risikoklassifikation der pathogenen Variante im RET-Gen eine prophylaktische Thyreoidektomie geplant werden.	
	Starker Konsens	

Die Ctn-Bestimmung bei Trägern einer pathogenen RET-Variante in Familien mit MEN2 dient zur Festlegung des Zeitpunktes für die prophylaktische Thyreoidektomie. In diesen Fällen ist aufgrund der deutlich höheren Prätest-Wahrscheinlichkeit bei Anstieg des Ctn über den oberen Referenzbereich mit einer neoplastischen Vorstufe, der C-Zell-Hyperplasie (dann prophylaktische Thyreoidektomie), oder einem Mikro-MTC (dann frühzeitige Thyreoidektomie) zu rechnen. Der optimale Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie wird unter Berücksichtigung der RET-Variante, dem typischen Alter bei Manifestation (3 Risikogruppen: "moderat, hoch, am höchsten") und dem Ctn-Spiegel empfohlen (siehe Tabelle 23). Zu beachten ist, dass Kinder altersabhängig höhere Ctn-Referenzwerte aufweisen.

8.5.4 Prophylaktische Thyreoidektomie

8.38	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Trägern einer pathogenen Keimbahn-Variante im RET-Protoonkogen soll im asymptomatischen Stadium eine prophylaktische Thyreoidektomie angeboten werden. Der optimale Zeitpunkt der Thyreoidektomie hängt von der Risikoklassifikation der nachgewiesenen pathogenen RET-Variante, vom Alter des Patienten und vom Ctn-Spiegel ab (siehe Tabelle 23) Vor Operation eines hereditären MTC sollen ein Phäochromozytom und ein primärer Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen bzw. gesichert werden.	
	Starker Konsens	

Da das Lebenszeitrisiko von Trägern einer pathogenen Keimbahnvariante im RET-Protoonkogen, an einem MTC zu erkranken, bei über 90 % liegt, wird die Durchführung einer prophylaktischen Thyreoidektomie vor Manifestation eines schilddrüsenüberschreitenden MTCs empfohlen. Der optimale Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie von asymptomatischen Trägern einer pathogenen Keimbahnvariante des RET-Gens wird anhand der Risikoklassifikation der spezifischen RET-Variante in "moderates, hohes und höchstes" Risiko für eine frühe Entwicklung des MTC (frühe oder späte Penetranz) empfohlen [337]. Der Ctn-Spiegel ergänzt und definiert individuell den Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie. Sobald der Ctn-Spiegel über den alters- und geschlechts-spezifischen Normbereich ansteigt, ist von einer (meist) neoplastischen C-Zellhyperplasie als Vorstufe des MTC auszugehen. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Ausbreitung des MTCs jenseits der Schilddrüse nicht anzunehmen, eine zentrale (prophylaktische) Lymphknotenentfernung ist dann nicht erforderlich und eine Thyreoidektomie ausreichend. Mit zunehmendem Anstieg der Ctn Spiegel ist mit einem Mikro-MTC zu rechnen, das ein Risiko für LK Metastasen beinhaltet, ggf. muss je nach Ctn Spiegel dann eine zentrale LK Dissektion diskutiert werden [1174]. Der Zeitpunkt der MTC-Entwicklung in der "höchsten" Risikogruppe ist schon im ersten Lebensjahr ggf. im ersten Lebensmonat zu erwarten, in der "hohen" Risikogruppe mit 3-5 Jahren und in der "moderaten" Risikogruppe nach dem 5.Lebensjahr in der frühen Jugend. Wenn der zu diesem Zeitpunkt gemessene Ctn-Spiegel im Referenzbereich liegt, kann durch Ctn-Bestimmung alle 6 Monate die Thyreoidektomie bis zum Ctn-Anstieg auf maximal 30 pg/ml verschoben werden, das gilt insbesondere für Patienten der "moderaten" Risikogruppe [1175], [1176]. Durch dieses Vorgehen können nahezu alle Kinder bei minimaler Morbidität geheilt werden.

Indexpatienten und später diagnostizierte Trägern einer pathogenen RET-Variante mit klinisch manifestem MTC und basal erhöhtem Ctn erhalten wie Patienten mit sporadischem MTC eine Thyreoidektomie mit bilateraler zentraler und ggf. lateraler Lymphknotendissektion (Kompartimente I-III) (siehe Kapitel 8.2.2)

8.5.5 Management von Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus bei MEN2

8.39	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei allen MEN2 Patienten soll durch jährliche Untersuchung in der "höchsten" und "hohen" Risikogruppe ab 11. Lebensjahr, bei der "moderaten" Gruppe ab dem 16. Lebensjahr) ein Phäochromozytom frühzeitig diagnostiziert und durch (wenn möglich partielle) Adrenalektomie behandelt werden.	
	Starker Konsens	

MEN2 Patienten entwickeln in bis zu 50 % der Fälle im Laufe des Lebens in Abhängigkeit vom Genotyp ein **Phäochromozytom,** häufig bilateral. Meist geht das MTC dem Phäochromozytom um im Mittel 10 Jahre voraus, es ist in der Regel benigne, multizentrisch und auf die Nebenniere beschränkt [1177]. Wichtig ist die Diagnose des Phäochromozytoms biochemisch (Plasma-Metanephrine, Plasma-Normetanephrine) [1178] sowie, wenn nötig, bildgebend (CT/MRT/MIBG-Szintigraphie oder F-18-DOPA-PET/CT) vor der Thyreoidektomie zu stellen, um erst das Phäochromocytom und dann das MTC zu operieren. Bei frühzeitig thyreoidektomierten MEN2-Patienten ist jährlich ein biochemisches Screening auf das Vorliegen eines Phäochromozytom auch bei asymptomatischen Patienten erforderlich. Das Screening beginnt in der "höchsten" und "hohen" Risikogruppe im Alter von 11 Jahren, bei der "moderaten" Gruppe im Alter von 16 Jahren. Bei kleineren Phäochromozytomen und in Abhängigkeit vom Tumorsitz in der Nebenniere besteht die Möglichkeit einer subtotalen Nebennierenrinden-erhaltenden Adrenalektomie auf laparoskopischem oder endoskopisch-retroperitonalem Weg [1179]. Im Restgewebe bzw. auf der Gegenseite entwickelt sich häufig im Laufe der nächsten 10 Jahre ein weiteres Phäochromozytom [1180]. Nach totaler Adrenalektomie ist eine lebenslange Glucocortikoid- und Mineralcortikoid-Substitution sowie die regelmäßige Schulung der Patienten und Versorgung mit einem Notfallausweis notwendig, um eine Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden.

8.40	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei allen MEN2 Patienten soll eine jährliche Untersuchung bezüglich eines primären Hyperparathyreoidismus durchgeführt (in der "hohen" Risikogruppe ab dem 11. Lebensjahr, bei der "moderaten" Gruppe ab dem 16. Lebensjahr) und bei Bestätigung operiert werden.	
	Starker Konsens	

Der **primäre Hyperparathyreoidismus** zeigt ebenfalls eine Genotyp Phänotyp-Korrelation, er wird nicht bei MEN2B Patienten beobachtet, jedoch typischerweise bei Patienten mit den pathogenen Varianten im RET Codon 634 in bis zu 20 %, meist ebenfalls erst nach Manifestation des MTC. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist meist asymptomatisch mit häufig nur gering erhöhtem Serum-Calcium [1181], [1182]. Es findet sich häufig eine Ein-Drüsenerkrankung, seltener eine Mehrdrüsenerkrankung.

Chirurgisch kommt je nach makroskopischem Befund eine selektive Entfernung der vergrößerten Nebenschilddrüse(n), eine subtotale (3 ½) Resektion oder als Alternative eine totale Parathyreoidektomie mit synchroner Autotransplantation einer Nebenschilddrüse zur Anwendung. Eine höhere Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bei selektivem eingeschränktem Eingriff gegen das höhere Risiko eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bei totaler Thyreoidektomie mit Autotransplantation bleibt abzuwägen [1183], [1184]. Untersuchungen wie die Sestamibi-SPECT/CT bzw. Cholin-PET/CT zur Lokalisation der führenden Nebenschilddrüse bzw. vor Rezidiveingriffen zur Lokalisation der persistierenden/rezidivierenden hyperaktiven Nebenschilddrüse sind hilfreich [1185].

Tabelle 23: Risiko-Stratifizierung und Management von Patienten mit MEN2 in Abhängigkeit von der pathogenen RET Variante

MEN 2 Subtyp	FMTC/MEN2A	MEN2A	MEN 2B
Häufige pathogene RET-Variante, Codon	533, 609, 611, 618, 620, 630, 631,768, 790, 804, 891,	634	918
Risikogruppe	moderat	hoch	am höchsten
Auftreten des MTC (Alter)	meist 5 Jahre und älter	oft vor dem 5. Lebensjahr	oft im 1. Lebensjahr
Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie	sobaldCtn über den oberen Referenzwert ansteigt, meist im Jugendalter	sobaldCtn über den oberen Referenzwert ansteigt, meist vor dem 5.Lebensjahr	sobald wie möglich, im 1. Lebensjahr
Screening Phäochromozytom	ab dem 16. Lebensjahr, jährlich	ab dem 11. Lebensjahr, jährlich	ab dem 11. Lebensjahr, jährlich
Screening primärer Hyperparathyreoidismus	ab dem 16. Lebensjahr, jährlich	ab dem 11. Lebensjahr, jährlich	-

Quelle: [337]

9 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist eine sehr seltene, hochaggressive Erkrankung, die meist klinisch durch eine rasch, progrediente, in der Regel derbe und indolente Schwellung auffällt und bei Erstvorstellung nicht selten bereits eine klinische Symptomatik wie Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Dyspnoe aufweist. Der klinische Verdacht wird durch eine zervikale Sonographie untermauert. Umgehend erfolgen parallel bildgebende Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik und eine histologische Sicherung. Die Therapie stellt eine Herausforderung dar aufgrund der Aggressivität der Erkrankung sowie der sehr spärlichen Datenlage. Es kann unterschieden werden zwischen der resektablen Situation (Stadium IVA nach UICC) und der nicht-resektablen und/oder primär metastasierten Erkrankung (Stadium IVB und IVC nach UICC). Die Therapie ist multimodal und besteht aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Weitere Therapieansätze sind die zielgerichtete (z. B. BRAF und MEK, RET und NTRK Inhibitoren) Therapie. Ferner gibt es Daten zur PDL1-Hemmung, die eine Wirksamkeit gezeigt haben. In die Versorgung von ATC Patienten gehört auch eine Anbindung an Experten für Palliativmedizin und Psychoonkologie.

9.1 Präoperative Diagnostik

9.1.1 Klinische Untersuchung

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC) kann klinisch als schnell größenprogrediente, derbe, zervikale Raumforderung mit plötzlicher Heiserkeit imponieren und soll unverzüglich abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Anamnestische Hinweise auf ein ATC sind plötzlich auftretende Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Weitere typische Symptome sind ein rasch zunehmender zervikaler Tumor und Luftnot. Eine B-Symptomatik im Sinne von Gewichtsverlust und Nachtschweiß wurde ebenfalls in retrospektiven Studien als initiale Symptome aufgeführt [1186].

Die klinische Untersuchung dient der Erfassung des Allgemeinzustandes mittels ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Status [1187] sowie spezifische Untersuchungen in Abhängigkeit von der initialen Symptomatik. Die Beurteilung des klinischen Lokalbefundes kann relevante Hinweise wie die Tumorausdehnung, tastbare Metastasen bzw. die Infiltration der Haut liefern. Insgesamt, dient die klinische Untersuchung nicht primär zur Diagnosestellung, sondern zur weiteren Therapieplanung [1188].

9.1.2 Labor

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Labordiagnostik dient zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitsstatus sowie der Erfassung der Stoffwechsellage der Schilddrüse. Ist ein operativer Eingriff geplant, soll zusätzlich die Stoffwechsellage der Nebenschilddrüsen erfasst werden	
	Starker Konsens	

Für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom gibt es keinen spezifischen Tumormarker. Das Thyreoglobulin, welches als Verlaufsparameter beim differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom dient, ist beim ATC nicht zielführend, da eine komplette Entdifferenzierung vorliegt und damit u.a. der Verlust der Thyreoglobulin-Expression einhergeht [1189]. Thyreoglobulin sollte bei der initialen Diagnostik dennoch bestimmt werden, da eine fehlende Thyreoglobulin-Produktion die Diagnose eines ATC untermauern kann [339].

9.1.3 Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchung wird im Kapitel 9.1.4 mitbehandelt.

9.1.4 Bildgebung (CT, MRT, PET/CT)

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Das Staging soll mit geeigneter Bildgebung erfolgen. Die Erfassung der lokalen Tumorausbreitung kann mit Ultraschall, CT oder MRT erfolgen. Zur Erfassung von Fernmetastasen und lokaler Tumorausdehnung sollte eine Ganzkörper-PET/CT mit [^{18}F]FDG durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Hirnfiliae sollte eine Kopf-MRT erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine exakte und zügige Erfassung des Ausmaßes des histologisch gesicherten ATC ist für die adäquate Therapieplanung unumgänglich. Unmittelbar nach Erstdiagnose bzw. histologischer Sicherung des ATC muss daher das Ausmaß der Erkrankung mittels geeigneter Methoden der Schnittbilddiagnostik erfasst werden, um das weitere Vorgehen (Operation und/oder Strahlentherapie) zu planen [1190] und um die lokale Resektabilität abzuschätzen [1191], [49], [1192]. Die lokale Resektabilität bezeichnet die angestrebte chirurgische R0-, ggf. R1-Resektion. Diese liegt vor, wenn bildgebend ein intrathyreoidales ATC oder lokal begrenzt extrathyreoidal infiltratives (umgebendes Weich- und Fettgewebe, N. laryngeus recurrens, oberflächliche Trachea) ATC vorliegt. Dagegen ist das ATC bei zervikaler multiviszeraler Infiltration (Gefäße, Nerven, Aerodigestivtrakt, Substernalraum) meist irresektabel [1193], [258], [1194], [1195].

Wegen der raschen Progredienz der Erkrankung kann bei einem ausreichenden klinischen Verdacht die Bildgebung bereits geplant und durchgeführt werden bevor das Ergebnis einer histologischen Sicherung vorliegt, um den weiteren Therapieverlauf nicht zu verzögern; dies gilt insbesondere bei drohenden lokalen Komplikationen. Finden sich Hinweise auf eine Beteiligung der Atemwege ist die Schnittbildgebung mittels CT die diagnostische Modalität der Wahl. Die am besten geeignete Bildgebungsmodalität zur Erfassung eines Ganzkörpertumorstatus ist die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) mit [^{18}F]FDG. Das PET/CT ist der CT in der Detektion Metastasen-suspekter Läsionen deutlich überlegen (Detektionsraten 99 % vs. 62 %), durch ein PET/CT wird in bis zu 25 % bis 50 % der Fälle das initial angedachte Behandlungsschema angepasst [1196], [1197], [1198]. Mittels der [^{18}F]FDG-PET/CT können Metastasen des ATC besser von (koinzidenten) Metastasen des DTC abgegrenzt werden, mit entsprechendem Einfluss auf das Therapieregime [1199], [1200]. Das ATC exprimiert Glut-1 stärker, was eine höhere Akkumulation des Radiopharmakons in metastasenverdächtigen Läsionen bedingt [1201]. Falls ein CT durchgeführt wird, steht einer Kontrastmittelgabe nichts im Wege, da (hinsichtlich der prognostisch relevanten anaplastischen Tumoranteile) weder eine Diagnostik noch eine Therapie mit Radioiod möglich sind. Zur Detektion von Hirnmetastasen scheint das MRT den anderen Bildgebungsmodalitäten, insbesondere dem CT, überlegen [1202], [1203]. Zur Detektion ossärer Filiae ist die [^{18}F]FDG PET/CT Modalität der Wahl [1204], [1198].

9.1.5 Ösophagoskopie

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Ösophagoskopie (i.e. Endoskopie), ggf. mit zusätzlicher Endosonographie, soll bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf eine Infiltration des Ösophagus erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine Ösophagoskopie (i.e. Endoskopie) und sofern möglich und erforderlich einschließlich Endosonographie ermöglicht eine exakte Beurteilung einer klinisch oder bildgebend vermuteten Ösophagusinfiltration. Zusätzlich besteht, bei auffälligem Befund, die Möglichkeit einer Biopsie. Im Falle einer fortgeschrittenen Infiltration des Digestivtraktes wäre eine Irresektabilität des Tumors gegeben. Im Hinblick auf eine palliative Strahlentherapie kann, in Abhängigkeit vom Befund, die Indikation zur prätherapeutischen Stentimplantation evaluiert werden [1205].

9.1.6 Tracheobronchoskopie

9.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Tracheobronchoskopie soll bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf eine Infiltration der Trachea erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine Tracheobronchoskopie ermöglicht eine exakte Beurteilung einer klinisch oder bildgebend vermuteten Tracheainfiltration. Zusätzlich besteht, bei auffälligem Befund, die Möglichkeit einer Biopsie. Zudem ist der Befund im Hinblick auf die Beurteilung der Resektabilität relevant. Im Falle einer fortgeschrittenen Infiltration der Atemwege wäre eine Irresektabilität des Tumors gegeben. Im Hinblick auf eine palliative Strahlentherapie kann, in Abhängigkeit vom Befund, die Indikation zur prätherapeutischen Stentimplantation evaluiert werden [1206], [1207].

9.1.7 Weitere Diagnostik

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bereits bei Diagnosestellung durch Stanze oder ggf. offene Biopsie soll eine zügige molekularpathologische Panelsequenzierung des Tumormaterials sowie die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression zur Therapieplanung erfolgen.	
	Konsens	

Für das ATC sind bereits einzelne gezielte medikamentöse Therapien mit der Notwendigkeit eines Nachweises einer spezifischen genetischen Aberration durch die EMA bzw. FDA zugelassen (z. B. RET-Fusion, BRAF V600E Mutation). Weitere Biomarkeranalysen für gezielte Therapien, zugelassen für fortgeschrittene Tumoren ungeachtet der Tumorentität (tumoragnostisch), können ebenfalls als Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden (z. B. NTRK-Fusion [1033], Mikrosatelliteninstabilität). Detaillierte molekulargenetische Analysen großer Fallserien von ATC konnten zudem verschiedene genomische Veränderungen in verschiedenen Signalwegen oder Reparaturmechanismen als Ansatzpunkt für bereits bei anderen soliden Tumoren zugelassener oder in Studien zugänglicher, gezielter medikamentöser Therapien aufzeigen. In einer Analyse von 196 ATC Tumoren zeigten sich am häufigsten prognostisch relevante TP53- (65 %) sowie TERT-Mutationen (65 %). 41 % wiesen BRAF-Mutationen auf und 27 % RAS-Mutationen [1208]. Aktuell ist die BRAF-Mutation, die in unterschiedlichen Serien in 11-45 % nachgewiesen werden, kann [1186] durch die FDA für eine kombinierte zielgerichteten Therapie in Kombination eines BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor zugänglich. Auch andere genetische Alterationen ermöglichen den Einsatz selektiver Inhibitoren im individuellen Heilversuch (z. B. ALK-Translokation [1209], ROS1-Fusionen [1210] oder nonsense TSC2 Mutation [1211].

Bei zunehmenden Therapieoptionen im Rahmen des Fortschrittes in der personalisierten onkologischen Medizin ist eine initiale breite genomische molekularpathologische Parallelsequenzierung (Panelsequenzierung der wichtigen Signalwege einschließlich Fusionen, TMB, HRR) am zumeist bereits vorliegenden und durch den Pathologen charakterisierten, formalinfixierten und paraffinisierten (FFPE) Tumormaterial zu empfehlen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des oft schnell fortschreitenden Krankheitsverlaufs und der zeitlichen Verzögerung durch die aufwendige molekularpathologische Diagnostik.

Der routinemäßige Einsatz von whole exome (WES) oder whole genome (WGS) Sequenzierungen kann zurzeit auf Grund der hohen technischen Anforderungen an die Qualität und Menge der DNA / RNA sowie dem höheren Zeitaufwand von mehreren Wochen außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Die Kenntnis der Expression von PD-L1 kann zur Abschätzung der Rationale einer Immuncheckpointinhibitortherapie außerhalb der Zulassung, zum Beispiel im Rahmen von Studien oder einem individuellen Heilversuch (a.e. Kombinationstherapie mit Tyrosin-Kinase Inhibitoren (TKI), siehe unten) herangezogen werden. Hierzu sollen die gängigen Scores zur immunhistologischen PD-L1 Analyse (IC, CPS, TPS) durch den Pathologen berichtet werden.

9.2 Therapie des resektablen ATC

9.2.1 Operation

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Zur lokalen Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebenschancen sowie -qualität sollte bei lokaler Resektabilität (R0 bis ggf. R1-Resektion) die radikale Operation angestrebt werden. Diese umfasst befundabhängig die Hemi- oder totale Thyreoidektomie, ggf. mit diagnostischer und/oder therapeutischer zervikozentraler Lymphknotendissektion.	
	Starker Konsens	

Die lokale Resektion kann aufgrund lokaler Beschwerden oder drohender Sekundärkomplikationen bei lokal ungehindert fortschreitendem Wachstum auch bei disseminierter systemischer Erkrankung indiziert sein. Dabei ist ein Tumordebulking möglichst zu vermeiden und kann nur im Ausnahmefall indiziert sein [1193], [258], [1212], [1213].

Bei gegebener lokaler Resektabilität des ATC soll die Operation zur lokalen Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebenschancen angestrebt werden. Die lokale radikale (R0-) Resektion ist das Ziel. Liegt ein lokal begrenztes extrathyreoidales Tumorwachstum vor, soll zur lokalen Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebenschancen die Operation angestrebt werden. Alternativ kann ein neoadjuvantes Konzept unter systemischer Therapie mit dem Ziel einer sekundären Operation versucht werden.

Das Resektionsausmaß richtet sich nach der lokalen Befundlage und der erkennbaren Systemerkrankung. Intrathyreoidal begrenzte unilaterale ATC können befundabhängig ggf. mit einer Hemithyreoidetomie ausreichend reseziert werden, überwiegend ist zur vollständigen Tumorentfernung eine Thyreoidektomie erforderlich. Die Bedeutung der lokoregionären zervikozentralen Lymphknotendissektion in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht wird uneinheitlich bewertet. Eine laterale Lymphknotendissektion ist nur bei klinischem Befall zu erwägen. Für alle Resektionstypen gilt, dass eine adjuvante frühpostoperative lokoregionäre externe Radiatio das operative Ergebnis sichern sollte.

9.2.2 Strahlentherapie

9.2.2.1 Indikation zur primären oder postoperativen Strahlentherapie

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Nach einer R0- oder R1-Resektion soll Patienten mit ATC in gutem Allgemeinzustand ohne Hinweis auf eine metastasierte Erkrankung, eine normofraktionierte Strahlentherapie in Form der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit simultaner Systemtherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Trotz der schlechten Prognose des ATC stellt die perkutane Strahlentherapie eine wesentliche lokale Therapieoption mit überwiegend palliativem Charakter dar. Eine lokoregionäre Tumorkontrolle wird in 60-80 % der perkutan bestrahlten Patienten erreicht [1214], [1215], [515], [1216], so dass ein Tod durch Ersticken in der Regel verhindert werden kann. In einer großen retrospektiven Serie war die Kombination von Operation und perkutaner Strahlentherapie ein unabhängiger Prognosefaktor für das tumorspezifische Überleben [1217]. Dieser Effekt beruhte auf dem Vorteil einer aggressiven Lokaltherapie bei Patienten mit lokoregionär fortgeschrittener oder fernmetastasierter, nicht mit rein intrathyreoidaler Tumorausdehnung. Auch bei vorliegender Fernmetastasierung scheint eine lokale Tumorkontrolle die Überlebenszeiten zu verlängern [1218]. Somit ist eine primäre oder postoperative Strahlentherapie beim ATC in der Regel indiziert.

Bei Patienten ohne Fernmetastasen, bei denen eine komplette Tumorresektion möglich ist, kann eine intensivierte Radiochemotherapie (im Sinne einer trimodalen Therapie) mit Drei-Jahres-Überlebensraten von mindestens 50 % [1219], [1220], [1221] sogar einen kurativen Therapieansatz darstellen. Die präoperative bzw. die postoperative Radiochemotherapie ergaben vergleichbare Ergebnisse [1219], [1215], [1221], so dass beide Sequenzen prinzipiell vertretbar sind. Eine sowohl prae- als auch postoperative Strahlentherapie („split course“) ist nicht empfehlenswert [1215]. In einer größeren Fallserie (104 Patienten, Zeitraum 1984-2017) wurde nach OP und simultaner Radiochemotherapie (Doxorubicin in 74 %, Paclitaxel mit oder ohne Pazopanib in 24 %) ein 1-Jahres-Überleben von 45 % beschrieben [1222].

Eine aktuelle Metaanalyse (17 nicht-randomisierte Beobachtungsstudien, 1147 Patienten) betrachtete den Stellenwert einer postoperativen Strahlentherapie nach Resektion (R-Status nicht spezifiziert) des ATC (Kwon, Kim et al. 2016). Die postoperative

Radiatio reduzierte das Sterberisiko im Vergleich zu alleiniger OP mit einer HR von 0,556 (95 % CI, 0,419-0,737; p<0,001). Der Effekt war am stärksten in den Stadien IVA (HR 0,364; p=0.012) und IVB (HR 0,460; p=0.059). In einer weiteren Metaanalyse (10 Studien, 1163 Patienten) wurde nach OP + Radiotherapie im Vergleich zu alleiniger Resektion eine Absenkung des Sterberisikos mit HR 0,51 (95 % CI: 0,36-0,73, p=0,0002) berichtet [1223].

9.2.2.2 Durchführung der Strahlentherapie

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Strahlentherapie soll geplant und begonnen werden, sobald der Patient sich ausreichend von der zervikalen OP erholt hat, normalerweise innerhalb von zwei bis drei Wochen nach der OP.	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten, die eine Strahlentherapie bei ATC erhalten (irresektabel oder postoperativ) sollen mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) behandelt werden.	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten, die mit einer volldosierten Strahlentherapie (mindestens 50 Gy) behandelt werden, sollte eine simultane Chemotherapie mit einer Kombination aus Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und / oder Anthracyclin (Doxorubicin) und / oder Platin (Cisplatin, Carboplatin) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Für Patienten mit ATC in schlechtem Allgemeinzustand soll bevorzugt eine palliative dosierte lokoregionäre Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Die Wirksamkeit der perkutanen Strahlentherapie beim ATC ist dosisabhängig. Die Gesamtdosis beträgt üblicherweise 40-70 Gy, bei der Wahl der Fraktionierung soll vor dem Hintergrund der meist kurzen Überlebenszeiten eine kurze Gesamtbehandlungsdauer (Akzelerierung, z. B. durch Hypofraktionierung) angestrebt werden. Eine hyperfraktionierte Bestrahlung (z. B. zwei Fraktionen pro Tag) kann im Rahmen intensivierter Radiochemotherapie-Protokolle eingesetzt werden.

In retrospektiven Analysen waren Überlebenszeit bzw. lokale Kontrolle signifikant verbessert, wenn Gesamtdosen oberhalb von 30 Gy bzw. 40 Gy (Trennwert für Vergleich in jeweiliger Studie) appliziert wurden appliziert wurden [1218], [1216].
In kleineren Serien wurden akzelerierte, zum Teil hyperfraktionierte, Bestrahlungsprotokolle untersucht, die ohne simultane Chemotherapie aber trotz Gesamtdosen von etwa 60 Gy nur mittlere Überlebenszeiten von etwa 3 Monaten erreichten [1214].

Eine aktuelle Metaanalyse der National Cancer Data Base mit 1228 Patienten zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen Gesamtdosis der Strahlentherapie und Gesamtüberleben (im Vergleich zu keiner Radiotherapie: Strahlentherapie mit <45 Gy: HR 0,834; mit 45-59.9 Gy: HR 0,596; mit 60-75 Gy: HR 0,419) [1224]. Der Effekt wurde in einer Propensity-Score-gematchten Analyse bestätigt. Das 1-Jahres-Überleben betrug nach Strahlentherapie mit 60-75 Gy 31 % und mit 45-59.9 Gy 16 % (p=0.008).

Die perkutane Strahlentherapie des ATC sollte zur Toxizitätsminimierung als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erfolgen, wobei die Dringlichkeit des Therapiebeginns oder eine hochpalliative Situation auch einfachere Bestrahlungstechniken rechtfertigen können.

In einer retrospektiven Analyse an 41 Patienten mit ATC zeigte sich in der multivariaten Analyse ein Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten, die mit IMRT bestrahlt wurden, vs. Patienten mit 3D-konformaler Bestrahlungstechnik (HR 0,33, 95 % CI 0,15-0,72, p=0.005) (Park 2018). IMRT-Patienten erhielten im Vergleich zur 3D-Technik eine höhere Gesamtdosis (66 Gy vs. 60 Gy), wiesen aber keine verstärkten Toxizitäten auf.

9.2.3 Systemische Therapie

9.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Die adjuvante Chemotherapie kann nach erfolgter R0/R1-Resektion und Radiochemotherapie bei Patienten ohne Nachweis einer Resttumorerkrankung und/oder Metastasierung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Das Überleben von Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom ist stadienabhängig [1200], [1225]. Patienten in den nicht metastasierten Stadien IVA und IVB haben ein signifikant besseres Überleben als Patienten im metastasierten Stadium IVC. In retrospektiven Studien zeigte sich in multivariaten Analysen für Patienten in den Stadien IVA und IVB ein Vorteil nach Resektion mit anschließender adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie [1188], [1226].

In einer großen retrospektiven multizentrischen japanischen Studie mit 547 ATC-Patienten ergab sich für Patienten mit multimodaler Therapie bestehend aus Chirurgie, Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie ein signifikant besseres Überleben im Stadium IVB, aber nicht im Stadium IVA [1200]. Das mediane Gesamtüberleben von Stadium IVA-Patienten lag bei 389 Tagen, wenn eine Resektion und adjuvante Strahlentherapie erfolgte versus 314 Tage bei Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Bei Stadium IVB-Patienten dagegen, lag das mediane Überleben bei gleicher Therapiekonstellation bei 194 versus 420 Tagen. In einer retrospektiven Serie von 104 ATC Patienten, die im Zeitraum zwischen 1984 und 2017 behandelt wurden, lag das mediane 1-Jahresüberleben nach Operation, Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie bei 54.7 % im Vergleich zu 12.8 % bei Patienten, die nur zwei bzw. eine der drei Therapiemodalitäten erhalten haben [1222]. Derbel et al [1227] haben 44 ATC Patienten untersucht. Die Mehrzahl (35/44) erhielt eine multimodale Therapie und 14 Patienten erreichten nach Therapieabschluss eine komplette Remission. Diese 14 Patienten hatten ein initiales Tumorstadium IVA oder IVB. Verabreichte Substanzen waren Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin, bzw. in Kombination mit Carboplatin oder eine Paclitaxel-Monotherapie.

Die Wirksamkeit der Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms im Stadium IVA und IVB wurde nicht in prospektiven Studien untersucht. Mehrere retrospektive Fallserien haben die Wirksamkeit untersucht [1186]. Seto et al haben die Wirksamkeit von Docetaxel (75mg/m2) und Cisplatin (75mg/m2) alle 4 Wochen für 6 Zyklen untersucht [1228]. Eingeschlossen wurden 8 Patienten, darunter 2 Patienten im Stadium IVB zur postoperativen adjuvanten Therapie. Beide Patienten haben nach R0 bzw. R1-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie erhalten. Ein Patient ist nach Applikation von 5 Zyklen Chemotherapie nach 3 Jahren an einem Lokalrezidiv verstorben und der zweite Patient ist nach Erhalt von 6 Zyklen zum Zeitpunkt der Publikation (>5 Jahre nach Diagnosestellung) weiterhin rezidivfrei. In einer französischen Studie wurden 30 Patienten mit einer multimodalen Therapie behandelt [1221]. Es wurde bei 12 Patienten eine R0 bzw. R1 Situation nach Operation erreicht. Die 12 Patienten wurden postoperativ adjuvant bestrahlt und mit 2-9 Zyklen Doxorubin (60mg/m2) und Cisplatin (120mg/m2) behandelt. Das Gesamtüberleben variierte stark zwischen 4 und 78 Monaten (Median 24,5 Monate).

Eine dauerhafte systemische Therapie des resektablen ATC ohne bildgebenden Hinweis auf eine Resterkrankung nach abgeschlossener multimodaler Therapie soll nicht erfolgen [1186].

9.3 Therapie des nicht resektablen oder primär nicht komplett resezierten und/oder metastasierten ATC

9.3.1 Neoadjuvante Therapie

9.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	In der nicht-resektablen Situation sollte bei Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation eine neoadjuvante Therapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

In einer Fallserie von 57 ATC Patienten mit einer BRAF V600E Mutation am MD Anderson Cancer Center, Texas, in einem Zeitraum von 2017 bis 2021 war bei ca.70 % der Patienten nach einer mindestens einen Monat dauernden Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib (DT) eine Resektion möglich [1229]. Erfolgte die DT-Behandlung erst nach der Operation (n=12), war das Ergebnis etwas schlechter als bei den Patienten (n=32), bei den die DT-Behandlung präoperativ durchgeführt worden ist.

Bei weiteren 13 Patienten konnte wegen unzureichenden Ansprechens (n=9) nach DT, unzureichendem AZ (n=2) keine Operation erfolgen. Zwei Patienten lehnten die Operation ab. In der Gruppe DT + Operation war das mediane OS [CI 39,2 Monate – NA) nicht erreicht, das 1- und 2-Jahre OS lag bei 93,6 % und 80,3 %. In der Gruppe ohne Operation +DT lag das 1 und 2 Jahre OS bei 38,5 % und 15,4 %. Bei Patienten mit präoperativer DT-Behandlung lag das 1 und 2 Jahre OS bei 74,1 % und 74,1 %.

Eine britische Studie [1230] erfasste 17 inoperable Patienten mit einem BRAF V600E positiven ATC, die zwischen August 2018 und Oktober 2021 mit DT behandelt worden sind. 12 Patienten konnten nach DT operiert werden, 4 hatten eine R0-, 7 eine R1- und einer eine R2-Resektion. Das mediane OS betrug 12 Monaten (range 3 bis 43). Diese real world Daten sind zwar schlechter als die der ROAR-Basket Studie, dennoch besser im Vergleich zu anderen retrospektiven Daten. Neben strengeren Einschlusskriterien in Studien, wird auch ein verzögerter Zugang zu DT als mögliche Erklärung genannt.

Studien mit anderen Medikamentenkombinationen sind initiiert:

DT plus Pemprolizumab (30 Patienten, Phase-II-Studie; NCT04675710),

M D Anderson Cancer Center Immuncheckpointinhibitor Atezolizumab kombiniert mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib und dem MEK-Inhibitor Cobimetinib (VCA) kombiniert wird (n=17).

9.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Ergibt sich durch eine effektive neoadjuvante Therapie eine Resektabilität des Primärtumors mit erwartbarem Vorteil für den Patienten sollte die operative Therapie angeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Eine primär als irresektabel eingeschätzte Primärtumorextension kann durch Effekte einer isolierten oder kombinierten Strahlentherapie/Chemotherapie bzw. ausgewählten Inhibitortherapie in eine resektable Situation überführt werden [1219], [1231], [1232]. In der Reevaluation der Resektabilität mit dem Ziel ein Lokalrezidiv zu vermeiden und lokoregionären Komplikationen vorzubeugen, sollte auch die Gesamtprognose, der erhöhte operative Schwierigkeitsgrad, insbesondere nach lokaler Strahlentherapie mit dem assoziierten erhöhten Komplikationsrisiko und der individuell erwartbare Vorteil der Resektion berücksichtigt werden, da Daten zum erkrankungsfreien und Gesamtüberleben fehlen.

9.3.2 Operative Therapie des extrathyreoidalen ATC ohne multiviszerale Infiltration

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur lokalen Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebenschancen sowie -qualität bei Patienten mit extrathyroidalem ATC ohne multiviszerale Infiltration soll bei lokaler Resektabilität (R0 bis ggf. R1-Resektion) die vollständige Tumorentfernung angestrebt werden. Dies umfasst befundabhängig die Hemi- oder totale Thyreoidektomie, ggf. mit diagnostischer und/oder therapeutischer Lymphknotendissektion.	
	Starker Konsens	

Bei ATC mit extrathyreoidaler Ausbreitung, aber ohne Zervikoviszeralinfiltration ist die erweiterte Resektion indiziert, wenn damit eine lokale Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebenschancen und/oder -qualität erreicht werden können [1193], [258], [1195]. Ausgewählte Patienten haben aber nach Chirurgie einer lokoregionären Erkrankung eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und/oder des Gesamtüberlebens [1218], [1193], [1233].

9.3.3 Chirurgische Therapie extrathyreoidales ATC mit multiviszeraler Infiltration

9.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei multiviszeraler Infiltration des ATC sollte eine Operation allgemein nicht erfolgen, kann aber im Einzelfall zum Tumordebulking und Verhinderung lokaler Komplikationen (z. B. Tracheakompression) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Liegt beim ATC mit extrathyreoidaler Ausbreitung eine Multiviszeralinfiltration vor und kann lediglich ein Tumordebulking (R2-Resektion) durchgeführt werden, sollte eine Operation nicht empfohlen werden. Sofern nicht-operative palliative Maßnahmen keine ausreichende symptomatische Verbesserung erbringen, kann individuell, z. B. zur Vermeidung von sekundären Komplikationen, z. B. zur Sicherung des Atemweges oder Ermöglichung einer Tracheostomaanlage eine Tumordebulkingoperation indiziert sein. Eine prophylaktischeTracheostomaanlage soll vermieden werden. [1086], [1193], [258].

9.3.4 Rezidiv-Operation

9.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Komplettierungsoperation zur adäquaten bzw. vollständigen Primärtumorresektion eines ATC sollte angestrebt werden, wenn eine R0/R1-Resektion realisiert werden kann. Die Reoperation für ein ATC-Rezidiv sollte evaluiert werden, wenn Vorteile der lokalen Tumorkontrolle oder Prävention sekundärer Komplikationen bei Resektabilität unter Berücksichtigung der Gesamtsituation vorteilhaft beurteilt werden.	
	Starker Konsens	

Ergibt sich ein ATC bzw. Anteile eines ATC erst als postoperative Diagnose und es ist keine tumoradäquate Resektionsform oder radikale Primärtumorresektion erfolgt (subtotale Resektion, Hemithyreoidektomie mit R1/R2-Resektion) sollte die Möglichkeit der vollständigen Resektion sowohl des ATC-Anteils sowie möglicher Tumorkomponenten anderer Entitäten als Komplettierungsoperation geprüft werden, da die R0-Resektion die Gesamtprognose verbessert [1217], [1234]. Dazu sollten ein Ganzkörperstaging und die lokoregionäre Tumorausdehnung vorliegen, die die Resektabilität und einen Vorteil für den Patienten zeigen.

Ein ATC-Rezidiv in der Region des Primärtumors sollte prinzipiell hinsichtlich der Option der Resektabilität wie in der Primärsituation evaluiert werden. Dabei sind die Risikofaktoren eines Rezidiveingriffs ebenso wie die Gesamterkrankung und -prognose zu berücksichtigen.

Die Erwägungen zur lokalen Progressionskontrolle und Vorbeugung sekundärer lokoregionärer Komplikationen durch Tumorwachstum gelten für die Komplettierungsoperation und Rezidivoperation beim ATC prinzipiell analog zum Primäreingriff, aber es müssen zusätzlich als einschränkend der erhöhte Schwierigkeitsgrad und Komplikationsrisiko berücksichtigt werden.

9.3.5 Strahlentherapie

9.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Nach einer R2-Resektion oder bei irresektablem nicht metastasiertem ATC soll Patienten in gutem Allgemeinzustand, die eine radikale Vorgehensweise bevorzugen, eine normofraktionierte Strahlentherapie in Form der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit simultaner Systemtherapie angeboten werden. Bei Patienten mit BRAF-Mutation kann alternativ die Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitoren erwogen werden.	
	Starker Konsens	

9.3.6 Systemische Therapie

9.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine multimodale Therapie bei Patienten mit metastasiertem/nicht resezierbaren ATC (Chemotherapie ergänzend zur und ggfs. anschließend an die Bestrahlung) sollte angeboten werden, wenn keine targetierbaren Mutationen vorhanden sind.	
	Starker Konsens	

Bisher wurde nur eine einzige Phase III-Studie beim ATC publiziert, die aber wegen Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig beendet wurde [1235]. Dennoch zeigte sich in mehreren retrospektiven Kohortenstudien ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patienten, die eine multimodale Behandlung erhielten. Bei allen retrospektiven Studien ist eine deutliche systematische Verzerrung in der Allokation einer Chemotherapie anzunehmen [1236], [1225], [1226]. Dennoch sollten Patienten, bei denen aufgrund des Allgemeinzustands eine Chemotherapie möglich ist, mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden [1193]. Verlässliche Daten, welches das geeignetste Regime ist, gibt es bisher nicht. Es bietet sich jedoch an, im Hinblick auf eine frühzeitige und ausreichend hochdosierte Bestrahlung eine Chemotherapie zu wählen, die als Radiosensitizer vor bzw. während der Radiatio begonnen und nach dieser fortgesetzt werden kann. Ein typisches Regime, das international und auch in Deutschland angewendet wird, ist Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (50 mg/m2) als wöchentliche Chemotherapie parallel zur Radiatio, das nach Beendigung der Bestrahlung in der Dosis und im Therapieintervall angepasst wird: in drei-bis vierwöchentlichen Abständen Paclitaxel 135-175 mg/m2, Carboplatin AUC 5-6) [1237]. Dieses Schema kann auch dann angewandt werden, wenn auf eine Bestrahlung verzichtet

wird. Aufgrund der geringen Rate des objektiven Ansprechens und der Toxizität wird Doxorubicin trotz bestehender Zulassung nicht empfohlen.

9.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Ein Einschluss in eine passende Therapiestudie sollte bei Diagnose eines nicht resektablen/metastasierten ATC und im Verlauf soweit verfügbar angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Aufgrund der Seltenheit des ATC und des Mangels an evidenzbasierten Empfehlungen sowie der Entwicklung neuer, aktuell vor allem molekular zielgerichteter und immuntherapeutischer Therapiekonzepte sollten möglichst viele Patienten in Therapiestudien behandelt werden. Die Behandlung innerhalb einer Studie bietet neben dem Erkenntnisgewinn den Vorteil für den Patienten, dass er studienbedingt engmaschig überwacht wird und potentiell von einer neuen Therapie profitiert. Aus diesem Grund wird hier nochmals auf die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem in dieser Entität versierten Zentrum empfohlen.

9.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	Beim BRAF-mutierten ATC sollte eine Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Nachweis eines ATC mit einer RET-Fusion kann eine Therapie mit dem RET-Inhibitor Selpercatinib erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei Nachweis eines ATC mit einer NTRK-Fusion kann eine Therapie mit einem NTRK-Inhibitor (Larotrectinib oder Entrectinib) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Auf Basis einer Phase 2-Studie bei BRAF-mutiertem ATC wurde in den USA für diese molekular definierte Gruppe die Kombination von Dabrafenib 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Trametinib 2 mg täglich zugelassen. In der Studie war in 10 von 16 Patienten ein objektives Tumoransprechen (partielle Remission) beobachtet worden, nach einem medianen follow-up von 12 Monaten hatten von den 10 Patenten 8 weiterhin ein Ansprechen [1238]. In einer nur als Kongressbericht verfügbaren Aktualisierung wurden 28 Patienten eingeschlossen, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 60 Wochen, das Gesamtüberleben 86 Wochen. Deshalb sollte bei Patienten mit BRAF-mutiertem ATC in gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≤2), die in der Lage sind, die orale Medikation einzunehmen, eine Behandlung mit dieser in der EU (Stand 07/2021) nicht zugelassenen Therapie dringend im Rahmen eines individuellen Heilversuchs in Betracht gezogen werden. Die Kombinationstherapie ist derzeit für die Indikation nicht in der EU, wohl aber in den USA seit 2018 durch die FDA und seit 2022 durch den NHS England zugelassen.

Der selektive-RET Inhibitor Selpercatinib wurde in insgesamt 162 Schilddrüsenkarzinom Patienten mit einer RET-Mutation oder Fusion in einer Phase 1-2 Studie untersucht [1030]. Es wurden 2 ATC Patienten eingeschlossen. Ein ATC Patient wies eine stabile Erkrankung und der andere ATC Patient bot ein partielles Ansprechen. Die Ergebnisse dieser Studie war die Grundlage für die Zulassung für die Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms mit einer RET Mutation. In nichtmedullären Schilddrüsenkarzinomen mit einer RET-Fusion ist Selpercatinib jedoch erst als Zweitlinientherapie nach erfolgter Lenvatinib und/oder Sorafenib Therapie zugelassen. Weitere Daten zu Selpercatinib in der Therapie des ATC liegen in Form eines Fallberichts vor [1239].

Die NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib sind von der EMA in der Therapie von Patienten mit Tumoren mit einer NTRK-Fusion zugelassen [1240]. Zur Therapie von ATC Patienten mit einer NTRK-Fusion liegen nur wenige Daten vor. Larotrectinib wurde in einer Studie mit 55 Patienten, darunter 5 Schilddrüsenkarzinompatienten, untersucht . Alle 5 Patienten sprachen auf die Therapie mit einer kompletten oder partiellen Remission an. Die Histologie dieser Patienten wurde nicht angegeben. In einem Bericht der Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO) werden Ergebnisse einer Untersuchung der Wirksamkeit von Larotrectinib in 28 Schilddrüsenkarzinompatienten, darunter 7 ATC Patienten, zusammengefasst [1241]. Der primäre Endpunkt war die best overall response. Zwei der sieben ATC Patienten wiesen ein partielles Ansprechen, 1/7 eine stabile Erkrankung und 3 von 7 Patienten eine progrediente Erkrankung auf.

Auch für bestimmte andere molekularpathologische Befunde stehen zielgerichtete Therapeutika als potentielle Optionen zur Verfügung: so liegen vielversprechende Fallberichte zum ALK Inhibitor Crizotinib [1209], zum mTOR Inhibitor Everolimus [1211]. Diese Therapiemöglichkeiten können im Rahmen von individuellen Heilversuchen und optimalerweise durch Einschluss in entsprechende Studien ausgeschöpft werden.

In der Systemtherapie des radioiodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sind die Tyrosin-Kinase Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib zugelassen. Diese wurden ähnlich wie andere Tyrosin-Kinase Inhibitoren in kleineren Studien auch beim ATC eingesetzt [1237], [1242]. Lenvatinib zeigte in einer Phase 2 Studie in Japan mit 17 Patienten eine Rate des objektiven Tumoransprechens von 24 % mit einem progressionsfreien Überleben von 7,4 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 10,6 Monaten [1243]. Dies führte in Japan zur Zulassung von Lenvatinib für die

Therapie des ATC, bisher jedoch nicht in Europa oder in den USA. In einer bisher nicht in einer Fachzeitschrift publizierten internationalen Phase 2-Studie der International Thyroid Oncology Group mit 33 Patienten konnte nur in einem Fall eine bestätigte partielle Remission mit Lenvatinib beobachtet werden (NCT02657369). Eine aktuelle multizentrische open-label Phase II Studie hat die Wirksamkeit einer Lenvatinib Monotherapie in 34 Patienten untersucht. Die best overall response zeigte ein partielles Ansprechen in 1/34 Patienten, eine stabile Erkrankung in 17/34 Patienten und eine progrediente Erkrankung in 9/34 Patienten [1244].

Die Rolle der Immuntherapie beim ATC ist nicht abschließend untersucht. Aktuell werden verschiedene Kombinationstherapien, zum Beispiel von Tyrosinkinaseinhibitoren mit Immuncheckpointinhibitoren untersucht [1245], [1246]. In einer deutschen retrospektiven Studie sind insgesamt 8 Patienten mit metastasierter Erkrankung, davon 6 mit einem ATC und 2 mit einem PDTC, mit einer Kombination von Lenvatinib und dem PD-L1 Inhibitor Pembrolizumab behandelt worden [1050]. Alle Patienten waren vorbehandelt mit Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder Radioiodtherapie. In der ersten bildgebenden Verlaufskontrolle 3-4 Monate nach Therapieeinleitung, zeigten sich bei 4 der 6 eingeschlossenen ATC Patienten eine komplette Remission, bei 1 Patient eine stabile Erkrankung und 1 Patient hatte eine progrediente Erkrankung. Das Gesamtüberleben betrug bei den 4 ATC Patienten mit einer initialen kompletten Remission 11, 19, 26 und 40 Monate.

9.3.7 Therapie bei besonderen Fragestellungen

9.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Indikation zu einer operativen und/oder lokal ablativen Therapie im metastasierten Stadium IVC gegenüber der Einleitung einer systemischen Therapie sollte unter Berücksichtigung der meist palliativen Situation individuell und in einem interdisziplinären Konsens gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Das ATC im metastasierten Stadium geht mit einer ungünstigen Prognose einher. In Autopsiestudien und retrospektiven Kohortenstudien wird eine Fernmetastasierung bei rund 75 % der Patienten angegeben und bei rund 80 % sind mehr als ein Organsystem betroffen [1200], [1247], [1248], [1249]. Das 1-Jahresüberleben im Stadium IVC liegt bei ca. 8 % [1199]. Im seltenen Fall der oligometastasierten Erkrankung sind die Effekte einer lokal-ablativen und/oder operativen Therapie nicht untersucht.

9.3.7.1 Lungenmetastasen

9.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Therapie bei einer disseminierten Lungenmetastasierung soll systemisch erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Lunge ist bei metastasierten ATC-Patienten das am häufigsten betroffene Organsystem mit einer Häufigkeit von 70-80 % [1248], [1249]. Der Großteil der Patienten weist multiple Lungenmetastasen auf sowie mindestens ein weiteres betroffenes Organsystem [1247], sodass eine systemische Therapie gegenüber einer lokal-ablativen Therapie bevorzugt werden soll. Für die systemische Therapie von Lungenmetastasen verweisen wir auf Punkt 8.3.6.

9.3.7.2 Knochenmetastasen

9.27	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei einer symptomatischen Knochenmetastasierung sollte eine lokal-ablative und/oder operative Therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

9.28	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine stabile Wirbelkörpermetastase ohne Myelonkompression kann konservativ behandelt werden.	
	Starker Konsens	

9.29	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Vorliegen von Knochenmetastasen sollte eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Antikörpern erfolgen.	
	Starker Konsens	

Knochenmetastasen treten bei 5 % der ATC-Patienten auf, meist in Kombination mit mindestens einem zusätzlich betroffenen Organsystem [1248]. Die Therapie von Knochenmetastasen ist bei ATC Patienten nur in kleinen Fallserien untersucht. In einer Serie von 14 Schilddrüsenkarzinompatienten mit einer Myelonkompression hatten 4 ein histologisch gesichertes ATC [1250]. Die Patienten wurden bestrahlt ohne primär chirurgischen Eingriff. Es zeigte sich eine Ansprechrate von 79 % für alle Schilddrüsenkarzinompatienten. In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 79 Schilddrüsenkarzinompatienten mit Knochenmetastasen untersucht, darunter 10 Patienten mit histologisch gesichertem ATC [1251]. Sechs der 10 Patienten verstarben im ersten Jahr nach Diagnose der Knochenmetastasen.

Das Ziel der spezifischen Behandlung von Knochenmetastasen ist die Vermeidung von skelettalen Komplikationen wie pathologischen Frakturen, spinalem Kompressionssyndrom, Knochenschmerzen und Hyperkalzämien. Die Therapieoptionen sind die medikamentöse Schmerztherapie, die lokale Bestrahlung, die operative Intervention und eine systemische Tumortherapie.

Die Bisphosphonattherapie oder Therapie mit RANKL-Inhibitoren zur Osteoprotektion ist bei ATC Patienten nicht untersucht. Im Einzelfall kann analog zu anderen aggressiven Tumorerkrankungen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten diskutiert werden. Dazu verweisen wir auf die interdisziplinäre Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“.

9.3.7.3 Hirnmetastasen

9.30	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Therapie von Hirnmetastasen sollte angesichts der infausten Prognose individuell im interdisziplinären Konsens festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

Hirnmetastasen sind bei ATC-Patienten mit einer Häufigkeit von 1-5 % selten, jedoch mit einer besonders ungünstigen Prognose vergesellschaftet [1202]. Daten zur Therapie liegen lediglich in Form von retrospektiven Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen vor. Salvati et al [1203] haben 12 Schilddrüsenkarzinompatienten, darunter 5 mit einem ATC, mit einer singulären Hirnmetastase retrospektiv untersucht. Bei 4 der 5 Patienten war mehr als ein Organsystem betroffen. Die Zeit zwischen Diagnose der Primärerkrankung und der Hirnmetastasierung betrug zwischen 7 und 13 Monate. Die Therapie bestand bei allen Patienten aus der Resektion der Metastase mit anschließender Ganzhirnbestrahlung. Das Gesamtüberleben lag bei 8,8 Monaten ab ATC Diagnose.

Eine weitere Studie schloss insgesamt 47 Schilddrüsenkarzinompatienten mit Hirnmetastasen ein, darunter 11 ATC-Patienten [1202]. Die Läsionen waren bei den ATC-Patienten in 80 % multifokal und bei 80 % der Patienten war mehr als ein Organsystem betroffen. Das Überleben nach Diagnose der Hirnmetastasen lag bei den ATC-Patienten bei 1,3 Monaten und war somit signifikant kürzer als das der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit 12,4 Monaten.

Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Daten sind aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der kleinen Patientenzahl nicht valide möglich. Die Prognose nach Diagnose einer Hirnmetastase ist sehr ungünstig, d.h. dass die Indikation im Rahmen eines interdisziplinären Konsenses erfolgen sollte. Therapieoptionen sind die Resektion, Bestrahlung und/oder eine systemische Therapie.

9.3.7.4 Metastasenchirurgie

9.31	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine Metastasenresektion kann lokalisationsabhängig symptomatisch oder komplikationsvorbeugend ggf. komplementär zu weiteren Maßnahmen individuell angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Die Fernmetastasierung beim ATC in ein oder mehrere Organsysteme bzw. Lokalisationen erfordert einen systemischen Therapieansatz, der sich an der Therapie für die jeweilige Lokalisation ausrichtet. Eine Rolle für die Chirurgie ergibt sich jeweils in Abhängigkeit der Lokalisation und vorliegenden bzw. drohenden Symptomatik oder Komplikation, die mit anderen therapeutischen Alternativen nicht erreicht wird oder komplementär hierzu. Dies ergibt sich am ehesten bei Knochenmetastasen, zervikalen, mediastinalen, Haut- und viszeralen Metastasen.

9.3.7.5 Weitere Metastasierung

In Autopsiestudien wurden bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom Metastasen in einer Vielzahl von Organen gefunden [1247], [1249]. Neben Metastasen in Lunge, Knochen und Hirn wurden bei ATC Patienten in 20-30 % auch Läsionen in der Leber, in 21-24 % in der Nebenniere, in 18 % kardial, in 7 % im Magen und in 6,7 % in der Bauchspeicheldrüse gefunden. In 80 % der Patienten war mehr als ein Organsystem betroffen. Welche Metastasen bereits vor dem Tod bekannt waren und inwieweit diese relevant für den klinischen Verlauf waren, ist nicht klar. Jedoch zeigen die Studien, dass Metastasen in beinahe allen Organsysteme auftreten können.

Nach der Lunge ist die Leber ein häufig betroffenes Organsystem. Meist treten die Metastasen jedoch multifokal auf, sodass eine operative oder lokal-ablative Therapie nicht möglich ist. Dann sollte eine systemische Therapie, wie in Punkt 8.3.4 ausgeführt, als Option bedacht werden.

9.4 Nachsorge des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

9.4.1 Anforderungen an die Response-Bewertung

9.32	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sollten nach initialem Staging und erfolgter Therapie und ohne Nachweis struktureller Tumorerkrankung bei weiterem Therapiewunsch eine Schnittbildgebung von Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken erhalten. Die empfohlenen Intervalle sind 1 – 3 Monate innerhalb des ersten Jahres, dann alle 3 – 4 Monate innerhalb des darauffolgenden Jahres und später alle 6 Monate für weitere 2 - 3 Jahre. Geeignete Modalitäten sind neben dem für das Ganzkörper-Staging besonders geeigneten [^{18}F]FDG-PET/CT, das CT mit KM und das MRT.	
	Starker Konsens	

9.33	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sollte in der Nachsorge eine Bildgebung mit [^{18}F]FDG-PET/CT durchgeführt werden. Sie dient der Detektion von kleinen Metastasen, die eine Therapieänderung zur Folge haben können. Außerdem kann die [^{18}F]FDG-PET/CT bei persistierender struktureller Erkrankung eine Responsebewertung zur Entscheidung über eine Therapieänderung ermöglichen.	
	Starker Konsens	

9.34	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sollten nach initialem Staging und erfolgter Therapie und mit Nachweis persistierender struktureller Tumorerkrankung bei weiterem Therapiewunsch eine Schnittbildgebung von Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken oder anderen betroffenen Organen/Regionen erhalten. Hierbei orientiert sich die Wahl der Modalität (CT mit KM, MRT, [^{18}F]FDG-PET/CT) an dem individuellen Befund und den Notwendigkeiten einer Therapiekontrolle oder Therapieplanung. Die Intervalle sollten 1 – 3 Monate betragen.	
	Starker Konsens	

Trotz aller therapeutischen Bemühungen erleidet die Mehrzahl der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC) innerhalb kurzer Zeit, innerhalb von Monaten, eine Tumorprogression und verstirbt am Tumor. Ca. ein Drittel der Patienten hat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen, ein weiteres Drittel entwickelt im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen. Entsprechend bedeutsam ist die supportive Therapie (siehe Kapitel 12). Ca. ein Drittel der Patienten verstirbt mit lokoregionärer Erkrankung, ein Viertel mit Fernmetastasen und mehr als 40 % mit beidem. Die Fernmetastasierung betrifft vor allem die Lunge (80 % – 85 %), den Knochen (5 % - 10 %) und das Gehirn (5 % - 10 %). Fehlende lokoregionäre Tumorkontrolle findet sich bereits frühzeitig innerhalb von 3 Monaten bei 20 % bis 40 % der Patienten [1252], [1253], [1254], [1255], [1256], [1257], [1218], [1258], [1259], [1260], [512], [1261], [1262], [1221], [1216], [1263]. In dieser Gesamtsituation bietet sich die Schnittbildgebung als geeignetes Verfahren zur Nachsorge sowohl der lokoregionären als auch distanten Tumorkontrolle an. Der Beginn und die Intervalle der Diagnostik sind abhängig vom initialen Tumorstadium, dem Ansprechen auf die Therapie und dem Abstand zur Erstdiagnose.

Nach initialer erfolgreicher Therapie ohne Nachweis von Tumorresiduen sollte eine Schnittbildgebung mittels CT oder MRT von Gehirn, Hals (ggfls. plus Ultraschall), Thorax, Abdomen und Becken in einem Abstand von 1 – 3 Monaten für die ersten 6 bis 12 Monate erfolgen. Danach für das folgende Jahr in Abständen von 4 - 6 Monaten. Zusätzliche Untersuchungen können bei besonderen Fragestellungen erforderlich sein. Im Falle einer Ablehnung weiterer therapeutischer Maßnahmen durch den Patienten können bildgebende Verfahren in enger Absprache mit dem Patienten symptomorientiert angewendet werden [1193].

Bei Tumorfreiheit nach 2 Jahren können die Intervalle für weitere 2 bis 3 Jahre auf 6 Monate verlängert werden. Im Fall der Tumorpersistenz oder des Rezidivs sollte die Schnittbildgebung der klinischen Situation angepasst durchgeführt werden.

Zur anatomischen Responsebewertung mittels Schnittbildgebung eignen sich CT, MRT und für den Hals ggfls. auch der Ultraschall. Für die Verlaufskontrollen sollen entsprechend der organspezifischen Anforderungen und der Verfügbarkeit dieselben Verfahren angewendet werden. Es kann Bezug genommen werden auf die Ausführungen im Kapitel 9.1.4 zur morphologischen Schnittbilddiagnostik. Die RECIST Response-Bewertung benötigt ein vollwertiges CT, das auch im Rahmen einer PET/CT Untersuchung akquiriert werden kann. Im Rahmen von Studienprotokollen können auch andere/zusätzliche Modalitäten für die Responsebeurteilung gefordert sein (z. B. PET basierte Kriterien, siehe unten).

Das [^{18}F]FDG-PET/CT ist ein zusätzliches gut geeignetes Verfahren zur Tumornachsorge. Bei persistierender Tumorlast bietet die (Ganzkörper) [^{18}F]FDG-PET/CT die höchste diagnostische Genauigkeit [1193]. Insbesondere kann bei diskordanter Bildgebung die im [^{18}F]FDG-PET gemessene Stoffwechselaktivität informativer sein als die alleinige Beurteilung der Tumorgröße im CT [1197], [1198], [1264], [1265]. Es ist darüber hinaus auch eine Bewertung des Therapieansprechens bei systemischer und Strahlentherapie möglich [1197], [1264], [1265].

9.4.2 Terminologie des Therapieansprechens

9.35	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Bewertung des Therapieansprechens bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sollte sich an den RECIST 1.1 Kriterien für die Therapie solider Tumoren orientieren.	
	Starker Konsens	

Es gibt keine Studien zur Bewertung von Kriterien des Therapieansprechens speziell beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Aktuelle Studien zur systemischen Therapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom verwenden die RECIST Kriterien [543], [1266], [1245].

Tumormarker zur Responseevaluation existieren beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom nicht.

Eine negative [^{18}F]FDG-PET mit neuer im CT bestätigter Läsion im Verlauf wird als Progress bewertet, wenn die neuaufgetretene Läsion an neuer Stelle nachgewiesen ist.

PET basierte Kriterien (PERCIST) [1267] zur Bewertung des Therapieansprechens sind für viele solide Tumoren validiert und zeichnen sich im Vergleich zu RECIST durch eine höhere Sensitivität und diagnostische Genauigkeit aus. Einzelbeobachtungen legen nahe, dass dies auch für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom gilt auch wenn keine systematischen Studien zu dieser Entität vorliegen (Giannetta E et al 2017). Im Verlauf neu detektierte Läsionen ohne [^{18}F]FDG-Aufnahme werden hierbei entsprechend den RECIST 1.1 Kriterien beurteilt.

9.4.3 TSH-Einstellung

9.36	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Schilddrüsenstoffwechsellage sollte beim ATC Patienten euthyreot sein mit einem Ziel-TSH im Referenzbereich.	
	Starker Konsens	

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist ein undifferenziertes Karzinom, welches sich u.a. durch den Verlust der Expression des Natrium-Iodid-Symporters an der basolateralen Membran auszeichnet [1268]. Ein Wachstumsreiz durch das hypophysäre TSH ist nicht nachgewiesen und wäre unplausibel, sodass keine wachstumsinhibierende Wirkung durch eine exogene TSH-Suppression zu erwarten ist.

10 Andere Tumorentitäten

10.1 Lymphome

Primäre Schilddrüsenlymphome sind selten und machen etwa 2-5 % aller Schilddrüsenmalignome und ca. 2 % aller extranodalen Lymphome aus [1269], [1270]. Nach den Daten eines süddänischen Tumorregisters lag die Inzidenz in den 1980/90er Jahren bei 2 je 1 Million Einwohner [1271].

In der überwiegenden Zahl (70 %) handelt es sich um high grade-Lymphome der B-Zell-Reihe (es dominiert das DLBCL), gefolgt von MALT-Lymphomen und deutlich seltenere follikulären Lymphomen [1269]. Die Mehrzahl der Patienten weist ein lokalisiertes Tumorstadium 1-2 auf [1269], [1272]. Frauen sind überrepräsentiert (3:1) [1269], [1271]. Die Hashimoto-Thyreoiditis stellt insofern eine Prädisposition dar, dass 2/3 der Patienten eine vorbestehende Hashimoto-Thyreoiditis hatten und in der Hälfte der Fälle die Transformation von einer Hashimoto-Thyreoiditis über ein low grade-Lymphom zum high grade-Lymphom nachvollzogen werden konnte [1271].

Klinisch präsentiert sich das intrathyreoidiale Lymphom als rasch wachsender Halstumor oft mit Trachea- oder Larynxkompression [1273], [1274]. Halslymphknoten sind häufig, B-Symptome selten [1275]. Im Ultraschallbild stellt sich meist homogen, ausgeprägt echoarme Läsion mit dorsaler Schallverstärkung, jedoch ohne Kalzifikation oder Nekrose dar [1274], [1276], [1277]. Eine Schilddrüsenszintigraphie ist in den meisten Fällen verzichtbar [1278]. Die Diagnose kann bei etwa drei Viertel der Patienten mittels Feinnadelpunktion sicher gestellt werden [1274]. Bei unklaren Befunden hat die sonographisch gestützte Stanzbiopsie die Rolle der offenen chirurgischen Gewebeentnahme weiter reduziert. Diese kann jedoch zur Bestimmung des Lymphom-Subtyps erforderlich werden [1275]

Empfehlungen zur Diagnostik insbesondere der Stanzbiopsie sind unter der Empfehlung 4.11 zu finden.

10.1	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
Empfehlungsgrad **A**	Die Therapie des intrathyreoidalen Lymphoms soll im interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden und ist in der Regel multimodal.	
	Starker Konsens	

Therapeutisch wird insbesondere bei high-grade-Lymphomen ein multimodales Konzept aus Antikörpertherapie, Chemo- und Radiotherapie angewendet [1275]. In gemischten Patientenkollektiven lag das 5 Jahres-Überleben nach Radiochemotherapie bei 74 % [1279] und 85 % [1280].

Eine alleinige chirurgische Behandlung des primären Schilddrüsenlymphoms wird kontrovers diskutiert, kann in ausgewählten Fällen im Erkrankungsstadium IE die Erkrankung lokal unter Kontrolle bringen (295). Die chirurgische Therapie kann im Falle einer Obstruktion der Atemwege notfallmäßig indiziert sein [1275].

10.2 SD-Metastasen extrathyreoidaler Primärtumore

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit einer Tumorerkrankung in ihrer Anamnese sollte bei suspekten Knoten in der Schilddrüse auch eine Abklärung in Hinblick auf eine intrathyreoidale Metastasierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

Metastasen extrathyreoidaler Primärtumore in der Schilddrüse sind sehr selten und treten häufig erst bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung auf. Management und Prognose sind aus diesem Grund nicht gut etabliert [1281]

In der klinischen Routine machen Metastasen nur 0,2 % aller Schilddrüsenmalignome aus [1282] und sind im Hinblick darauf, dass Schilddrüsenmalignome per se selten sind, eine Rarität. In einem Review von Chung et al. fanden sich in 1,4-3 % der Fälle Metastasen eines extrathyreoidalen Tumors, bei Patienten die auf Grund eines Schilddrüsenmalignoms operiert wurden [1283]. In einer retrospektiven Auswertung von Wang et al. wurde bei 21/1754 Pat., die eine FNP eines Schilddrüsenknotens erhielten, die Metastase eines extrathyreoidalen Tumors diagnostiziert. Dies entspricht einer Quote von 1,2 % [1281].

In Autopsien hingegen sind Metastasen etwas häufiger. In einer Studie über einen 16-Jahreszeitraum lag die Quote bei 0,9 % aller Autopsien und bei 13 % der Patienten, bei denen eine Tumorerkrankung vorbekannt war. Am häufigsten waren Metastasen der Lunge (33 %), gefolgt von Mamma-Karzinomen (8 %) und Nierenzellkarzinomen (8 %) [1284].

Different zu den Autopsiestudien bildet in den klinischen Serien das Nierenzellkarzinom die führende Tumorart [1283], [1285], [1286], [1287]. In der Metaanalyse von Chung et al. war es mit 48 % der häufigste Primärtumor, gefolgt von kolorektalen, Lungen- und Mammakarzinomen [1283]. Ursächlich für die Beobachtung, dass das Nierenzellkarzinom in der klinischen Diagnosestellung führt, ist in erster Linie seine langsame Progression. Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Auftreten von Schilddrüsenmetastasen hat dabei eine lange Latenz. Es lag in einer kleinen Studie bei 84 Monaten [1288] und wird bei Chung et al. mit 68 Monaten angegeben. Patienten mit Schilddrüsenmetastasen anderer Tumorentitäten (Lunge, Kolo-Rektum etc.) werden in der Regel in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, bedeutsam für das Überleben ist dann nicht mehr die Schilddrüsenmetastase sondern die Primärtumorart [1287], [1289].

In der Mehrzahl der Fälle ist die klinische Symptomatik (Auftreten von zervikaler Schwellung, sicht- und tastbare Schilddrüsenknoten, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Luftnot etc.) richtungsgebend und lässt eine Metastasierung in die Schilddrüse vermuten.

Der kleinere Teil wird zufällig bei Staging-Untersuchungen, wie PET, CT oder Sonographie der Halsweichteile entdeckt [1283].

Die FNP (siehe Kapitel 4.2) liefert auch in dieser Situation bei dem überwiegenden Teil der Patienten die korrekte Diagnose [1289], [1290].

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Empfehlung zur Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie zur lokalen Kontrolle und zur Vermeidung von Komplikationen sollte im interdisziplinären Tumorboard unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation erfolgen.	
	Konsens	

Bei indifferenter FNP oder isolierter Metastasierung in die Schilddrüse kann ein Thyreoidektomie unter dem Aspekt der lokalen Kontrolle und der Vermeidung von Komplikationen (Tracheotomie, Recurrensparese etc.) erwogen werden [1291], [1292], [1293]. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben wird die OP hingegen kontrovers diskutiert. Während bei Papi et al. die OP keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte, geben Hegerova et al. ein verbessertes (wenngleich nicht statistisch signifikantes) Gesamtüberleben nach Thyreoidektomie an [1286], [1294].

11 Palliativversorgung

Palliativversorgung/Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen.

12 Rehabilitation

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Alle Patienten mit Schilddrüsenkarzinom sollen über eine Rehabilitation insbesondere in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) informiert und beraten und in deren Beantragung unterstützt werden. Bei der Auswahl der Einrichtung ist das Wunsch- und Wahlrecht zu berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

12.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die onkologische Rehabilitation von Schilddrüsenkrebspatienten soll in Einrichtungen erfolgen, die ein auf die indikationsspezifischen Bedürfnisse abzielendes Konzept vorweisen können.	
	Starker Konsens	

Patienten haben nach jeder Operation, Radioiodtherapie oder Radiatio wegen der Schilddrüsenkrebserkrankung einen gesetzlichen Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung.

Die gesetzlichen Rentenversicherungen hierbei die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielweise SGB V im Falle der GKV oder SGB VI im Falle der DRV) erbracht [1295], [1296], [1297].

Neben der Anschlussheilbehandlung gibt es zu allen Zeitpunkten der Erkrankung die Möglichkeit, ein Heilverfahren bei den Kostenträgern zu beantragen. Voraussetzung zur Genehmigung sind dann ein begründeter „Reha-Bedarf“ sowie eine positive „Reha-Prognose“.

Ziel der Onkologische Rehabilitation sind die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens sowie die Rückkehr in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität. Weitere Ziele sind der Erhalt der Erwerbsfähigkeit und die Vermeidung von Pflegebedürftigkeit.

Die Folgen der Schilddrüsenkrebserkrankung und -therapie treten zum Teil unmittelbar nach der Therapie auf, zum Beispiel lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder der Radioiodtherapie, Beschwerden durch die zervikale Narbe, Schluckbeschwerden, Einschränkungen der Halsbeweglichkeit oder Mundtrockenheit,

Schluckstörungen, Heiserkeit bzw. Funktionsstörungen durch eine Rekurrensparese, Dyspnoe, ein Lymphödem oder Störungen des Calciumstoffwechsels infolge eines postoperativen Hypoparathyreoidismus [1298].

Andere Folgestörungen werden häufig erst zu späteren Zeitpunkten wahrgenommen, wie zum Beispiel chronisches tumorassoziiertes Fatigue-Syndrom, Probleme der Schilddrüsenhormoneinstellung, Angst und Depression.

Wenn ein AHB-Anspruch vorliegt, sollen die Patienten von den behandelnden Zentren über den Anspruch, Inhalte und Nutzen einer AHB-Maßnahme mit Hinweis auf das Wunsch- und Wahlrecht einer entsprechenden Einrichtung informiert und beraten werden.

Die Onkologische Rehabilitation von Schilddrüsenkrebspatienten soll in dafür geeigneten Einrichtungen erfolgen. Voraussetzung sind das Vorliegen eines auf die spezifischen Bedürfnisse abzielenden indikationsspezifischen Konzeptes sowie eine entsprechende Zulassung bei der Deutschen Rentenversicherung (Indikationsgruppe 11l, Onkologische Krankheiten/Schilddrüse). In diesen Einrichtungen werden multimodale Rehabilitationsbehandlungen durchgeführt, die verschiedene Grundelemente beinhalten: Bewegung, Ernährung, Psyche, Informationen zu Erkrankung und Gesundheit, Sozialberatung und sozialmedizinische Beurteilung (beruflich) beinhalten.

Spezifische Beratungsinhalte sind: Biologie, Diagnostik und Therapien der verschiedenen Schilddrüsenkrebserkrankungen, neue Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkrebs, wichtige Laborwerte bei Schilddrüsenkrebserkrankungen, Funktion von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, Zeichen der Schilddrüsenunter- und Schilddrüsenüberfunktion, Schulung zur Schilddrüsenhormonsubstitution (zeitliche Einnahme von Schilddrüsenhormonen, TSH-Zielbereiche, Fehlermöglichkeiten bzw. Einflussfaktoren auf das Ergebnis von Laborbestimmungen, insbesondere des Tg-Wertes), Umgang mit Hypoparathyreoidismus und Calciumsubstitution, Tumornachsorge, sichere Informationsquellen, Schilddrüsen-Selbsthilfe und Selbsthilfeorganisation.

Oft unterschätzte Gründe für eine Onkologische Rehabilitationsmaßnahme sind Fatigue, Angst und Depression:

Die cancer-related fatigue ist eine häufige Belastung von Schilddrüsenkrebspatienten. Yukari Maki et al zeigten eine Prävalenz von 41,8 % bei Langzeitüberlebenden ohne Hinweis auf persistierende oder rekurrierende Erkrankung. Die Diagnostik dazu ist in der S3-Leitlinie Fatigue beschrieben [1299], bei den Schilddrüsenkrebspatienten gilt ein besonderes Augenmerk den Laborparametern für die Schilddrüsen-Hormonsubstitution sowie den Calcium-Phosphat-Haushalt. Die in der Leitlinie positiv konnotierten Therapieformen (Bewegungstraining, kognitive Verhaltenstherapie und psychologische Intervention) sind Teil des therapeutischen Angebotes der onkologischen Rehabilitation (5).

Schilddrüsenkrebspatienten weisen im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebserkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphom, Brustkrebs, Prostatakrebs, Darmkrebs, Gebärmutterkrebs, Prostatakrebs) schlechtere Werte für Depression und Angst auf [1300]. Es gibt Hinweise auf eine Korrelation mit der Intensität der TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonsubstitution [1301], [1302]. Verschiedene Therapieelemente der Onkologischen Rehabilitation sind geeignet, positive Effekte bei Patienten mit Angst und Depression zu erzielen.

Viele innerhalb der onkologischen Rehabilitation erbrachten Therapien sind evidenzbasiert. Aus methodischen Gründen liegen die meisten Studien für Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs vor. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Schilddrüsenkarzinompatienten erscheint plausibel.

13 Psychosoziale Aspekte

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Patienten sollen über die Diagnose und allgemeine Prognose adäquat aufgeklärt werden. Sie sollen zu den therapeutischen Möglichkeiten anhand des individuellen Befundes, der Prognose unter Berücksichtigung psychosozialer Aspekte sowie der Lebensqualität beraten werden. Sie sollen die Möglichkeit haben, weitere Personen an dem Aufklärungsgespräch teilhaben zu lassen.	
	Starker Konsens	

Da eine Krebsdiagnose mit einer großen Unsicherheit einhergeht und die Behandlung weitreichende Folgen haben kann, ist es notwendig Patienten hinsichtlich aller relevanten Punkte aufzuklären und ihnen die Möglichkeit zu geben Rückfragen zu stellen. Der Patient soll das Gefühl haben, dass er in seine medizinischen Entscheidungen mit eingebunden wird. Fühlen sich Patienten in die Entscheidung eingebunden (shared decission making) kann dies einen positiven Effekt auf behandlungsrelevante Outcomes haben [1303], [1304], [1305], [1306].

Studien [1307], [1308], [1309] haben gezeigt, dass Schilddrüsenkrebspatienten sich mehr Informationen in den Bereichen Diagnose, Behandlung und Nachsorge wünschen. Auf diese Bedarfe sollte eingegangen werden und in Aufklärungsgesprächen adäquat adressiert werden.

Da das Thema Schilddrüsenkrebs belastend ist und Patienten nach der Diagnose eine Vielzahl von Gedanken und Fragen haben [1307], [1308], [1310], [1311], [1312], kann die Teilnahme einer weiteren Person an den Aufklärungsgesprächen hier Abhilfe schaffen.

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot aus weiteren Gesprächen bestehen.	
	Starker Konsens	

Mit der Diagnose Schilddrüsenkrebs und im Verlauf der Behandlung treten bei Patienten Ängste und Sorgen auf [1313], [1310], [1311], [1312]. Weiterhin hat die Diagnose Schilddrüsenkrebs einen Einfluss auf das alltägliche Leben und die Zukunftspläne von Patienten [1308], [1309], [1314].

Diese müssen im ärztlichen Gespräch berücksichtigt werden. Wenn auf Sorgen und Ängste nicht adäquat eingegangen wird, kann dies zu schlechteren Outcomes führen. Dies haben Studien bei anderen Krebsentitäten gezeigt [1315], [1316], [1317].

Studien [1307], [1308], [1309] haben gezeigt, dass Schilddrüsenkrebspatienten hohe Informationsbedarfe in verschiedenen Bereichen (Diagnostik, Behandlung, Nachsorge, psychologische Unterstützung etc.) berichten. Diese individuellen Bedürfnisse und Präferenzen sollten im ärztlichen Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden.

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Allen Patienten mit Schilddrüsenkrebs soll ein Screening auf psychosoziale Belastungen mittels eines validierten und standardisierten Instrumentes angeboten werden.	
	Konsens	

13.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. (Leitlinienadaptation S3-LL Psychoonkologie, Version 2022)	
	Starker Konsens	

Ein Screening nach psychosozialen Belastungen und die Abklärung der Unterstützungsbedürfnisse sollen auf freiwilliger Basis erfolgen.

Ein Screening nach psychosozialen Belastungen kann in Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten von jedem Mitglied des Behandlungsteams, das mit der Versorgung von Krebspatienten betraut ist, nach entsprechender Einarbeitung durchgeführt werden.

Die beste Evidenz bei Krebspatienten liegt national und international für das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), das Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-9) sowie für das Modul Generalisierte Angststörung (GAD-7) vor. Im deutschen Sprachraum ist weiterhin der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK-23 und FBK-10) gut validiert (s. S3-Leitlinie "Psychoonkologie" (AWMF-Registernr. 032-051OL)).

Im Rahmen des psychoonkologischen Screenings sollen ausschließlich diagnostische Verfahren eingesetzt werden, die die psychometrischen Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität und Validität) erfüllen. Praktikabilität auch bei schwer krebskranken Patienten sowie Ökonomie stellen weitere wichtige Voraussetzungen dar. Für Screeningverfahren sollten neben den eben genannten Gütekriterien empirisch ermittelte Grenz- oder Schwellenwerte (Cut-Off Werte) vorliegen, die gleichzeitig eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität vorweisen (ebd.). Im Rahmen der S3-Leitlinie Psychoonkologie wurde eine ausführliche Bewertung der psychometrischen Gütekriterien, anhand einer systematischen Literatursuche von sich auf deutsche Patienten beziehenden Publikationen durchgeführt.

Eine Studie von Loth et al. [1318] hat gezeigt, dass ein systematisches psychoonkologisches Screening zu einer erhöhten Identifikation von Patienten mit psychoonkologischen Bedarfen führt.

Alle der oben genannten Fragenbögen wurden bereits in einer Vielzahl von Studien mit Patienten mit Schilddrüsenkrebs eingesetzt [1313], [1319].

Schilddrüsenkrebspatienten können zu allen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs und der Behandlung psychosoziale Einschränkungen sowie eine Reduktion der Lebensqualität erleben [939], [1320], [1321], [1313], [1322], [1323], [1319]. Trotz der relativ guten Prognosen bei Schilddrüsenkrebs weisen Patienten Lebensqualitätseinschränkungen aus, die mit Einschränkungen bei Patienten anderer Krebsarten mit schlechterer Prognose vergleichbar sind [1324].

Weiterhin ist es der Wunsch von Schilddrüsenkrebspatienten mehr Informationen zu psychosozialer Beratung zu erhalten bzw. sehen die Patienten hier ein großes Informationsdefizit [1307], [1308]. Dionsi-Vici et al. [1325] konnten zeigen, dass die Hälfte der Langzeitüberlebenden von Schilddrüsenkrebs über unerfüllte psychologische Bedarfe klagen.

13.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbiditäten und zur Klärung des Unterstützungs- und Behandlungsbedarfes angeboten werden. (Leitlinienadaptation S3-LL Psychoonkologie, Version 2022)	
	Starker Konsens	

13.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit diagnostizierten psychischen Störungen sollen entsprechend den vorhandenen störungsspezifischen Leitlinien versorgt werden. (Leitlinienadaptation S3-LL Psychoonkologie, Version 2022)	
	Starker Konsens	

Eine Vielzahl von Studien in Schilddrüsenkrebspatienten zeigt mittels der oben genannten Instrumente einen positiven Screeningbefund. Positive Screeningbefunde zeigen sich über den kompletten Krankheitsverlauf bis hin zu Langzeitüberlebenden [1326], [1327], [1313], [1309]. In einer Studie mit 640 deutschen Schilddrüsenkrebsüberlebenden berichten Noto et al. [1328], dass 37,6 % den Cut-off-Wert für Angststörungen und 15,7 % für Depression, gemessen mit der HADS, überschreiten.

Sollte im diagnostischen Gespräch eine behandlungswürdige psychische Störung diagnostiziert werden, finden die entsprechenden deutschsprachigen S3-Leitlinien Anwendung [16]. Eine entsprechende Übersicht findet sich in Tabelle 9 der S3-Leitlinie "Psychoonkologie" (AWMF-Registernr. 032-051OL).

Weiterhin haben spezielle, auf Schilddrüsenkrebspatienten, zugeschnittene Interventionen Erfolg gezeigt [1329], [1330], [1331], [1332]. Interventionen sollten zusätzlich an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. So konnten Husson et al. [1333] zeigen, dass Alter einen Einfluss auf die psychischen Belastungen und das Krankheitsempfinden bei Schilddrüsenkrebspatienten haben kann.

14 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1334]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen („soll“) der neu erarbeiteten Leitlinie Schilddrüsenkarzinom, sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 7 Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen.

Die Qualitätsindikatoren 1, 2, 4 und 5 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10/2023).

Tabelle 24: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Verhältnis von tumorbefallenen zu untersuchten Lymphknoten		
Zähler Patienten des Nenners mit Angabe des Verhältnisses „tumorbefallene zu insgesamt untersuchte Lymphknoten" **Nenner** Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms mit Resektion und mit histopathologisch untersuchten Lymphknoten	Empfehlung 4.4 Der histopathologische Befund soll die Zahl der tumorbefallenen im Verhältnis zu den insgesamt untersuchten Lymphknoten aufführen.	Konsensbasierte Empfehlung starker Konsens **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Angabe des Verhältnisses „tumorbefallene zu insgesamt untersuchte Lymphknoten“
QI 2: Keine histologische Sicherung eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms (ATC) oder intrathyreoidalen Lymphoms durch Feinnadelbiopsie		
Zähler Patienten des Nenners mit Feinnadelbiopsie **Nenner** Alle Patienten mit Erstdiagnose anaplastisches Schilddrüsenkarzinom oder intrathyreoidales Lymphom	Empfehlung 4.11 Bei Verdacht auf ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom oder ein Lymphom soll keine Feinnadelbiopsie, sondern eine histologische Sicherung durchgeführt werden – z. B. durch eine Stanzbiopsie.	Konsensbasierte Empfehlung starker Konsens **Qualitätsziel:** Möglichst keine histologische Sicherung eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms oder Lymphoms durch Feinnadelbiopsie

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 3: Angabe von TNM-Klassifikation, histologischem Typ und extranodalem Tumorwachstum in histopathologischem Befundbericht		
Zähler Patienten des Nenners mit sämtlichen Angaben im histopathologischen Befundbericht: - Stadieneinteilung nach aktueller TNM-Klassifikation der UICC - Klassifikation der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms entsprechend d. jeweils aktuellen WHO-Klassifikation, ggf. histologische Subtypen - soweit sie in der aktuellen WHO-Klassifikation beschrieben werden. - Kapselüberschreitendes Wachstum von Lymphknotenmetastasen. **Nenner** Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms und Resektion	Empfehlung 4.24 Im pathologischen Befund von Operationspräparaten sollen folgende Angaben gemacht werden: • Angabe der Stadieneinteilung nach der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC. • Klassifikation der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms entsprechend der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation, ggf. histologische Subtypen - soweit sie in der aktuellen WHO-Klassifikation beschrieben werden. • Kapselüberschreitendes Wachstum von Lymphknotenmetastasen.	Konsensbasierte Empfehlung Starker Konsens **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte mit Angabe von TNM-Klassifikation, histologischem Subtyp und Kapselüberschreitendem Wachstum von Lymphknotenmetastasen.
QI 4: Intraoperatives Neuromonitoring		
Zähler Patienten des Nenners mit intraoperativem Neuromonitoring (IONM) **Nenner**	Empfehlung 5.30 Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) soll bei beidseitiger Schilddrüsenoperation angewendet werden, bei besonderer Risikokonstellation vorzugsweise in Form des kontinuierlichen Neuromonitorings (CIONM).	Evidenzbasierte Empfehlung GRADE ⊕⊕⊖⊖ **Qualitätsziel:**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und beidseitiger Schilddrüsenoperation		Möglichst häufig intraoperatives Neuromonitoring bei beidseitiger Schilddrüsenoperation
QI 5: Interdisziplinäre Empfehlung zur Radioiodtherapie im Tumorboard		
Zähler Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz **Nenner** Alle Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Radioiodtherapie	Empfehlung 5.31 Die Empfehlung zu einer Radioiodtherapie soll auf der Basis des klinischen und histopathologischen Befundes im Tumorboard interdisziplinär getroffen werden.	Konsensbasierte Empfehlung Starker Konsens **Qualitätsziel:** Empfehlung zur Radioiodtherapie auf Basis des klinischen und histopathologischen Befundes möglichst häufig interdisziplinär im Tumorboard
QI 6: Postoperativer Calcitonin-/CEA-Spiegel und molekulargenetische Analyse RET-Protoonkogen bei medullärem Schilddrüsenkarzinom		
Zähler a) Patienten des Nenners mit pTNM und postoperativem Calcitonin- u. CEA-Spiegel (6-8 Wochen nach der OP) b) Patienten des Nenners mit molekulargenetischer Keimbahnanalyse RET-Protoonkogen **Nenner** Alle Pat. mit Erstdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und Operation	Empfehlung 8.15 Zur Planung einer risikoadaptierten postoperativen Nachsorge eines histologisch und immunhistologisch gesicherten MTC sollen folgende Befunde vorliegen: • pTNM Klassifikation = Stadieneinteilung • postoperativer basaler Ctn- und CEA-Spiegel (6-8 Wochen nach der OP)	Konsensbasierte Empfehlung Starker Konsens **Möglichst häufig** 1. Bestimmung von pTNM, Calcitonin und CEA

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	• Molekulargenetische Analyse auf pathogene Keimbahn-Variante im RET-Protoonkogen	2. molekulargenetische Keimbahnanalyse RET-Protoonkogen
QI 7: Molekularpathologische Untersuchung RET-Gen bei sporadisch medullärem Schilddrüsenkarzinom		
Zähler Patienten des Nenners mit molekularpathologischer Untersuchung des Tumors auf somatische Variante im RET-Gen vor Systemtherapie **Nenner** Alle Patienten mit metastasiertem sporadisch medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), N1 u./o. M1 und systemischer Therapie	Empfehlung 8.33 Bei Patienten mit metastasiert sporadischem MTC soll vor Beginn einer systemischen Therapie eine molekulargenetische Analyse des Tumors auf das Vorliegen einer somatischen Variante im RET-Gen in Hinblick auf den Einsatz selektiver RET-Inhibitoren sowie von Vandetanib durchgeführt werden.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig molekularpathologische Analyse auf Vorliegen einer somatischen Variante im RET-Gen vor Beginn einer systemischen Therapie

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 13

Tabelle 2: Arbeitsgruppe 15

Tabelle 3: Abkürzungen 17

Tabelle 4: Schema der Evidenzbewertung nach GRADE 25

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung 27

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke 27

Tabelle 7: Verteilung der histologischen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms 30

Tabelle 8: Nomenklatur der Echogenität von Schilddrüsenknoten 35

Tabelle 9: B-Mode-Einzelkriterien für die Beurteilung von Schilddrüsenknoten 36

Tabelle 10: Wichtige Aspekte zur strukturierten sonographischen Dokumentation zervikaler Lymphknoten 43

Tabelle 11: B-Mode-Kriterien zur Differenzierung normaler, unklarer und malignitätssuspekter Lymphknoten 45

Tabelle 12: Vergleich der 4. und 5. Auflage der WHO-Klassifikation von häufigen Schilddrüsenneoplasien der Follikelepithelzellen 66

Tabelle 13: Vergleich der histomorphologischen Kriterien zur Diagnose eines PDTC bzw. DHGTC. Als zusätzliches Kriterium kommt beim PDTC nach Maßgabe der Turin-Kriterien noch die kondensierten Zellkerne (convoluted nuclei) zum Tragen. Diese sind in der Praxis jedoch aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität ein eher unsicheres Kriterium 72

Tabelle 14: TNM-Klassifikation von Schilddrüsenkarzinomen gemäß 8. Auflage UICC mit Vorschlägen zur Erweiterung um prognostisch relevante Kriterien wie minimal extrathyreoidale Ausbreitung des Primärtumors und extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen 75

Tabelle 15: Vergleich unterschiedlicher Befund-Systeme für die Schilddrüsenzytologie 81

Tabelle 16: Einteilung der Risikoklassen für die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome im Hinblick auf das Rezidivrisiko. Die Prozentangaben sind gemittelte Werte aus der Literatur, das individuelle Rezidivrisiko kann hiervon abweichen. 129

Tabelle 17: Vor- und Nachteile der Radioiodtherapie 144

Tabelle 18: In der Tabelle ist der Bereich üblicherweise in Abhängigkeit vom Risiko eingesetzter Therapieaktivitäten wiedergegeben. 166

Tabelle 19: Risikogruppen nach erfolgter RIT und einer Nachbeobachtung von 2 Jahren 183

Tabelle 20: Empfohlene TSH-Zielbereiche im Zeitraum nach initialer Therapie bis zur Response-Evaluation nach 6 Monaten 191

Tabelle 21: Empfohlene TSH-Zielbereiche entsprechend des Ansprechens nach initialer Response-Evaluation nach 6-12 Monaten..... 191

Tabelle 22: Histomorphologische Kriterien zur Diagnose eines high-grade MTC nach der 5. Auflage der WHO-Klassifikation. Ein high-grade MTC ist zu diagnostizieren bei Positivität zumindest eines der drei Merkmale. 241

Tabelle 23: Risiko-Stratifizierung und Management von Patienten mit MEN2 in Abhängigkeit von der pathogenen RET Variante 268

Tabelle 24: Qualitätsindikatoren 303

16 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Es empfiehlt sich, die TNM-Klassifikation stets vollständig nach diesem Muster anzugeben. 74

Abbildung 2: Kompartmentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom (Dralle 2012). (a) Zentrales (K1a, rechts; K1b, links), (b) rechts-zervikolaterales (K2), (c) links-zervikolaterales (K3), und (d) infrabrachiocephales Kompartment des oberen Mediastinums (K4a, rechts; K4b, links). 106

Abbildung 3: Diagnostisches Konzept für iodnegative Patienten nach adjuvanter Radioiodtherapie und nachweisbaren TAK 199

17 Literaturverzeichnis

1. Meisinger, C, Ittermann, T, Wallaschofski, H, Heier, M, Below, H, Kramer, A, et.al. Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany., Eur J Endocrinol, 2012. 167 (3)(3): p. 363-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700599/
2. Reiners, C, Wegscheider, K, Schicha, H, Theissen, P, Vaupel, R, Wrbitzky, R, et.al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees., Thyroid, 2004. 14 (11)(11): p. 926-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671771/
3. Khattak, RM, Ittermann, T, Nauck, M, Below, H, Völzke, H, Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany., Popul Health Metr, 2016. 14 (): p. 39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27833458/
4. Krebs in Deutschland, in Schilddrüse, 2021. p. 126 - 129., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c73_schilddruese.pdf?__blob=publicationFile
5. Brenner, DR, Ruan, Y, Shaw, E, O'Sullivan, D, Poirier, AE, Heer, E, et.al. Age-standardized cancer-incidence trends in Canada, 1971-2015., CMAJ, 2019. 191 (46)(46): p. E1262-E1273., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740536/
6. Dal Maso, L, Panato, C, Franceschi, S, Serraino, D, Buzzoni, C, Busco, S, et.al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy,1998-2012., Eur J Cancer, 2018. 94 (): p. 6-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502036/
7. Seib, CD, Sosa, JA, Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer., Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. 48 (1)(1): p. 23-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717905/
8. Powers, AE, Marcadis, AR, Lee, M, Morris, LGT, Marti, JL, Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016., JAMA, 2019. 322 (24)(24): p. 2440-2441., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860035/
9. Wiltshire, JJ, Drake, TM, Uttley, L, Balasubramanian, SP, Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer., Thyroid, 2016. 26 (11)(11): p. 1541-1552., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571228/
10. Farahati, J, Mäder, U, Gilman, E, Görges, R, Maric, I, Binse, I, et.al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma., Nuklearmedizin, 2019. 58 (2)(2): p. 86-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917397/
11. Krebs in Deutschland, in Schilddrüse, 2019. p. 118 - 121., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c73_schilddruese.pdf?__blob=publicationFile
12. Mirian, C, Grønhøj, C, Jensen, DH, Jakobsen, KK, Karnov, K, Jensen, JS, et.al. Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014., Cancer Epidemiol, 2018. 55 (): p. 81-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852396/
13. Cancer Research UK, Thyroid cancer statistics, 2025., https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/thyroid-cancer#thyroid_stats0
14. 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)(13): p. 1338-1348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362912/

15. Ren, YJ, Liu, QM, Ge, MH, Li, HZ, Liu, B, Zhang, Y, et.al. [Incidence and mortality of thyroid cancer in cancer registries of Zhejiang Province, 2010-2014]., Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2019. 53 (10)(10): p. 1062-1065., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607057/

16. Lin, B, Ma, H, Ma, M, Zhang, Z, Sun, Z, Hsieh, IY, et.al. The incidence and survival analysis for anaplastic thyroid cancer: a SEER database analysis., Am J Transl Res, 2019. 11 (9)(9): p. 5888-5896., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632557/

17. Borges, AKDM, Miranda-Filho, A, Koifman, S, Koifman, RJ, Thyroid Cancer Incidences From Selected South America Population-Based Cancer Registries: An Age-Period-Cohort Study., J Glob Oncol, 2018. 4 (): p. 1-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241178/

18. Safavi, A, Azizi, F, Jafari, R, Chaibakhsh, S, Safavi, AA, Thyroid Cancer Epidemiology in Iran: a Time Trend Study., Asian Pac J Cancer Prev, 2016. 17 (1)(1): p. 407-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838247/

19. Ahn, HS, Kim, HJ, Kim, KH, Lee, YS, Han, SJ, Kim, Y, et.al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality., Thyroid, 2016. 26 (11)(11): p. 1535-1540., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27627550/

20. Miranda-Filho, A, Lortet-Tieulent, J, Bray, F, Cao, B, Franceschi, S, Vaccarella, S, et.al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study., Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. 9 (4)(4): p. 225-234., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662333/

21. Eng, C, Mulligan, LM, Healey, CS, Houghton, C, Frilling, A, Raue, F, et.al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma., Cancer Res, 1996. 56 (9)(9): p. 2167-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616867/

22. Marsh, DJ, Andrew, SD, Eng, C, Learoyd, DL, Capes, AG, Pojer, R, et.al. Germline and somatic mutations in an oncogene: RET mutations in inherited medullary thyroid carcinoma., Cancer Res, 1996. 56 (6)(6): p. 1241-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640806/

23. Eng, C, Clayton, D, Schuffenecker, I, Lenoir, G, Cote, G, Gagel, RF, et.al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis., JAMA, 1996. 276 (19)(19): p. 1575-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918855/

24. 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): p. 1-133., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/

25. Cirello, V, Familial non-medullary thyroid carcinoma: clinico-pathological features, current knowledge and novelty regarding genetic risk factors., Minerva Endocrinol (Torino), 2021. 46 (1)(1): p. 5-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045820/

26. Cetta, F, FAP Associated Papillary Thyroid Carcinoma: A Peculiar Subtype of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer., Patholog Res Int, 2015. 2015 (): p. 309348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697262/

27. Tan, MH, Mester, JL, Ngeow, J, Rybicki, LA, Orloff, MS, Eng, C, Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations., Clin Cancer Res, 2012. 18 (2)(2): p. 400-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252256/

28. Kamilaris, CDC, Faucz, FR, Voutetakis, A, Stratakis, CA, Carney Complex., Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. 127 (2-03)(2-03): p. 156-164., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30428497/

29. Lauper, JM, Krause, A, Vaughan, TL, Monnat, RJ, Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review., PLoS One, 2013. 8 (4)(4): p. e59709., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573208/

30. Hińcza, K, Kowalik, A, Kowalska, A, Current Knowledge of Germline Genetic Risk Factors for the Development of Non-Medullary Thyroid Cancer., Genes (Basel), 2019. 10 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247975/

31. Nosé, V, Familial follicular cell tumors: classification and morphological characteristics., Endocr Pathol, 2010. 21 (4)(4): p. 219-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20878367/

32. Sturgeon, C, Clark, OH, Familial nonmedullary thyroid cancer., Thyroid, 2005. 15 (6)(6): p. 588-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029126/

33. Malchoff, CD, Sarfarazi, M, Tendler, B, Forouhar, F, Whalen, G, Joshi, V, et.al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome., J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85 (5)(5): p. 1758-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843148/

34. Liao, Shunyao, Song, Wenzhong, Liu, Yunqiang, Deng, Shaoping, Liang, Yaming, Tang, Zhenlin, et.al. Familial multinodular goiter syndrome with papillary thyroid carcinomas: mutational analysis of the associated genes in 5 cases from 1 Chinese family, 2013. 13(1): p. 48., https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-48

35. Malchoff, CD, Sarfarazi, M, Tendler, B, Forouhar, F, Whalen, G, Malchoff, DM, Familial papillary thyroid carcinoma is genetically distinct from familial adenomatous polyposis coli., Thyroid, 1999. 9 (3)(3): p. 247-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10211600/

36. Guilmette, J, Nosé, V, Hereditary and familial thyroid tumours., Histopathology, 2018. 72 (1)(1): p. 70-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239041/

37. Iglesias, ML, Schmidt, A, Ghuzlan, AA, Lacroix, L, Vathaire, F, Chevillard, S, et.al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review., Arch Endocrinol Metab, 2017. 61 (2)(2): p. 180-187., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225863/

38. Kitahara, CM, Berrington de Gonzalez, A, Bouville, A, Brill, AB, Doody, MM, Melo, DR, et.al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism., JAMA Intern Med, 2019. 179 (8)(8): p. 1034-1042., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260066/

39. Listewnik, MH, Birkenfeld, B, Chosia, M, Elbl, B, Niedziałkowska, K, Sawrymowicz, M, The occurrence of malignant thyroid lesions in patients after radioiodine treatment due to benign thyroid diseases., Endokrynol Pol, 2010. 61 (5)(5): p. 454-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21049457/

40. Hu, MJ, Zhang, C, Liang, L, Wang, SY, Zheng, XC, Zhang, Q, et.al. Fasting serum glucose, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormones and risk of papillary thyroid cancer: A case-control study., Head Neck, 2019. 41 (7)(7): p. 2277-2284., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759328/

41. Cao, Y, Wang, Z, Gu, J, Hu, F, Qi, Y, Yin, Q, et.al. Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis., Biomed Res Int, 2015. 2015 (): p. 103515., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339585/

42. Braganza, MZ, Berrington de González, A, Schonfeld, SJ, Wentzensen, N, Brenner, AV, Kitahara, CM, Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer., Cancer Prev Res (Phila), 2014. 7 (4)(4): p. 418-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449056/

43. Paparodis, R, Imam, S, Todorova-Koteva, K, Staii, A, Jaume, JC, Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer., Thyroid, 2014. 24 (7)(7): p. 1107-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708347/

44. Silva de Morais, N, Stuart, J, Guan, H, Wang, Z, Cibas, ES, Frates, MC, et.al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer., J Endocr Soc, 2019. 3 (4)(4): p. 791-800., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963137/

45. Kitahara, CM, Yanik, EL, Ladenson, PW, Hernandez, BY, Lynch, CF, Pawlish, KS, et.al. Risk of Thyroid Cancer Among Solid Organ Transplant Recipients., Am J Transplant, 2017. 17 (11)(11): p. 2911-2921., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397388/

46. Lengwiler, E, Stampf, S, Zippelius, A, Salati, E, Zaman, K, Schäfer, N, et.al. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study., Swiss Med Wkly, 2019. 149 (): p. w20078., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104307/

47. Lee, JH, Hwang, Y, Song, RY, Yi, JW, Yu, HW, Kim, SJ, et.al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis., Head Neck, 2017. 39 (8)(8): p. 1711-1718., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/, 28513893/

48. Vaccarella, S, Franceschi, S, Bray, F, Wild, CP, Plummer, M, Dal Maso, L, Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis., N Engl J Med, 2016. 375 (7)(7): p. 614-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532827/

49. Remonti, LR, Kramer, CK, Leitão, CB, Pinto, LC, Gross, JL, Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies., Thyroid, 2015. 25 (5)(5): p. 538-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747526/

50. Brito, JP, Gionfriddo, MR, Al Nofal, A, Boehmer, KR, Leppin, AL, Reading, C, et.al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (4)(4): p. 1253-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276450/

51. Woliński, K, Szkudlarek, M, Szczepanek-Parulska, E, Ruchała, M, Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies., Pol Arch Med Wewn, 2014. 124 (3)(3): p. 97-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473342/

52. Al Nofal, A, Gionfriddo, MR, Javed, A, Haydour, Q, Brito, JP, Prokop, LJ, et.al. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in children: systematic review and meta-analysis., Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84 (3)(3): p. 423-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25845503/

53. Wei, X, Li, Y, Zhang, S, Gao, M, Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules., Head Neck, 2016. 38 (2)(2): p. 309-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244250/

54. Wei, X, Li, Y, Zhang, S, Gao, M, Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in the diagnostic value of thyroid nodules: a systematic review., Tumour Biol, 2014. 35 (7)(7): p. 6769-76., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722822/

55. Migda, B, Migda, M, Migda, MS, A systematic review and meta-analysis of the Kwak TIRADS for the diagnostic assessment of indeterminate thyroid nodules., Clin Radiol, 2019. 74 (2)(2): p. 123-130., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482561/

56. Kwak, JY, Han, KH, Yoon, JH, Moon, HJ, Son, EJ, Park, SH, et.al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk., Radiology, 2011. 260 (3)(3): p. 892-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771959/

57. Horvath, E, Silva, CF, Majlis, S, Rodriguez, I, Skoknic, V, Castro, A, et.al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules., Eur Radiol, 2017. 27 (6)(6): p. 2619-2628., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718080/

58. Tessler, FN, Middleton, WD, Grant, EG, Hoang, JK, Berland, LL, Teefey, SA, et.al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee., J Am Coll Radiol, 2017. 14 (5)(5): p. 587-595., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372962/

59. Russ, G, Bonnema, SJ, Erdogan, MF, Durante, C, Ngu, R, Leenhardt, L, European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS., Eur Thyroid J, 2017. 6 (5)(5): p. 225-237., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167761/

60. Perros, P, Boelaert, K, Colley, S, Evans, C, Evans, RM, Gerrard Ba, G, et.al. Guidelines for the management of thyroid cancer., Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 81 Suppl 1 (): p. 1-122., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989897/

61. Shin, JH, Baek, JH, Chung, J, Ha, EJ, Kim, JH, Lee, YH, et.al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations., Korean J Radiol, 2016. 17 (3)(3): p. 370-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27134526/

62. Wu, XL, Du, JR, Wang, H, Jin, CX, Sui, GQ, Yang, DY, et.al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines., Endocrine, 2019. 65 (1)(1): p. 121-131., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830584/

63. Middleton, WD, Teefey, SA, Reading, CC, Langer, JE, Beland, MD, Szabunio, MM, et.al. Comparison of Performance Characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association Guidelines., AJR Am J Roentgenol, 2018. 210 (5)(5): p. 1148-1154., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629797/

64. Xu, T, Wu, Y, Wu, RX, Zhang, YZ, Gu, JY, Ye, XH, et.al. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for cancer risk determination., Endocrine, 2019. 64 (2)(2): p. 299-307., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474824/

65. Ha, EJ, Na, DG, Moon, WJ, Lee, YH, Choi, N, Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines., Thyroid, 2018. 28 (11)(11): p. 1532-1537., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311862/

66. Seifert, P, Schenke, S, Zimny, M, Stahl, A, Grunert, M, Klemenz, B, et.al. Diagnostic Performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as Well as ATA Guidelines for the Ultrasound Risk Stratification of Non-Autonomously Functioning Thyroid Nodules in a Region with Long History of Iodine Deficiency: A German Multicenter Trial., Cancers (Basel), 2021. 13 (17)(17):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503277/

67. Yoon, JH, Lee, HS, Kim, EK, Moon, HJ, Kwak, JY, Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines., Radiology, 2016. 278 (3)(3): p. 917-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348102/

68. Tessler, FN, Middleton, WD, Grant, EG, Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide., Radiology, 2018. 287 (1)(1): p. 29-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558300/

69. Nattabi, HA, Sharif, NM, Yahya, N, Ahmad, R, Mohamad, M, Zaki, FM, et.al. Is Diagnostic Performance of Quantitative 2D-Shear Wave Elastography Optimal for Clinical Classification of Benign and Malignant Thyroid Nodules?: A Systematic Review and Meta-analysis., Acad Radiol, 2022. 29 Suppl 3 (): p. S114-S121., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054676/

70. Nell, S, Kist, JW, Debray, TP, de Keizer, B, van Oostenbrugge, TJ, Borel Rinkes, IH, et.al. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis., Eur J Radiol, 2015. 84 (4)(4): p. 652-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638577/

71. Zhao, CK, Xu, HX, Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status., Ultrasonography, 2019. 38 (2)(2): p. 106-124., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690960/

72. Bamber, J, Cosgrove, D, Dietrich, CF, Fromageau, J, Bojunga, J, Calliada, F, et.al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology., Ultraschall Med, 2013. 34 (2)(2): p. 169-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558397/

73. Chammas, MC, Moon, HJ, Kim, EK, Why do we have so many controversies in thyroid nodule Doppler US?, Radiology, 2011. 259 (1)(1): p. 304., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436101/

74. Razavi, SA, Hadduck, TA, Sadigh, G, Dwamena, BA, Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis., AJR Am J Roentgenol, 2013. 200 (6)(6): p. 1317-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701071/

75. Moon, HJ, Kwak, JY, Kim, MJ, Son, EJ, Kim, EK, Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?, Radiology, 2010. 255 (1)(1): p. 260-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308462/

76. Mohebbi, M, Dehaki, MG, Mozaffari, M, Comparison between ultrasonographic findings and fine needle aspiration cytology in differentiating malignant and benign thyroid nodules., Eur J Transl Myol, 2019. 29 (3)(3): p. 8354., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579481/

77. Debnam, JM, Vu, T, Sun, J, Wei, W, Krishnamurthy, S, Zafereo, ME, et.al. Vascular flow on doppler sonography may not be a valid characteristic to distinguish colloid nodules from papillary thyroid carcinoma even when accounting for nodular size., Gland Surg, 2019. 8 (5)(5): p. 461-468., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741876/

78. Lacout, A, Chevenet, C, Salas, J, Marcy, PY, Thyroid Doppler US: Tips and tricks., J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. 60 (2)(2): p. 210-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663777/

79. Yang, GCH, Fried, KO, Most Thyroid Cancers Detected by Sonography Lack Intranodular Vascularity on Color Doppler Imaging: Review of the Literature and Sonographic-Pathologic Correlations for 698 Thyroid Neoplasms., J Ultrasound Med, 2017. 36 (1)(1): p. 89-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943373/

80. Chammas, MC, Gerhard, R, de Oliveira, IR, Widman, A, de Barros, N, Durazzo, M, et.al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound., Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. 132 (6)(6): p. 874-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15944558/

81. Liu, Q, Cheng, J, Li, J, Gao, X, Li, H, The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: A PRISMA compliant meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2018. 97 (49)(49): p. e13325., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544392/

82. Ma, X, Zhang, B, Ling, W, Liu, R, Jia, H, Zhu, F, et.al. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis., J Clin Ultrasound, 2016. 44 (4)(4): p. 199-209., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402325/

83. Ahuja, AT, Ying, M, Sonographic evaluation of cervical lymph nodes., AJR Am J Roentgenol, 2005. 184 (5)(5): p. 1691-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15855141/

84. Leboulleux, S, Girard, E, Rose, M, Travagli, JP, Sabbah, N, Caillou, B, et.al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (9)(9): p. 3590-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609301/

85. Khokhar, MT, Day, KM, Sangal, RB, Ahmedli, NN, Pisharodi, LR, Beland, MD, et.al. Preoperative High-Resolution Ultrasound for the Assessment of Malignant Central Compartment Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer., Thyroid, 2015. 25 (12)(12): p. 1351-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431908/

86. U S, V, Shivalli, S, Rai, S, Haris, A, Madhurkar, R, Hemraj, S, Diagnostic accuracy of high resolution ultrasound to differentiate neoplastic and non neoplastic causes of cervical lymphadenopathy., J Clin Diagn Res, 2014. 8 (9)(9): p. RC05-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386501/

87. Sohn, YM, Kwak, JY, Kim, EK, Moon, HJ, Kim, SJ, Kim, MJ, Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy., AJR Am J Roentgenol, 2010. 194 (1)(1): p. 38-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20028903/

88. do Rosário, PW, Fagundes, TA, Maia, FF, Franco, AC, Figueiredo, MB, Purisch, S, Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma., J Ultrasound Med, 2004. 23 (7)(7): p. 915-20; quiz 921-2., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292559/

89. Steinkamp, HJ, Cornehl, M, Hosten, N, Pegios, W, Vogl, T, Felix, R, Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy., Br J Radiol, 1995. 68 (807)(807): p. 266-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735765/

90. Hwang, HS, Orloff, LA, Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer., Laryngoscope, 2011. 121 (3)(3): p. 487-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21344423/

91. O'Connell, K, Yen, TW, Quiroz, F, Evans, DB, Wang, TS, The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer., Surgery, 2013. 154 (4)(4): p. 697-701; discussion 701-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011674/

92. Yeh, MW, Bauer, AJ, Bernet, VA, Ferris, RL, Loevner, LA, Mandel, SJ, et.al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery., Thyroid, 2015. 25 (1)(1): p. 3-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25188202/

93. Kim, E, Park, JS, Son, KR, Kim, JH, Jeon, SJ, Na, DG, Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography., Thyroid, 2008. 18 (4)(4): p. 411-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358074/

94. Kuna, SK, Bracic, I, Tesic, V, Kuna, K, Herceg, GH, Dodig, D, Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer., J Ultrasound Med, 2006. 25 (12)(12): p. 1531-7; quiz 1538-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17121947/

95. Tomoda, C, Sugino, K, Matsuzu, K, Uruno, T, Ohkuwa, K, Kitagawa, W, et.al. Cervical Lymph Node Metastases After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma Usually Remain Stable for Years., Thyroid, 2016. 26 (12)(12): p. 1706-1711., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616725/

96. Kupferman, ME, Patterson, M, Mandel, SJ, LiVolsi, V, Weber, RS, Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. 130 (7)(7): p. 857-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262763/

97. Onoda, N, Ishikawa, T, Kawajiri, H, Takashima, T, Hirakawa, K, Pattern of initial metastasis in the cervical lymph node from papillary thyroid carcinoma., Surg Today, 2013. 43 (2)(2): p. 178-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732927/

98. Zhao, H, Li, H, Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases., Eur J Radiol, 2019. 112 (): p. 14-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777203/

99. Wu, LM, Gu, HY, Qu, XH, Zheng, J, Zhang, W, Yin, Y, et.al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis., Eur J Radiol, 2012. 81 (8)(8): p. 1798-805., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536396/

100. Xing, Z, Qiu, Y, Yang, Q, Yu, Y, Liu, J, Fei, Y, et.al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis., Eur J Radiol, 2020. 129 (): p. 109103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574937/

101. Moreno, MA, Edeiken-Monroe, BS, Siegel, ER, Sherman, SI, Clayman, GL, In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival., Thyroid, 2012. 22 (4)(4): p. 347-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280230/

102. Desmots, F, Fakhry, N, Mancini, J, Reyre, A, Vidal, V, Jacquier, A, et.al. Shear Wave Elastography in Head and Neck Lymph Node Assessment: Image Quality and Diagnostic Impact Compared with B-Mode and Doppler Ultrasonography., Ultrasound Med Biol, 2016. 42 (2)(2): p. 387-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26617244/

103. Xu, JM, Xu, XH, Xu, HX, Zhang, YF, Guo, LH, Liu, LN, et.al. Prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer using combined conventional ultrasound, strain elastography, and acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography., Eur Radiol, 2016. 26 (8)(8): p. 2611-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560715/

104. Azizi, G, Keller, JM, Mayo, ML, Piper, K, Puett, D, Earp, KM, et.al. Shear Wave Elastography and Cervical Lymph Nodes: Predicting Malignancy., Ultrasound Med Biol, 2016. 42 (6)(6): p. 1273-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976785/

105. Leenhardt, L, Erdogan, MF, Hegedus, L, Mandel, SJ, Paschke, R, Rago, T, et.al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer., Eur Thyroid J, 2013. 2 (3)(3): p. 147-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847448/

106. Görges, R, Eising, EG, Fotescu, D, Renzing-Köhler, K, Frilling, A, Schmid, KW, et.al. Diagnostic value of high-resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer., Eur J Ultrasound, 2003. 16 (3)(3): p. 191-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12573788/

107. Schenke, S, Seifert, P, Zimny, M, Winkens, T, Binse, I, Görges, R, Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions., J Nucl Med, 2019. 60 (3)(3): p. 342-347., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097501/

108. Ruhlmann, M, Stebner, V, Görges, R, Farahati, J, Simon, D, Bockisch, A, et.al. Diagnosis of hyperfunctional thyroid nodules: impact of US-elastography., Nuklearmedizin, 2014. 53 (5)(5): p. 173-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898434/

109. Trimboli, P, Paone, G, Zatelli, MC, Ceriani, L, Giovanella, L, Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns., Endocrine, 2017. 58 (3)(3): p. 488-494., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285385/

110. Görges, R, Kandror, T, Kuschnerus, S, Zimny, M, Pink, R, Palmedo, H, et.al. [Scintigraphically "hot" thyroid nodules mainly go hand in hand with a normal TSH]., Nuklearmedizin, 2011. 50 (5)(5): p. 179-88., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789340/

111. Graf, D, Helmich-Kapp, B, Graf, S, Veit, F, Lehmann, N, Mann, K, [Functional activity of autonomous adenoma in Germany]., Dtsch Med Wochenschr, 2012. 137 (41)(41): p. 2089-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23033166/

112. COLE, WH, MAJARAKIS, JD, SLAUGHTER, DP, Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter., J Clin Endocrinol Metab, 1949. 9 (10)(10): p. 1007-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18142433/

113. DOBYNS, BM, SKANSE, B, MALOOF, F, A method for the preoperative estimation of function in thyroid tumors; its significance in diagnosis and treatment., J Clin Endocrinol Metab, 1949. 9 (11)(11): p. 1171-84, illust., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15395981/

114. Schröder, S, Marthaler, B, [Autonomy and malignancy of thyroid glad tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas]., Pathologe, 1996. 17 (5)(5): p. 349-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8992477/

115. Schicha, H, Hellmich, M, Lehmacher, W, Eschner, W, Schmidt, M, Kobe, C, et.al. [Should all patients with thyroid nodules > or = 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy?]., Nuklearmedizin, 2009. 48 (3)(3): p. 79-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325991/

116. Belfiore, A, La Rosa, GL, Padova, G, Sava, L, Ippolito, O, Vigneri, R, The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area., Cancer, 1987. 60 (12)(12): p. 3096-102., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3677033/

117. Christensen, SB, Bondeson, L, Ericsson, UB, Lindholm, K, Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients., Acta Chir Scand, 1984. 150 (6)(6): p. 433-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6495973/

118. Ross, DS, Burch, HB, Cooper, DS, Greenlee, MC, Laurberg, P, Maia, AL, et.al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis., Thyroid, 2016. 26 (10)(10): p. 1343-1421., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067/

119. Biondi, B, Bartalena, L, Cooper, DS, Hegedüs, L, Laurberg, P, Kahaly, GJ, The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism., Eur Thyroid J, 2015. 4 (3)(3): p. 149-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558232/

120. Kim, HK, Yoon, JH, Kim, SJ, Cho, JS, Kweon, SS, Kang, HC, Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer., Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 78 (3)(3): p. 472-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22924613/

121. Fighera, TM, Perez, CL, Faris, N, Scarabotto, PC, da Silva, TT, Cavalcanti, TC, et.al. TSH levels are associated with increased risk of thyroid carcinoma in patients with nodular disease., Endokrynol Pol, 2015. 66 (6)(6): p. 480-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662646/

122. Batool, S, Afridi, MS, Khoja, A, Islam, N, Pre-operative serum TSH levels: A risk factor for advanced metastatic differentiated thyroid carcinoma., Pak J Med Sci, 2019. 35 (5)(5): p. 1312-1317., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488998/

123. Boelaert, K, Horacek, J, Holder, RL, Watkinson, JC, Sheppard, MC, Franklyn, JA, Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration., J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91 (11)(11): p. 4295-301., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16868053/

124. Khan, MA, Malik, N, Khan, KH, Shahzad, MF, Association of Preoperative Serum Thyroid-stimulating Hormone Levels with Thyroid Cancer in Patients with Nodular Thyroid Disease., World J Nucl Med, 2017. 16 (3)(3): p. 202-205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670178/

125. Zafón, C, Obiols, G, Mesa, J, Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution., Endocrinol Nutr, 2015. 62 (1)(1): p. 24-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066642/

126. Huang, H, Rusiecki, J, Zhao, N, Chen, Y, Ma, S, Yu, H, et.al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. 26 (8)(8): p. 1209-1218., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377419/

127. Zhu, C, Li, S, Gao, X, Zhu, G, Song, M, Gao, F, Retrospective Analysis of Thyroid Nodules: Thyroid Cancer Risk Factors in Suzhou, China., Clin Lab, 2018. 64 (3)(3): p. 333-338., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739119/

128. Zhao, H, Li, H, Huang, T, High Urinary Iodine, Thyroid Autoantibodies, and Thyroid-Stimulating Hormone for Papillary Thyroid Cancer Risk., Biol Trace Elem Res, 2018. 184 (2)(2): p. 317-324., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164514/

129. Haymart, MR, Repplinger, DJ, Leverson, GE, Elson, DF, Sippel, RS, Jaume, JC, et.al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage., J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93 (3)(3): p. 809-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160464/

130. Haymart, MR, Glinberg, SL, Liu, J, Sippel, RS, Jaume, JC, Chen, H, Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension., Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71 (3)(3): p. 434-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067720/

131. Kim, SS, Lee, BJ, Lee, JC, Song, SH, Kim, BH, Son, SM, et.al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience., Endocrine, 2011. 39 (3)(3): p. 259-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21161440/

132. Adhami, M, Michail, P, Rao, A, Bhatt, CR, Grodski, S, Serpell, JW, et.al. Anti-Thyroid Antibodies and TSH as Potential Markers of Thyroid Carcinoma and Aggressive Behavior in Patients with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytology., World J Surg, 2020. 44 (2)(2): p. 363-370., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31502005/

133. Cappelli, C, Pirola, I, Gandossi, E, Rotondi, M, Lombardi, D, Casella, C, et.al. Could Serum TSH Levels Predict Malignancy in Euthyroid Patients Affected by Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology?, Int J Endocrinol, 2020. 2020 (): p. 7543930., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377187/

134. Fernández-Trujillo, C, Pérez-Zaballos, J, Rodríguez-Pérez, CA, López-Plasencia, Y, Marrero-Arencibia, D, Cabrera-Galván, JJ, et.al. TSH Level and Risk of Malignancy in Patients with Bethesda Category IV Thyroid Nodules., Horm Cancer, 2020. 11 (3-4)(3-4): p. 200-204., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266672/

135. Ahn, D, Sohn, JH, Kim, JH, Shin, CM, Jeon, JH, Park, JY, Preoperative subclinical hypothyroidism in patients with papillary thyroid carcinoma., Am J Otolaryngol, 2013. 34 (4)(4): p. 312-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357595/

136. Fiore, E, Rago, T, Provenzale, MA, Scutari, M, Ugolini, C, Basolo, F, et.al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role., Endocr Relat Cancer, 2009. 16 (4)(4): p. 1251-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528244/

137. Paparodis, RD, Bantouna, D, Karvounis, E, Imam, S, Jaume, JC, Higher TSH Is Not Associated With Thyroid Cancer Risk in the Presence of Thyroid Autoimmunity., J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391913/

138. Schiffmann, L, Kostev, K, Kalder, M, Association between various thyroid gland diseases, TSH values and thyroid cancer: a case-control study., J Cancer Res Clin Oncol, 2020. 146 (11)(11): p. 2989-2994., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518973/

139. Su, A, Zhao, W, Wu, W, Wei, T, Ruan, M, Li, Z, et.al. The association of preoperative thyroid-stimulating hormone level and the risk of differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis., Am J Surg, 2020. 220 (3)(3): p. 634-641., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955813/

140. Eilsberger, F, Pfestroff, A, Librizzi, D, Luster, M, [Follow-up of differentiated thyroid cancer]., Dtsch Med Wochenschr, 2020. 145 (17)(17): p. 1236-1244., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634842/

141. Suh, I, Vriens, MR, Guerrero, MA, Griffin, A, Shen, WT, Duh, QY, et.al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid., Am J Surg, 2010. 200 (1)(1): p. 41-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637335/

142. Trimboli, P, Treglia, G, Giovanella, L, Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review., Horm Metab Res, 2015. 47 (4)(4): p. 247-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384015/

143. Hulikal, N, Re, A, Banoth, M, Chowhan, AK, Yutla, M, Sachan, A, Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules., Acta Otorhinolaryngol Ital, 2020. 40 (1)(1): p. 33-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275647/

144. Lee, EK, Chung, KW, Min, HS, Kim, TS, Kim, TH, Ryu, JS, et.al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules., J Korean Med Sci, 2012. 27 (9)(9): p. 1014-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22969246/

145. Patel, A, Shostrom, V, Treude, K, Lydiatt, W, Smith, R, Goldner, W, Serum Thyroglobulin: Preoperative Levels and Factors Affecting Postoperative Optimal Timing following Total Thyroidectomy., Int J Endocrinol, 2019. 2019 (): p. 1384651., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915112/

146. Kang, M, Wang, TS, Yen, TW, Doffek, K, Evans, DB, Dream, S, The Clinical Utility of Preoperative Thyroglobulin for Surgical Decision Making in Thyroid Disease., J Surg Res, 2022. 270 (): p. 230-235., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710703/

147. Petric, R, Besic, H, Besic, N, Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland., World J Surg Oncol, 2014. 12 (): p. 282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213012/

148. Ma, ZF, Skeaff, SA, Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review., Thyroid, 2014. 24 (8)(8): p. 1195-209., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762031/

149. Zimmermann, MB, Aeberli, I, Andersson, M, Assey, V, Yorg, JA, Jooste, P, et.al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report., J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98 (3)(3): p. 1271-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345097/

150. Cheng, X, Xu, S, Zhu, Y, Wu, J, Bao, J, Yu, H, et.al. Markedly elevated serum preoperative thyroglobulin predicts radioiodine-refractory thyroid cancer., Eur J Clin Invest, 2022. 52 (4)(4): p. e13721., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855206/

151. Kim, H, Park, SY, Choe, JH, Kim, JS, Hahn, SY, Kim, SW, et.al. Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer., Cancers (Basel), 2020. 12 (3)(3):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182688/

152. Wang, L, Li, H, Yang, Z, Guo, Z, Zhang, Q, Preoperative Serum Thyrotropin to Thyroglobulin Ratio Is Effective for Thyroid Nodule Evaluation in Euthyroid Patients., Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. 153 (1)(1): p. 15-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883100/

153. Karvounis, E, Kappas, I, Angelousi, A, Makris, GM, Siamatras, TD, Kassi, E, The diagnostic and predictive accuracy of thyroglobulin to TSH ratio and TSH to thyroglobulin ratio in detecting differentiated thyroid carcinoma in normothyroid patients with thyroid nodules: A retrospective cohort study and systematic review of the literature., Oncol Rev, 2020. 14 (2)(2): p. 439., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505608/

154. Noel, JE, Thatipamala, P, Hung, KS, Chen, J, Shi, RZ, Orloff, LA, Pre-Operative Antithyroid Antibodies in Differentiated Thyroid Cancer., Endocr Pract, 2021. 27 (11)(11): p. 1114-1118., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217894/

155. Li, L, Shan, T, Sun, X, Lv, B, Chen, B, Liu, N, et.al. Positive Thyroid Peroxidase Antibody and Thyroglobulin Antibody are Associated With Better Clinicopathologic Features of Papillary Thyroid Cancer., Endocr Pract, 2021. 27 (4)(4): p. 306-311., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645517/

156. Jo, K, Kim, MH, Ha, J, Lim, Y, Lee, S, Bae, JS, et.al. Prognostic value of preoperative anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer., Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 87 (3)(3): p. 292-299., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493284/

157. Kim, ES, Lim, DJ, Baek, KH, Lee, JM, Kim, MK, Kwon, HS, et.al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules., Thyroid, 2010. 20 (8)(8): p. 885-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20465529/

158. Vasileiadis, I, Boutzios, G, Charitoudis, G, Koukoulioti, E, Karatzas, T, Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma., Ann Surg Oncol, 2014. 21 (8)(8): p. 2725-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595799/

159. Hosseini, S, Payne, RJ, Zawawi, F, Mlynarek, A, Hier, MP, Tamilia, M, et.al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer?, J Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. 45 (1)(1): p. 31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179632/

160. Jia, X, Pang, P, Wang, L, Zhao, L, Jiang, L, Song, Y, et.al. Clinical Analysis of Preoperative Anti-thyroglobulin Antibody in Papillary Thyroid Cancer Between 2011 and 2015 in Beijing, China: A Retrospective Study., Front Endocrinol (Lausanne), 2020. 11 (): p. 452., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760349/

161. Grani, G, Calvanese, A, Carbotta, G, D'Alessandri, M, Nesca, A, Bianchini, M, et.al. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology., Head Neck, 2015. 37 (2)(2): p. 260-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375752/

162. Wong, SL, Grodski, S, Yeung, MJ, Serpell, JW, Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer., ANZ J Surg, 2015. 85 (11)(11): p. 849-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299506/

163. Karatzas, T, Vasileiadis, I, Zapanti, E, Charitoudis, G, Karakostas, E, Boutzios, G, Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology., Am J Surg, 2016. 212 (5)(5): p. 946-952., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324384/

164. Knappe, L, Giovanella, L, Life after thyroid cancer: the role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies for postoperative follow-up., Expert Rev Endocrinol Metab, 2021. 16 (6)(6): p. 273-279., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34693849/

165. Lee, YK, Park, KH, Park, SH, Kim, KJ, Shin, DY, Nam, KH, et.al. Association between diffuse lymphocytic infiltration and papillary thyroid cancer aggressiveness according to the presence of thyroid peroxidase antibody and BRAF, Head Neck, 2018. 40 (10)(10): p. 2271-2279., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935011/

166. Wu, X, Lun, Y, Jiang, H, Gang, Q, Xin, S, Duan, Z, et.al. Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer., Endocrine, 2014. 46 (3)(3): p. 554-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338678/

167. Resende de Paiva, C, Grønhøj, C, Feldt-Rasmussen, U, von Buchwald, C, Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients., Front Oncol, 2017. 7 (): p. 53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443243/

168. Boi, F, Pani, F, Calò, PG, Lai, ML, Mariotti, S, High prevalence of papillary thyroid carcinoma in nodular Hashimoto's thyroiditis at the first diagnosis and during the follow-up., J Endocrinol Invest, 2018. 41 (4)(4): p. 395-402., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875268/

169. Song, E, Oh, HS, Jeon, MJ, Chung, KW, Hong, SJ, Ryu, JS, et.al. The value of preoperative antithyroidperoxidase antibody as a novel predictor of recurrence in papillary thyroid carcinoma., Int J Cancer, 2019. 144 (6)(6): p. 1414-1420., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357831/

170. Krátký, J, Ježková, J, Kosák, M, Vítková, H, Bartáková, J, Mráz, M, et.al. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study., Int J Endocrinol, 2018. 2018 (): p. 9793850., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258461/

171. Lai, X, Xia, Y, Zhang, B, Li, J, Jiang, Y, A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk., Oncotarget, 2017. 8 (37)(37): p. 62414-62424., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977955/

172. Lloyd, Ricardo V., Osamura, Robert Y., Klöppel, Günter, Rosai, Juan, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO classification of tumours of endocrine organsInternational Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization classification of tumours, 2017.

173. Accurso, A, Rocco, N, Palumbo, A, Feleppa, C, Usefulness of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of non-palpable small thyroid nodules: our growing experience., J Endocrinol Invest, 2009. 32 (2)(2): p. 156-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411815/

174. Słowińska-Klencka, D, Popowicz, B, Lewiński, A, Sporny, S, Klencki, M, The fine-needle aspiration biopsy efficacy of small thyroid nodules in the area of recently normalized iodine supply., Eur J Endocrinol, 2008. 159 (6)(6): p. 747-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794209/

175. Scheuba, C, Kaserer, K, Kaczirek, K, Asari, R, Niederle, B, Desmoplastic stromal reaction in medullary thyroid cancer-an intraoperative "marker" for lymph node metastases., World J Surg, 2006. 30 (5)(5): p. 853-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16680600/

176. Koperek, O, Scheuba, C, Cherenko, M, Neuhold, N, De Micco, C, Schmid, KW, et.al. Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential., Histopathology, 2008. 52 (5)(5): p. 623-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18370959/

177. Machens, A, Dralle, H, Clinical relevance of desmoplasia in medullary thyroid carcinoma., Histopathology, 2008. 53 (4)(4): p. 481; author reply 482-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18764881/

178. Niederle, MB, Riss, P, Selberherr, A, Koperek, O, Kaserer, K, Niederle, B, et.al. Omission of lateral lymph node dissection in medullary thyroid cancer without a desmoplastic stromal reaction., Br J Surg, 2021. 108 (2)(2): p. 174-181., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704404/

179. Machens, A, Kaatzsch, P, Lorenz, K, Horn, LC, Wickenhauser, C, Schmid, KW, et.al. Abandoning node dissection for desmoplasia-negative encapsulated unifocal sporadic medullary thyroid cancer., Surgery, 2022. 171 (2)(2): p. 360-367., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602296/

180. Wu, M, A comparative study of 200 head and neck FNAs performed by a cytopathologist with versus without ultrasound guidance: evidence for improved diagnostic value with ultrasound guidance., Diagn Cytopathol, 2011. 39 (10)(10): p. 743-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20949470/

181. Conrad, R, Yang, SE, Chang, S, Bhasin, M, Sullivan, PS, Moatamed, NA, et.al. Comparison of Cytopathologist-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration With Cytopathologist-Performed Palpation-Guided Fine-Needle Aspiration: A Single Institutional Experience., Arch Pathol Lab Med, 2018. 142 (10)(10): p. 1260-1267., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697276/

182. Taha, I, Al-Thani, H, El-Menyar, A, Asim, M, Al-Sulaiti, M, Tabeb, A, Diagnostic accuracy of preoperative palpation- versus ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration cytology: an observational study., Postgrad Med, 2020. 132 (5)(5): p. 465-472., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163318/

183. Zhang, L, Liu, Y, Tan, X, Liu, X, Zhang, H, Qian, L, Comparison of Different-Gauge Needles for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules., J Ultrasound Med, 2018. 37 (7)(7): p. 1713-1716., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288581/

184. İnci, MF, Özkan, F, Yüksel, M, Şalk, İ, Şahin, M, The effects of sonographic and demographic features and needle size on obtaining adequate cytological material in sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules., Endocrine, 2013. 43 (2)(2): p. 424-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956413/

185. Moss, WJ, Finegersh, A, Pang, J, Califano, JA, Coffey, CS, Orosco, RK, et.al. Needle Biopsy of Routine Thyroid Nodules Should Be Performed Using a Capillary Action Technique with 24- to 27-Gauge Needles: A Systematic Review and Meta-Analysis., Thyroid, 2018. 28 (7)(7): p. 857-863., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742978/

186. Tanaka, A, Hirokawa, M, Higuchi, M, Kanematsu, R, Suzuki, A, Kuma, S, et.al. Optimal needle size for thyroid fine needle aspiration cytology., Endocr J, 2019. 66 (2)(2): p. 143-147., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464152/

187. Pothier, DD, Narula, AA, Should we apply suction during fine needle cytology of thyroid lesions? A systematic review and meta-analysis., Ann R Coll Surg Engl, 2006. 88 (7)(7): p. 643-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132312/

188. Song, H, Wei, C, Li, D, Hua, K, Song, J, Maskey, N, et.al. Comparison of Fine Needle Aspiration and Fine Needle Nonaspiration Cytology of Thyroid Nodules: A Meta-Analysis., Biomed Res Int, 2015. 2015 (): p. 796120., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491689/

189. Wang, D, Fu, HJ, Xu, HX, Guo, LH, Li, XL, He, YP, et.al. Comparison of fine needle aspiration and non-aspiration cytology for diagnosis of thyroid nodules: A prospective, randomized, and controlled trial., Clin Hemorheol Microcirc, 2017. 66 (1)(1): p. 67-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128748/

190. Nagarajah, J, Sheu-Grabellus, SY, Farahati, J, Kamruddin, KA, Bockisch, A, Schmid, KW, et.al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of clinically suspicious thyroid nodules with an automatic aspirator: a novel technique., Thyroid, 2012. 22 (7)(7): p. 695-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524469/

191. Chong, Y, Ji, SJ, Kang, CS, Lee, EJ, Can liquid-based preparation substitute for conventional smear in thyroid fine-needle aspiration? A systematic review based on meta-analysis., Endocr Connect, 2017. 6 (8)(8): p. 817-829., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018157/

192. Nagarajan, N, Schneider, EB, Ali, SZ, Zeiger, MA, Olson, MT, How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens., Thyroid, 2015. 25 (3)(3): p. 308-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420135/

193. [Public health requirements in punctures and injections]., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2011. 54 (9)(9): p. 1135-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21887628/

194. Lyle, MA, Dean, DS, Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants., Thyroid, 2015. 25 (4)(4): p. 373-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584817/

195. Khadra, H, Kholmatov, R, Monlezun, D, Kandil, E, Do anticoagulation medications increase the risk of haematoma in ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid lesions?, Cytopathology, 2018. 29 (6)(6): p. 565-568., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969159/

196. Kim, SY, Lee, HS, Moon, J, Kim, EK, Moon, HJ, Yoon, JH, et.al. Fine-needle aspiration versus core needle biopsy for diagnosis of thyroid malignancy and neoplasm: a matched cohort study., Eur Radiol, 2017. 27 (2)(2): p. 801-811., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260342/

197. Chen, JV, Morgan, TA, Liu, C, Khanafshar, E, Choi, HH, Cervical Lymph Node Features Predictive of Suboptimal Adequacy During Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration in Thyroid Cancer Patients., J Ultrasound Med, 2022. 41 (1)(1): p. 135-145., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665844/

198. Suh, CH, Baek, JH, Lee, JH, Choi, YJ, Kim, KW, Lee, J, et.al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis., Endocrine, 2016. 54 (2)(2): p. 315-328., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220941/

199. Du, W, Fang, Q, Dai, L, Fan, J, Fine-needle aspiration biopsy versus frozen section examination in assessing cervical lymph node metastasis in primary clinically positive neck papillary thyroid carcinoma., Diagn Cytopathol, 2022. 50 (5)(5): p. 217-222., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35103414/

200. Zhang, X, Zhang, X, Du, W, Dai, L, Luo, R, Fang, Q, et.al. Fine Needle Biopsy Versus Core Needle Biopsy Combined With/Without Thyroglobulin or BRAF 600E Mutation Assessment for Detecting Cervical Nodal Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma., Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12 (): p. 663720., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912138/

201. Landry, CS, Grubbs, EG, Busaidy, NL, Monroe, BJ, Staerkel, GA, Perrier, ND, et.al. Cystic lymph nodes in the lateral neck as indicators of metastatic papillary thyroid cancer., Endocr Pract, 2011. 17 (2)(2): p. 240-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713342/

202. Jiang, HJ, Hsiao, PJ, Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review., Kaohsiung J Med Sci, 2020. 36 (4)(4): p. 236-243., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909556/

203. Eun, NL, Son, EJ, Kim, JA, Gweon, HM, Kang, JH, Youk, JH, Comparison of the diagnostic performances of ultrasonography, CT and fine needle aspiration cytology for the prediction of lymph node metastasis in patients with lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma: A retrospective cohort study., Int J Surg, 2018. 51 (): p. 145-150., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337176/

204. Kahramangil, B, Kose, E, Donmez, M, Aydin, H, El-Dabh, D, Krishnamurthy, V, et.al. Efficacy of surgeon-performed, ultrasound-guided lymph node fine needle aspiration in patients with thyroid

pathologic conditions., Surgery, 2018. 164 (4)(4): p. 657-664., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072253/

205. Ke, Z, Liu, Y, Zhang, Y, Li, J, Kuang, M, Peng, S, et.al. Diagnostic value and lymph node metastasis prediction of a custom-made panel (thyroline) in thyroid cancer., Oncol Rep, 2018. 40 (2)(2): p. 659-668., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901149/

206. Jun, HH, Kim, SM, Kim, BW, Lee, YS, Chang, HS, Park, CS, Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma., Yonsei Med J, 2015. 56 (1)(1): p. 182-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25510763/

207. Zhu, XH, Zhou, JN, Qian, YY, Yang, K, Wen, QL, Zhang, QH, et.al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg., Endocr J, 2020. 67 (2)(2): p. 113-123., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723088/

208. Snozek, CL, Chambers, EP, Reading, CC, Sebo, TJ, Sistrunk, JW, Singh, RJ, et.al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases., J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (11)(11): p. 4278-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684045/

209. Kim, DW, Jeon, SJ, Kim, CG, Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy., Endocrine, 2012. 42 (2)(2): p. 399-403., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350587/

210. Salmaslıoğlu, A, Erbil, Y, Cıtlak, G, Ersöz, F, Sarı, S, Olmez, A, et.al. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma., Langenbecks Arch Surg, 2011. 396 (1)(1): p. 77-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052711/

211. Uruno, T, Miyauchi, A, Shimizu, K, Tomoda, C, Takamura, Y, Ito, Y, et.al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer., World J Surg, 2005. 29 (4)(4): p. 483-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15776292/

212. Xu, Y, Wu, D, Wu, W, Jiang, J, Xi, C, Ye, N, et.al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and network meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2019. 98 (45)(45): p. e17859., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702649/

213. Yi, KS, Kim, JH, Na, DG, Seo, H, Min, HS, Won, JK, et.al. Usefulness of core needle biopsy for thyroid nodules with macrocalcifications: comparison with fine-needle aspiration., Thyroid, 2015. 25 (6)(6): p. 657-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851539/

214. Na, DG, Kim, DS, Kim, SJ, Ryoo, JW, Jung, SL, Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy., Ultrasonography, 2016. 35 (3)(3): p. 212-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810196/

215. Park, KW, Shin, JH, Hahn, SY, Oh, YL, Kim, SW, Kim, TH, et.al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration or core needle biopsy for diagnosing follicular thyroid carcinoma?, Clin Endocrinol (Oxf), 2020. 92 (5)(5): p. 468-474., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012326/

216. Ha, EJ, Baek, JH, Lee, JH, Kim, JK, Song, DE, Kim, WB, et.al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma., Eur Radiol, 2016. 26 (4)(4): p. 1031-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201291/

217. Kim, SJ, Lee, SW, Jeong, SY, Pak, K, Kim, K, Diagnostic Performance of Technetium-99m Methoxy-Isobutyl-Isonitrile for Differentiation of Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-

Analysis., Thyroid, 2018. 28 (10)(10): p. 1339-1348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129898/

218. Treglia, G, Caldarella, C, Saggiorato, E, Ceriani, L, Orlandi, F, Salvatori, M, et.al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis., Endocrine, 2013. 44 (1)(1): p. 70-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529672/

219. Wale, A, Miles, KA, Young, B, Zammit, C, Williams, A, Quin, J, et.al. Combined (99m)Tc-methoxy-isobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially cost-effective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41 (1)(1): p. 105-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030667/

220. Schenke, SA, Klett, R, Wagner, PR, Mott, S, Zimny, M, Feek, U, et.al. Characteristics of different histological subtypes of thyroid nodules classified with 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile imaging and Thyroid Imaging Reporting And Data System., Nucl Med Commun, 2021. 42 (1)(1): p. 73-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122502/

221. Chen, W, Parsons, M, Torigian, DA, Zhuang, H, Alavi, A, Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging., Nucl Med Commun, 2009. 30 (3)(3): p. 240-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19262287/

222. Nishimori, H, Tabah, R, Hickeson, M, How, J, Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake., Can J Surg, 2011. 54 (2)(2): p. 83-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251421/

223. Marcus, C, Whitworth, PW, Surasi, DS, Pai, SI, Subramaniam, RM, PET/CT in the management of thyroid cancers., AJR Am J Roentgenol, 2014. 202 (6)(6): p. 1316-29., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848831/

224. Soelberg, KK, Bonnema, SJ, Brix, TH, Hegedüs, L, Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review., Thyroid, 2012. 22 (9)(9): p. 918-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827552/

225. Pattison, DA, Bozin, M, Gorelik, A, Hofman, MS, Hicks, RJ, Skandarajah, A, None, J Nucl Med, 2018. 59 (5)(5): p. 749-755., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025986/

226. Vriens, D, de Wilt, JH, van der Wilt, GJ, Netea-Maier, RT, Oyen, WJ, de Geus-Oei, LF, The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature., Cancer, 2011. 117 (20)(20): p. 4582-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21432844/

227. Wang, N, Zhai, H, Lu, Y, Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature., J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. 42 (1)(1): p. 38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24228840/

228. Castellana, M, Trimboli, P, Piccardo, A, Giovanella, L, Treglia, G, Performance of , J Clin Med, 2019. 8 (9)(9):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466411/

229. Vriens, D, Adang, EM, Netea-Maier, RT, Smit, JW, de Wilt, JH, Oyen, WJ, et.al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (9)(9): p. 3263-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24873995/

230. Deandreis, D, Al Ghuzlan, A, Auperin, A, Vielh, P, Caillou, B, Chami, L, et.al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology?, Thyroid, 2012. 22 (2)(2): p. 165-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257371/

231. Piccardo, A, Puntoni, M, Treglia, G, Foppiani, L, Bertagna, F, Paparo, F, et.al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology., Eur J Endocrinol, 2016. 174 (5)(5): p. 693-703., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966173/

232. Rosario, PW, Rocha, TG, Calsolari, MR, Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective study., Nucl Med Commun, 2019. 40 (2)(2): p. 185-187., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444748/

233. Urhan, M, Velioglu, M, Rosenbaum, J, Basu, S, Alavi, A, Imaging for the diagnosis of thyroid cancer., Expert Opin Med Diagn, 2009. 3 (3)(3): p. 237-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488460/

234. Choi, WH, Chung, YA, Han, EJ, Sohn, HS, Lee, SH, Clinical value of integrated [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the preoperative assessment of papillary thyroid carcinoma: comparison with sonography., J Ultrasound Med, 2011. 30 (9)(9): p. 1267-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876098/

235. Morita, S, Mizoguchi, K, Suzuki, M, Iizuka, K, The accuracy of (18)[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma., World J Surg, 2010. 34 (11)(11): p. 2564-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645089/

236. Kim, BS, Kim, SJ, Kim, IJ, Pak, K, Kim, K, Factors associated with positive F-18 flurodeoxyglucose positron emission tomography before thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma., Thyroid, 2012. 22 (7)(7): p. 725-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524470/

237. Chung, JK, So, Y, Lee, JS, Choi, CW, Lim, SM, Lee, DS, et.al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan., J Nucl Med, 1999. 40 (6)(6): p. 986-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452315/

238. Rosenbaum-Krumme, SJ, Görges, R, Bockisch, A, Binse, I, ^{18}F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39 (9)(9): p. 1373-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718304/

239. Nascimento, C, Borget, I, Al Ghuzlan, A, Deandreis, D, Hartl, D, Lumbroso, J, et.al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer., Thyroid, 2015. 25 (4)(4): p. 437-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25633259/

240. Pryma, DA, Schöder, H, Gönen, M, Robbins, RJ, Larson, SM, Yeung, HW, Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients., J Nucl Med, 2006. 47 (8)(8): p. 1260-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16883003/

241. Lowe, VJ, Mullan, BP, Hay, ID, McIver, B, Kasperbauer, JL, 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma., J Nucl Med, 2003. 44 (9)(9): p. 1402-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12960183/

242. Schoenberger, J, Fuchs, E, Fertig, V, Szikszai, A, Maenner, P, Eilles, C, Clinical value of planar and tomographic dual-isotope scintigraphy using 99mTc-methylene diphosphonate and 131I in patients with thyroid cancer., Nucl Med Commun, 2006. 27 (11)(11): p. 865-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021426/

243. Qiu, ZL, Xue, YL, Song, HJ, Luo, QY, Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer., Nucl Med Commun, 2012. 33 (12)(12): p. 1232-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111353/

244. Ota, N, Kato, K, Iwano, S, Ito, S, Abe, S, Fujita, N, et.al. Comparison of ^{18}F-fluoride PET/CT, ^{18}F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study., Br J Radiol, 2014. 87 (1034)(1034): p. 20130444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297809/

245. Ito, S, Kato, K, Ikeda, M, Iwano, S, Makino, N, Tadokoro, M, et.al. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer., J Nucl Med, 2007. 48 (6)(6): p. 889-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504877/

246. Huellner, MW, Strobel, K, Clinical applications of SPECT/CT in imaging the extremities., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41 Suppl 1 (): p. S50-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963296/

247. Mikhael, A, Patell, R, Tabet, M, Bena, J, Berber, E, Nasr, C, Chest X-ray Prior to Thyroidectomy: Is It Really Needed?, World J Surg, 2018. 42 (5)(5): p. 1403-1407., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147894/

248. Bongers, PJ, Verzijl, R, Dzingala, M, Vriens, MR, Yu, E, Pasternak, JD, et.al. Preoperative Computed Tomography Changes Surgical Management for Clinically Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer., Ann Surg Oncol, 2019. 26 (13)(13): p. 4439-4444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583547/

249. Ahn, JE, Lee, JH, Yi, JS, Shong, YK, Hong, SJ, Lee, DH, et.al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer., World J Surg, 2008. 32 (7)(7): p. 1552-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408961/

250. Lesnik, D, Cunnane, ME, Zurakowski, D, Acar, GO, Ecevit, C, Mace, A, et.al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients., Head Neck, 2014. 36 (2)(2): p. 191-202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554058/

251. Kim, H, Kim, JA, Son, EJ, Youk, JH, Chung, TS, Park, CS, et.al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study., Int J Surg, 2014. 12 (5)(5): p. 544-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631554/

252. Lloyd, R. V.; Osamura, R.Y.; Klöppel, G.; Rosai, J., WHO classification of tumours of enndocrine organs, World Health Organization Classification of Tumours, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.

253. Baloch, ZW, Asa, SL, Barletta, JA, Ghossein, RA, Juhlin, CC, Jung, CK, et.al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms., Endocr Pathol, 2022. 33 (1)(1): p. 27-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288841/

254. Theurer, S, Dralle, H, Führer-Sakel, D, Herrmann, K, Schmid, KW, [Morphologic diagnostic criteria of noninvasive follicular neoplasia with papillary-like nuclear features (NIFTP) : A diagnostic challenge for the patient's benefit], 2019. 40(3): p. 220 - 226., http://europepmc.org/abstract/MED/31049677, https://doi.org/10.1007/s00292-019-0597-0

255. Schmid, KW, Farid, NR, How to define follicular thyroid carcinoma?, Virchows Arch, 2006. 448 (4)(4): p. 385-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16506015/

256. Cooper, DS, Doherty, GM, Haugen, BR, Kloos, RT, Lee, SL, Mandel, SJ, et.al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer., Thyroid, 2009. 19 (11)(11): p. 1167-214., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860577/

257. Hermann, M, Tonninger, K, Kober, F, Furtlehner, EM, Schultheis, A, Neuhold, N, [Minimally invasive follicular thyroid carcinoma : Not always total thyroidectomy]., Chirurg, 2010. 81 (7)(7): p. 627-30, 632-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544166/

258. Dralle, H, Musholt, TJ, Schabram, J, Steinmüller, T, Frilling, A, Simon, D, et.al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors., Langenbecks Arch Surg, 2013. 398 (3)(3): p. 347-75., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456424/

259. Goffredo, P., Cheung, K., Roman, S. A., Sosa, J. A., Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion?: a population-level analysis of survival among 1,200 patients, Ann Surg Oncol, 2013. 20(3): p. 767-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111705/

260. Jung, CK, Bychkov, A, Kakudo, K, Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach., Endocrinol Metab (Seoul), 2022. 37 (5)(5): p. 703-718., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36193717/

261. Volante, M, Collini, P, Nikiforov, YE, Sakamoto, A, Kakudo, K, Katoh, R, et.al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach., Am J Surg Pathol, 2007. 31 (8)(8): p. 1256-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667551/

262. Abe, I, Lam, AK, Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging., Histol Histopathol, 2021. 36 (3)(3): p. 239-248., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170501/

263. Abiri, A, Pang, J, Prasad, KR, Goshtasbi, K, Kuan, EC, Armstrong, WB, et.al. Prognostic Utility of Tumor Stage versus American Thyroid Association Risk Class in Thyroid Cancer., Laryngoscope, 2023. 133 (1)(1): p. 205-211., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35716358/

264. Morosán Allo, YJ, Bosio, L, Morejón, A, Parisi, C, Faingold, MC, Ilera, V, et.al. Comparison of the prognostic value of AJCC cancer staging system 7th and 8th editions for differentiated thyroid cancer., BMC Endocr Disord, 2022. 22 (1)(1): p. 146., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650574/

265. Bai, Y, Kakudo, K, Jung, CK, Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification., Endocrinol Metab (Seoul), 2020. 35 (4)(4): p. 696-715., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33261309/

266. Borda, A, Zahan, AE, Piciu, D, Barbuş, E, Berger, N, Nechifor-Boilă, A, A 15 year institutional experience of well-differentiated follicular cell-derived thyroid carcinomas; impact of the new 2017 TNM and WHO Classifications of Tumors of Endocrine Organs on the epidemiological trends and pathological characteristics., Endocrine, 2020. 67 (3)(3): p. 630-642., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838728/

267. Ito, Y, Miyauchi, A, Hirokawa, M, Yamamoto, M, Oda, H, Masuoka, H, et.al. Prognostic value of the 8, Endocr J, 2018. 65 (6)(6): p. 621-627., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618671/

268. Jeon, YW, Gwak, HG, Lim, ST, Schneider, J, Suh, YJ, Long-Term Prognosis of Unilateral and Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma After Unilateral Lobectomy Versus Total Thyroidectomy., Ann Surg Oncol, 2019. 26 (9)(9): p. 2952-2958., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264119/

269. Scheffel, RS, de Cristo, AP, Romitti, M, Vargas, CVF, Ceolin, L, Zanella, AB, et.al. The BRAF, Arch Endocrinol Metab, 2021. 64 (6)(6): p. 751-757., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033285/

270. Harries, V, Wang, LY, McGill, M, Xu, B, Tuttle, RM, Wong, RJ, et.al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma?, Surgery, 2020. 167 (1)(1): p. 10-17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515125/

271. Haugen, BR, Sawka, AM, Alexander, EK, Bible, KC, Caturegli, P, Doherty, GM, et.al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid

Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features., Thyroid, 2017. 27 (4)(4): p. 481-483., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114862/

272. Christofer Juhlin, C, Mete, O, Baloch, ZW, The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading., Endocr Relat Cancer, 2023. 30 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36445235/

273. van Velsen, EFS, Peeters, RP, Stegenga, MT, Mäder, U, Reiners, C, van Kemenade, FJ, et.al. Evaluating the use of a two-step age-based cutoff for the UICC/AJCC TNM staging system in patients with papillary or follicular thyroid cancer., Eur J Endocrinol, 2022. 186 (3)(3): p. 389-397., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35038308/

274. Tuttle, RM, Haugen, B, Perrier, ND, Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?, Thyroid, 2017. 27 (6)(6): p. 751-756., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463585/

275. Schmid, KW, Synoracki, S, Dralle, H, Wittekind, C, [Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma : Commentary on deficits of the 8th edition of the TNM classification (German version)]., Pathologe, 2018. 39 (1)(1): p. 49-56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372307/

276. Su, HK, Wenig, BM, Haser, GC, Rowe, ME, Asa, SL, Baloch, Z, et.al. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Minimal Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma., Thyroid, 2016. 26 (4)(4): p. 512-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953223/

277. Clain, JB, Scherl, S, Dos Reis, L, Turk, A, Wenig, BM, Mehra, S, et.al. Extrathyroidal extension predicts extranodal extension in patients with positive lymph nodes: an important association that may affect clinical management., Thyroid, 2014. 24 (6)(6): p. 951-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443878/

278. Machens, A, Dralle, H, Breach of the thyroid capsule and lymph node capsule in node-positive papillary and medullary thyroid cancer: Different biology., Eur J Surg Oncol, 2015. 41 (6)(6): p. 766-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468749/

279. Roh, JL, Park, JW, Jeong, J, Gong, G, Cho, KJ, Choi, SH, et.al. Extranodal extension of lymph node metastasis as a prognostic indicator of recurrence and survival in papillary thyroid carcinoma., J Surg Oncol, 2017. 116 (4)(4): p. 450-458., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608492/

280. Schmid, KW, Synoracki, S, Dralle, H, Wittekind, C, Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma : Commentary on deficits of the 8th edition of the TNM classification., Pathologe, 2019. 40 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 18-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459993/

281. Schmid, K. W., Synoracki, S., Dralle, H., Wittekind, C., [Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma : Commentary on deficits of the 8th edition of the TNM classification (German version)], Pathologe, 2018. 39(1): p. 49-56.

282. Nagarajan, N, Najafian, A, Schneider, EB, Zeiger, MA, Olson, MT, Conventional smears versus liquid-based preparations for thyroid fine-needle aspirates: a systematic review and meta-analysis., J Am Soc Cytopathol, 2015. 4 (5)(5): p. 253-260., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31051762/

283. Burch, HB, Drug Effects on the Thyroid., N Engl J Med, 2019. 381 (8)(8): p. 749-761., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433922/

284. Weber, AL, Rahemtullah, A, Ferry, JA, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation., Neuroimaging Clin N Am, 2003. 13 (3)(3): p. 371-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14631680/

285. Hart, J, Mandavilli, S, Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis., Arch Pathol Lab Med, 2011. 135 (2)(2): p. 268-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284449/

286. Sen, R, Gupta, S, Batra, A, Gill, M, Gupta, V, Marwah, N, Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with infiltration of the thyroid: a cytological diagnosis., Endocr Pathol, 2012. 23 (4)(4): p. 268-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22562766/

287. Yang, GY, Zhao, D, Zhang, WZ, Meng, J, Li, J, Li, XH, et.al. Role of ultrasound evaluation for the diagnosis and monitoring of thyroid tuberculosis: A case report and review of the literature., Oncol Lett, 2015. 9 (1)(1): p. 227-230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435964/

288. Okuma, H, Hashimoto, K, Wang, X, Ohkiba, N, Murooka, N, Akizuki, N, et.al. Systemic Sarcoidosis with Thyroid Involvement., Intern Med, 2017. 56 (16)(16): p. 2181-2186., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781308/

289. Tjahjono, R, Phung, D, Gurney, H, Gupta, R, Riffat, F, Palme, CE, Thyroid gland metastasis from renal cell carcinoma: a case series and literature review., ANZ J Surg, 2021. 91 (4)(4): p. 708-715., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319504/

290. Cibas, ES, Ali, SZ, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology., Thyroid, 2009. 19 (11)(11): p. 1159-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888858/

291. Cibas, ES, Ali, SZ, The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology., Thyroid, 2017. 27 (11)(11): p. 1341-1346., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091573/

292. Cross P, Chandra A, Giles T, et al., Guidance on the Reporting of Thyroid Cytology Specimens, 2016.

293. Nardi, F, Basolo, F, Crescenzi, A, Fadda, G, Frasoldati, A, Orlandi, F, et.al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology., J Endocrinol Invest, 2014. 37 (6)(6): p. 593-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789536/

294. Ting, S, Synoracki, S, Bockisch, A, Führer, D, Schmid, KW, [Clinical importance of thyroid gland cytology]., Pathologe, 2015. 36 (6)(6): p. 543-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462485/

295. Cibas, ES, Ali, SZ, The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology., J Am Soc Cytopathol, 2017. 6 (6)(6): p. 217-222., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043290/

296. Alhashem, MH, Alabidi, A, Aly, MG, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Retrospective Review of its Diagnostic Utility at Johns Hopkins Aramco Healthcare, Saudi Arabia., Am J Otolaryngol, 2021. 42 (6)(6): p. 103088., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090018/

297. Linhares, SM, Handelsman, R, Picado, O, Farrá, JC, Lew, JI, Fine needle aspiration and the Bethesda system: Correlation with histopathology in 1,228 surgical patients., Surgery, 2021. 170 (5)(5): p. 1364-1368., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34134896/

298. Madgar, O, Avior, G, Shochat, I, Joshua, BZ, Baraf, L, Avidor, Y, et.al. Thyroid malignancy rates according to the Bethesda reporting system in Israel - A multicenter study., Eur J Surg Oncol, 2021. 47 (6)(6): p. 1370-1375., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745793./

299. Cherella, CE, Angell, TE, Richman, DM, Frates, MC, Benson, CB, Moore, FD, et.al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults., Thyroid, 2019. 29 (8)(8): p. 1097-1104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298618/

300. Vivero, M, Renshaw, AA, Krane, JF, Adequacy criteria for thyroid FNA evaluated by ThinPrep slides only., Cancer Cytopathol, 2017. 125 (7)(7): p. 534-543., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388017/

301. Goldner, WS, Angell, TE, McAdoo, SL, Babiarz, J, Sadow, PM, Nabhan, FA, et.al. Molecular Variants and Their Risks for Malignancy in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules., Thyroid, 2019. 29 (11)(11): p. 1594-1605., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469053/

302. Musholt, TJ, Clerici, T, Dralle, H, Frilling, A, Goretzki, PE, Hermann, MM, et.al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease., Langenbecks Arch Surg, 2011. 396 (5)(5): p. 639-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21424798/

303. Synoracki, S, Ting, S, Siebolts, U, Dralle, H, Koperek, O, Schmid, KW, [Intraoperative frozen sections of the thyroid gland]., Pathologe, 2015. 36 (4)(4): p. 362-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055332/

304. Sheu, S.-Y. , Frilling, A.,, Betzler M., , Peitsch, W. , Schmid K. W., Der intraoperative Gefrierschnitt von SchilddrüsenknotenGeorg Thieme Verlag, Viszeralchirurgie, 2005. 40(3): p. 174-179., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-836556

305. Schmid, KW, Ladurner, D, Zechmann, W, Feichtinger, H, Clinicopathologic management of tumors of the thyroid gland in an endemic goiter area. Combined use of preoperative fine needle aspiration biopsy and intraoperative frozen section., Acta Cytol, 1989. 33 (1)(1): p. 27-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2916368/

306. Rosen, Y, Rosenblatt, P, Saltzman, E, Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. Report on experience with 504 specimens., Cancer, 1990. 66 (9)(9): p. 2001-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2146011/

307. Shaha, A, Gleich, L, Di Maio, T, Jaffe, BM, Accuracy and pitfalls of frozen section during thyroid surgery., J Surg Oncol, 1990. 44 (2)(2): p. 84-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2355746/

308. de Micco, C, [Anatomo-pathology and histological prognosis of follicular thyroid carcinoma]., Ann Endocrinol (Paris), 1997. 58 (3)(3): p. 172-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239238/

309. Schmid, KW, Ladurner, D, [Intraoperative diagnostic frozen section of the thyroid gland]., Pathologe, 1997. 18 (1)(1): p. 98-101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9157412/

310. Chadwick, DR, Harrison, BJ, The role of fine-needle aspiration cytology and frozen section histology in management of differentiated thyroid cancer: the UK experience., Langenbecks Arch Surg, 1998. 383 (2)(2): p. 164-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641891/

311. DeMay, RM, Frozen section of thyroid? Just say no., Am J Clin Pathol, 1998. 110 (4)(4): p. 423-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763027/

312. McHenry, CR, Thomas, SR, Slusarczyk, SJ, Khiyami, A, Follicular or Hürthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy?, Surgery, 1999. 126 (4)(4): p. 798-802; discussion 802-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10520931/

313. Shaha, AR, Controversies in the management of thyroid nodule., Laryngoscope, 2000. 110 (2 Pt 1)(2 Pt 1): p. 183-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10680914/

314. Leteurtre, E, Leroy, X, Pattou, F, Wacrenier, A, Carnaille, B, Proye, C, et.al. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid?, Am J Clin Pathol, 2001. 115 (3)(3): p. 370-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242793/

315. Caraci, P, Aversa, S, Mussa, A, Pancani, G, Ondolo, C, Conticello, S, Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules., Br J Surg, 2002. 89 (6)(6): p. 797-801., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12027995/

316. Dosen, D, Turić, M, Smalcelj, J, Janusić, R, Grgić, MP, Separović, V, The value of frozen section in intraoperative surgical management of thyroid follicular carcinoma., Head Neck, 2003. 25 (7)(7): p. 521-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12808654/

317. Grannan, K, Snyder, J, McDonough, S, Engel, A, Farnum, J, Operative decision-making for follicular thyroid lesions: a community hospital system experience., Am Surg, 2011. 77 (4)(4): p. 443-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679553/

318. Marshall, R, Alexander, D, Fleming, J, Grayson, J, Peters, G, Buczek, E, Utility of intraoperative frozen sections of thyroid tissue in the age of molecular testing., Clin Otolaryngol, 2021. 46 (5)(5): p. 991-997., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811452/

319. Sanabria, A, Zafereo, M, Thompson, LDR, Hernandez-Prera, JC, Kowalski, LP, Nixon, IJ, et.al. Frozen section in thyroid gland follicular neoplasms: It's high time to abandon it!, Surg Oncol, 2021. 36 (): p. 76-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316682/

320. Staubitz, JI, Elmrich, I, Musholt, PB, Cámara, RJA, Watzka, F, Dralle, H, et.al. Targeted use of intraoperative frozen-section analysis lowers the frequency of completion thyroidectomy., BJS Open, 2021. 5 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851986/

321. Goemann, IM, Paixão, F, Migliavacca, A, Guimarães, JR, Scheffel, RS, Maia, AL, Intraoperative frozen section performance for thyroid cancer diagnosis., Arch Endocrinol Metab, 2022. 66 (1)(1): p. 50-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263048/

322. Lee, S, Han, BK, Ko, EY, Oh, YL, Choe, JH, Shin, JH, The ultrasonography features of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid are more consistent with its benign behavior than cytology or frozen section readings., Thyroid, 2011. 21 (3)(3): p. 253-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21190434/

323. Ting, S, Puttinger, C, Schmid, KW, Sheu-Grabellus, SY, [Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. An overcautious designation of a benign thyroid tumour?]., Pathologe, 2012. 33 (2)(2): p. 135-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21842215/

324. Sung, SY, Shen, HY, Hsieh, CB, Duh, QY, Su, TF, Chan, DC, et.al. Hyalinizing trabecular tumor of thyroid: does frozen section prevent unnecessarily aggressive operation? Six new cases and a literature review., J Chin Med Assoc, 2014. 77 (11)(11): p. 573-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278150/

325. Schenke, SA, Kreissl, MC, Grunert, M, Hach, A, Haghghi, S, Kandror, T, et.al. Distribution of Functional Status of Thyroid Nodules and Malignancy Rates of Hyperfunctioning and Hypofunctioning Thyroid Nodules in Germany., Nuklearmedizin, 2022. 61 (5)(5): p. 376-384., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917825/

326. Li, H, Goh, JPN, Anand, KA, Bundele, MM, Fu, EWZ, Gan, JY, et.al. Routine intraoperative frozen section adds little value to the management of thyroid nodules with Bethesda III cytology., Ann Acad Med Singap, 2021. 50 (11)(11): p. 865-867., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34877593/

327. De Schutter, H, Van Damme, N, Colpaert, C, Galant, C, Lambein, K, Cornelis, A, et.al. Quality of pathology reporting is crucial for cancer care and registration: a baseline assessment for breast cancers diagnosed in Belgium in 2008., Breast, 2015. 24 (2)(2): p. 143-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572136/

328. Ellis, DW, Surgical pathology reporting at the crossroads: beyond synoptic reporting., Pathology, 2011. 43 (5)(5): p. 404-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21753714/

329. Ellis, DW, Srigley, J, Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets., Virchows Arch, 2016. 468 (1)(1): p. 51-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316184/

330. Aumann, K, Niermann, K, Asberger, J, Wellner, U, Bronsert, P, Erbes, T, et.al. Structured reporting ensures complete content and quick detection of essential data in pathology reports of oncological breast resection specimens., Breast Cancer Res Treat, 2016. 156 (3)(3): p. 495-500., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059032/

331. Słodkowska, J, Cierniak, S, Patera, J, Kopik, J, Baranowski, W, Markiewicz, T, et.al. Functional Assessment of Synoptic Pathology Reporting for Ovarian Cancer., Pathobiology, 2016. 83 (2-3)(2-3): p. 70-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100104/

332. Sluijter, CE, van Lonkhuijzen, LR, van Slooten, HJ, Nagtegaal, ID, Overbeek, LI, The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review., Virchows Arch, 2016. 468 (6)(6): p. 639-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097810/

333. Baranov, NS, Nagtegaal, ID, van Grieken, NCT, Verhoeven, RHA, Voorham, QJM, Rosman, C, et.al. Synoptic reporting increases quality of upper gastrointestinal cancer pathology reports., Virchows Arch, 2019. 475 (2)(2): p. 255-259., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144018/

334. Tsan, CJ, Serpell, JW, Poh, YY, The impact of synoptic cytology reporting on fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules., ANZ J Surg, 2007. 77 (11)(11): p. 991-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17931264/

335. Kahn, C, Simonella, L, Sywak, M, Boyages, S, Ung, O, O'Connell, D, Postsurgical pathology reporting of thyroid cancer in New South Wales, Australia., Thyroid, 2012. 22 (6)(6): p. 604-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524497/

336. Lam, E, Vy, N, Bajdik, C, Strugnell, SS, Walker, B, Wiseman, SM, Synoptic pathology reporting for thyroid cancer: a review and institutional experience., Expert Rev Anticancer Ther, 2013. 13 (9)(9): p. 1073-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053206/

337. Wells, SA, Asa, SL, Dralle, H, Elisei, R, Evans, DB, Gagel, RF, et.al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma., Thyroid, 2015. 25 (6)(6): p. 567-610., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810047/

338. Xu, B, Ghossein, R, Critical Prognostic Parameters in the Anatomic Pathology Reporting of Differentiated Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinoma., Cancers (Basel), 2019. 11 (8)(8):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382401/

339. Bible, KC, Kebebew, E, Brierley, J, Brito, JP, Cabanillas, ME, Clark, TJ, et.al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer., Thyroid, 2021. 31 (3)(3): p. 337-386., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728999/

340. Ghossein, R, Barletta, JA, Bullock, M, Johnson, SJ, Kakudo, K, Lam, AK, et.al. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting., Hum Pathol, 2021. 110 (): p. 62-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920035/

341. Musholt, T. J., Bockisch, A., Clerici, T., Dotzenrath, C., Dralle, H., Goretzki, P. E., et.al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie, 2018. 89(9): p. 699 - 709., https://doi.org/10.1007/s00104-018-0653-y

342. Robbins, KT, Shaha, AR, Medina, JE, Califano, JA, Wolf, GT, Ferlito, A, et.al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. 134 (5)(5): p. 536-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490577/

343. Carty, SE, Cooper, DS, Doherty, GM, Duh, QY, Kloos, RT, Mandel, SJ, et.al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer., Thyroid, 2009. 19 (11)(11): p. 1153-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860578/

344. Dralle, H, Damm, I, Scheumann, GF, Kotzerke, J, Kupsch, E, Geerlings, H, et.al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma., Surg Today, 1994. 24 (2)(2): p. 112-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8054788/

345. Dralle, H., Lorenz, K., Machens, A., Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome, 2009. 80(11): p. 1069 - 1084., https://doi.org/10.1007/s00104-009-1769-x

346. Dralle, H, Machens, A, Lorenz, K, [Hereditary thyroid cancer]., Chirurg, 2008. 79 (11)(11): p. 1017-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818894/

347. von Lanz, T., Wachsmuth, W., Praktische Anatomie, Hals, 1955. Volume 1 / 2:

348. Földi, Michael;, Kubik, Stefan (Hrsg.), Lehrbuch LymphologieGustav Fischer Verlag, Für Mediziner und Physiotherapeuten, 1989.

349. Shonka, DC, Ho, A, Chintakuntlawar, AV, Geiger, JL, Park, JC, Seetharamu, N, et.al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: Defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment., Head Neck, 2022. 44 (6)(6): p. 1277-1300., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35274388/

350. Kelley, S, Beck, AC, Weigel, RJ, Howe, JR, Sugg, SL, Lal, G, Influence of endocrine multidisciplinary tumor board on patient management and treatment decision making., Am J Surg, 2022. 223 (1)(1): p. 76-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303521/

351. El Saghir, NS, Keating, NL, Carlson, RW, Khoury, KE, Fallowfield, L, Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014. (): p. e461-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857140/

352. Lamb, BW, Green, JS, Benn, J, Brown, KF, Vincent, CA, Sevdalis, N, Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients., J Am Coll Surg, 2013. 217 (3)(3): p. 412-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891067/

353. Bibbins-Domingo, K, Grossman, DC, Curry, SJ, Barry, MJ, Davidson, KW, Doubeni, CA, et.al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement., JAMA, 2017. 317 (18)(18): p. 1882-1887., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492905/

354. Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html?nn=2378942

355. Christakis, I, Dimas, S, Kafetzis, ID, Roukounakis, N, Risk stratification of 282 differentiated thyroid cancers found incidentally in 1369 total thyroidectomies according to the 2015 ATA guidelines; implications for management and treatment., Ann R Coll Surg Engl, 2018. 100 (5)(5): p. 357-365., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484944/

356. Miyauchi, A, Ito, Y, Oda, H, Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid., Thyroid, 2018. 28 (1)(1): p. 23-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629253/

357. Ito, Y, Miyauchi, A, Oda, H, Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials., Eur J Surg Oncol, 2018. 44 (3)(3): p. 307-315., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343733/

358. Venkatesh, S, Pasternak, JD, Beninato, T, Drake, FT, Kluijfhout, WP, Liu, C, et.al. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer., Surgery, 2017. 161 (1)(1): p. 116-126., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839930/

359. Sugitani, I, Ito, Y, Takeuchi, D, Nakayama, H, Masaki, C, Shindo, H, et.al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid

Microcarcinoma., Thyroid, 2021. 31 (2)(2): p. 183-192., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023426/

360. Miyauchi, A, Kudo, T, Ito, Y, Oda, H, Sasai, H, Higashiyama, T, et.al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance., Surgery, 2018. 163 (1)(1): p. 48-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103582/

361. Oh, HS, Ha, J, Kim, HI, Kim, TH, Kim, WG, Lim, DJ, et.al. Active Surveillance of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multi-Center Cohort Study in Korea., Thyroid, 2018. 28 (12)(12): p. 1587-1594., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226447/

362. Sugitani, I, Ito, Y, Miyauchi, A, Imai, T, Suzuki, S, Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan., Thyroid, 2019. 29 (11)(11): p. 1563-1571., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441377/

363. Jeon, MJ, Kim, WG, Kwon, H, Kim, M, Park, S, Oh, HS, et.al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma., Eur J Endocrinol, 2017. 177 (1)(1): p. 25-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432268/

364. Vuong, HG, Altibi, AMA, Duong, UNP, Hassell, L, Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis., Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 87 (5)(5): p. 411-417., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666074/

365. Ng, SC, Kuo, SF, Chen, ST, Hsueh, C, Huang, BY, Lin, JD, Therapeutic Outcomes of Patients with Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinomas and Larger Tumors., Int J Endocrinol, 2017. 2017 (): p. 4208178., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642790/

366. Chien, MN, Yang, PS, Lee, JJ, Wang, TY, Hsu, YC, Cheng, SP, Recurrence-associated genes in papillary thyroid cancer: An analysis of data from The Cancer Genome Atlas., Surgery, 2017. 161 (6)(6): p. 1642-1650., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237646/

367. Song, JY, Sun, SR, Dong, F, Huang, T, Wu, B, Zhou, J, Predictive Value of BRAF, Curr Med Sci, 2018. 38 (5)(5): p. 785-797., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341513/

368. Tong, M, Li, S, Li, Y, Li, Y, Feng, Y, Che, Y, Efficacy and safety of radiofrequency, microwave and laser ablation for treating papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis., Int J Hyperthermia, 2019. 36 (1)(1): p. 1278-1286., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826684/

369. Chen, J, Cao, J, Qiu, F, Huang, P, The Efficacy and The Safety of Ultrasound-guided Ablation Therapy for Treating Papillary Thyroid Microcarcinoma., J Cancer, 2019. 10 (21)(21): p. 5272-5282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602278/

370. Liu, Z, Zhao, Q, Liu, C, Zeng, W, Ming, J, Chen, C, et.al. Is biopsy enough for papillary thyroid microcarcinoma?: An analysis of the SEER database 2004 to 2013 with propensity score matching., Medicine (Baltimore), 2018. 97 (31)(31): p. e11791., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075609/

371. Chan, S, Karamali, K, Kolodziejczyk, A, Oikonomou, G, Watkinson, J, Paleri, V, et.al. Systematic Review of Recurrence Rate after Hemithyroidectomy for Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer., Eur Thyroid J, 2020. 9 (2)(2): p. 73-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257956/

372. Adam, MA, Thomas, S, Hyslop, T, Scheri, RP, Roman, SA, Sosa, JA, Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems., J Clin Oncol, 2016. 34 (36)(36): p. 4415-4420., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998233/

373. Dal Maso, L, Tavilla, A, Pacini, F, Serraino, D, van Dijk, BAC, Chirlaque, MD, et.al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5., Eur J Cancer, 2017. 77 (): p. 140-152., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410490/

374. Passler, C, Scheuba, C, Asari, R, Kaczirek, K, Kaserer, K, Niederle, B, Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer., Br J Surg, 2005. 92 (2)(2): p. 184-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685703/

375. Noguchi, S, Yamashita, H, Uchino, S, Watanabe, S, Papillary microcarcinoma., World J Surg, 2008. 32 (5)(5): p. 747-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18264828/

376. Kim, SK, Park, I, Woo, JW, Lee, JH, Choe, JH, Kim, JH, et.al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution., Surgery, 2017. 161 (2)(2): p. 485-492., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593085/

377. Kwon, H, Jeon, MJ, Kim, WG, Park, S, Kim, M, Song, DE, et.al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study., Eur J Endocrinol, 2017. 176 (4)(4): p. 371-378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089996/

378. Wu, ZG, Yan, XQ, Su, RS, Ma, ZS, Xie, BJ, Cao, FL, How Many Contralateral Carcinomas in Patients with Unilateral Papillary Thyroid Microcarcinoma are Preoperatively Misdiagnosed as Benign?, World J Surg, 2017. 41 (1)(1): p. 129-135., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541032/

379. Sullivan, MC, Graham, PH, Alexander, EK, Ruan, DT, Nehs, MA, Gawande, AA, et.al. Prevalence of Contralateral Tumors in Patients with Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer., J Am Coll Surg, 2017. 224 (6)(6): p. 1021-1027., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017809/

380. Ding, Y, Mao, Z, Ruan, J, Su, X, Li, L, Fahey, TJ, et.al. Nomogram-Based New Recurrence Predicting System in Early-Stage Papillary Thyroid Cancer., Int J Endocrinol, 2019. 2019 (): p. 1029092., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582973/

381. Wang, F, Yu, X, Shen, X, Zhu, G, Huang, Y, Liu, R, et.al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (9)(9): p. 3241-3250., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582521/

382. Dong, S, Xie, XJ, Xia, Q, Wu, YJ, Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis., Am J Cancer Res, 2019. 9 (8)(8): p. 1786-1795., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497359/

383. Kim, KJ, Kim, SG, Tan, J, Shen, X, Viola, D, Elisei, R, et.al. BRAF V600E status may facilitate decision-making on active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma., Eur J Cancer, 2020. 124 (): p. 161-169., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790974/

384. Joseph, KR, Edirimanne, S, Eslick, GD, Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis., Int J Surg, 2018. 50 (): p. 121-125., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337178/

385. Liu, LS, Liang, J, Li, JH, Liu, X, Jiang, L, Long, JX, et.al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis., Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017. 274 (3)(3): p. 1327-1338., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645473/

386. Liu, W, Cheng, R, Su, Y, Diao, C, Qian, J, Zhang, J, et.al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases., Medicine (Baltimore), 2017. 96 (43)(43): p. e8365., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069024/

387. Sun, W., Lan, X., Zhang, H., Dong, W., Wang, Z., He, L., et.al. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, PLoS One, 2015. 10(10): p. e0139021., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431346/

388. Wang, Y, Guan, Q, Xiang, J, Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective cohort study of 8668 patients., Int J Surg, 2018. 55 (): p. 98-102., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803769/

389. Xu, Y, Xu, L, Wang, J, Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution., J Surg Res, 2018. 221 (): p. 128-134., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229118/

390. Chen, BD, Zhang, Z, Wang, KK, Shang, MY, Zhao, SS, Ding, WB, et.al. A multivariable model of BRAF, Cancer Manag Res, 2019. 11 (): p. 7211-7217., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440100/

391. Liu, Z., Wang, L., Yi, P., Wang, C. Y., Huang, T., Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis, Int J Clin Exp Pathol, 2014. 7(3): p. 932-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696711/

392. Qu, N, Zhang, L, Ji, QH, Chen, JY, Zhu, YX, Cao, YM, et.al. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis., World J Surg, 2015. 39 (10)(10): p. 2459-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099728/

393. Slijepcevic, N, Zivaljevic, V, Diklic, A, Jovanovic, M, Oluic, B, Paunovic, I, Risk factors associated with intrathyroid extension of thyroid microcarcinomas., Langenbecks Arch Surg, 2018. 403 (5)(5): p. 615-622., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770856/

394. Wei, X, Wang, M, Wang, X, Zheng, X, Li, Y, Pan, Y, et.al. Prediction of cervical lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma by sonographic features of the primary site., Cancer Biol Med, 2019. 16 (3)(3): p. 587-594., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565487/

395. Feng, J, Gan, X, Shen, F, Cai, W, Xu, B, The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis., Int J Surg, 2018. 52 (): p. 166-170., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481991/

396. Zheng, W, Wang, K, Wu, J, Wang, W, Shang, J, Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma., Cancer Manag Res, 2018. 10 (): p. 1527-1533., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942154/

397. Zhao, Q, Ming, J, Liu, C, Shi, L, Xu, X, Nie, X, et.al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma., Ann Surg Oncol, 2013. 20 (3)(3): p. 746-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972508/

398. Hu, JQ, Wen, D, Ma, B, Zhang, TT, Liao, T, Shi, X, et.al. The extent of lymph node yield in central neck dissection can be affected by preoperative and intraoperative assessment and alter the prognosis of papillary thyroid carcinoma., Cancer Med, 2020. 9 (3)(3): p. 1017-1024., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31854077/

399. Ito, Y, Miyauchi, A, Kudo, T, Kihara, M, Fukushima, M, Miya, A, The Effectiveness of Prophylactic Modified Neck Dissection for Reducing the Development of Lymph Node Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma., World J Surg, 2017. 41 (9)(9): p. 2283-2289., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429089/

400. Qiu, Y, Fei, Y, Liu, J, Liu, C, He, X, Zhu, N, et.al. Prevalence, Risk Factors And Location Of Skip Metastasis In Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis., Cancer Manag Res, 2019. 11 (): p. 8721-8730., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576174/

401. Shan, CX, Zhang, W, Jiang, DZ, Zheng, XM, Liu, S, Qiu, M, Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis., Laryngoscope, 2012. 122 (4)(4): p. 797-804., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294492/

402. Hughes, DT, Rosen, JE, Evans, DB, Grubbs, E, Wang, TS, Solórzano, CC, Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer and Effect on Locoregional Recurrence., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (9)(9): p. 2526-2534., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786126/

403. Song, E, Han, M, Oh, HS, Kim, WW, Jeon, MJ, Lee, YM, et.al. Lobectomy Is Feasible for 1-4 cm Papillary Thyroid Carcinomas: A 10-Year Propensity Score Matched-Pair Analysis on Recurrence., Thyroid, 2019. 29 (1)(1): p. 64-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375260/

404. Vargas-Pinto, S, Romero Arenas, MA, Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review., J Surg Res, 2019. 242 (): p. 244-251., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103828/

405. Adam, MA, Pura, J, Goffredo, P, Dinan, MA, Hyslop, T, Reed, SD, et.al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years., J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100 (1)(1): p. 115-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337927/

406. Kim, MJ, Lee, MC, Lee, GH, Choi, HS, Cho, SW, Kim, SJ, et.al. Extent of surgery did not affect recurrence during 7-years follow-up in papillary thyroid cancer sized 1-4 cm: Preliminary results., Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 87 (1)(1): p. 80-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338234/

407. Machens, Andreas, Dralle, Henning, Prediction of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer, 2009. 16(1): p. 171 - 176., https://doi.org/10.1245/s10434-008-0201-y

408. Giordano, D, Valcavi, R, Thompson, GB, Pedroni, C, Renna, L, Gradoni, P, et.al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature., Thyroid, 2012. 22 (9)(9): p. 911-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827494/

409. Moo, TA, Umunna, B, Kato, M, Butriago, D, Kundel, A, Lee, JA, et.al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma., Ann Surg, 2009. 250 (3)(3): p. 403-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661784/

410. Sadowski, BM, Snyder, SK, Lairmore, TC, Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer., Surgery, 2009. 146 (4)(4): p. 696-703; discussion 703-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19789029/

411. Yan, B, Hou, Y, Chen, D, He, J, Jiang, Y, Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis., Int J Surg, 2018. 59 (): p. 90-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342280/

412. Sun, W, Zheng, B, Wang, Z, Dong, W, Qin, Y, Zhang, H, Meta-analysis of risk factors for CCLNM in patients with unilateral cN0 PTC., Endocr Connect, 2020. 9 (5)(5): p. 387-395., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272445/

413. Sanabria, A, Betancourt-Agüero, C, Sánchez-Delgado, JG, García-Lozano, C, Prophylactic Central Neck Lymph Node Dissection in Low-risk Thyroid Carcinoma Patients Does Not Decrease the Incidence of Locoregional Recurrence: A Meta-analysis of Randomized Trials., Ann Surg, 2022. 276 (1)(1): p. 66-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129470/

414. Ji, YB, Lee, DW, Song, CM, Kim, KR, Park, CW, Tae, K, Accuracy of intraoperative determination of central node metastasis by the surgeon in papillary thyroid carcinoma., Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. 150 (4)(4): p. 542-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429357/

415. Machens, A, Hauptmann, S, Dralle, H, Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer., Surgery, 2009. 145 (2)(2): p. 176-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167972/

416. Chung, YS, Kim, JY, Bae, JS, Song, BJ, Kim, JS, Jeon, HM, et.al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection., Thyroid, 2009. 19 (3)(3): p. 241-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265495/

417. Cooper, DS, Tufano, RP, Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: a procedure in search of an indication., Thyroid, 2012. 22 (4)(4): p. 341-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458971/

418. Dralle, H, Lorenz, K, Schabram, P, Musholt, TJ, Dotzenrath, C, Goretzki, PE, et.al. [Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Recommendations of the Surgical Working Group for Endocrinology]., Chirurg, 2013. 84 (12)(12): p. 1049-56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337220/

419. Ito, Y, Tomoda, C, Uruno, T, Takamura, Y, Miya, A, Kobayashi, K, et.al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma., World J Surg, 2005. 29 (7)(7): p. 917-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951927/

420. Ito, Y, Higashiyama, T, Takamura, Y, Miya, A, Kobayashi, K, Matsuzuka, F, et.al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection., World J Surg, 2007. 31 (11)(11): p. 2085-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17885787/

421. Caron, NR, Tan, YY, Ogilvie, JB, Triponez, F, Reiff, ES, Kebebew, E, et.al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-is level I, II and V dissection always necessary?, World J Surg, 2006. 30 (5)(5): p. 833-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16555024/

422. Lim, YC, Choi, EC, Yoon, YH, Koo, BS, Occult lymph node metastases in neck level V in papillary thyroid carcinoma., Surgery, 2010. 147 (2)(2): p. 241-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910012/

423. van Wilgen, CP, Dijkstra, PU, van der Laan, BF, Plukker, JT, Roodenburg, JL, Shoulder complaints after nerve sparing neck dissections., Int J Oral Maxillofac Surg, 2004. 33 (3)(3): p. 253-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15287308/

424. Kupferman, ME, Patterson, DM, Mandel, SJ, LiVolsi, V, Weber, RS, Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma., Laryngoscope, 2004. 114 (3)(3): p. 403-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15091209/

425. Roh, JL, Kim, DH, Park, CI, Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer., Ann Surg Oncol, 2008. 15 (2)(2): p. 424-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999116/

426. Lorenz, K, Abuazab, M, Sekulla, C, Nguyen-Thanh, P, Brauckhoff, M, Dralle, H, Management of lymph fistulas in thyroid surgery., Langenbecks Arch Surg, 2010. 395 (7)(7): p. 911-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652586/

427. McGarvey, AC, Chiarelli, PE, Osmotherly, PG, Hoffman, GR, Physiotherapy for accessory nerve shoulder dysfunction following neck dissection surgery: a literature review., Head Neck, 2011. 33 (2)(2): p. 274-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222043/

428. Madenci, AL, Caragacianu, D, Boeckmann, JO, Stack, BC, Shin, JJ, Lateral neck dissection for well-differentiated thyroid carcinoma: a systematic review., Laryngoscope, 2014. 124 (7)(7): p. 1724-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390830/

429. Attard, A, Paladino, NC, Lo Monte, AI, Falco, N, Melfa, G, Rotolo, G, et.al. Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review., BMC Surg, 2019. 18 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 112., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074393/

430. Wada, N, Masudo, K, Nakayama, H, Suganuma, N, Matsuzu, K, Hirakawa, S, et.al. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age., Eur J Surg Oncol, 2008. 34 (2)(2): p. 202-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023321/

431. Xiao, GZ, Gao, L, Central lymph node metastasis: is it a reliable indicator of lateral node involvement in papillary thyroid carcinoma?, World J Surg, 2010. 34 (2)(2): p. 237-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041247/

432. Park, JH, Lee, YS, Kim, BW, Chang, HS, Park, CS, Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma., World J Surg, 2012. 36 (4)(4): p. 743-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22354485/

433. Xiang, D, Xie, L, Xu, Y, Li, Z, Hong, Y, Wang, P, Papillary thyroid microcarcinomas located at the middle part of the middle third of the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis., Surgery, 2015. 157 (3)(3): p. 526-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433730/

434. Zhao, H, Huang, T, Li, H, Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer., Surgery, 2019. 166 (1)(1): p. 55-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876667/

435. Zhang, C, Li, Y, Li, J, Chen, X, Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2020. 99 (6)(6): p. e19073., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028431/

436. Zhan, X, Xue, S, Yin, Y, Chen, G, [Related factors on skip metastasis of neck lymph node in papillary thyroid carcinoma]., Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2017. 55 (8)(8): p. 599-602., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789510/

437. Ito, Y, Miyauchi, A, Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks., World J Surg, 2007. 31 (5)(5): p. 905-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17219265/

438. Kayser, C., Tittelbach-Helmrich, Dietlind, Meyer, Sebastian, Thomusch, Oliver, Indikation und Ausmaß der zervikalen Lymphadenektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, 2010/08/01. 135:

439. Moritani, S, Impact of superior mediastinal metastasis on the prognosis of papillary thyroid carcinoma., Endocr J, 2016. 63 (4)(4): p. 349-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765269/

440. Gartland, RM, Lubitz, CC, Impact of Extent of Surgery on Tumor Recurrence and Survival for Papillary Thyroid Cancer Patients., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (9)(9): p. 2520-2525., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855833/

441. Bilimoria, KY, Bentrem, DJ, Ko, CY, Stewart, AK, Winchester, DP, Talamonti, MS, et.al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer., Ann Surg, 2007. 246 (3)(3): p. 375-81; discussion 381-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717441/

442. Rajjoub, SR, Yan, H, Calcatera, NA, Kuchta, K, Wang, CE, Lutfi, W, et.al. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers., Surgery, 2018. 163 (5)(5): p. 1134-1143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426618/

443. Macedo, FI, Mittal, VK, Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis., Surg Oncol, 2015. 24 (2)(2): p. 117-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956302/

444. Glockzin, G, Hornung, M, Kienle, K, Thelen, K, Boin, M, Schreyer, AG, et.al. Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with

differentiated thyroid cancer., World J Surg, 2012. 36 (5)(5): p. 1168-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366982/

445. Sosa, JA, Bowman, HM, Tielsch, JM, Powe, NR, Gordon, TA, Udelsman, R, The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy., Ann Surg, 1998. 228 (3)(3): p. 320-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742915/

446. Sosa, JA, Mehta, PJ, Wang, TS, Boudourakis, L, Roman, SA, A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost?, J Am Coll Surg, 2008. 206 (6)(6): p. 1097-105., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501806/

447. Papaleontiou, M, Gauger, PG, Haymart, MR, REFERRAL OF OLDER THYROID CANCER PATIENTS TO A HIGH-VOLUME SURGEON: RESULTS OF A MULTIDISCIPLINARY PHYSICIAN SURVEY., Endocr Pract, 2017. 23 (7)(7): p. 808-815., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534681/

448. Youngwirth, LM, Adam, MA, Scheri, RP, Roman, SA, Sosa, JA, Patients Treated at Low-Volume Centers have Higher Rates of Incomplete Resection and Compromised Outcomes: Analysis of 31,129 Patients with Papillary Thyroid Cancer., Ann Surg Oncol, 2016. 23 (2)(2): p. 403-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416710/

449. Kim, MJ, Chung, WY, Yonsei Experience of 5000 Gasless Transaxillary Robotic Thyroidectomies: Reply., World J Surg, 2018. 42 (7)(7): p. 2281-2282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362890/

450. Lorenz, K, Raffaeli, M, Barczyński, M, Lorente-Poch, L, Sancho, J, Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement., Langenbecks Arch Surg, 2020. 405 (4)(4): p. 401-425., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524467/

451. Ito, Y, Tomoda, C, Uruno, T, Takamura, Y, Miya, A, Kobayashi, K, et.al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival., World J Surg, 2006. 30 (5)(5): p. 780-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411013/

452. Mercante, G, Frasoldati, A, Pedroni, C, Formisano, D, Renna, L, Piana, S, et.al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients., Thyroid, 2009. 19 (7)(7): p. 707-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348581/

453. Rivera, M, Ricarte-Filho, J, Tuttle, RM, Ganly, I, Shaha, A, Knauf, J, et.al. Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension., Thyroid, 2010. 20 (10)(10): p. 1085-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860430/

454. Fukushima, M, Ito, Y, Hirokawa, M, Miya, A, Shimizu, K, Miyauchi, A, Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size., World J Surg, 2010. 34 (12)(12): p. 3007-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824274/

455. Brauckhoff, M, Meinicke, A, Bilkenroth, U, Lorenz, K, Brauckhoff, K, Gimm, O, et.al. Long-term results and functional outcome after cervical evisceration in patients with thyroid cancer., Surgery, 2006. 140 (6)(6): p. 953-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17188144/

456. Brauckhoff, M., Dralle, H., Zervikoviszerale Resektionen beim organüberschreitenden Schilddrüsenkarzinom, 2009. 80(2): p. 88 - 98., https://doi.org/10.1007/s00104-008-1610-y

457. Musholt, TJ, Musholt, PB, Behrend, M, Raab, R, Scheumann, GF, Klempnauer, J, Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon., Surgery, 1999. 126 (6)(6): p. 1078-87; discussion 1087-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598191/

458. Brauckhoff, M, Machens, A, Thanh, PN, Lorenz, K, Schmeil, A, Stratmann, M, et.al. Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival., Surgery, 2010. 148 (6)(6): p. 1257-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134559/

459. Piazza, C, Del Bon, F, Barbieri, D, Grazioli, P, Paderno, A, Perotti, P, et.al. Tracheal and Crico-Tracheal Resection and Anastomosis for Malignancies Involving the Thyroid Gland and the Airway., Ann Otol Rhinol Laryngol, 2016. 125 (2)(2): p. 97-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26296930/

460. Kim, H, Jung, HJ, Lee, SY, Kwon, TK, Kim, KH, Sung, MW, et.al. Prognostic factors of locally invasive well-differentiated thyroid carcinoma involving the trachea., Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016. 273 (7)(7): p. 1919-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198285/

461. Nixon, IJ, Simo, R, Newbold, K, Rinaldo, A, Suarez, C, Kowalski, LP, et.al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer., Thyroid, 2016. 26 (9)(9): p. 1156-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480110/

462. Hotomi, M, Sugitani, I, Toda, K, Kawabata, K, Fujimoto, Y, A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis., World J Surg, 2012. 36 (6)(6): p. 1231-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402972/

463. Francis, GL, Waguespack, SG, Bauer, AJ, Angelos, P, Benvenga, S, Cerutti, JM, et.al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer., Thyroid, 2015. 25 (7)(7): p. 716-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900731/

464. Baumgarten, H, Jenks, CM, Isaza, A, Bhatti, T, Mostoufi-Moab, S, Kazahaya, K, et.al. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis., J Pediatr Surg, 2020. 55 (6)(6): p. 1117-1122., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171533/

465. Chen, J, Huang, N, Ji, Q, Wang, Y, Zhu, Y, Li, D, Multifocal papillary thyroid cancer in children and adolescents: 12-year experience in a single center., Gland Surg, 2019. 8 (5)(5): p. 507-515., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741881/

466. Hay, I. D., Gonzalez-Losada, T., Reinalda, M. S., Honetschlager, J. A., Richards, M. L., Thompson, G. B., Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008, World J Surg, 2010. 34(6): p. 1192-202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087589/

467. Balachandar, S, La Quaglia, M, Tuttle, RM, Heller, G, Ghossein, RA, Sklar, CA, Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes., Thyroid, 2016. 26 (2)(2): p. 219-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854950/

468. Onder, S, Ozturk Sari, S, Yegen, G, Sormaz, IC, Yilmaz, I, Poyrazoglu, S, et.al. Classic Architecture with Multicentricity and Local Recurrence, and Absence of TERT Promoter Mutations are Correlates of BRAF (V600E) Harboring Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas., Endocr Pathol, 2016. 27 (2)(2): p. 153-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951110/

469. Vassilopoulou-Sellin, R, Goepfert, H, Raney, B, Schultz, PN, Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up., Head Neck, 1998. 20 (6)(6): p. 549-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9702543/

470. Al-Qurayshi, Z, Hauch, A, Srivastav, S, Aslam, R, Friedlander, P, Kandil, E, A National Perspective of the Risk, Presentation, and Outcomes of Pediatric Thyroid Cancer., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. 142 (5)(5): p. 472-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27031884/

471. Leboulleux, S, Baudin, E, Hartl, DW, Travagli, JP, Schlumberger, M, Follicular cell-derived thyroid cancer in children., Horm Res, 2005. 63 (3)(3): p. 145-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802922/

472. Machens, A, Lorenz, K, Nguyen Thanh, P, Brauckhoff, M, Dralle, H, Papillary thyroid cancer in children and adolescents does not differ in growth pattern and metastatic behavior., J Pediatr, 2010. 157 (4)(4): p. 648-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553841/

473. Machens, A, Elwerr, M, Thanh, PN, Lorenz, K, Schneider, R, Dralle, H, Impact of central node dissection on postoperative morbidity in pediatric patients with suspected or proven thyroid cancer., Surgery, 2016. 160 (2)(2): p. 484-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117577/

474. Farahati, J, Reiners, C, Demidchik, EP, Is the UICC/AJCC classification of primary tumor in childhood thyroid carcinoma valid?, J Nucl Med, 1999. 40 (12)(12): p. 2125., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10616895/

475. Dralle, H, [Thyroid gland surgery: risk factor surgeon]., Chirurg, 2012. 83 (3)(3): p. 280-1., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349789/

476. Hundahl, SA, Cady, B, Cunningham, MP, Mazzaferri, E, McKee, RF, Rosai, J, et.al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study., Cancer, 2000. 89 (1)(1): p. 202-17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897019/

477. DeLellis, RA., , Lloyd, RV.,, Heitz, PU.,, Eng, C., WHO Classification of tumors., in Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs., 2004, IARC Press: Lyon. p. 49 - 133.

478. Clerici, T, Kolb, W, Beutner, U, Bareck, E, Dotzenrath, C, Kull, C, et.al. Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas., Br J Surg, 2010. 97 (6)(6): p. 839-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473996/

479. Asari, R, Koperek, O, Scheuba, C, Riss, P, Kaserer, K, Hoffmann, M, et.al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial., Ann Surg, 2009. 249 (6)(6): p. 1023-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474675/

480. Schmid, KW, Sheu, SY, Görges, R, Ensinger, C, Tötsch, M, [Thyroid tumors]., Pathologe, 2003. 24 (5)(5): p. 357-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12961024/

481. LiVolsi, Virginia A, Papillary thyroid carcinoma: an update, 2011. 24(2): p. S1 - S9., https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.129

482. Udelsman, R, Westra, WH, Donovan, PI, Sohn, TA, Cameron, JL, Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid., Ann Surg, 2001. 233 (5)(5): p. 716-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323510/

483. Miller, MC, Rubin, CJ, Cunnane, M, Bibbo, M, Miller, JL, Keane, WM, et.al. Intraoperative pathologic examination: cost effectiveness and clinical value in patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion., Thyroid, 2007. 17 (6)(6): p. 557-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614777/

484. Basolo, F, Torregrossa, L, Giannini, R, Miccoli, M, Lupi, C, Sensi, E, et.al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases., J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95 (9)(9): p. 4197-205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631031/

485. Lin, JD, Chao, TC, Hsueh, C, Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas., Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 66 (2)(2): p. 224-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223992/

486. Baloch, Z, LiVolsi, VA, Jain, P, Jain, R, Aljada, I, Mandel, S, et.al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules., Diagn Cytopathol, 2003. 29 (4)(4): p. 203-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506672/

487. O'Neill, CJ, Bullock, M, Chou, A, Sidhu, SB, Delbridge, LW, Robinson, BG, et.al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer., Surgery, 2010. 148 (6)(6): p. 1139-45; discussion 1145-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134544/

488. Dionigi, G, Kraimps, JL, Schmid, KW, Hermann, M, Sheu-Grabellus, SY, De Wailly, P, et.al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)., Langenbecks Arch Surg, 2014. 399 (2)(2): p. 165-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24233345/

489. Huang, CC, Hsueh, C, Liu, FH, Chao, TC, Lin, JD, Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas., Surg Oncol, 2011. 20 (1)(1): p. 1-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596568/

490. Sugino, K, Ito, K, Nagahama, M, Kitagawa, W, Shibuya, H, Ohkuwa, K, et.al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma., Thyroid, 2011. 21 (7)(7): p. 751-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615311/

491. British Thyroid Association, Guidelines for the management of thyroid cancer., 2007., http://www.british-thyroid-association.org

492. Pacini, F, Schlumberger, M, Dralle, H, Elisei, R, Smit, JW, Wiersinga, W, European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium., Eur J Endocrinol, 2006. 154 (6)(6): p. 787-803., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728537/

493. Dutch Association of comprehensive cancer centres thyroid cancer, National evidence-based guideline., 2007. Version 1.0.:, http://www.oncoline.nl

494. Luster, M, Clarke, SE, Dietlein, M, Lassmann, M, Lind, P, Oyen, WJ, et.al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35 (10)(10): p. 1941-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18670773/

495. Dietlein, M, Dressler, J, Eschner, W, Grünwald, F, Lassmann, M, Leisner, B, et.al. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]., Nuklearmedizin, 2007. 46 (5)(5): p. 213-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938757/

496. Takami, H, Ito, Y, Okamoto, T, Yoshida, A, Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons., World J Surg, 2011. 35 (1)(1): p. 111-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21042913/

497. Dralle, H, Lorenz, K, Machens, A, [Surgery of thyroid carcinoma]., Chirurg, 2009. 80 (11)(11): p. 1069-82; quiz 1083., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19902289/

498. Reiners, C, Hänscheid, H, Luster, M, Lassmann, M, Verburg, FA, Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease., Nat Rev Endocrinol, 2011. 7 (10)(10): p. 589-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826102/

499. Machens, A, Holzhausen, HJ, Lautenschläger, C, Thanh, PN, Dralle, H, Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma., Cancer, 2003. 98 (4)(4): p. 712-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910514/

500. Lopez-Penabad, L, Chiu, AC, Hoff, AO, Schultz, P, Gaztambide, S, Ordoñez, NG, et.al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid., Cancer, 2003. 97 (5)(5): p. 1186-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12599224/

501. Carcangiu, ML, Hürthle cell carcinoma: clinic-pathological and biological aspects., Tumori, 2003. 89 (5)(5): p. 529-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14870778/

502. Kushchayeva, Y, Duh, QY, Kebebew, E, Clark, OH, Prognostic indications for Hürthle cell cancer., World J Surg, 2004. 28 (12)(12): p. 1266-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517492/

503. Carling, T, Udelsman, R, Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend., Thyroid, 2005. 15 (6)(6): p. 583-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029125/

504. Besic, N, Hocevar, M, Zgajnar, J, Petric, R, Pilko, G, Aggressiveness of therapy and prognosis of patients with Hürthle cell papillary thyroid carcinoma., Thyroid, 2006. 16 (1)(1): p. 67-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487016/

505. Montone, KT, Baloch, ZW, LiVolsi, VA, The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review., Arch Pathol Lab Med, 2008. 132 (8)(8): p. 1241-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684023/

506. Guerrero, MA, Suh, I, Vriens, MR, Shen, WT, Gosnell, J, Kebebew, E, et.al. Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma., J Cancer, 2010. 1 (): p. 23-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842220/

507. Volante, M, Landolfi, S, Chiusa, L, Palestini, N, Motta, M, Codegone, A, et.al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients., Cancer, 2004. 100 (5)(5): p. 950-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983490/

508. Akaishi, J, Kondo, T, Sugino, K, Ogimi, Y, Masaki, C, Hames, KY, et.al. Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma., World J Surg, 2019. 43 (9)(9): p. 2235-2244., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098668/

509. Volante, M, Papotti, M, Poorly differentiated thyroid carcinoma: 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours., Endocr Pathol, 2010. 21 (1)(1): p. 1-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960273/

510. Hiltzik, D., Carlson, D. L., Tuttle, R. M., Chuai, S., Ishill, N., Shaha, A., et.al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients, Cancer, 2006. 106(6): p. 1286-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16470605/

511. Wong, KS, Lorch, JH, Alexander, EK, Marqusee, E, Cho, NL, Nehs, MA, et.al. Prognostic Significance of Extent of Invasion in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma., Thyroid, 2019. 29 (9)(9): p. 1255-1261., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397224/

512. Lam, KY, Lo, CY, Chan, KW, Wan, KY, Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21., Ann Surg, 2000. 231 (3)(3): p. 329-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714625/

513. Dettmer, M, Schmitt, A, Steinert, H, Haldemann, A, Meili, A, Moch, H, et.al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed?, Am J Surg Pathol, 2011. 35 (12)(12): p. 1866-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989341/

514. Chao, T. C., Lin, J. D., Chen, M. F., Insular carcinoma: infrequent subtype of thyroid cancer with aggressive clinical course, World J Surg, 2004. 28(4): p. 393-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14994145/

515. Patel, KN, Shaha, AR, Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer., Cancer Control, 2006. 13 (2)(2): p. 119-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735986/

516. Jung, TS, Kim, TY, Kim, KW, Oh, YL, Park, DJ, Cho, BY, et.al. Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma., Endocr J, 2007. 54 (2)(2): p. 265-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379963/

517. Chambers, AJ., , Pasieka, JL., Poorly differentiated and undifferentiated thyroid cancern, in In: Endocrine Surgery, 2009, Springer: London. p. 121 - 136.

518. Sanders, EM, LiVolsi, VA, Brierley, J, Shin, J, Randolph, GW, An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer., World J Surg, 2007. 31 (5)(5): p. 934-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431717/

519. Walczyk, A, Kopczyński, J, Gąsior-Perczak, D, Pałyga, I, Kowalik, A, Chrapek, M, et.al. Poorly differentiated thyroid cancer in the context of the revised 2015 American Thyroid Association Guidelines and the Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System (eighth edition)., Clin Endocrinol (Oxf), 2019. 91 (2)(2): p. 331-339., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525210/

520. Walczyk, A, Kopczyński, J, Gąsior-Perczak, D, Pałyga, I, Kowalik, A, Chrapek, M, et.al. Histopathology and immunohistochemistry as prognostic factors for poorly differentiated thyroid cancer in a series of Polish patients., PLoS One, 2020. 15 (2)(2): p. e0229264., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092093/

521. de la Fouchardière, C, Decaussin-Petrucci, M, Berthiller, J, Descotes, F, Lopez, J, Lifante, JC, et.al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas., Eur J Cancer, 2018. 92 (): p. 40-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413688/

522. Ho, AS, Luu, M, Barrios, L, Chen, I, Melany, M, Ali, N, et.al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma., JAMA Oncol, 2020. 6 (5)(5): p. 706-713., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134428/

523. Dralle, H, Sekulla, C, Haerting, J, Timmermann, W, Neumann, HJ, Kruse, E, et.al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery., Surgery, 2004. 136 (6)(6): p. 1310-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15657592/

524. Maneck, M, Dotzenrath, C, Dralle, H, Fahlenbrach, C, Paschke, R, Steinmüller, T, et.al. [Complications after thyroid gland operations in Germany : A routine data analysis of 66,902 AOK patients]., Chirurg, 2017. 88 (1)(1): p. 50-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510155/

525. Adam, MA, Thomas, S, Youngwirth, L, Hyslop, T, Reed, SD, Scheri, RP, et.al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes?, Ann Surg, 2017. 265 (2)(2): p. 402-407., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059969/

526. Godballe, C, Madsen, AR, Sørensen, CH, Schytte, S, Trolle, W, Helweg-Larsen, J, et.al. Risk factors for recurrent nerve palsy after thyroid surgery: a national study of patients treated at Danish departments of ENT Head and Neck Surgery., Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. 271 (8)(8): p. 2267-76., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132654/

527. Hauch, A, Al-Qurayshi, Z, Friedlander, P, Kandil, E, Association of socioeconomic status, race, and ethnicity with outcomes of patients undergoing thyroid surgery., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. 140 (12)(12): p. 1173-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187970/

528. Maneck, M, Dotzenrath, C, Dralle, H, Fahlenbrach, C, Steinmüller, T, Simon, D, et.al. [Case volume and complications after thyroid gland surgery in Germany: an analysis of routine data from 48,387 AOK patients]., Chirurg, 2021. 92 (1)(1): p. 40-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430544/

529. Cirocchi, R, Arezzo, A, D'Andrea, V, Abraha, I, Popivanov, GI, Avenia, N, et.al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery., Cochrane Database Syst Rev, 2019. 1 (1)(1): p. CD012483., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659577/

530. Justiz, Bundesministerium der, Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG). Strahlenschutzgesetz vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S.

1966), das zuletzt durch die Bekanntmachung vom 3. Januar 2022 (BGBl. I S. 15) geändert worden ist, 2017.

531. Justiz, Bundesministerium der, Verordnung zur weiteren Modernisierung des Strahlenschutzrechts, 2018.

532. Strahlenschutzkommission, Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin, 2022.

533. Eilsberger, F., Kreissl, M. C., Luster, M., Pfestroff, A., [Therapy concepts for thyroid carcinoma], Nuklearmedizin, 2022. 61(3): p. 223-230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34644802/

534. Krajewska, J., Jarzab, M., Kukulska, A., Czarniecka, A., Roskosz, J., Puch, Z., et.al. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma, Nucl Med Mol Imaging, 2019. 53(5): p. 320-327.

535. Yu, F., Li, X., Ji, Y., Tan, J., Zhang, G., Wang, P., et.al. Delayed Initial Radioiodine Adjuvant Therapy Does Affect Biochemical Response in Intermediate- to High-Risk Differentiated Thyroid Cancer, Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12: p. 743310., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858329/

536. Schmid, K. W., Synoracki, S., Dralle, H., Wittekind, C., Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma, Der Pathologe, 2019. 40(1): p. 18-24., https://doi.org/10.1007/s00292-018-0418-x

537. Tuttle, RM, Tala, H, Shah, J, Leboeuf, R, Ghossein, R, Gonen, M, et.al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system., Thyroid, 2010. 20 (12)(12): p. 1341-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034228/

538. Castagna, MG, Maino, F, Cipri, C, Belardini, V, Theodoropoulou, A, Cevenini, G, et.al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients., Eur J Endocrinol, 2011. 165 (3)(3): p. 441-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21750043/

539. Vaisman, F, Momesso, D, Bulzico, DA, Pessoa, CH, Dias, F, Corbo, R, et.al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy., Clin Endocrinol (Oxf), 2012. 77 (1)(1): p. 132-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248037/

540. Pitoia, F, Bueno, F, Urciuoli, C, Abelleira, E, Cross, G, Tuttle, RM, Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems., Thyroid, 2013. 23 (11)(11): p. 1401-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517313/

541. Li, J., Liang, J., Zhao, T., Lin, Y., Noninferior response in BRAF(V600E) mutant nonmetastatic papillary thyroid carcinoma to radioiodine therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43(6): p. 1034-9.

542. Orosco, RK, Hussain, T, Noel, JE, Chang, DC, Dosiou, C, Mittra, E, et.al. Radioactive iodine in differentiated thyroid cancer: a national database perspective., Endocr Relat Cancer, 2019. 26 (10)(10): p. 795-802., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443087/

543. Brierley, J. D., Panzarella, T., Tsang, R. W., Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example, Cancer, 1997. 79(12): p. 2414-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9191532/

544. Tanase, K., Thies, E. D., Mäder, U., Reiners, C., Verburg, F. A., The TNM system (version 7) is the most accurate staging system for the prediction of loss of life expectancy in differentiated thyroid cancer, Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(2): p. 284-291.

545. Nixon, I. J., Wang, L. Y., Migliacci, J. C., Eskander, A., Campbell, M. J., 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): p. 373-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914539/

546. Tuttle, R. M., Ahuja, S., Avram, A. M., Bernet, V. J., Bourguet, P., Daniels, G. H., et.al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association, Thyroid, 2019. 29(4): p. 461-470.

547. Orosco, R. K., Hussain, T., Brumund, K. T., Oh, D. K., Chang, D. C., Bouvet, M., Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database, Thyroid, 2015. 25(1): p. 125-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369076/

548. van Velsen, E. F. S., Visser, W. E., Stegenga, M. T., Mäder, U., Reiners, C., van Kemenade, F. J., et.al. Finding the Optimal Age Cutoff for the UICC/AJCC TNM Staging System in Patients with Papillary or Follicular Thyroid Cancer, Thyroid, 2021. 31(7): p. 1041-1049., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33487121/

549. Luster, M., Aktolun, C., Amendoeira, I., Barczyński, M., Bible, K. C., Duntas, L. H., et.al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium, Thyroid, 2019. 29(1): p. 7-26.

550. Verburg, F. A., Flux, G., Giovanella, L., van Nostrand, D., Muylle, K., Luster, M., Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. 47(1): p. 78-83.

551. (IARC), International Agency for Research on Cancer, Cancer incidence in five continents XI:

552. Pontius, L. N., Youngwirth, L. M., Thomas, S. M., Scheri, R. P., Roman, S. A., Sosa, J. A., Lymphovascular invasion is associated with survival for papillary thyroid cancer, Endocr Relat Cancer, 2016. 23(7): p. 555-62.

553. Zhu, G.; Deng, Y.; Pan, L.; Ouyang, W.; Feng, H.; Wu, J.; Chen, P.; Wang, J.; Chen, Y.; Luo, J., Clinical significance of the BRAF V600E mutation in PTC and its effect on radioiodine therapy, Endocrine Connections, 2019. 8: p. 754-763., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31071680/

554. 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. 61(2): p. 87-96.

555. Sawka, A. M., Thephamongkhol, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G., Gerstein, H. C., Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer, J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(8): p. 3668-76.

556. Sawka, A. M., Brierley, J. D., Tsang, R. W., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., et.al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer, Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37(2): p. 457-80, x.

557. Sun, Y., Gong, J., Guo, B., Shang, J., Cheng, Y., Xu, H., Association of adjuvant radioactive iodine therapy with survival in node-positive papillary thyroid cancer, Oral Oncology, 2018. 87: p. 152-157., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527231/

558. Jonklaas, J., Sarlis, N. J., Litofsky, D., Ain, K. B., Bigos, S. T., Brierley, J. D., et.al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy, Thyroid, 2006. 16(12): p. 1229-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199433/

559. Carhill, A. A., Litofsky, D. R., Ross, D. S., Jonklaas, J., Cooper, D. S., Brierley, J. D., et.al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012, J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(9): p. 3270-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26171797/

560. Yang, Z., Flores, J., Katz, S., Nathan, C. A., Mehta, V., Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma, Thyroid, 2017. 27(7): p. 944-952., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446057/

561. Ruel, E., Thomas, S., Perkins, J. M., Roman, S. A., Sosa, J. A., The Impact of Pathologically Positive Lymph Nodes in the Clinically Negative Neck: An Analysis of 39,301 Patients with Papillary Thyroid Cancer, Annals of Surgical Oncology, 2017. 24(7): p. 1935-1942., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127652/

562. Tang, J., Kong, D., Cui, Q., Wang, K., Zhang, D., Liao, X., et.al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER, OncoTargets and therapy, 2018. 11: p. 3551-3560., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950860/

563. Verburg, F. A., Mäder, U., Tanase, K., Thies, E. D., Diessl, S., Buck, A. K., et.al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients, J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(1): p. 172-80.

564. Adam, M. A., Pura, J., Gu, L., Dinan, M. A., Tyler, D. S., Reed, S. D., et.al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients, Ann Surg, 2014. 260(4): p. 601-5; discussion 605-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203876

565. Ruel, E., Thomas, S., Dinan, M., Perkins, J. M., Roman, S. A., Sosa, J. A., Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. 100(4): p. 1529-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642591/

566. Liu, X.; Fan, Y.; Liu, Y.; He, X.; Zheng, X.; Tan, J. Jia, Q.; Meng Z., The impact of radioactive iodine treatmenton survival among papillary thyroid cancer patients according to the 7th and 8th editions of the AJCC/TNM staging system: a SEER-based study, Updates in Surgery, 2020. 72: p. 871-884.

567. MacKinney, EC, Kuchta, KM, Winchester, DJ, Khokar, AM, Holoubek, SA, Moo-Young, TA, et.al. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2N0M0 Stage 1 classic papillary thyroid cancer., Surgery, 2022. 171 (1)(1): p. 197-202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666913/

568. Zhao, M.; Shi, X.; Zhang, J.; Deng, S.; Zhou, Y.; Wen, R.; Lu, Y.; Zhang, B., Radioactive Iodine Ablation Can Reduce the Structural Recurrence Rate of Intermediate-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis, Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022. Volume 2022 | Article ID 8028846:

569. Sutton, W, Canner, JK, Segev, DL, Zeiger, MA, Mathur, A, Treatment Variation in Older Adults With Differentiated Thyroid Cancer., J Surg Res, 2020. 254 (): p. 154-164., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445931/

570. Harach, H. R., Franssila, K. O., Wasenius, VM, Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study., Cancer, 1985. 56: p. 531-538., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2408737/

571. Hu, G., Zhu, W., Yang, W., Wang, H., Shen, L., Zhang, H., The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis, World Journal of Surgery, 2016. 40(1): p. 100-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578322/

572. Baudin, E., Travagli, J. P., Ropers, J., Mancusi, F., Bruno-Bossio, G., Caillou, B., et.al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience, Cancer, 1998. 83(3): p. 553-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690549/

573. Pillai, S., Gopalan, V., Smith, R. A., Lam, A. K., Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--an update of its clinicopathological features and molecular biology, Crit Rev Oncol Hematol, 2015. 94(1): p. 64-73.

574. Elisei, R., Viola, D., Torregrossa, L., Giannini, R., Romei, C., Ugolini, C., et.al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study, J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(12): p. 4390-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066120/

575. Machens, A., Holzhausen, H. J., Dralle, H., The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma, Cancer, 2005. 103(11): p. 2269-73.

576. Malandrino, P., Pellegriti, G., Attard, M., Violi, M. A., Giordano, C., Sciacca, L., et.al. Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries, J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(4): p. 1427-34.

577. Mehanna, H., Al-Maqbili, T., Carter, B., Martin, E., Campain, N., Watkinson, J., et.al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up, J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(8): p. 2834-43.

578. Shattuck, T. M., Westra, W. H., Ladenson, P. W., Arnold, A., Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma, N Engl J Med, 2005. 352(23): p. 2406-12.

579. Genpeng, L., Jianyong, L., Jiaying, Y., Ke, J., Zhihui, L., Rixiang, G., et.al. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer, Medicine, 2018. 97(5): p. e9619., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384841/

580. Leboulleux, S., Bournaud, C., Chougnet, C. N., Zerdoud, S., Al Ghuzlan, A., Catargi, B., et.al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer, N Engl J Med, 2022. 386(10): p. 923-932.

581. Kwon, H, Jeon, MJ, Kim, WG, Park, S, Kim, M, Kim, TY, et.al. Lack of Efficacy of Radioiodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Verification Using Inverse Probability of Treatment Weighting., Ann Surg Oncol, 2017. 24 (9)(9): p. 2596-2602., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600731/

582. Al-Qahtani, KH, Al Asiri, M, Tunio, MA, Aljohani, NJ, Bayoumi, Y, Fatani, H, et.al. Adjuvant Radioactive iodine 131 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience [corrected]., J Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. 44 (): p. 51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621255/

583. Goran, M., Markovic, I., Buta, M., Gavrilovic, D., Cvetkovic, A., Santrac, N., et.al. The influence of papillary thyroid microcarcinomas size on the occurrence of lymph node metastases, J buon, 2019. 24(5): p. 2120-2126., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786884/

584. Gao, X., Zhang, X., Zhang, Y., Hua, W., Maimaiti, Y., Gao, Z., Is papillary thyroid microcarcinoma an indolent tumor?: A retrospective study on 280 cases treated with radioiodine, Medicine (Baltimore), 2016. 95(40): p. e5067., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749574/

585. Gong, Y., Li, G., Lei, J., You, J., Jiang, K., Li, Z., et.al. A favorable tumor size to define papillary thyroid microcarcinoma: an analysis of 1176 consecutive cases, Cancer Manag Res, 2018. 10: p. 899-906., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740219/

586. Al-Qurayshi, Z., Nilubol, N., Tufano, R. P., Kandil, E., Wolf in Sheep's Clothing: Papillary Thyroid Microcarcinoma in the US, J Am Coll Surg, 2020. 230(4): p. 484-491., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220437

587. Huang, Y., Yin, Y., Zhou, W., Risk Factors for Central and Lateral Lymph Node Metastases in Patients With Papillary Thyroid Micro-Carcinoma: Retrospective Analysis on 484 Cases, Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12: p. 640565., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746905/

588. Tuncel, M., Vrachimis, A., Campenni, A., de Keizer, B., Verburg, F. A., Kreissl, M. C., et.al. To give or not to give? A critical appraisal of a clinical trial on radioiodine treatment, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. 49(10): p. 3316-3319.

589. Zhao, H, Gong, Y, Radioactive iodine in low- to intermediate-risk papillary thyroid cancer., Front Endocrinol (Lausanne), 2022. 13 (): p. 960682., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36034423/

590. Schmidt, M., Görges, R., Drzezga, A., Dietlein, M., A Matter of Controversy: Is Radioiodine Therapy Favorable in Differentiated Thyroid Carcinoma?, J Nucl Med, 2018. 59(8): p. 1195-1201.

591. Wang, J. B., Sun, Y. Y., Shi, L. H., Xie, L., Predictive factors for non-small-volume central lymph node metastases (more than 5 or ≥ 2 mm) in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma, Medicine (Baltimore), 2019. 98(1): p. e14028., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608456/

592. Lei, J., Zhong, J., Jiang, K., Li, Z., Gong, R., Zhu, J., Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma, Oncotarget, 2017. 8(16): p. 27022-27033.

593. Nie, X., Tan, Z., Ge, M., Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice, BMC Cancer, 2017. 17(1): p. 702.

594. Alzahrani, A. S., Xing, M., Impact of lymph node metastases identified on central neck dissection (CND) on the recurrence of papillary thyroid cancer: potential role of BRAFV600E mutation in defining CND, Endocr Relat Cancer, 2013. 20(1): p. 13-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132792

595. Pereira, JA, Jimeno, J, Miquel, J, Iglesias, M, Munné, A, Sancho, JJ, et.al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma., Surgery, 2005. 138 (6)(6): p. 1095-100, discussion 1100-1., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360396/

596. Wang, L. Y., Ganly, I., Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management, Future Oncol, 2016. 12(7): p. 981-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948758/

597. Robinson, T. J., Thomas, S., Dinan, M. A., Roman, S., Sosa, J. A., Hyslop, T., How Many Lymph Nodes Are Enough? Assessing the Adequacy of Lymph Node Yield for Papillary Thyroid Cancer, J Clin Oncol, 2016. 34(28): p. 3434-9.

598. Randolph, G. W., Duh, Q. Y., Heller, K. S., LiVolsi, V. A., Mandel, S. J., Steward, D. L., et.al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension, Thyroid, 2012. 22(11): p. 1144-52.

599. Randolph, GW, Duh, QY, Heller, KS, LiVolsi, VA, Mandel, SJ, Steward, DL, et.al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension., Thyroid, 2012. 22 (11)(11): p. 1144-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083442/

600. Eustatia-Rutten, C. F., Corssmit, E. P., Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Romijn, J. A., Smit, J. W., Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma, J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(1): p. 313-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16263822/

601. Holoubek, SA, MacKinney, EC, Khokar, AM, Kuchta, KM, Winchester, DJ, Prinz, RA, et.al. Radioactive iodine does not improve overall survival for patients with aggressive variants of papillary thyroid carcinoma less than 2 cm., Surgery, 2022. 171 (1)(1): p. 203-211., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384604/

602. Gonzalez-Gonzalez, R., Bologna-Molina, R., Carreon-Burciaga, R. G., Gómezpalacio-Gastelum, M., Molina-Frechero, N., Salazar-Rodríguez, S., Papillary thyroid carcinoma: differential diagnosis and prognostic values of its different variants: review of the literature, ISRN Oncol, 2011. 2011: p. 915925., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22432054/

603. Jiang, C., Cheng, T., Zheng, X., Hong, S., Liu, S., Liu, J., et.al. Clinical behaviors of rare variants of papillary thyroid carcinoma are associated with survival: a population-level analysis, Cancer Manag Res, 2018. 10: p. 465-472., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563836/

604. Lam, A. K., Saremi, N., Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a distinctive type of thyroid cancer, Endocr Relat Cancer, 2017. 24(4): p. R109-r121.

605. Ito, Y., Miyauchi, A., Ishikawa, H., Hirokawa, M., Kudo, T., Tomoda, C., et.al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients, Endocr J, 2011. 58(8): p. 685-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21670544/

606. Yu, X. M., Schneider, D. F., Leverson, G., Chen, H., Sippel, R. S., Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases, Thyroid, 2013. 23(10): p. 1263-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477346/

607. Koo, J. S., Hong, S., Park, C. S., Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young, Thyroid, 2009. 19(11): p. 1225-31.

608. Fukushima, M., Ito, Y., Hirokawa, M., Akasu, H., Shimizu, K., Miyauchi, A., Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution, World J Surg, 2009. 33(5): p. 958-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198928/

609. Regalbuto, C., Malandrino, P., Tumminia, A., Le Moli, R., Vigneri, R., Pezzino, V., A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases, Thyroid, 2011. 21(4): p. 383-9.

610. Coca-Pelaz, A., Shah, J. P., Hernandez-Prera, J. C., Ghossein, R. A., Rodrigo, J. P., Hartl, D. M., et.al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review, Adv Ther, 2020. 37(7): p. 3112-3128., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32488657/

611. Nikiforov, Y. E., Erickson, L. A., Nikiforova, M. N., Caudill, C. M., Lloyd, R. V., Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior, Am J Surg Pathol, 2001. 25(12): p. 1478-84.

612. Nikiforov, Y., Gnepp, D. R., Fagin, J. A., Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis, J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(1): p. 9-14.

613. Reiners, C., Biko, J., Haenscheid, H., Hebestreit, H., Kirinjuk, S., Baranowski, O., et.al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma, J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(7): p. 3039-48.

614. Vuong, H. G., Odate, T., Duong, U. N. P., Mochizuki, K., Nakazawa, T., Katoh, R., et.al. Prognostic importance of solid variant papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis, Head Neck, 2018. 40(7): p. 1588-1597.

615. Ohashi, R., Kawahara, K., Namimatsu, S., Igarashi, T., Sakatani, T., Sugitani, I., et.al. Clinicopathological significance of a solid component in papillary thyroid carcinoma, Histopathology, 2017. 70(5): p. 775-781.

616. Chang, H., Kim, S. M., Chun, K. W., Kim, B. W., Lee, Y. S., Chang, H. S., et.al. Clinicopathologic features of solid variant papillary thyroid cancer, ANZ J Surg, 2014. 84(5): p. 380-2., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826897/

617. Cartwright, S., Fingeret, A., Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020. 27(5): p. 351-357., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701516/

618. Kazaure, H. S., Roman, S. A., Sosa, J. A., Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients, Ann Surg Oncol, 2012. 19(6): p. 1874-80.

619. Leung, A. K., Chow, S. M., Law, S. C., Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, Laryngoscope, 2008. 118(1): p. 32-8.

620. Longheu, A., Canu, G. L., Cappellacci, F., Erdas, E., Medas, F., Calò, P. G., Tall Cell Variant versus Conventional Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis in 351 Consecutive Patients, J Clin Med, 2020. 10(1):

621. Xu, J., Zhang, Y., Liu, J., Qiu, S., Wang, M., A population-based study of the three major variants of papillary thyroid carcinoma, J Int Med Res, 2021. 49(2): p. 300060520984618., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535844/

622. Michels, J. J., Jacques, M., Henry-Amar, M., Bardet, S., Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, Hum Pathol, 2007. 38(2): p. 212-9.

623. Holoubek, S. A., Yan, H., Khokar, A. H., Kuchta, K. M., Winchester, D. J., Prinz, R. A., et.al. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with high-risk features, but not decreased survival, Surgery, 2020. 167(1): p. 19-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627846/

624. Limberg, J., Ullmann, T. M., Stefanova, D., Buicko, J. L., Finnerty, B. M., Zarnegar, R., et.al. Does Aggressive Variant Histology Without Invasive Features Predict Overall Survival in Papillary Thyroid Cancer?: A National Cancer Database Analysis, Ann Surg, 2021. 274(3): p. e276-e281.

625. Regalbuto, C., Malandrino, P., Frasca, F., Pellegriti, G., Le Moli, R., Vigneri, R., et.al. The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathological features and outcomes, J Endocrinol Invest, 2013. 36(4): p. 249-54.

626. Wei, S., Gao, M., Zhao, C., Pan, Y., Li, H., Li, J., et.al. Low expression of sodium iodide symporter expression in aggressive variants of papillary thyroid carcinoma, Int J Clin Oncol, 2014. 19(5): p. 800-4.

627. Silver, C. E., Owen, R. P., Rodrigo, J. P., Rinaldo, A., Devaney, K. O., Ferlito, A., Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma, Head Neck, 2011. 33(7): p. 1052-9.

628. Wong, K. S., Higgins, S. E., Marqusee, E., Nehs, M. A., Angell, T., Barletta, J. A., Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Impact of Change in WHO Definition and Molecular Analysis, Endocr Pathol, 2019. 30(1): p. 43-48.

629. Chen, J. H., Faquin, W. C., Lloyd, R. V., Nosé, V., Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma, Mod Pathol, 2011. 24(5): p. 739-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358618/

630. Nath, M. C., Erickson, L. A., Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid, Adv Anat Pathol, 2018. 25(3): p. 172-179.

631. Song, E., Jeon, M. J., Oh, H. S., Han, M., Lee, Y. M., Kim, T. Y., et.al. Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma?, Eur J Endocrinol, 2018. 179(3): p. 135-142.

632. Wang, S., Xiong, Y., Zhao, Q., Song, H., Yi, P., Liu, C., Columnar cell papillary thyroid carcinoma prognosis: findings from the SEER database using propensity score matching analysis, Am J Transl Res, 2019. 11(9): p. 6262-6270., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632592/

633. Wenig, B. M., Thompson, L. D., Adair, C. F., Shmookler, B., Heffess, C. S., Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases, Cancer, 1998. 82(4): p. 740-53.

634. Asioli, S., Erickson, L. A., Sebo, T. J., Zhang, J., Jin, L., Thompson, G. B., et.al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases, Am J Surg Pathol, 2010. 34(1): p. 44-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956062/

635. Mohapatra, D., Naik, S., Das, P., Agrawala, S., Metastatic hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: A diagnostic challenge in cell block preparation, Indian J Pathol Microbiol, 2021. 64(2): p. 358-361.

636. Asioli, S., Erickson, L. A., Righi, A., Lloyd, R. V., Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior, Hum Pathol, 2013. 44(3): p. 320-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036367/

637. Lubitz, C. C., Economopoulos, K. P., Pawlak, A. C., Lynch, K., Dias-Santagata, D., Faquin, W. C., et.al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile, Thyroid, 2014. 24(6): p. 958-65.

638. Donaldson, L. B., Yan, F., Morgan, P. F., Kaczmar, J. M., Fernandes, J. K., Nguyen, S. A., et.al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis, Endocrine, 2021. 72(1): p. 27-39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025563/

639. Morandi, L.; Righi, A.; Maletta, F.; Rucci, P.; Pagni, F.; Gallo, M.; Rossi, S.; Caporali, L.; Sapino, A.; Lloyd, R.; Asioli, S., Somatic mutation profiling of hobnail variant of papillary thyroid carcinoma., Endocrine-related Cancer, 2017. 24: p. 107-117.

640. Gross, M., Eliashar, R., Ben-Yaakov, A., Weinberger, J. M., Maly, B., Clinicopathologic features and outcome of the oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma, Ann Otol Rhinol Laryngol, 2009. 118(5): p. 374-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19548388/

641. Herrera, M. F., Hay, I. D., Wu, P. S., Goellner, J. R., Ryan, J. J., Ebersold, J. R., et.al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior, World J Surg, 1992. 16(4): p. 669-74; discussion 774-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1413835/

642. Hong, J. H., Yi, H. S., Yi, S., Kim, H. W., Lee, J., Kim, K. S., Implications of oncocytic change in papillary thyroid cancer, Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 85(5): p. 797-804., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234487/

643. Carr, A. A., Yen, T. W. F., Ortiz, D. I., Hunt, B. C., Fareau, G., Massey, B. L., et.al. Patients with Oncocytic Variant Papillary Thyroid Carcinoma Have a Similar Prognosis to Matched Classical Papillary Thyroid Carcinoma Controls, Thyroid, 2018. 28(11): p. 1462-1467., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215297/

644. Liu, C., Zhao, Q., Zeng, W., Chen, C., Ming, J., Wang, S., et.al. Do patients with oxyphilic cell papillary thyroid carcinoma have a poor prognosis? Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database 2004-2013 with propensity score matching, Oncotarget, 2017. 8(44): p. 77075-77085., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100371/

645. Wenter, V., Jellinek, A., Unterrainer, M., Ahmaddy, F., Lehner, S., Albert, N. L., et.al. Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46(12): p. 2526-2535.

646. Goffredo, P., Sosa, J. A., Roman, S. A., Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades, World Journal of Surgery, 2013. 37(7): p. 1599-605., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525600/

647. Beckner, M. E., Heffess, C. S., Oertel, J. E., Oxyphilic papillary thyroid carcinomas, Am J Clin Pathol, 1995. 103(3): p. 280-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872249/

648. Cipriani, N. A., Nagar, S., Kaplan, S. P., White, M. G., Antic, T., Sadow, P. M., et.al. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications?, Thyroid, 2015. 25(11): p. 1209-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440366/

649. Yamazaki, H., Katoh, R., Sugino, K., Matsuzu, K., Masaki, C., Akaishi, J., et.al. Encapsulated Angioinvasive Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Impact of the Extent of Vascular Invasion, Ann Surg Oncol, 2022., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169976/

650. O'Neill, C. J., Vaughan, L., Learoyd, D. L., Sidhu, S. B., Delbridge, L. W., Sywak, M. S., Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion, Eur J Surg Oncol, 2011. 37(2): p. 181-5.

651. Ito, Y., Hirokawa, M., Masuoka, H., Yabuta, T., Kihara, M., Higashiyama, T., et.al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis, Endocr J, 2013. 60(5): p. 637-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327839/

652. D'Avanzo, A., Treseler, P., Ituarte, P. H., Wong, M., Streja, L., Greenspan, F. S., et.al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis, Cancer, 2004. 100(6): p. 1123-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15022277/

653. Peth, S., Hummel, R., Schreckenberger, M., Schad, A., Raabe, R., Weber, T., [Is there an indication for thyroidectomy in cases of minimally invasive follicular thyroid carcinoma?], Chirurg, 2022. 93(5): p. 509-512.

654. Wu, M. H., Lee, Y. Y., Lu, Y. L., Lin, S. F., Risk Factors and Prognosis for Metastatic Follicular Thyroid Cancer, Front Endocrinol (Lausanne), 2022. 13: p. 791826., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35299967/

655. Janovitz, T., Barletta, J. A., Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma, Endocr Pathol, 2018. 29(4): p. 357-364., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238434/

656. Vogrin, A., Besic, H., Besic, N., Music, M. M., Recurrence rate in regional lymph nodes in 737 patients with follicular or Hürthle cell neoplasms, Radiol Oncol, 2016. 50(3): p. 269-73.

657. Oluic, B., Paunovic, I., Loncar, Z., Djukic, V., Diklic, A., Jovanovic, M., et.al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience, BMC Cancer, 2017. 17(1): p. 371.

658. Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., Menck, H. R., A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns], Cancer, 1998. 83(12): p. 2638-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9874472/

659. Haigh, P. I., Urbach, D. R., The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart, Surgery, 2005. 138(6): p. 1152-7; discussion 1157-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360403/

660. Sugino, K., Kameyama, K., Ito, K., Nagahama, M., Kitagawa, W., Shibuya, H., et.al. Does Hürthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma?, Ann Surg Oncol, 2013. 20(9): p. 2944-50.

661. Lopez-Penabad, L., Chiu, A. C., Hoff, A. O., Schultz, P., Gaztambide, S., Ordoñez, N. G., et.al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid, Cancer, 2003. 97(5): p. 1186-94.

662. Jillard, C. L., Youngwirth, L., Scheri, R. P., Roman, S., Sosa, J. A., Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma, Thyroid, 2016. 26(7): p. 959-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27150319/

663. Xu, L., Zou, Q., Jiao, J., Zhang, Y., Postoperative radioiodine therapy impact on survival in poorly differentiated thyroid carcinoma: a population-based study, Nucl Med Commun, 2022. 43(2): p. 145-151., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711774/

664. Ibrahimpasic, T., Ghossein, R., Carlson, D. L., Nixon, I., Palmer, F. L., Shaha, A. R., et.al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma, J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(4): p. 1245-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512493/

665. Ibrahimpasic, T., Ghossein, R., Shah, J. P., Ganly, I., Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects, Thyroid, 2019. 29(3): p. 311-321., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747050/

666. Park, E. K., Chung, J. K., Lim, I. H., Park, D. J., Lee, D. S., Lee, M. C., et.al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36(2): p. 172-9.

667. Robenshtok, E., Grewal, R. K., Fish, S., Sabra, M., Tuttle, R. M., A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients, Thyroid, 2013. 23(4): p. 436-42.

668. Prabhu, M., Samson, S., Reddy, A., Venkataramanarao, S. H., Chandrasekhar, N. H., Pillai, V., et.al. Role of Preablative Stimulated Thyroglobulin in Prediction of Nodal and Distant Metastasis on Iodine Whole-Body Scan, Indian J Nucl Med, 2018. 33(2): p. 93-98.

669. Giovanella, L., Suriano, S., Ceriani, L., Verburg, F. A., Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan, Clin Nucl Med, 2011. 36(2): p. 109-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220971/

670. Matrone, A., Gambale, C., Piaggi, P., Viola, D., Giani, C., Agate, L., et.al. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restratification and Decision to Perform 131I Ablation, J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102(3): p. 893-902.

671. Campennì, A., Giovanella, L., Pignata, S. A., Vento, A., Alibrandi, A., Sturiale, L., et.al. Undetectable or low (<1 ng/ml) postsurgical thyroglobulin values do not rule out metastases in early stage differentiated thyroid cancer patients, Oncotarget, 2018. 9(25): p. 17491-17500., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707123/

672. Mallick, U., Harmer, C., Yap, B., Wadsley, J., Clarke, S., Moss, L., et.al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer, New England journal of medicine, 2012. 366(18): p. 1674-1685., https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00814146/full, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1109589?articleTools=true

673. Maxon, H. R., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Kereiakes, J. G., Chen, I. W., Sperling, M. I., et.al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer, N Engl J Med, 1983. 309(16): p. 937-41.

674. Flux, G. D., Haq, M., Chittenden, S. J., Buckley, S., Hindorf, C., Newbold, K., et.al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37(2): p. 270-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760413/

675. Jentzen, W., Verschure, F., van Zon, A., van de Kolk, R., Wierts, R., Schmitz, J., et.al. 124I PET Assessment of Response of Bone Metastases to Initial Radioiodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer, J Nucl Med, 2016. 57(10): p. 1499-1504., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27199362/

676. Klubo-Gwiezdzinska, J., Van Nostrand, D., Atkins, F., Burman, K., Jonklaas, J., Mete, M., et.al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer, J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(10): p. 3217-25.

677. Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W., Flux, G., Luster, M., Strigari, L., et.al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40(7): p. 1126-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23576099/

678. Pacini, F., Brianzoni, E., Durante, C., Elisei, R., Ferdeghini, M., Fugazzola, L., et.al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology, J Endocrinol Invest, 2016. 39(3): p. 341-7.

679. Robinson, P. S., Barker, P., Campbell, A., Henson, P., Surveyor, I., Young, P. R., Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma, J Nucl Med, 1994. 35(11): p. 1797-801.

680. National Research Council, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2The National Academies Press, 2006., https://nap.nationalacademies.org/catalog/11340/health-risks-from-exposure-to-low-levels-of-ionizing-radiation

681. Schlumberger, M., De Vathaire, F., Ceccarelli, C., Delisle, M. J., Francese, C., Couette, J. E., et.al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients, J Nucl Med, 1996. 37(4): p. 606-12.

682. Metallo, M., Groza, L., Brunaud, L., Klein, M., Weryha, G., Feigerlova, E., Long-Term Quality of Life and Pregnancy Outcomes of Differentiated Thyroid Cancer Survivors Treated by Total Thyroidectomy and I(131) during Adolescence and Young Adulthood, Int J Endocrinol, 2016. 2016: p. 7586482.

683. Kim, H. O., Lee, K., Lee, S. M., Seo, G. H., Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer, JAMA Intern Med, 2020. 180(1): p. 54-61.

684. Howell, R. W., Wessels, B. W., Loevinger, R., Watson, E. E., Bolch, W. E., Brill, A. B., et.al. The MIRD perspective 1999. Medical Internal Radiation Dose Committee, J Nucl Med, 1999. 40(1): p. 3s-10s., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9935082/

685. Mazzaferri, E. L., Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer, Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 57(3): p. 313-4.

686. Pacini, F., Gasperi, M., Fugazzola, L., Ceccarelli, C., Lippi, F., Centoni, R., et.al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine, J Nucl Med, 1994. 35(9): p. 1418-22.

687. Wichers, M., Benz, E., Palmedo, H., Biersack, H. J., Grünwald, F., Klingmüller, D., Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma, Eur J Nucl Med, 2000. 27(5): p. 503-7.

688. Hyer, S., Vini, L., O'Connell, M., Pratt, B., Harmer, C., Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer, Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(6): p. 755-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072044/

689. Sarkar, S. D., Beierwaltes, W. H., Gill, S. P., Cowley, B. J., Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer, J Nucl Med, 1976. 17(6): p. 460-4.

690. Rosário, P. W., Barroso, A. L., Rezende, L. L., Padrão, E. L., Borges, M. A., Guimarães, V. C., et.al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer, Thyroid, 2006. 16(7): p. 667-70.

691. Canale, D., Ceccarelli, C., Caglieresi, C., Moscatelli, A., Gavioli, S., Santini, P., et.al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function, Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 82(2): p. 295-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138547/

692. Piek, MW, Postma, EL, van Leeuwaarde, R, de Boer, JP, Bos, AME, Lok, C, et.al. The Effect of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Function and Fertility in Female Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis., Thyroid, 2021. 31 (4)(4): p. 658-668., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012254/

693. Zhang, L, Huang, Y, Zheng, Y, Cai, L, Wen, J, Chen, G, The effect of I-131 therapy on pregnancy outcomes after thyroidectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis., Endocrine, 2021. 73 (2)(2): p. 301-307., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009542/

694. Sawka, A. M., Ibrahim-Zada, I., Galacgac, P., Tsang, R. W., Brierley, J. D., Ezzat, S., et.al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review, Thyroid, 2010. 20(10): p. 1129-38.

695. Pluijmen, M. J., Eustatia-Rutten, C., Goslings, B. M., Stokkel, M. P., Arias, A. M., Diamant, M., et.al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma, Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 58(4): p. 428-35.

696. Sohn, S. Y., Choi, J. Y., Jang, H. W., Kim, H. J., Jin, S. M., Kim, S. W., et.al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer, Thyroid, 2013. 23(6): p. 741-7.

697. Dobrenic, M., Huic, D., Zuvic, M., Grosev, D., Petrovic, R., Samardzic, T., Usefulness of low iodine diet in managing patients with differentiated thyroid cancer - initial results, Radiol Oncol, 2011. 45(3): p. 189-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933955/

698. Barbaro, D., Boni, G., Meucci, G., Simi, U., Lapi, P., Orsini, P., et.al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation, J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(9): p. 4110-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970272/

699. Lan, W., Renjie, W., Qichang, W., Feiyue, T., Qingjie, M., Bin, J., Preoperative Use of Intravenous Contrast Media Is Associated With Decreased Excellent Response Rates in Intermediate-Risk DTC Patients Who Subsequently Receive Total Thyroidectomy and Low-Dose RAI Therapy, Front Oncol, 2020. 10: p. 1297.

700. Petrulea, M. S., Lencu, C., Piciu, D., Lisencu, C. I., Georgescu, C. E., Challenges of thyroid cancer management in amiodarone-treated patients: a case report, Clujul Med, 2015. 88(4): p. 550-4.

701. Puchalski, A. R., Chopra, I. J., Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer despite history of 'iodine allergy', Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2014. 2014: p. 130084.

702. Nakada, K., Ishibashi, T., Takei, T., Hirata, K., Shinohara, K., Katoh, S., et.al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer?, J Nucl Med, 2005. 46(2): p. 261-6.

703. Jentzen, W., Hobbs, R. F., Stahl, A., Knust, J., Sgouros, G., Bockisch, A., Pre-therapeutic (124)I PET(/CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131)I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37(5): p. 884-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069293/

704. Jentzen, W., Balschuweit, D., Schmitz, J., Freudenberg, L., Eising, E., Hilbel, T., et.al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET(/CT) imaging, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37(12): p. 2298-306., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625723/

705. Fu, H., Ma, C., Tang, L., Wu, F., Liu, B., Wang, H., Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis, The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2015. 59(1): p. 121-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844252/

706. Gomes-Lima, CJ, Chittimoju, S, Wehbeh, L, Dia, S, Pagadala, P, Al-Jundi, M, et.al. Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Survival Is Unaffected by Mode of Preparation for , J Endocr Soc, 2022. 6 (5)(5): p. bvac032., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35356009/

707. Schlumberger, M., Catargi, B., Borget, I., Deandreis, D., Zerdoud, S., Bridji, B., et.al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer, N Engl J Med, 2012. 366(18): p. 1663-73.

708. Jentzen, W, Hoppenbrouwers, J, van Leeuwen, P, van der Velden, D, van de Kolk, R, Poeppel, TD, et.al. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using 124I PET imaging., J Nucl Med, 2014. 55 (11)(11): p. 1759-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332440/

709. Ma, C, Feng, F, Wang, S, Fu, H, Wu, S, Ye, Z, et.al. Chinese Data of Efficacy of Low- and High-Dose Iodine-131 for the Ablation of Thyroid Remnant., Thyroid, 2017. 27 (6)(6): p. 832-837., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401794/

710. Qu, Y, Huang, R, Li, L, Low- and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial., Ann Nucl Med, 2017. 31 (1)(1): p. 71-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757803/

711. Shengguang, Y, Ji-Eun, C, Lijuan, HL, I-131 for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Evidence., Med Sci Monit, 2016. 22 (): p. 2439-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406262/

712. Jin, Y, Ruan, M, Cheng, L, Fu, H, Liu, M, Sheng, S, et.al. Radioiodine Uptake and Thyroglobulin-Guided Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label, Controlled Trial., Thyroid, 2019. 29 (1)(1): p. 101-110., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560716/

713. Vrachimis, A., Riemann, B., Gerss, J., Maier, T., Schober, O., Peace of mind for patients with differentiated thyroid cancer?, Nuklearmedizin, 2013. 52(4): p. 115-20.

714. Abdulrezzak, U., Tutus, A., Isik, I., Kurt, Y., Kula, M., Quantitative comparison of low dose and standard dose radioiodine therapy effectiveness in patients with low risk differentiated thyroid cancer, Q J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 61(3): p. 314-322., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600659

715. Elrasad, S. A. A., Abdelhafeez, Y., Husseini, M. A., Amin, R. A. A., Elrefaei, S., Thyroid remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma: a comparison of ablation success with high and low

doses of radioiodine (I-131), European journal of nuclear medicine and molecular imaging., 2015. 42(1 SUPPL. 1): p. S328., https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01136120/full, https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00259-015-3198-z.pdf

716. Schlumberger, M, Leboulleux, S, Catargi, B, Deandreis, D, Zerdoud, S, Bardet, S, et.al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial., Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. 6 (8)(8): p. 618-626., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807824/

717. Andresen, N. S., Buatti, J. M., Tewfik, H. H., Pagedar, N. A., Anderson, C. M., Watkins, J. M., Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity, Eur Thyroid J, 2017. 6(4): p. 187-196., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868259/

718. Jentzen, W., Moldovan, A. S., Ruhlmann, M., Görges, R., Bockisch, A., Rosenbaum-Krumme, S., Lowest effective 131I activity for thyroid remnant ablation of differentiated thyroid cancer patients. Dosimetry-based model for estimation, Nuklearmedizin, 2015. 54(3): p. 137-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987357/

719. Verburg, F. A., Mäder, U., Reiners, C., Hänscheid, H., Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients, J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(12): p. 4487-96.

720. Kukulska, A., Krajewska, J., Gawkowska-Suwinska, M., Puch, Z., Paliczka-Cieslik, E., Roskosz, J., et.al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi, Thyroid research, 2010. 3(1): p. 9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040579/

721. Miller, J. E., Al-Attar, N. C., Brown, O. H., Shaughness, G. G., Rosculet, N. P., Avram, A. M., et.al. Location and Causation of Residual Lymph Node Metastasis After Surgical Treatment of Regionally Advanced Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid, 2018. 28(5): p. 593-600.

722. Spanu, A., Nuvoli, S., Marongiu, A., Gelo, I., Mele, L., Piras, B., et.al. Neck lymph node metastasis detection in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) in long-term follow-up: a (131)I-SPECT/CT study, BMC Cancer, 2020. 20(1): p. 239.

723. Avram, A. M., Fig, L. M., Frey, K. A., Gross, M. D., Wong, K. K., Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging?, J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(3): p. 1163-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430789/

724. Avram, A. M., Dewaraja, Y. K., Thyroid Cancer Radiotheragnostics: the case for activity adjusted (131)I therapy, Clin Transl Imaging, 2018. 6(5): p. 335-346., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911535/

725. Szujo, S., Sira, L., Bajnok, L., Bodis, B., Gyory, F., Nemes, O., et.al. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study, Oncotarget, 2017. 8(45): p. 79825-79834.

726. Avram, Anca M., Zukotynski, Katherine, Nadel, Helen Ruth, Giovanella, Luca, Management of Differentiated Thyroid Cancer: The Standard of Care, Journal of Nuclear Medicine, 2022. 63(2): p. 189-195., https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/63/2/189.full.pdf

727. Banerjee, M., Wiebel, J. L., Guo, C., Gay, B., Haymart, M. R., Use of imaging tests after primary treatment of thyroid cancer in the United States: population based retrospective cohort study evaluating death and recurrence, Bmj, 2016. 354: p. i3839., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443325/

728. Giovanella, L, Castellana, M, Trimboli, P, Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer., Clin Chem Lab Med, 2019. 58 (1)(1): p. 130-137., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444962/

729. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz, Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung, 2011.

730. Verburg, F. A., Stokkel, M. P., Düren, C., Verkooijen, R. B., Mäder, U., van Isselt, J. W., et.al. No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37(2): p. 276-83.

731. Görges, R, Brandt-Mainz, K, Freudenberg, L, Frilling, A, Grimm, W, Bockisch, A, [Continously increasing sensitivity in thyroid cancer aftercare in the course of three generations of thyroglobulin IMAs]., Nuklearmedizin, 2003. 42 (4)(4): p. 157-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937694/

732. Zöphel, K, Wunderlich, G, Smith, BR, Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma?, Thyroid, 2003. 13 (9)(9): p. 861-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14588100/

733. Kita, T., Yokoyama, K., Higuchi, T., Kinuya, S., Taki, J., Nakajima, K., et.al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma, Ann Nucl Med, 2004. 18(4): p. 345-9.

734. Pashnehsaz, M., Takavar, A., Izadyar, S., Zakariaee, S. S., Mahmoudi, M., Paydar, R., et.al. Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription, World J Nucl Med, 2016. 15(3): p. 173-8.

735. Van Nostrand, D., Neutze, J., Atkins, F., Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma, J Nucl Med, 1986. 27(10): p. 1519-27.

736. Clement, S. C., Peeters, R. P., Ronckers, C. M., Links, T. P., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Nieveen van Dijkum, E. J., et.al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma--a systematic review, Cancer Treat Rev, 2015. 41(10): p. 925-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421813/

737. Lu, L., Shan, F., Li, W., Lu, H., Short-Term Side Effects after Radioiodine Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer, Biomed Res Int, 2016. 2016: p. 4376720.

738. Alexander, C., Bader, J. B., Schaefer, A., Finke, C., Kirsch, C. M., Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma, J Nucl Med, 1998. 39(9): p. 1551-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744341

739. Mendoza, A., Shaffer, B., Karakla, D., Mason, M. E., Elkins, D., Goffman, T. E., Quality of life with well-differentiated thyroid cancer: treatment toxicities and their reduction, Thyroid, 2004. 14(2): p. 133-40.

740. Hyer, S., Kong, A., Pratt, B., Harmer, C., Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. 19(1): p. 83-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17305259/

741. Adramerinas, M, Andreadis, D, Vahtsevanos, K, Poulopoulos, A, Pazaitou-Panayiotou, K, Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand?, Hormones (Athens), 2021. 20 (4)(4): p. 669-678., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143403/

742. Rosário, P. W., Maia, F. F., Barroso, A., Padrão, E. L., Rezende, L., Purisch, S., [Sialoadenitis following ablative therapy with high doses of radioiodine for treatment of differentiated thyroid cancer], Arq Bras Endocrinol Metabol, 2004. 48(2): p. 310-4.

743. Rosario, P. W., Calsolari, M. R., Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin, Thyroid, 2013. 23(5): p. 617-9.

744. Dietlein, M., Drzezga, A., [Taste dysfunction (dysgeusia) and radioiodine therapy of thyroid cancer - be aware of side effects by antidepressants and sedatives. Vorschädigung durch Antidepressiva und Sedativa beachten], Nuklearmedizin, 2017. 56(4): p. 125-131., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715040/

745. Fard-Esfahani, A., Mirshekarpour, H., Fallahi, B., Eftekhari, M., Saghari, M., Beiki, D., et.al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma, Clin Nucl Med, 2007. 32(9): p. 696-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17710021/

746. Grünwald, F., Schomburg, A., Menzel, C., Steinecker, S., Späth, G., Bockisch, A., et.al. [Changes in the blood picture after radioiodine therapy of thyroid cancer], Med Klin (Munich), 1994. 89(10): p. 522-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7808352/

747. Datz, F. L., Cerebral edema following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain, J Nucl Med, 1986. 27(5): p. 637-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3712081/

748. Holmquest, D. L., Lake, P., Sudden hemorrhage in metastatic thyroid carcinoma of the brain during treatment with iodine-131, J Nucl Med, 1976. 17(4): p. 307-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3632/

749. Orita, Y., Sugitani, I., Matsuura, M., Ushijima, M., Tsukahara, K., Fujimoto, Y., et.al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma, Surgery, 2010. 147(3): p. 424-31.

750. An, Y. S., Yoon, J. K., Lee, S. J., Song, H. S., Yoon, S. H., Jo, K. S., Symptomatic late-onset sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer, Ann Nucl Med, 2013. 27(4): p. 386-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389626

751. Jeong, SY, Kim, HW, Lee, SW, Ahn, BC, Lee, J, Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms., Thyroid, 2013. 23 (5)(5): p. 609-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153322/

752. Klein Hesselink, E. N., Brouwers, A. H., de Jong, J. R., van der Horst-Schrivers, A. N., Coppes, R. P., Lefrandt, J. D., et.al. Effects of Radioiodine Treatment on Salivary Gland Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Study, J Nucl Med, 2016. 57(11): p. 1685-1691.

753. Solans, R., Bosch, J. A., Galofré, P., Porta, F., Roselló, J., Selva-O'Callagan, A., et.al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy, J Nucl Med, 2001. 42(5): p. 738-43.

754. Wu, J. Q., Feng, H. J., Ouyang, W., Sun, Y. G., Chen, P., Wang, J., et.al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up, Nucl Med Commun, 2015. 36(8): p. 819-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932534/

755. Jonklaas, J., Nasal symptoms after radioiodine therapy: a rarely described side effect with similar frequency to lacrimal dysfunction, Thyroid, 2014. 24(12): p. 1806-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090584/

756. Molinaro, E., Leboeuf, R., Shue, B., Martorella, A. J., Fleisher, M., Larson, S., et.al. Mild decreases in white blood cell and platelet counts are present one year after radioactive iodine remnant ablation, Thyroid, 2009. 19(10): p. 1035-41.

757. Prinsen, H. T., Klein Hesselink, E. N., Brouwers, A. H., Plukker, J. T., Sluiter, W. J., van der Horst-Schrivers, A. N., et.al. Bone Marrow Function After (131)I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma, J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(10): p. 3911-7.

758. Nappi, C, Klain, M, Cantoni, V, Green, R, Piscopo, L, Volpe, F, et.al. Risk of primary breast cancer in patients with differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy: a systematic review and meta-analysis., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. 49 (5)(5): p. 1630-1639., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34820683/

759. Reinecke, MJ, Ahlers, G, Burchert, A, Eilsberger, F, Flux, GD, Marlowe, RJ, et.al. Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma - a critical review and evaluation of the existing evidence., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. 49 (9)(9): p. 3247-3256., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320386/

760. Mattsson, S, Johansson, L, Leide Svegborn, S, Liniecki, J, Noßke, D, Riklund, KÅ, et.al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances., Ann ICRP, 2015. 44 (2 Suppl)(2 Suppl): p. 7-321., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069086/

761. Silva-Vieira, M., Carrilho Vaz, S., Esteves, S., Ferreira, T. C., Limbert, E., Salgado, L., et.al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role?, Thyroid, 2017. 27(8): p. 1068-1076.

762. Teng, C. J., Hu, Y. W., Chen, S. C., Yeh, C. M., Chiang, H. L., Chen, T. J., et.al. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancy: A Nationwide Population-Based Study, J Natl Cancer Inst, 2016. 108(2):

763. Molenaar, R. J., Pleyer, C., Radivoyevitch, T., Sidana, S., Godley, A., Advani, A. S., et.al. Risk of developing chronic myeloid neoplasms in well-differentiated thyroid cancer patients treated with radioactive iodine, Leukemia, 2018. 32(4): p. 952-959., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104287/

764. Molenaar, R. J., Sidana, S., Radivoyevitch, T., Advani, A. S., Gerds, A. T., Carraway, H. E., et.al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer, Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(18): p. 1831-1839., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29252123/

765. Rubino, C., de Vathaire, F., Dottorini, M. E., Hall, P., Schvartz, C., Couette, J. E., et.al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients, Br J Cancer, 2003. 89(9): p. 1638-44.

766. Seo, G. H., Cho, Y. Y., Chung, J. H., Kim, S. W., Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: A Nationwide, Population-Based Study in Korea, Thyroid, 2015. 25(8): p. 927-34.

767. Bhattacharyya, N., Chien, W., Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma, Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. 115(8): p. 607-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16944659/

768. Hall, P., Holm, L. E., Lundell, G., Bjelkengren, G., Larsson, L. G., Lindberg, S., et.al. Cancer risks in thyroid cancer patients, Br J Cancer, 1991. 64(1): p. 159-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1854616/

769. Marti, J. L., Jain, K. S., Morris, L. G., Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer, Thyroid, 2015. 25(6): p. 681-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851829/

770. Sawka, A. M., Thabane, L., Parlea, L., Ibrahim-Zada, I., Tsang, R. W., Brierley, J. D., et.al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis, Thyroid, 2009. 19(5): p. 451-7.

771. Seo, GH, Kong, KA, Kim, BS, Kang, SY, Moon, BS, Yoon, HJ, et.al. Radioactive Iodine Treatment for Children and Young Adults with Thyroid Cancer in South Korea: A Population-based Study., J Clin Endocrinol Metab, 2021. 106 (7)(7): p. e2580-e2588., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755732/

772. Rall, J. E., Alpers, J. B., Lewallen, C. G., Sonenberg, M., Berman, M., Rawson, R. W., Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid, J Clin Endocrinol Metab, 1957. 17(11): p. 1263-76.

773. Dietlein, M., Drzezga, A., [Ablative Radioiodtherapie bei niedrigem und intermediarem Rezidivrisiko. Hohere Uberlebensrate beim Schilddrusenkarzinom], Nuclear-Medizin, 2016. 55(3): p. 71-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350003/

774. Benua, R. S., Cicale, N. R., Sonenberg, M., Rawson, R. W., The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer, Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1962. 87: p. 171-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13867399/

775. Chen, L., Shen, Y., Luo, Q., Yu, Y., Lu, H., Zhu, R., Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma, Thyroid, 2010. 20(3): p. 337-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187786/

776. Sgouros, G., Song, H., Ladenson, P. W., Wahl, R. L., Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule, J Nucl Med, 2006. 47(12): p. 1977-84.

777. Silberstein, E. B., Alavi, A., Balon, H. R., Clarke, S. E., Divgi, C., Gelfand, M. J., et.al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0, J Nucl Med, 2012. 53(10): p. 1633-51.

778. Bledsoe, T. J., Nath, S. K., Decker, R. H., Radiation Pneumonitis, Clin Chest Med, 2017. 38(2): p. 201-208., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477633/

779. Hanania, A. N., Mainwaring, W., Ghebre, Y. T., Hanania, N. A., Ludwig, M., Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management, Chest, 2019. 156(1): p. 150-162., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998908/

780. Fard-Esfahani, A., Emami-Ardekani, A., Fallahi, B., Fard-Esfahani, P., Beiki, D., Hassanzadeh-Rad, A., et.al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma, Nucl Med Commun, 2014. 35(8): p. 808-17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751702/

781. Hebestreit, H., Biko, J., Drozd, V., Demidchik, Y., Burkhardt, A., Trusen, A., et.al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. 38(9): p. 1683-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626048/

782. Kim, KJ, Song, JE, Kim, JY, Bae, JH, Kim, NH, Yoo, HJ, et.al. Effects of radioactive iodine treatment on cardiovascular disease in thyroid cancer patients: a nationwide cohort study., Ann Transl Med, 2020. 8 (19)(19): p. 1235., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178767/

783. Albano, D., Bertagna, F., Panarotto, M. B., Giubbini, R., Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer, Pediatr Blood Cancer, 2017. 64(11):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436606

784. Brown, A. P., Chen, J., Hitchcock, Y. J., Szabo, A., Shrieve, D. C., Tward, J. D., The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer, J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(2): p. 504-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18029468/

785. Shalet, S. M., Tsatsoulis, A., Whitehead, E., Read, G., Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age, J Endocrinol, 1989. 120(1): p. 161-5.

786. Rivkees, S. A., Mazzaferri, E. L., Verburg, F. A., Reiners, C., Luster, M., Breuer, C. K., et.al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy, Endocr Rev, 2011. 32(6): p. 798-826.

787. Maier, TM, Schober, O, Gerß, J, Görlich, D, Wenning, C, Schaefers, M, et.al. Differentiated thyroid cancer patients more than 60 years old paradoxically show an increased life expectancy., J Nucl Med, 2015. 56 (2)(2): p. 190-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613533/

788. Zaydfudim, V, Feurer, ID, Griffin, MR, Phay, JE, The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma., Surgery, 2008. 144 (6)(6): p. 1070-7; discussion 1077-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041020/

789. Wang, TS, Cheung, K, Farrokhyar, F, Roman, SA, Sosa, JA, A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer., Ann Surg Oncol, 2013. 20 (11)(11): p. 3477-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846784/

790. Lang, BH, Ng, SH, Lau, LL, Cowling, BJ, Wong, KP, Wan, KY, A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy., Thyroid, 2013. 23 (9)(9): p. 1087-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23402640/

791. Pacini, F, Molinaro, E, Castagna, MG, Agate, L, Elisei, R, Ceccarelli, C, et.al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88 (8)(8): p. 3668-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915653/

792. Torlontano, M, Crocetti, U, Augello, G, D'Aloiso, L, Bonfitto, N, Varraso, A, et.al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy., J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91 (1)(1): p. 60-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219716/

793. Matrone, A, Gambale, C, Piaggi, P, Viola, D, Giani, C, Agate, L, et.al. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restratification and Decision to Perform 131I Ablation., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (3)(3): p. 893-902., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929713/

794. Ko, MS, Lee, JH, Shong, YK, Gong, GY, Baek, JH, Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy., AJR Am J Roentgenol, 2010. 194 (6)(6): p. 1596-609., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20489102/

795. Chua, WY, Langer, JE, Jones, LP, Surveillance Neck Sonography After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma: Pitfalls in the Diagnosis of Locally Recurrent and Metastatic Disease., J Ultrasound Med, 2017. 36 (7)(7): p. 1511-1530., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393379/

796. Kobaly, K, Mandel, SJ, Langer, JE, Clinical review: Thyroid cancer mimics on surveillance neck sonography., J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100 (2)(2): p. 371-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25375984/

797. Shin, JH, Han, BK, Ko, EY, Kang, SS, Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions., J Ultrasound Med, 2007. 26 (10)(10): p. 1359-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901139/

798. Melo, M, da Rocha, AG, Vinagre, J, Batista, R, Peixoto, J, Tavares, C, et.al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (5)(5): p. E754-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476079/

799. Malandrino, P, Latina, A, Marescalco, S, Spadaro, A, Regalbuto, C, Fulco, RA, et.al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum

thyroglobulin., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (6)(6): p. 1703-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450986/

800. Kowalska, A, Walczyk, A, Pałyga, I, Gąsior-Perczak, D, Gadawska-Juszczyk, K, Szymonek, M, et.al. The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence., PLoS One, 2016. 11 (4)(4): p. e0153242., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27078258/

801. Hong, CM, Lee, WK, Jeong, SY, Lee, SW, Ahn, BC, Lee, J, Superiority of delayed risk stratification in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation., Nucl Med Commun, 2014. 35 (11)(11): p. 1119-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144561/

802. Lee, SG, Lee, WK, Lee, HS, Moon, J, Lee, CR, Kang, SW, et.al. Practical Performance of the 2015 American Thyroid Association Guidelines for Predicting Tumor Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Cancer in South Korea., Thyroid, 2017. 27 (2)(2): p. 174-181., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27750028/

803. Nascimento, C, Borget, I, Al Ghuzlan, A, Deandreis, D, Chami, L, Travagli, JP, et.al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level., Endocr Relat Cancer, 2011. 18 (2)(2): p. R29-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183629/

804. van Velsen, EFS, Stegenga, MT, van Kemenade, FJ, Kam, BLR, van Ginhoven, TM, Visser, WE, et.al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association Risk Stratification System in High-Risk Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients., Thyroid, 2019. 29 (8)(8): p. 1073-1079., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140385/

805. Grani, G, Zatelli, MC, Alfò, M, Montesano, T, Torlontano, M, Morelli, S, et.al. Real-World Performance of the American Thyroid Association Risk Estimates in Predicting 1-Year Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study of 2000 Patients., Thyroid, 2021. 31 (2)(2): p. 264-271., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475305/

806. Vaisman, F, Tala, H, Grewal, R, Tuttle, RM, In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response., Thyroid, 2011. 21 (12)(12): p. 1317-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22136267/

807. Shen, FC, Hsieh, CJ, Huang, IC, Chang, YH, Wang, PW, Dynamic Risk Estimates of Outcome in Chinese Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation., Thyroid, 2017. 27 (4)(4): p. 531-536., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007013/

808. Trimboli, P, Zilioli, V, Imperiali, M, Ceriani, L, Giovanella, L, High-sensitive basal serum thyroglobulin 6-12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas., Eur J Endocrinol, 2017. 176 (5)(5): p. 497-504., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137736/

809. Malandrino, P, Tumino, D, Russo, M, Marescalco, S, Fulco, RA, Frasca, F, Surveillance of patients with differentiated thyroid cancer and indeterminate response: a longitudinal study on basal thyroglobulin trend., J Endocrinol Invest, 2019. 42 (10)(10): p. 1223-1230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963467/

810. Lee, YM, Cho, JW, Hong, SJ, Yoon, JH, Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm., J Surg Oncol, 2018. 118 (4)(4): p. 636-643., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114339/

811. Kim, TH, Ki, CS, Kim, HS, Kim, K, Choe, JH, Kim, JH, et.al. Refining Dynamic Risk Stratification and Prognostic Groups for Differentiated Thyroid Cancer With TERT Promoter Mutations., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (5)(5): p. 1757-1764., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323925/

812. Filetti, S, Durante, C, Hartl, D, Leboulleux, S, Locati, LD, Newbold, K, et.al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†., Ann Oncol, 2019. 30 (12)(12): p. 1856-1883., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549998/

813. Wiersinga, WM, Duntas, L, Fadeyev, V, Nygaard, B, Vanderpump, MP, 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism., Eur Thyroid J, 2012. 1 (2)(2): p. 55-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782999/

814. Rajput, R, Chatterjee, S, Rajput, M, Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism., J Thyroid Res, 2011. 2011 (): p. 505239., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785690/

815. Bolk, N, Visser, TJ, Nijman, J, Jongste, IJ, Tijssen, JG, Berghout, A, Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial., Arch Intern Med, 2010. 170 (22)(22): p. 1996-2003., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149757/

816. Ku, EJ, Yoo, WS, Lee, EK, Ahn, HY, Woo, SH, Hong, JH, et.al. Effect of TSH Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., J Clin Endocrinol Metab, 2021. 106 (12)(12): p. 3655-3667., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34302730/

817. Kwak, D, Ha, J, Won, Y, Kwon, Y, Park, S, Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis., BMJ Open, 2021. 11 (5)(5): p. e043007., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986046/

818. Bauer, DC, Ettinger, B, Nevitt, MC, Stone, KL, Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone., Ann Intern Med, 2001. 134 (7)(7): p. 561-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803168/

819. Hawkins Carranza, F, Guadalix Iglesias, S, Luisa De Mingo Domínguez, M, Martín-Arriscado Arroba, C, López Álvarez, B, Allo Miguel, G, et.al. Trabecular bone deterioration in differentiated thyroid cancer: Impact of long-term TSH suppressive therapy., Cancer Med, 2020. 9 (16)(16): p. 5746-5755., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583973/

820. Flynn, RW, Bonellie, SR, Jung, RT, MacDonald, TM, Morris, AD, Leese, GP, Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy., J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95 (1)(1): p. 186-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906785/

821. Smit, JW, Eustatia-Rutten, CF, Corssmit, EP, Pereira, AM, Frölich, M, Bleeker, GB, et.al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study., J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90 (11)(11): p. 6041-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131580/

822. Mercuro, G, Panzuto, MG, Bina, A, Leo, M, Cabula, R, Petrini, L, et.al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring., J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85 (1)(1): p. 159-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634380/

823. McGriff, NJ, Csako, G, Gourgiotis, L, Lori C, G, Pucino, F, Sarlis, NJ, Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer., Ann Med, 2002. 34 (7-8)(7-8): p. 554-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12553495/

824. Hovens, GC, Stokkel, MP, Kievit, J, Corssmit, EP, Pereira, AM, Romijn, JA, et.al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (7)(7): p. 2610-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426094/

825. Diessl, S, Holzberger, B, Mäder, U, Grelle, I, Smit, JW, Buck, AK, et.al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma., Clin Endocrinol (Oxf), 2012. 76 (4)(4): p. 586-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22059804/

826. Cady, B, Rossi, R, An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma., Surgery, 1988. 104 (6)(6): p. 947-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3194846/

827. Sugitani, I, Fujimoto, Y, Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial., J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95 (10)(10): p. 4576-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660039/

828. Ritter, A, Mizrachi, A, Bachar, G, Vainer, I, Shimon, I, Hirsch, D, et.al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies., J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105 (6)(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219303/

829. van Dijk, SPJ, Coerts, HI, Loncar, I, Verhoef, C, Kruijff, S, Engelsman, AF, et.al. Deescalating Follow-up After Hemithyroidectomy for Patients With Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2023. 149 (1)(1): p. 42-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36416850/

830. Giovanella, L, Ceriani, L, Garo, ML, Is thyroglobulin a reliable biomarker of differentiated thyroid cancer in patients treated by lobectomy? A systematic review and meta-analysis., Clin Chem Lab Med, 2022. 60 (7)(7): p. 1091-1100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35475431/

831. Rosario, PW, Mourão, GF, Calsolari, MR, Definition of the Response to Initial Therapy with Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Basal or Stimulated Thyroglobulin?, Horm Metab Res, 2019. 51 (10)(10): p. 634-638., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578049/

832. Bögershausen, LR, Giovanella, L, Stief, T, Luster, M, Verburg, FA, Long-term predictive value of highly sensitive thyroglobulin measurement., Clin Endocrinol (Oxf), 2023. 98 (4)(4): p. 622-628., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263618/

833. Jeon, MJ, Kim, M, Park, S, Oh, HS, Kim, TY, Kim, WB, et.al. A Follow-Up Strategy for Patients with an Excellent Response to Initial Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Less Is Better., Thyroid, 2018. 28 (2)(2): p. 187-192., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179642/

834. Leenhardt, L, Borson-Chazot, F, Calzada, M, Carnaille, B, Charrié, A, Cochand-Priollet, B, et.al. Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin., Ann Endocrinol (Paris), 2011. 72 (3)(3): p. 173-97., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641577/

835. Pacella, CM, Bizzarri, G, Spiezia, S, Bianchini, A, Guglielmi, R, Crescenzi, A, et.al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation., Radiology, 2004. 232 (1)(1): p. 272-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15155898/

836. Kamaya, A, Gross, M, Akatsu, H, Jeffrey, RB, Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings., AJR Am J Roentgenol, 2011. 196 (1)(1): p. 66-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178048/

837. Peiling Yang, S, Bach, AM, Tuttle, RM, Fish, SA, Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation., J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100 (4)(4): p. 1561-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632970/

838. Yang, SP, Bach, AM, Tuttle, RM, Fish, SA, SERIAL NECK ULTRASOUND IS MORE LIKELY TO IDENTIFY FALSE-POSITIVE ABNORMALITIES THAN CLINICALLY SIGNIFICANT DISEASE IN LOW-RISK PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS., Endocr Pract, 2015. 21 (12)(12): p. 1372-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372300/

839. Sek, KS, Tsang, I, Lee, XY, Albaqmi, OH, Morosan Allo, YJ, Rosmarin, MC, et.al. Frequent neck US in papillary thyroid cancer likely detects non-actionable findings., Clin Endocrinol (Oxf), 2021. 94 (3)(3): p. 504-512., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886805/

840. Grani, G, Ramundo, V, Falcone, R, Lamartina, L, Montesano, T, Biffoni, M, et.al. Thyroid Cancer Patients With No Evidence of Disease: The Need for Repeat Neck Ultrasound., J Clin Endocrinol Metab, 2019. 104 (11)(11): p. 4981-4989., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206157/

841. Verburg, FA, Mäder, U, Giovanella, L, Luster, M, Reiners, C, Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and , Thyroid, 2018. 28 (6)(6): p. 722-728., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665748/

842. Ross, DS, Litofsky, D, Ain, KB, Bigos, T, Brierley, JD, Cooper, DS, et.al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer., Thyroid, 2009. 19 (10)(10): p. 1043-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19772419/

843. Brassard, M, Borget, I, Edet-Sanson, A, Giraudet, AL, Mundler, O, Toubeau, M, et.al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (5)(5): p. 1352-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389143/

844. Durante, C, Montesano, T, Torlontano, M, Attard, M, Monzani, F, Tumino, S, et.al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance., J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98 (2)(2): p. 636-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293334/

845. Hay, ID, Johnson, TR, Kaggal, S, Reinalda, MS, Iniguez-Ariza, NM, Grant, CS, et.al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936-2015)., World J Surg, 2018. 42 (2)(2): p. 329-342., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030676/

846. Hwangbo, Y, Kim, JM, Park, YJ, Lee, EK, Lee, YJ, Park, DJ, et.al. Long-Term Recurrence of Small Papillary Thyroid Cancer and Its Risk Factors in a Korean Multicenter Study., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (2)(2): p. 625-633., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732329/

847. Dehbi, HM, Mallick, U, Wadsley, J, Newbold, K, Harmer, C, Hackshaw, A, Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial., Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. 7 (1)(1): p. 44-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501974/

848. Elisei, R, Molinaro, E, Agate, L, Bottici, V, Masserini, L, Ceccarelli, C, et.al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question., J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95 (4)(4): p. 1516-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156922/

849. Durante, C, Montesano, T, Attard, M, Torlontano, M, Monzani, F, Costante, G, et.al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement?, J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97 (8)(8): p. 2748-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679061/

850. Verburg, FA, Schmidt, M, Kreissl, MC, Grünwald, F, Lassmann, M, Hänscheid, H, et.al. [Procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5)]., Nuklearmedizin, 2019. 58 (3)(3): p. 228-241., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035298/

851. de Meer, SG, Vriens, MR, Zelissen, PM, Borel Rinkes, IH, de Keizer, B, The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer., J Nucl Med, 2011. 52 (1)(1): p. 56-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149483/

852. Spencer, CA, Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC)., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (12)(12): p. 3615-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917876/

853. Verburg, FA, Luster, M, Cupini, C, Chiovato, L, Duntas, L, Elisei, R, et.al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement., Thyroid, 2013. 23 (10)(10): p. 1211-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23692026/

854. Côrtes, MCS, Rosario, PW, Oliveira, LFF, Calsolari, MR, Clinical Impact of Detectable Antithyroglobulin Antibodies Below the Reference Limit (Borderline) in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma with Undetectable Serum Thyroglobulin and Normal Neck Ultrasonography After Ablation: A Prospective Study., Thyroid, 2018. 28 (2)(2): p. 229-235., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325506/

855. Lee, ZJO, Eslick, GD, Edirimanne, S, Investigating Antithyroglobulin Antibody As a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review., Thyroid, 2020. 30 (11)(11): p. 1601-1612., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345152/

856. Zavala, LF, Barra, MI, Olmos, R, Tuttle, M, González, H, Droppelmann, N, et.al. In properly selected patients with differentiated thyroid cancer, antithyroglobulin antibodies decline after thyroidectomy and their sole presence should not be an indication for radioiodine ablation., Arch Endocrinol Metab, 2019. 63 (3)(3): p. 293-299., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038590/

857. Hilditch, TE, Dempsey, MF, Bolster, AA, McMenemin, RM, Reed, NS, Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. 29 (6)(6): p. 783-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029552/

858. Lassmann, M, Luster, M, Hänscheid, H, Reiners, C, Impact of 131I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants., J Nucl Med, 2004. 45 (4)(4): p. 619-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073258/

859. Wu, D, Ylli, D, Heimlich, SL, Burman, KD, Wartofsky, L, Van Nostrand, D, (124)I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review., Thyroid, 2019. 29 (11)(11): p. 1523-1535., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452449/

860. Giostra, A, Richetta, E, Pasquino, M, Miranti, A, Cutaia, C, Brusasco, G, et.al. Red marrow and blood dosimetry in (131)I treatment of metastatic thyroid carcinoma: pre-treatment versus in-therapy results., Phys Med Biol, 2016. 61 (11)(11): p. 4316-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200493/

861. Salvatori, M, Rufini, V, Reale, F, Samanes Gajate, AM, Maussier, ML, Revelli, L, et.al. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer., World J Surg, 2003. 27 (7)(7): p. 770-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14509503/

862. Vrachimis, A, Riemann, B, Mäder, U, Reiners, C, Verburg, FA, Endogenous TSH levels at the time of , Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43 (2)(2): p. 224-231., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493309/

863. Edmonds, CJ, Hayes, S, Kermode, JC, Thompson, BD, Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine., Br J Radiol, 1977. 50 (599)(599): p. 799-807., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/588901/

864. Qichang, W, Lin, B, Gege, Z, Youjia, Z, Qingjie, M, Renjie, W, et.al. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-

analysis., Eur J Endocrinol, 2019. 181 (2)(2): p. 93-102., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117054/

865. Ma, C, Xie, J, Lou, Y, Gao, Y, Zuo, S, Wang, X, The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis., Eur J Endocrinol, 2010. 163 (2)(2): p. 177-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484385/

866. Kim, SJ, Lee, SW, Pak, K, Shim, SR, Diagnostic performance of PET in thyroid cancer with elevated anti-Tg Ab., Endocr Relat Cancer, 2018. 25 (6)(6): p. 643-652., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559552/

867. Grabellus, F, Nagarajah, J, Bockisch, A, Schmid, KW, Sheu, SY, Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma., Clin Nucl Med, 2012. 37 (2)(2): p. 121-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22228332/

868. Deandreis, D, Al Ghuzlan, A, Leboulleux, S, Lacroix, L, Garsi, JP, Talbot, M, et.al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome?, Endocr Relat Cancer, 2011. 18 (1)(1): p. 159-69., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118976/

869. Robbins, RJ, Wan, Q, Grewal, RK, Reibke, R, Gonen, M, Strauss, HW, et.al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning., J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91 (2)(2): p. 498-505., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16303836/

870. Phan, HT, Jager, PL, Paans, AM, Plukker, JT, Sturkenboom, MG, Sluiter, WJ, et.al. The diagnostic value of 124I-PET in patients with differentiated thyroid cancer., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35 (5)(5): p. 958-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18175115/

871. Van Nostrand, D, Moreau, S, Bandaru, VV, Atkins, F, Chennupati, S, Mete, M, et.al. (124)I positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer., Thyroid, 2010. 20 (8)(8): p. 879-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615132/

872. Gulec, SA, Kuker, RA, Goryawala, M, Fernandez, C, Perez, R, Khan-Ghany, A, et.al. (124)I PET/CT in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Clinical and Quantitative Image Analysis., Thyroid, 2016. 26 (3)(3): p. 441-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857905/

873. Kist, JW, de Keizer, B, van der Vlies, M, Brouwers, AH, Huysmans, DA, van der Zant, FM, et.al. 124I PET/CT to Predict the Outcome of Blind 131I Treatment in Patients with Biochemical Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Diagnostic Cohort Study (THYROPET)., J Nucl Med, 2016. 57 (5)(5): p. 701-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609180/

874. Pettinato, C, Spezi, E, Nanni, C, Grassetto, G, Monari, F, Allegri, V, et.al. Pretherapeutic dosimetry in patients affected by metastatic thyroid cancer using 124I PET/CT sequential scans for 131I treatment planning., Clin Nucl Med, 2014. 39 (8)(8): p. e367-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978332/

875. Jentzen, W, Freudenberg, L, Eising, EG, Sonnenschein, W, Knust, J, Bockisch, A, Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer., J Nucl Med, 2008. 49 (6)(6): p. 1017-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483099/

876. Jentzen, W, Weise, R, Kupferschläger, J, Freudenberg, L, Brandau, W, Bares, R, et.al. Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET(/CT) systems., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35 (3)(3): p. 611-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17929014/

877. Eschmann, SM, Reischl, G, Bilger, K, Kupferschläger, J, Thelen, MH, Dohmen, BM, et.al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. 29 (6)(6): p. 760-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029549/

878. Freudenberg, LS, Jentzen, W, Görges, R, Petrich, T, Marlowe, RJ, Knust, J, et.al. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact., Nuklearmedizin, 2007. 46 (4)(4): p. 121-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690789/

879. Klagge, A, Krause, K, Schierle, K, Steinert, F, Dralle, H, Fuhrer, D, Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid tumours., Horm Metab Res, 2010. 42 (4)(4): p. 237-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094970/

880. Woelfl, S, Bogner, S, Huber, H, Salaheddin-Nassr, S, Hatzl, M, Decristoforo, C, et.al. Expression of somatostatin receptor subtype 2 and subtype 5 in thyroid malignancies., Nuklearmedizin, 2014. 53 (5)(5): p. 179-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24967740/

881. Almeida, LS, Araújo, MC, Zantut-Wittmann, DE, Assumpção, LV, Souza, TF, Silva, CM, et.al. Effect of thyroid-stimulating hormone in 68Ga-DOTATATE PET/CT of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: a pilot study., Nucl Med Commun, 2018. 39 (5)(5): p. 441-450., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543624/

882. Kundu, P, Lata, S, Sharma, P, Singh, H, Malhotra, A, Bal, C, Prospective evaluation of (68)Ga-DOTA-NOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative (131)I-whole body scan: comparison with (18)F-FDG PET-CT., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41 (7)(7): p. 1354-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562651/

883. Jhaveri, KS, Fischer, SE, Hosseini-Nik, H, Sreeharsha, B, Menezes, RJ, Gallinger, S, et.al. Prospective comparison of gadoxetic acid-enhanced liver MRI and contrast-enhanced CT with histopathological correlation for preoperative detection of colorectal liver metastases following chemotherapy and potential impact on surgical plan., HPB (Oxford), 2017. 19 (11)(11): p. 992-1000., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760631/

884. AWMF, S1-Leitlinie 064-009, Atemwegserkrankung – Bildgebende Diagnostik, 2017., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/064-009

885. Bundesärztekammer, Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der ComputertomographieDeutsches Ärzteblatt, 2022., 10.3238/arztebl.2022.LL_Qualitätssicherung_Computertomographie

886. McLoughlin, LC, O'Kelly, F, O'Brien, C, Sheikh, M, Feeney, J, Torreggiani, W, et.al. The improved accuracy of planar bone scintigraphy by adding single photon emission computed tomography (SPECT-CT) to detect skeletal metastases from prostate cancer., Ir J Med Sci, 2016. 185 (1)(1): p. 101-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394725/

887. Lee, H, Lee, WW, Park, SY, Kim, SE, F-18 Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detection of Thyroid Cancer Bone Metastasis Compared with Bone Scintigraphy., Korean J Radiol, 2016. 17 (2)(2): p. 281-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957915/

888. Jambor, I, Kuisma, A, Ramadan, S, Huovinen, R, Sandell, M, Kajander, S, et.al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial., Acta Oncol, 2016. 55 (1)(1): p. 59-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833330/

889. Teyateeti, A, Tocharoenchai, C, Muangsomboon, K, Komoltri, C, Pusuwan, P, A Comparison of Accuracy of Planar and Evolution SPECT/CT Bone Imaging in Differentiating Benign from Metastatic

Bone Lesions., J Med Assoc Thai, 2017. 100 (1)(1): p. 100-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29911774/

890. Strobel, K, Burger, C, Seifert, B, Husarik, DB, Soyka, JD, Hany, TF, Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT., AJR Am J Roentgenol, 2007. 188 (5)(5): p. W467-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17449746/

891. Sedonja, I, Budihna, NV, The benefit of SPECT when added to planar scintigraphy in patients with bone metastases in the spine., Clin Nucl Med, 1999. 24 (6)(6): p. 407-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10361935/

892. Even-Sapir, E, Metser, U, Mishani, E, Lievshitz, G, Lerman, H, Leibovitch, I, The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT., J Nucl Med, 2006. 47 (2)(2): p. 287-97., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455635/

893. Schirrmeister, H, Glatting, G, Hetzel, J, Nüssle, K, Arslandemir, C, Buck, AK, et.al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer., J Nucl Med, 2001. 42 (12)(12): p. 1800-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752076/

894. Gurkan, G, Sarikaya, I, Sarikaya, A, Semiquantitative assessment of osteoblastic, osteolytic, and mixed lytic-sclerotic bone lesions on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy., World J Nucl Med, 2019. 18 (2)(2): p. 132-136., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040743/

895. Chua, S, Gnanasegaran, G, Cook, GJ, Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases., Semin Nucl Med, 2009. 39 (6)(6): p. 416-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801221/

896. Utsunomiya, D, Shiraishi, S, Imuta, M, Tomiguchi, S, Kawanaka, K, Morishita, S, et.al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT., Radiology, 2006. 238 (1)(1): p. 264-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304081/

897. Beck, M., , Kuwert, T., Wertigkeit der SPECT/CT in der skelettszintigrafischen Diagnostik., in Der Nuklearmediziner, 2016. p. 8 - 21., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-100693

898. Palmedo, H, Marx, C, Ebert, A, Kreft, B, Ko, Y, Türler, A, et.al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41 (1)(1): p. 59-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974666/

899. Löfgren, J, Mortensen, J, Rasmussen, SH, Madsen, C, Loft, A, Hansen, AE, et.al. A Prospective Study Comparing , J Nucl Med, 2017. 58 (11)(11): p. 1778-1785., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798033/

900. Tenenbaum, F, Schlumberger, M, Bonnin, F, Lumbroso, J, Aubert, B, Benali, H, et.al. Usefulness of technetium-99m hydroxymethylene diphosphonate scans in localizing bone metastases of differentiated thyroid carcinoma., Eur J Nucl Med, 1993. 20 (12)(12): p. 1168-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8299652/

901. Pacini, F, Fugazzola, L, Lippi, F, Ceccarelli, C, Centoni, R, Miccoli, P, et.al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer., J Clin Endocrinol Metab, 1992. 74 (6)(6): p. 1401-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592886/

902. Frasoldati, A, Toschi, E, Zini, M, Flora, M, Caroggio, A, Dotti, C, et.al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer., Thyroid, 1999. 9 (2)(2): p. 105-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090308/

903. Torres, MR, Nóbrega Neto, SH, Rosas, RJ, Martins, AL, Ramos, AL, da Cruz, TR, Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma?, Thyroid, 2014. 24 (1)(1): p. 7-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24044517/

904. Cunha, N, Rodrigues, F, Curado, F, Ilhéu, O, Cruz, C, Naidenov, P, et.al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer., Eur J Endocrinol, 2007. 157 (1)(1): p. 101-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609408/

905. Jeon, SJ, Kim, E, Park, JS, Son, KR, Baek, JH, Kim, YS, et.al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlations with US features., Korean J Radiol, 2009. 10 (2)(2): p. 106-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270855/

906. Sigstad, E, Heilo, A, Paus, E, Holgersen, K, Grøholt, KK, Jørgensen, LH, et.al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay., Diagn Cytopathol, 2007. 35 (12)(12): p. 761-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18008339/

907. Grani, G, Fumarola, A, Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (6)(6): p. 1970-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24617715/

908. AWMF, S2k-Leitlinie Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen, 2021., https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-007l_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddruesenerkrankungen_2022-06_1_01.pdf

909. Cusano, NE, Rubin, MR, McMahon, DJ, Irani, D, Anderson, L, Levy, E, et.al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (10)(10): p. 3694-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978675/

910. Sikjaer, T, Rolighed, L, Hess, A, Fuglsang-Frederiksen, A, Mosekilde, L, Rejnmark, L, Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial., Osteoporos Int, 2014. 25 (6)(6): p. 1717-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687385/

911. Mannstadt, M, Clarke, BL, Vokes, T, Brandi, ML, Ranganath, L, Fraser, WD, et.al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study., Lancet Diabetes Endocrinol, 2013. 1 (4)(4): p. 275-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622413/

912. Sikjaer, T, Rejnmark, L, Rolighed, L, Heickendorff, L, Mosekilde, L, The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study., J Bone Miner Res, 2011. 26 (10)(10): p. 2358-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773992/

913. Orloff, LA, Wiseman, SM, Bernet, VJ, Fahey, TJ, Shaha, AR, Shindo, ML, et.al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults., Thyroid, 2018. 28 (7)(7): p. 830-841., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848235/

914. Bollerslev, J, Rejnmark, L, Marcocci, C, Shoback, DM, Sitges-Serra, A, van Biesen, W, et.al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults., Eur J Endocrinol, 2015. 173 (2)(2): p. G1-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160136/

915. Khan, AA, Bilezikian, JP, Brandi, ML, Clarke, BL, Gittoes, NJ, Pasieka, JL, et.al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop., J Bone Miner Res, 2022. 37 (12)(12): p. 2568-2585., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054621/

916. Bilezikian, JP, Khan, A, Potts, JT, Brandi, ML, Clarke, BL, Shoback, D, et.al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research., J Bone Miner Res, 2011. 26 (10)(10): p. 2317-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812031/

917. Stack, BC, Bimston, DN, Bodenner, DL, Brett, EM, Dralle, H, Orloff, LA, et.al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM--DEFINITIONS AND MANAGEMENT., Endocr Pract, 2015. 21 (6)(6): p. 674-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135962/

918. Franch-Arcas, G, González-Sánchez, C, Aguilera-Molina, YY, Rozo-Coronel, O, Estévez-Alonso, JS, Muñoz-Herrera, Á, Is there a case for selective, rather than routine, preoperative laryngoscopy in thyroid surgery?, Gland Surg, 2015. 4 (1)(1): p. 8-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713775/

919. Sittel, C, Stennert, E, Thumfart, WF, Dapunt, U, Eckel, HE, Prognostic value of laryngeal electromyography in vocal fold paralysis., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. 127 (2)(2): p. 155-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177032/

920. Farrag, TY, Samlan, RA, Lin, FR, Tufano, RP, The utility of evaluating true vocal fold motion before thyroid surgery., Laryngoscope, 2006. 116 (2)(2): p. 235-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467711/

921. Birben, B, Özden, S, Er, S, Saylam, B, Is Vocal Cord Assessment before Total Thyroidectomy Required for All Patients?, Am Surg, 2019. 85 (11)(11): p. 1265-1268., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775969/

922. Chandrasekhar, SS, Randolph, GW, Seidman, MD, Rosenfeld, RM, Angelos, P, Barkmeier-Kraemer, J, et.al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery., Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. 148 (6 Suppl)(6 Suppl): p. S1-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733893/

923. Musholt, TJ, Musholt, PB, Garm, J, Napiontek, U, Keilmann, A, Changes of the speaking and singing voice after thyroid or parathyroid surgery., Surgery, 2006. 140 (6)(6): p. 978-88; discussion 988-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17188147/

924. Kletzien, H, Macdonald, CL, Orne, J, Francis, DO, Leverson, G, Wendt, E, et.al. Comparison Between Patient-Perceived Voice Changes and Quantitative Voice Measures in the First Postoperative Year After Thyroidectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2018. 144 (11)(11): p. 995-1003., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710208/

925. Hayward, NJ, Grodski, S, Yeung, M, Johnson, WR, Serpell, J, Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review., ANZ J Surg, 2013. 83 (1-2)(1-2): p. 15-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989215/

926. Schneider, R, Machens, A, Lorenz, K, Dralle, H, Intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery-shifting current paradigms., Gland Surg, 2020. 9 (Suppl 2)(Suppl 2): p. S120-S128., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175252/

927. Verdolini-Marston, K, Burke, MK, Lessac, A, Glaze, L, Caldwell, E, Preliminary study of two methods of treatment for laryngeal nodules., J Voice, 1995. 9 (1)(1): p. 74-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7757153/

928. Fu, S, Theodoros, DG, Ward, EC, Intensive versus traditional voice therapy for vocal nodules: perceptual, physiological, acoustic and aerodynamic changes., J Voice, 2015. 29 (2)(2): p. 260.e31-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311594/

929. da Cunha Pereira, G, de Oliveira Lemos, I, Dalbosco Gadenz, C, Cassol, M, Effects of Voice Therapy on Muscle Tension Dysphonia: A Systematic Literature Review., J Voice, 2018. 32 (5)(5): p. 546-552., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739332/

930. Yu, WV, Wu, CW, Speech therapy after thyroidectomy., Gland Surg, 2017. 6 (5)(5): p. 501-509., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142841/

931. Hess, MM, Fleischer, S, Laryngeal framework surgery: current strategies., Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. 24 (6)(6): p. 505-509., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585082/

932. Kraus, DH, Orlikoff, RF, Rizk, SS, Rosenberg, DB, Arytenoid adduction as an adjunct to type I thyroplasty for unilateral vocal cord paralysis., Head Neck, 1999. 21 (1)(1): p. 52-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9890351/

933. Müller, AH, Förster, G, [Reinnervation and neurostimulation of the larynx]., HNO, 2013. 61 (2)(2): p. 102-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23241856/

934. Tucker, HM, Long-term preservation of voice improvement following surgical medialization and reinnervation for unilateral vocal fold paralysis., J Voice, 1999. 13 (2)(2): p. 251-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442756/

935. Mueller, AH, Hagen, R, Pototschnig, C, Foerster, G, Grossmann, W, Baumbusch, K, et.al. Laryngeal pacing for bilateral vocal fold paralysis: Voice and respiratory aspects., Laryngoscope, 2017. 127 (8)(8): p. 1838-1844., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943294/

936. Lee, DH, Lee, SY, Lee, M, Seok, J, Park, SJ, Jin, YJ, et.al. Natural Course of Unilateral Vocal Fold Paralysis and Optimal Timing of Permanent Treatment., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. 146 (1)(1): p. 30-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750869/

937. Tan, LG, Nan, L, Thumboo, J, Sundram, F, Tan, LK, Health-related quality of life in thyroid cancer survivors., Laryngoscope, 2007. 117 (3)(3): p. 507-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334313/

938. Hoftijzer, HC, Heemstra, KA, Corssmit, EP, van der Klaauw, AA, Romijn, JA, Smit, JW, Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93 (1)(1): p. 200-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956954/

939. Gamper, EM, Wintner, LM, Rodrigues, M, Buxbaum, S, Nilica, B, Singer, S, et.al. Persistent quality of life impairments in differentiated thyroid cancer patients: results from a monitoring programme., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. 42 (8)(8): p. 1179-88., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771905/

940. Eustatia-Rutten, CF, Corssmit, EP, Pereira, AM, Frölich, M, Bax, JJ, Romijn, JA, et.al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial., Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64 (3)(3): p. 284-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487438/

941. Schultz, PN, Stava, C, Vassilopoulou-Sellin, R, Health profiles and quality of life of 518 survivors of thyroid cancer., Head Neck, 2003. 25 (5)(5): p. 349-56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692870/

942. Diamond-Rossi, SA, Jonklaas, J, Jensen, RE, Kuo, C, Stearns, S, Esposito, G, et.al. Looking under the hood of "the Cadillac of cancers:" radioactive iodine-related craniofacial side effects among patients with thyroid cancer., J Cancer Surviv, 2020. 14 (6)(6): p. 847-857., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506220/

943. Husson, O, Mols, F, van de Poll-Franse, L, de Vries, J, Schep, G, Thong, MS, Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry., Support Care Cancer, 2015. 23 (7)(7): p. 2165-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556703/

944. Husson, O, Nieuwlaat, WA, Oranje, WA, Haak, HR, van de Poll-Franse, LV, Mols, F, Fatigue among short- and long-term thyroid cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry., Thyroid, 2013. 23 (10)(10): p. 1247-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578315/

945. Alhashemi, A, Jones, JM, Goldstein, DP, Mina, DS, Thabane, L, Sabiston, CM, et.al. An Exploratory Study of Fatigue and Physical Activity in Canadian Thyroid Cancer Patients., Thyroid, 2017. 27 (9)(9): p. 1156-1163., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712348/

946. Vigário, Pdos S, Chachamovitz, DS, Cordeiro, MF, Teixeira, Pde F, de Castro, CL, de Oliveira, FP, et.al. Effects of physical activity on body composition and fatigue perception in patients on thyrotropin-suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma., Thyroid, 2011. 21 (7)(7): p. 695-700., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615309/

947. Ricarte-Filho, J, Ganly, I, Rivera, M, Katabi, N, Fu, W, Shaha, A, et.al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension., Thyroid, 2012. 22 (6)(6): p. 575-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471242/

948. Ronga, G, Toteda, M, D'Apollo, R, De Cristofaro, F, Filesi, M, Acqualagna, G, et.al. Lymph node metastases from differentiated thyroid carcinoma: does radioiodine still play a role?, Clin Ter, 2012. 163 (5)(5): p. 377-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23099964/

949. Trybek, T, Kowalska, A, Does the presence of regional lymph node metastases have any impact on the complete remission rate in patients with distant metastases of papillary thyroid carcinoma (PTC), treated by radioiodine therapy?, Endokrynol Pol, 2010. 61 (5)(5): p. 443-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21049455/

950. Cao, C. J., Dou, C. Y., Lian, J., Luan, Z. S., Zhou, W., Xie, W., et.al. Clinical outcomes and associated factors of radioiodine-131 treatment in differentiated thyroid cancer with cervical lymph node metastasis, Oncology Letters, 2018. 15(5): p. 8141-8148., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740497/

951. Ilhan, H., Mustafa, M., Bartenstein, P., Kuwert, T., Schmidt, D., Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study, Nuklearmedizin, 2016. 55(6): p. 221-227., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588323/

952. Wu, X, Gu, H, Gao, Y, Li, B, Fan, R, Clinical outcomes and prognostic factors of radioiodine ablation therapy for lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma., Nucl Med Commun, 2018. 39 (1)(1): p. 22-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135721/

953. He, Y., Pan, M. Z., Huang, J. M., Xie, P., Zhang, F., Wei, L. G., Iodine-131: An Effective Method for Treating Lymph Node Metastases of Differentiated Thyroid Cancer, Med Sci Monit, 2016. 22: p. 4924-4928., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974741/

954. Wojtczak, B, Sutkowski, K, Kaliszewski, K, Barczyński, M, Bolanowski, M, Thyroid reoperation using intraoperative neuromonitoring., Endocrine, 2017. 58 (3)(3): p. 458-466., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052179/

955. Sedlmaier, A, Steinmüller, T, Hermanns, M, Nawka, T, Weikert, S, Sedlmaier, B, et.al. Continuous versus intermittent intraoperative neuromonitoring in complex benign thyroid surgery: A retrospective analysis and prospective follow-up., Clin Otolaryngol, 2019. 44 (6)(6): p. 1071-1079., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565844/

956. Sabra, M. M., Dominguez, J. M., Grewal, R. K., Larson, S. M., Ghossein, R. A., Tuttle, R. M., et.al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases, J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(5): p. E829-36.

957. Higashi, T., Nishii, R., Yamada, S., Nakamoto, Y., Ishizu, K., Kawase, S., et.al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases, J Nucl Med, 2011. 52(5): p. 683-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498534/

958. Shokoohi, A., Berthelet, E., Gill, S., Prisman, E., Sexsmith, G., Tran, E., et.al. Treatment for Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: A Canadian Population Based Experience, Cureus, 2020. 12(2): p. e7122.

959. Ywata de Carvalho, A., Kohler, H. F., Gomes, C. C., Vartanian, J. G., Kowalski, L. P., Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma: analysis of 4,085 patients, Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021. 41(3): p. 236-242., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264917/

960. Cho, S. W., Choi, H. S., Yeom, G. J., Lim, J. A., Moon, J. H., Park, D. J., et.al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors, Thyroid, 2014. 24(2): p. 277-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758653/

961. Sampson, E., Brierley, J. D., Le, L. W., Rotstein, L., Tsang, R. W., Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis, Cancer, 2007. 110(7): p. 1451-6.

962. Nixon, I. J., Whitcher, M. M., Palmer, F. L., Tuttle, R. M., Shaha, A. R., Shah, J. P., et.al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland, Thyroid, 2012. 22(9): p. 884-9.

963. Lin, J. D., Hsueh, C., Chao, T. C., Long-Term Follow-Up of the Therapeutic Outcomes for Papillary Thyroid Carcinoma With Distant Metastasis, Medicine, 2015. 94(26): p. e1063., http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=26131826, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504566/pdf/medi-94-e1063.pdf

964. Jung, C. K., Lee, S., Bae, J. S., Lim, D. J., Late-onset distant metastases confer poor prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer, Gland Surg, 2020. 9(5): p. 1857-1866.

965. Lin, J. D., Kuo, S. F., Huang, B. Y., Lin, S. F., Chen, S. T., The efficacy of radioactive iodine for the treatment of well-differentiated thyroid cancer with distant metastasis, Nuclear Medicine Communications, 2018. 39(12): p. 1091-1096., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180044/

966. Schlumberger, M., Challeton, C., De Vathaire, F., Travagli, J. P., Gardet, P., Lumbroso, J. D., et.al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma, J Nucl Med, 1996. 37(4): p. 598-605.

967. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J. P., et.al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy, J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(8): p. 2892-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684830/

968. Ito, Y., Masuoka, H., Fukushima, M., Inoue, H., Kihara, M., Tomoda, C., et.al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan, Endocr J, 2010. 57(6): p. 523-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379035/

969. Li, C., Wu, Q., Sun, S., Radioactive Iodine Therapy in Patients With Thyroid Carcinoma With Distant Metastases: A SEER-Based Study, Cancer Control, 2020. 27(1): p. 1073274820914661.

970. Kim, H., Kim, H. I., Kim, S. W., Jung, J., Jeon, M. J., Kim, W. G., et.al. Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma with Initial Distant Metastasis: A Multicenter Study in Korea, Endocrinol Metab (Seoul), 2018. 33(2): p. 287-295.

971. Madani, A, Jozaghi, Y, Tabah, R, How, J, Mitmaker, E, Rare metastases of well-differentiated thyroid cancers: a systematic review., Ann Surg Oncol, 2015. 22 (2)(2): p. 460-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192681/

972. Mihailovic, JM, Stefanovic, LJ, Malesevic, MD, Erak, MD, Tesanovic, DD, Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases., Nucl Med Commun, 2009. 30 (7)(7): p. 558-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436230/

973. Zhang, XY, Sun, JW, Qiu, ZL, Wang, Y, Chen, XY, Zhao, JH, et.al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with no less than three distant organ system metastases from differentiated thyroid carcinoma., Endocrine, 2019. 66 (2)(2): p. 254-265., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317522/

974. Zunino, A, Pitoia, F, Faure, E, Reyes, A, Sala, M, Sklate, R, et.al. Unusual metastases from differentiated thyroid carcinoma: analysis of 36 cases., Endocrine, 2019. 65 (3)(3): p. 630-636., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327159/

975. Sabra, M. M., Ghossein, R., Tuttle, R. M., Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer, Thyroid, 2016. 26(4): p. 518-24.

976. Ohkuwa, K., Sugino, K., Nagahama, M., Kitagawa, W., Matsuzu, K., Suzuki, A., et.al. Risk stratification in differentiated thyroid cancer with RAI-avid lung metastases, Endocr Connect, 2021. 10(8): p. 825-833.

977. Casara, D., Rubello, D., Saladini, G., Masarotto, G., Favero, A., Girelli, M. E., et.al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables, J Nucl Med, 1993. 34(10): p. 1626-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8410272/

978. Song, H. J., Qiu, Z. L., Shen, C. T., Wei, W. J., Luo, Q. Y., Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors, European Journal of Endocrinology, 2015. 173(3): p. 399-408., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104753/

979. Zhang, X., Liu, D. S., Luan, Z. S., Zhang, F., Liu, X. H., Zhou, W., et.al. Efficacy of radioiodine therapy for treating 20 patients with pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer and a meta-analysis of the current literature, Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societes & of the National Cancer Institute of Mexico, 2018. 20(7): p. 928-935., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119458/

980. Wang, C., Zhang, R., Wang, R., Meng, Z., Zhang, G., Dong, F., et.al. Predictive Value of Thyroglobulin Changes for the Curative Effect of Radioiodine Therapy in Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma, Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12: p. 667544., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34040584/

981. Yang, J., Zheng, R., Liang, M., Jia, Y., Lin, L., Geng, J., et.al. Association of the Cumulative Dose of Radioactive Iodine Therapy With Overall Survival in Patients With Differentiated Thyroid Cancer and Pulmonary Metastases, Front Oncol, 2019. 9: p. 558., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316914/

982. Kim, M, Kim, WG, Park, S, Kwon, H, Jeon, MJ, Lee, JJ, et.al. Initial Size of Metastatic Lesions Is Best Prognostic Factor in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma Confined to the Lung., Thyroid, 2017. 27 (1)(1): p. 49-58., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27750021/

983. Lin, J. D., Chao, T. C., Hsueh, C., Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23-year retrospective study, Endocr J, 2004. 51(2): p. 219-25.

984. Sabra, M. M., Sherman, E. J., Tuttle, R. M., Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma, Cancer, 2017. 123(15): p. 2955-2964.

985. Kim, D. H., Jung, J. H., Son, S. H., Kim, C. Y., Hong, C. M., Jeong, S. Y., et.al. Difference of clinical and radiological characteristics according to radioiodine avidity in pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer, Nucl Med Mol Imaging, 2014. 48(1): p. 55-62.

986. Long, B., Yang, M., Yang, Z., Yi, H., Li, L., Assessment of radioiodine therapy efficacy for treatment of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis undetected by chest computed tomography, Oncol Lett, 2016. 11(2): p. 965-968.

987. Pawelczak, M, David, R, Franklin, B, Kessler, M, Lam, L, Shah, B, Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following ^{131}I treatment: a systematic review., Thyroid, 2010. 20 (10)(10): p. 1095-101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860418/

988. Zhang, XY, Song, HJ, Qiu, ZL, Shen, CT, Chen, XY, Sun, ZK, et.al. Pulmonary metastases in children and adolescents with papillary thyroid cancer in China: prognostic factors and outcomes from treatment with , Endocrine, 2018. 62 (1)(1): p. 149-158., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022382/

989. Slook, O, Levy, S, Slutzky-Shraga, I, Tsvetov, G, Robenshtok, E, Shimon, I, et.al. LONG-TERM OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA AND BONE METASTASES., Endocr Pract, 2019. 25 (5)(5): p. 427-437., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657361/

990. Qi, L., Zhang, W., Ren, X., Xu, R., Liu, C., Tu, C., et.al. Incidence and Predictors of Synchronous Bone Metastasis in Newly Diagnosed Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Population-Based Study, Front Surg, 2022. 9: p. 778303.

991. Iñiguez-Ariza, N. M., Bible, K. C., Clarke, B. L., Bone metastases in thyroid cancer, J Bone Oncol, 2020. 21: p. 100282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154098/

992. Varadarajan, VV, Pace, EK, Patel, V, Sawhney, R, Amdur, RJ, Dziegielewski, PT, Follicular thyroid carcinoma metastasis to the facial skeleton: a systematic review., BMC Cancer, 2017. 17 (1)(1): p. 225., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351395/

993. Halnan, K. E., Roberts, P. H., Paraplegia caused by spinal metastasis from thyroid cancer, Br Med J, 1967. 3(5564): p. 534-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6038321/

994. Ramadan, S, Ugas, MA, Berwick, RJ, Notay, M, Cho, H, Jerjes, W, et.al. Spinal metastasis in thyroid cancer., Head Neck Oncol, 2012. 4 (): p. 39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730910/

995. Califano, I, Deutsch, S, Löwenstein, A, Cabezón, C, Pitoia, F, Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer., Arch Endocrinol Metab, 2018. 62 (1)(1): p. 14-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694635/

996. Petrich, T., Widjaja, A., Musholt, T. J., Hofmann, M., Brunkhorst, T., Ehrenheim, C., et.al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age, Eur J Nucl Med, 2001. 28(2): p. 203-8.

997. Robenshtok, E., Farooki, A., Grewal, R. K., Tuttle, R. M., Natural history of small radioiodine-avid bone metastases that have no structural correlate on imaging studies, Endocrine, 2014. 47(1): p. 266-72.

998. Osborne, J. R., Kondraciuk, J. D., Rice, S. L., Zhou, X., Knezevic, A., Spratt, D. E., et.al. Thyroid Cancer Brain Metastasis: Survival and Genomic Characteristics of a Large Tertiary Care Cohort, Clin Nucl Med, 2019. 44(7): p. 544-549.

999. Mazziotti, G, Formenti, AM, Panarotto, MB, Arvat, E, Chiti, A, Cuocolo, A, et.al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience., Endocrine, 2018. 59 (1)(1): p. 90-101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110129/

1000. Kato, S., Demura, S., Shinmura, K., Yokogawa, N., Shimizu, T., Tsuchiya, H., Current Management of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Cancer, Cancers (Basel), 2021. 13(17):

1001. Shen, J., Wang, S., Zhao, X., Shao, X., Jiang, X., Dai, Y., et.al. Skull metastasis from follicular thyroid carcinoma: report of three cases and review of literature, Int J Clin Exp Pathol, 2015. 8(11): p. 15285-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823882/

1002. Shimmura, H., Mori, E., Sekine, R., Tei, M., Otori, N., Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma to the Maxillary Sinus: Case Report and Review of the Literature, Case Rep Otolaryngol, 2020. 2020: p. 4056901.

1003. 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)(5): p. 717-722., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738010/

1004. Hong, YW, Lin, JD, Yu, MC, Hsu, CC, Lin, YS, Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients., Int J Surg, 2018. 55 (): p. 182-187., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883619/

1005. Wu, T., Jiao, Z., Li, Y., Peng, J., Yao, F., Chen, W., et.al. Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 22 Patients, Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12: p. 730025., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34603207/

1006. Simões-Pereira, J., Macedo, D., Bugalho, M. J., Clinical outcomes of a cohort of patients with central nervous system metastases from thyroid cancer, Endocr Connect, 2016. 5(6): p. 82-88.

1007. Slutzky-Shraga, I., Gorshtein, A., Popovitzer, A., Robenshtok, E., Tsvetov, G., Akirov, A., et.al. Clinical characteristics and disease outcome of patients with non-medullary thyroid cancer and brain metastases, Oncol Lett, 2018. 15(1): p. 672-676.

1008. Gomes-Lima, C. J., Wu, D., Rao, S. N., Punukollu, S., Hritani, R., Zeymo, A., et.al. Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes, J Endocr Soc, 2019. 3(2): p. 359-371., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706042/

1009. Guelho, D., Ribeiro, C., Melo, M., Carrilho, F., Long-term survival in a patient with brain metastases of papillary thyroid carcinoma, BMJ Case Rep, 2016. 2016:, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961557/

1010. Vrachimis, A, Schmid, KW, Jürgens, H, Schober, O, Weckesser, M, Riemann, B, Cerebral metastases from thyroid carcinoma: complete remission following radioiodine treatment., Dtsch Arztebl Int, 2013. 110 (50)(50): p. 861-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399028/

1011. Spitzweg, C, Bible, KC, Hofbauer, LC, Morris, JC, Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets., Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. 2 (10)(10): p. 830-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898835/

1012. 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)(5): p. 227-245., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768334/

1013. Filetti, S, Durante, C, Hartl, DM, Leboulleux, S, Locati, LD, Newbold, K, et.al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer., Ann Oncol, 2022. 33 (7)(7): p. 674-684., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491008/

1014. Schutz, FA, Je, Y, Richards, CJ, Choueiri, TK, Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors., J Clin Oncol, 2012. 30 (8)(8): p. 871-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312105/

1015. Brose, MS, Nutting, CM, Jarzab, B, Elisei, R, Siena, S, Bastholt, L, et.al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial., Lancet, 2014. 384 (9940)(9940): p. 319-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768112/

1016. Schlumberger, M, Tahara, M, Wirth, LJ, Robinson, B, Brose, MS, Elisei, R, et.al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer., N Engl J Med, 2015. 372 (7)(7): p. 621-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671254/

1017. Brose, MS, Robinson, B, Sherman, SI, Krajewska, J, Lin, CC, Vaisman, F, et.al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2021. 22 (8)(8): p. 1126-1138., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237250/

1018. Brose, MS, Robinson, BG, Sherman, SI, Jarzab, B, Lin, CC, Vaisman, F, et.al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial., Cancer, 2022. 128 (24)(24): p. 4203-4212., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36259380/

1019. Brose, MS, Worden, FP, Newbold, KL, Guo, M, Hurria, A, Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial., J Clin Oncol, 2017. 35 (23)(23): p. 2692-2699., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613956/

1020. Hanna, GJ, Busaidy, NL, Chau, NG, Wirth, LJ, Barletta, JA, Calles, A, et.al. Genomic Correlates of Response to Everolimus in Aggressive Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Phase II Study., Clin Cancer Res, 2018. 24 (7)(7): p. 1546-1553., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301825/

1021. Bible, KC, Suman, VJ, Molina, JR, Smallridge, RC, Maples, WJ, Menefee, ME, et.al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study., Lancet Oncol, 2010. 11 (10)(10): p. 962-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851682/

1022. Leboulleux, S, Bastholt, L, Krause, T, de la Fouchardiere, C, Tennvall, J, Awada, A, et.al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2012. 13 (9)(9): p. 897-905., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898678/

1023. Brose MS, , Fagin JA, , Wirth LJ, , Elisei R, , Sugitani I, , Wu Y, et al., Impact of TSH levels on response to vandetanib in patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (DTC) who are refractory or unsuitable for radioiodine (RAI) therapy: a phase III study (VERIFY)Thyroid, 2016.

1024. Carr, LL, Mankoff, DA, Goulart, BH, Eaton, KD, Capell, PT, Kell, EM, et.al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation., Clin Cancer Res, 2010. 16 (21)(21): p. 5260-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847059/

1025. Cohen, E., Needles, B., Cullen, K., Wong, S., III, J., Ivy, S., et.al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer, 2008/05/20. 26: p. 6025 - 6025.

1026. Cohen, EE, Rosen, LS, Vokes, EE, Kies, MS, Forastiere, AA, Worden, FP, et.al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study., J Clin Oncol, 2008. 26 (29)(29): p. 4708-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541897/

1027. Locati, LD, Licitra, L, Agate, L, Ou, SH, Boucher, A, Jarzab, B, et.al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments., Cancer, 2014. 120 (17)(17): p. 2694-703., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844950/

1028. Rao, SN, Cabanillas, ME, Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond., J Endocr Soc, 2018. 2 (10)(10): p. 1109-1130., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250937/

1029. Sherman, Eric Jeffrey, Wirth, Lori J., Shah, Manisha H., Cabanillas, Maria E., Robinson, Bruce, Laskin, Janessa J., et.al. Selpercatinib efficacy and safety in patients with RET-altered thyroid cancer: A clinical trial update.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2021. 39(15_suppl): p. 6073 - 6073., https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6073

1030. Wirth, LJ, Sherman, E, Robinson, B, Solomon, B, Kang, H, Lorch, J, et.al. Efficacy of Selpercatinib in , N Engl J Med, 2020. 383 (9)(9): p. 825-835., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846061/

1031. Wirth, LJ, Brose, MS, Subbiah, V, Worden, F, Solomon, B, Robinson, B, et.al. Durability of Response With Selpercatinib in Patients With , J Clin Oncol, 2024. 42 (27)(27): p. 3187-3195., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39094065/

1032. Subbiah, V, Hu, MI, Wirth, LJ, Schuler, M, Mansfield, AS, Curigliano, G, et.al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study., Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. 9 (8)(8): p. 491-501., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118198/

1033. Waguespack, SG, Drilon, A, Lin, JJ, Brose, MS, McDermott, R, Almubarak, M, et.al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma., Eur J Endocrinol, 2022. 186 (6)(6): p. 631-643., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333737/

1034. Bazhenova, Lyudmila, Liu, S.V., Lin, J.J., Lu, S., Drilon, Alexander Edward, Chawla, S.P., et.al. 533P Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours, 2021/09/01. 32: p. S598 - S599.

1035. Demeure, MJ, Aziz, M, Rosenberg, R, Gurley, SD, Bussey, KJ, Carpten, JD, Whole-genome sequencing of an aggressive BRAF wild-type papillary thyroid cancer identified EML4-ALK translocation as a therapeutic target., World J Surg, 2014. 38 (6)(6): p. 1296-305., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633422/

1036. Lee, H, Krishnan, V, Wirth, LJ, Nucera, C, Venturina, M, Sadow, PM, et.al. Case Report of , Thyroid, 2022. 32 (12)(12): p. 1580-1585., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36150036/

1037. Zhu, L, Ma, S, Xia, B, Remarkable response to alectinib for metastatic papillary thyroid cancer with STRN-ALK fusion: A case report., Front Oncol, 2022. 12 (): p. 1009076., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439495/

1038. Busaidy, NL, Konda, B, Wei, L, Wirth, LJ, Devine, C, Daniels, GA, et.al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in , Thyroid, 2022. 32 (10)(10): p. 1184-1192., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658604/

1039. Falchook, GS, Millward, M, Hong, D, Naing, A, Piha-Paul, S, Waguespack, SG, et.al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer., Thyroid, 2015. 25 (1)(1): p. 71-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285888/

1040. Brose, MS, Cabanillas, ME, Cohen, EE, Wirth, LJ, Riehl, T, Yue, H, et.al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2016. 17 (9)(9): p. 1272-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460442/

1041. Lee, YA, Lee, H, Im, SW, Song, YS, Oh, DY, Kang, HJ, et.al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake., J Clin Invest, 2021. 131 (18)(18):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237031/

1042. Werner, RA, Sayehli, C, Hänscheid, H, Higuchi, T, Serfling, SE, Fassnacht, M, et.al. Successful combination of selpercatinib and radioiodine after pretherapeutic dose estimation in RET-altered thyroid carcinoma., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023. 50 (6)(6): p. 1833-1834., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36522435/

1043. Groussin, L, Theodon, H, Bessiene, L, Bricaire, L, Bonnet-Serrano, F, Cochand-Priollet, B, et.al. Redifferentiating Effect of Larotrectinib in , Thyroid, 2022. 32 (5)(5): p. 594-598., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171708/

1044. Groussin, L, Bessiene, L, Arrondeau, J, Garinet, S, Cochand-Priollet, B, Lupo, A, et.al. None, Thyroid, 2021. 31 (10)(10): p. 1603-1604., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405703/

1045. Rothenberg, SM, McFadden, DG, Palmer, EL, Daniels, GH, Wirth, LJ, Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib., Clin Cancer Res, 2015. 21 (5)(5): p. 1028-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549723/

1046. Dunn, LA, Sherman, EJ, Baxi, SS, Tchekmedyian, V, Grewal, RK, Larson, SM, et.al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers., J Clin Endocrinol Metab, 2019. 104 (5)(5): p. 1417-1428., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256977/

1047. Leboulleux, Sophie, Cao, Christine Do, Zerdoud, Slimane, Attard, Marie, Bournaud, Claire, Benisvy, Danielle, et.al. MERAIODE: A Redifferentiation Phase II Trial With Trametinib and Dabrafenib Followed by Radioactive Iodine Administration for Metastatic Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Patients With a BRAFV600E Mutation (NCT 03244956), 2021. 5(Supplement_1): p. A876 - A876., https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1789

1048. Mehnert J, , Varga A, , Brose M, , Aggarwal R, , Lin C, , Prawira A, et al., Pembrolizumab for advanced paillary and follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 studyJ Clin Oncol, 2016. 33(Suppl 15):

1049. Dierks C, , Miething C, , Thomusch O, , von Bubnoff N, , Duyster J., Lenvatinib and pembrolizumab as save and effective combination treatment in 8 patients with metastasized anaplastic thyroid cancer (ATC) and poorly differentiated thyroid cancerAnnals of Oncology, 2018. 29 (Suppl_8): p. viii645 - viii8.

1050. Dierks, C, Seufert, J, Aumann, K, Ruf, J, Klein, C, Kiefer, S, et.al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma., Thyroid, 2021. 31 (7)(7): p. 1076-1085., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509020/

1051. Haugen, Bryan, French, Jena, Worden, Francis, Konda, Bhavana, Sherman, Eric, Dadu, Ramona, et.al. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy in patients with radioiodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC): Results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial., 2020/05/20. 38: p. 6512 - 6512.

1052. Haugen, B., French, J.D., Worden, F., Konda, B., Sherman, E.J., Dadu, R., et.al. 1917P Pembrolizumab salvage add-on therapy in patients with radioiodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC) progressing on lenvatinib: Results of a multicenter phase II International Thyroid Oncology Group Trial, 2020/09/01. 31: p. S1086 - S1087.

1053. Choksi, P, Papaleontiou, M, Guo, C, Worden, F, Banerjee, M, Haymart, M, Skeletal Complications and Mortality in Thyroid Cancer: A Population-Based Study., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (4)(4): p. 1254-1260., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324052/

1054. Vitale, G, Fonderico, F, Martignetti, A, Caraglia, M, Ciccarelli, A, Nuzzo, V, et.al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer., Br J Cancer, 2001. 84 (12)(12): p. 1586-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11401309/

1055. Coleman, R, Woodward, E, Brown, J, Cameron, D, Bell, R, Dodwell, D, et.al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer., Breast Cancer Res Treat, 2011. 127 (2)(2): p. 429-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394500/

1056. Wardley, A, Davidson, N, Barrett-Lee, P, Hong, A, Mansi, J, Dodwell, D, et.al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration., Br J Cancer, 2005. 92 (10)(10): p. 1869-76., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870721/

1057. Orita, Y, Sugitani, I, Toda, K, Manabe, J, Fujimoto, Y, Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma., Thyroid, 2011. 21 (1)(1): p. 31-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21058881/

1058. Meijer, JA, Bakker, LE, Valk, GD, de Herder, WW, de Wilt, JH, Netea-Maier, RT, et.al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study., Eur J Endocrinol, 2013. 168 (5)(5): p. 779-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462866/

1059. Kebebew, E, Greenspan, FS, Clark, OH, Woeber, KA, Grunwell, J, Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer., J Am Coll Surg, 2005. 200 (6)(6): p. 890-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922202/

1060. Roman, S, Lin, R, Sosa, JA, Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases., Cancer, 2006. 107 (9)(9): p. 2134-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019736/

1061. Machens, A, Hinze, R, Thomusch, O, Dralle, H, Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer., World J Surg, 2002. 26 (1)(1): p. 22-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11898029/

1062. Raue, F, Frank-Raue, K, Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma., Recent Results Cancer Res, 2015. 204 (): p. 61-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494384/

1063. Randle, RW, Balentine, CJ, Leverson, GE, Havlena, JA, Sippel, RS, Schneider, DF, et.al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years., Surgery, 2017. 161 (1)(1): p. 137-146., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842913/

1064. Raue, F, German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2., Langenbecks Arch Surg, 1998. 383 (5)(5): p. 334-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860226/

1065. Opsahl, EM, Akslen, LA, Schlichting, E, Aas, T, Brauckhoff, K, Hagen, AI, et.al. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma

in Norway: A Nationwide Population-Based Study., Eur Thyroid J, 2019. 8 (1)(1): p. 31-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30800639/

1066. Frank-Raue, K, Machens, A, Leidig-Bruckner, G, Rondot, S, Haag, C, Schulze, E, et.al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma., Thyroid, 2013. 23 (3)(3): p. 294-300., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946486/

1067. Elisei, R, Bottici, V, Luchetti, F, Di Coscio, G, Romei, C, Grasso, L, et.al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders., J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89 (1)(1): p. 163-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715844/

1068. Machens, A, Dralle, H, Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening., Eur J Endocrinol, 2016. 175 (3)(3): p. 219-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334331/

1069. Machens, A, Dralle, H, Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95 (6)(6): p. 2655-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339026/

1070. Chambon, G, Alovisetti, C, Idoux-Louche, C, Reynaud, C, Rodier, M, Guedj, AM, et.al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (1)(1): p. 75-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881258/

1071. Costante, G, Meringolo, D, Durante, C, Bianchi, D, Nocera, M, Tumino, S, et.al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules., J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (2)(2): p. 450-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17119000/

1072. Herrmann, BL, Schmid, KW, Goerges, R, Kemen, M, Mann, K, Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease., Eur J Endocrinol, 2010. 162 (6)(6): p. 1141-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332126/

1073. Eckelt, F, Vogel, M, Geserick, M, Kirsten, T, Bae, YJ, Baber, R, et.al. Calcitonin measurement in pediatrics: reference ranges are gender-dependent, validation in medullary thyroid cancer and thyroid diseases., Clin Chem Lab Med, 2019. 57 (8)(8): p. 1242-1250., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794525/

1074. Castagna, MG, Fugazzola, L, Maino, F, Covelli, D, Memmo, S, Sestini, F, et.al. Reference range of serum calcitonin in pediatric population., J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100 (5)(5): p. 1780-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25955324/

1075. Kratzsch, J, Petzold, A, Raue, F, Reinhardt, W, Bröcker-Preuss, M, Görges, R, et.al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer., Clin Chem, 2011. 57 (3)(3): p. 467-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159900/

1076. Kahaly, GJ, Algeciras-Schimnich, A, Davis, TE, Diana, T, Feldkamp, J, Karger, S, et.al. United States and European Multicenter Prospective Study for the Analytical Performance and Clinical Validation of a Novel Sensitive Fully Automated Immunoassay for Calcitonin., Clin Chem, 2017. 63 (9)(9): p. 1489-1496., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687633/

1077. Mian, C, Perrino, M, Colombo, C, Cavedon, E, Pennelli, G, Ferrero, S, et.al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (5)(5): p. 1656-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552221/

1078. Costante, G, Durante, C, Francis, Z, Schlumberger, M, Filetti, S, Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls., Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009. 5 (1)(1): p. 35-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19079272/

1079. Preissner, CM, Dodge, LA, O'Kane, DJ, Singh, RJ, Grebe, SK, Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays., Clin Chem, 2005. 51 (1)(1): p. 208-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613712/

1080. Schneider, R, Waldmann, J, Swaid, Z, Ramaswamy, A, Fendrich, V, Bartsch, DK, et.al. Calcitonin-secreting pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity., Pancreas, 2011. 40 (2)(2): p. 213-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178652/

1081. Ahmed, SR, Ball, DW, Clinical review: Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (5)(5): p. 1237-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346073/

1082. Valle, LA, Kloos, RT, The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (1)(1): p. E109-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943788/

1083. Karges, W, Dralle, H, Raue, F, Mann, K, Reiners, C, Grussendorf, M, et.al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation., Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004. 112 (1)(1): p. 52-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14758572/

1084. Elisei, R, Romei, C, Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association., Thyroid Res, 2013. 6 Suppl 1 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S2., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514432/

1085. Schlumberger, M, Bastholt, L, Dralle, H, Jarzab, B, Pacini, F, Smit, JW, 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer., Eur Thyroid J, 2012. 1 (1)(1): p. 5-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782992/

1086. Pacini, F, Castagna, MG, Brilli, L, Pentheroudakis, G, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., Ann Oncol, 2012. 23 Suppl 7 (): p. vii110-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997443/

1087. Haugen, BR, 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed?, Cancer, 2017. 123 (3)(3): p. 372-381., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741354/

1088. Verbeek, HH, de Groot, JWB, Sluiter, WJ, Muller Kobold, AC, van den Heuvel, ER, Plukker, JT, et.al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules., Cochrane Database Syst Rev, 2020. 3 (3)(3): p. CD010159., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176812/

1089. Niederle, MB, Scheuba, C, Riss, P, Selberherr, A, Koperek, O, Niederle, B, Early Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Are Calcitonin Stimulation Tests Still Indicated in the Era of Highly Sensitive Calcitonin Immunoassays?, Thyroid, 2020. 30 (7)(7): p. 974-984., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056502/

1090. Lorenz, K, Elwerr, M, Machens, A, Abuazab, M, Holzhausen, HJ, Dralle, H, Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin., Langenbecks Arch Surg, 2013. 398 (3)(3): p. 403-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408061/

1091. Russo, M, Scollo, C, Padova, G, Vigneri, R, Pellegriti, G, Cardiac arrest after intravenous calcium administration for calcitonin stimulation test., Thyroid, 2014. 24 (3)(3): p. 606-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015826/

1092. Rosario, PW, Calsolari, MR, Usefulness of Serum Calcitonin in Patients Without a Suspicious History of Medullary Thyroid Carcinoma and with Thyroid Nodules Without an Indication for Fine-Needle Aspiration or with Benign Cytology., Horm Metab Res, 2016. 48 (6)(6): p. 372-276., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203410/

1093. Allelein, S, Ehlers, M, Morneau, C, Schwartz, K, Goretzki, PE, Seppel, T, et.al. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer., Horm Metab Res, 2018. 50 (1)(1): p. 23-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169190/

1094. Colombo, C, Verga, U, Mian, C, Ferrero, S, Perrino, M, Vicentini, L, et.al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97 (3)(3): p. 905-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22170709/

1095. Barbosa, SL, Rodien, P, Leboulleux, S, Niccoli-Sire, P, Kraimps, JL, Caron, P, et.al. Ectopic adrenocorticotropic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature., Thyroid, 2005. 15 (6)(6): p. 618-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029131/

1096. Choi, N, Moon, WJ, Lee, JH, Baek, JH, Kim, DW, Park, SW, Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results., Acta Radiol, 2011. 52 (3)(3): p. 312-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498368/

1097. Trimboli, P, Nasrollah, N, Amendola, S, Rossi, F, Ramacciato, G, Romanelli, F, et.al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer?, Endocr J, 2012. 59 (6)(6): p. 503-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22447142/

1098. Woliński, K, Rewaj-Łosyk, M, Ruchała, M, Sonographic features of medullary thyroid carcinomas--a systematic review and meta-analysis., Endokrynol Pol, 2014. 65 (4)(4): p. 314-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185855/

1099. Kim, SH, Kim, BS, Jung, SL, Lee, JW, Yang, PS, Kang, BJ, et.al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma., Korean J Radiol, 2009. 10 (2)(2): p. 101-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270854/

1100. Lee, S, Shin, JH, Han, BK, Ko, EY, Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria., AJR Am J Roentgenol, 2010. 194 (4)(4): p. 1090-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308516/

1101. Liu, MJ, Liu, ZF, Hou, YY, Men, YM, Zhang, YX, Gao, LY, et.al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma., Oncotarget, 2017. 8 (16)(16): p. 27520-27528., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460476/

1102. Cho, KE, Gweon, HM, Park, AY, Yoo, MR, Kim, J, Youk, JH, et.al. Ultrasonographic Features of Medullary Thyroid Carcinoma: Do they Correlate with Pre and PostOperative Calcitonin Levels?, Asian Pac J Cancer Prev, 2016. 17 (7)(7): p. 3357-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509975/

1103. Oh, HS, Kwon, H, Song, E, Jeon, MJ, Song, DE, Kim, TY, et.al. Preoperative Clinical and Sonographic Predictors for Lateral Cervical Lymph Node Metastases in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma., Thyroid, 2018. 28 (3)(3): p. 362-368., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350102/

1104. Trimboli, P, Giovanella, L, Valabrega, S, Andrioli, M, Baldelli, R, Cremonini, N, et.al. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study., J Exp Clin Cancer Res, 2014. 33 (1)(1): p. 87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344474/

1105. Valderrabano, P, Klippenstein, DL, Tourtelot, JB, Ma, Z, Thompson, ZJ, Lilienfeld, HS, et.al. New American Thyroid Association Sonographic Patterns for Thyroid Nodules Perform Well in Medullary

Thyroid Carcinoma: Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-Analysis., Thyroid, 2016. 26 (8)(8): p. 1093-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267210/

1106. Yun, G, Kim, YK, Choi, SI, Kim, JH, Medullary thyroid carcinoma: Application of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) Classification., Endocrine, 2018. 61 (2)(2): p. 285-292., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680915/

1107. Giovanella, L, Treglia, G, Iakovou, I, Mihailovic, J, Verburg, FA, Luster, M, EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. 47 (1)(1): p. 61-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482429/

1108. Brammen, L, Niederle, MB, Riss, P, Scheuba, C, Selberherr, A, Karanikas, G, et.al. Medullary Thyroid Carcinoma: Do Ultrasonography and F-DOPA-PET-CT Influence the Initial Surgical Strategy?, Ann Surg Oncol, 2018. 25 (13)(13): p. 3919-3927., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306375/

1109. Alzumaili, B, Xu, B, Spanheimer, PM, Tuttle, RM, Sherman, E, Katabi, N, et.al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome., Mod Pathol, 2020. 33 (9)(9): p. 1690-1701., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313184/

1110. Fuchs, TL, Nassour, AJ, Glover, A, Sywak, MS, Sidhu, SB, Delbridge, LW, et.al. A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis., Am J Surg Pathol, 2020. 44 (10)(10): p. 1419-1428., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452872/

1111. Xu, B, Fuchs, TL, Ahmadi, S, Alghamdi, M, Alzumaili, B, Bani, MA, et.al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma., J Clin Oncol, 2022. 40 (1)(1): p. 96-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731032/

1112. Rosai, J, Handling of thyroid follicular patterned lesions., Endocr Pathol, 2005. 16 (4)(4): p. 279-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627915/

1113. Pandit, AA, Phulpagar, MD, Worrisome histologic alterations following fine needle aspiration of the thyroid., Acta Cytol, 2001. 45 (2)(2): p. 173-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11284302/

1114. Bolat, F, Kayaselcuk, F, Nursal, TZ, Reyhan, M, Bal, N, Yildirim, S, et.al. Histopathological changes in thyroid tissue after fine needle aspiration biopsy., Pathol Res Pract, 2007. 203 (9)(9): p. 641-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582696/

1115. Kaserer, K, Scheuba, C, Neuhold, N, Weinhäusel, A, Haas, OA, Vierhapper, H, et.al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients., Am J Surg Pathol, 2001. 25 (10)(10): p. 1245-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11688458/

1116. Aubert, S, Berdelou, A, Gnemmi, V, Behal, H, Caiazzo, R, D'herbomez, M, et.al. Large sporadic thyroid medullary carcinomas: predictive factors for lymph node involvement., Virchows Arch, 2018. 472 (3)(3): p. 461-468., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388012/

1117. Romei, C, Cosci, B, Renzini, G, Bottici, V, Molinaro, E, Agate, L, et.al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC)., Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 74 (2)(2): p. 241-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054478/

1118. Machens, A, Dralle, H, Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97 (5)(5): p. 1547-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22399508/

1119. Machens, A, Hauptmann, S, Dralle, H, Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer., World J Surg, 2007. 31 (10)(10): p. 1960-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665245/

1120. Chandeze, MM, Noullet, S, Faron, M, Trésallet, C, Godiris-Petit, G, Tissier, F, et.al. Can We Predict the Lateral Compartment Lymph Node Involvement in RET-Negative Patients with Medullary Thyroid Carcinoma?, Ann Surg Oncol, 2016. 23 (11)(11): p. 3653-3659., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271930/

1121. Dralle, H, Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma., Br J Surg, 2002. 89 (9)(9): p. 1073-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12190669/

1122. Moley, JF, Fialkowski, EA, Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma., World J Surg, 2007. 31 (5)(5): p. 946-56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426901/

1123. Selberherr, A, Riss, P, Scheuba, C, Niederle, B, Prophylactic "First-Step" Central Neck Dissection (Level 6) Does Not Increase Morbidity After (Total) Thyroidectomy., Ann Surg Oncol, 2016. 23 (12)(12): p. 4016-4022., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393573/

1124. Miyauchi, A, Matsuzuka, F, Hirai, K, Yokozawa, T, Kobayashi, K, Ito, Y, et.al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations., World J Surg, 2002. 26 (8)(8): p. 1023-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12016484/

1125. Raffel, A, Cupisti, K, Krausch, M, Wolf, A, Schulte, KM, Röher, HD, Incidentally found medullary thyroid cancer: treatment rationale for small tumors., World J Surg, 2004. 28 (4)(4): p. 397-401., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14994142/

1126. Hartung-Knemeyer, V, Müller, S, Nagarajah, J, Lahner, H, Broecker-Preuss, M, Bockisch, A, et.al. [Influence of the calcitonin assay on the definition of biochemical cure in patients with medullary thyroid carcinoma]., Nuklearmedizin, 2012. 51 (4)(4): p. 125-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526413/

1127. Rowland, KJ, Jin, LX, Moley, JF, Biochemical cure after reoperations for medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis., Ann Surg Oncol, 2015. 22 (1)(1): p. 96-102., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234024/

1128. Machens, A, Dralle, H, Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer., Ann Surg, 2013. 257 (4)(4): p. 751-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023200/

1129. Machens, A, Lorenz, K, Dralle, H, Prediction of biochemical cure in patients with medullary thyroid cancer., Br J Surg, 2020. 107 (6)(6): p. 695-704., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108330/

1130. Scheuba, C, Kaserer, K, Bieglmayer, C, Asari, R, Riss, P, Drosten, R, et.al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience., Surgery, 2007. 142 (6)(6): p. 1003-10; discussion 1010.e1-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063088/

1131. Kim, JH, Pyo, JS, Cho, WJ, Clinicopathological Significance and Prognosis of Medullary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-analysis., World J Surg, 2017. 41 (10)(10): p. 2551-2558., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451761/

1132. Lindsey, SC, Ganly, I, Palmer, F, Tuttle, RM, Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer., Thyroid, 2015. 25 (2)(2): p. 242-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338223/

1133. Tuttle, RM, Ganly, I, Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging., Oral Oncol, 2013. 49 (7)(7): p. 695-701., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601563/

1134. Kwon, H, Kim, WG, Jeon, MJ, Song, DE, Lee, YM, Sung, TY, et.al. Dynamic risk stratification for medullary thyroid cancer according to the response to initial therapy., Endocrine, 2016. 53 (1)(1): p. 174-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754662/

1135. Choi, JB, Lee, SG, Kim, MJ, Kim, TH, Ban, EJ, Lee, CR, et.al. Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma: Single institution experiences., Medicine (Baltimore), 2018. 97 (3)(3): p. e9686., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505021/

1136. Leidig-Bruckner, G, Bruckner, T, Raue, F, Frank-Raue, K, Long-Term Follow-Up and Treatment of Postoperative Permanent Hypoparathyroidism in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: Differences in Complete and Partial Disease., Horm Metab Res, 2016. 48 (12)(12): p. 806-813., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813050/

1137. Machens, A, Gimm, O, Ukkat, J, Hinze, R, Schneyer, U, Dralle, H, Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis., Cancer, 2000. 88 (8)(8): p. 1909-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10760769/

1138. Fialkowski, E, DeBenedetti, M, Moley, J, Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma., World J Surg, 2008. 32 (5)(5): p. 754-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18188643/

1139. Barbet, J, Campion, L, Kraeber-Bodéré, F, Chatal, JF, Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90 (11)(11): p. 6077-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091497/

1140. Randle, RW, Bates, MF, Schneider, DF, Sippel, RS, Pitt, SC, Survival in patients with medullary thyroid cancer after less than the recommended initial operation., J Surg Oncol, 2018. 117 (6)(6): p. 1211-1216., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266278/

1141. Machens, A, Lorenz, K, Dralle, H, Time to calcitonin normalization after surgery for node-negative and node-positive medullary thyroid cancer., Br J Surg, 2019. 106 (4)(4): p. 412-418., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725475/

1142. Kloos, RT, Eng, C, Evans, DB, Francis, GL, Gagel, RF, Gharib, H, et.al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association., Thyroid, 2009. 19 (6)(6): p. 565-612., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19469690/

1143. Laure Giraudet, A, Al Ghulzan, A, Aupérin, A, Leboulleux, S, Chehboun, A, Troalen, F, et.al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times., Eur J Endocrinol, 2008. 158 (2)(2): p. 239-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230832/

1144. Romei, C, Ciampi, R, Casella, F, Tacito, A, Torregrossa, L, Ugolini, C, et.al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases., Oncotarget, 2018. 9 (11)(11): p. 9875-9884., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515777/

1145. Romei, C, Ugolini, C, Cosci, B, Torregrossa, L, Vivaldi, A, Ciampi, R, et.al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer., Thyroid, 2012. 22 (5)(5): p. 476-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404432/

1146. Schilling, T, Bürck, J, Sinn, HP, Clemens, A, Otto, HF, Höppner, W, et.al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma., Int J Cancer, 2001. 95 (1)(1): p. 62-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11241313/

1147. Kushchayev, SV, Kushchayeva, YS, Tella, SH, Glushko, T, Pacak, K, Teytelboym, OM, Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging., J Thyroid Res, 2019. 2019 (): p. 1893047., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360432/

1148. Raue, F, Frank-Raue, K, Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma., Recent Results Cancer Res, 2015. 204 (): p. 207-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494391/

1149. Giraudet, AL, Vanel, D, Leboulleux, S, Aupérin, A, Dromain, C, Chami, L, et.al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels., J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (11)(11): p. 4185-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726071/

1150. Treglia, G, Cocciolillo, F, Di Nardo, F, Poscia, A, de Waure, C, Giordano, A, et.al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis., Acad Radiol, 2012. 19 (10)(10): p. 1290-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819076/

1151. Kauhanen, S, Schalin-Jäntti, C, Seppänen, M, Kajander, S, Virtanen, S, Schildt, J, et.al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer., J Nucl Med, 2011. 52 (12)(12): p. 1855-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052128/

1152. Treglia, G, Castaldi, P, Villani, MF, Perotti, G, de Waure, C, Filice, A, et.al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39 (4)(4): p. 569-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223169/

1153. Terroir, M, Caramella, C, Borget, I, Bidault, S, Dromain, C, El Farsaoui, K, et.al. F-18-Dopa Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is More Sensitive Than Whole-Body Magnetic Resonance Imaging for the Localization of Persistent/Recurrent Disease of Medullary Thyroid Cancer Patients., Thyroid, 2019. 29 (10)(10): p. 1457-1464., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530235/

1154. Rowell, NP, The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review., Radiother Oncol, 2019. 136 (): p. 113-120., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015112/

1155. Kukulska, A, Krajewska, J, Kolosza, Z, Paliczka-Cieslik, E, Kropinska, A, Pawlaczek, A, et.al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma., Endocr Connect, 2019. 9 (1)(1): p. 1-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778360/

1156. Xu, JY, Murphy, WA, Milton, DR, Jimenez, C, Rao, SN, Habra, MA, et.al. Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Medullary Thyroid Carcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101 (12)(12): p. 4871-4877., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662441/

1157. Vogel, T, Wendler, J, Frank-Raue, K, Kreissl, MC, Spitzweg, C, Fassnacht, M, et.al. Bone Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma: High Morbidity and Poor Prognosis Associated With Osteolytic Morphology., J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105 (6)(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072159/

1158. Polascik, TJ, Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases., Drug Des Devel Ther, 2009. 3 (): p. 27-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920919/

1159. Tappenden, P, Carroll, C, Hamilton, J, Kaltenthaler, E, Wong, R, Wadsley, J, et.al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model., Health Technol Assess, 2019. 23 (8)(8): p. 1-144., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30821231/

1160. Wells, SA, Robinson, BG, Gagel, RF, Dralle, H, Fagin, JA, Santoro, M, et.al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial., J Clin Oncol, 2012. 30 (2)(2): p. 134-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025146/

1161. Elisei, R, Schlumberger, MJ, Müller, SP, Schöffski, P, Brose, MS, Shah, MH, et.al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer., J Clin Oncol, 2013. 31 (29)(29): p. 3639-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002501/

1162. Bible, KC, Suman, VJ, Molina, JR, Smallridge, RC, Maples, WJ, Menefee, ME, et.al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H., J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99 (5)(5): p. 1687-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606083/

1163. Lam, ET, Ringel, MD, Kloos, RT, Prior, TW, Knopp, MV, Liang, J, et.al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer., J Clin Oncol, 2010. 28 (14)(14): p. 2323-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368568/

1164. Schlumberger, M, Jarzab, B, Cabanillas, ME, Robinson, B, Pacini, F, Ball, DW, et.al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer., Clin Cancer Res, 2016. 22 (1)(1): p. 44-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311725/

1165. Capdevila, J, Trigo, JM, Aller, J, Manzano, JL, Adrián, SG, Llopis, CZ, et.al. Axitinib treatment in advanced RAI-resistant differentiated thyroid cancer (DTC) and refractory medullary thyroid cancer (MTC)., Eur J Endocrinol, 2017. 177 (4)(4): p. 309-317., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687563/

1166. Efstathiadou, ZA, Tsentidis, C, Bargiota, A, Daraki, V, Kotsa, K, Ntali, G, et.al. Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Eur Thyroid J, 2021. 10 (2)(2): p. 125-139., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981617/

1167. Subbiah, V, Hu, MI, Wirth, LJ, Schuler, M, Mansfield, AS, Curigliano, G, et.al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study., Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. 9 (8)(8): p. 491-501., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118198/

1168. Hadoux, J, Elisei, R, Brose, MS, Hoff, AO, Robinson, BG, Gao, M, et.al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced , N Engl J Med, 2023. 389 (20)(20): p. 1851-1861., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870969/

1169. Raue, F, Frank-Raue, K, Update multiple endocrine neoplasia type 2., Fam Cancer, 2010. 9 (3)(3): p. 449-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087666/

1170. Frank-Raue, K, Rybicki, LA, Erlic, Z, Schweizer, H, Winter, A, Milos, I, et.al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10., Hum Mutat, 2011. 32 (1)(1): p. 51-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20979234/

1171. Raue, F, Dralle, H, Machens, A, Bruckner, T, Frank-Raue, K, Long-Term Survivorship in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Diagnosed Before and in the New Millennium., J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103 (1)(1): p. 235-243., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077903/

1172. Castinetti, F, Moley, J, Mulligan, L, Waguespack, SG, A comprehensive review on MEN2B., Endocr Relat Cancer, 2018. 25 (2)(2): p. T29-T39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698189/

1173. Schmid, KW, Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma., Recent Results Cancer Res, 2015. 204 (): p. 41-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494383/

1174. Machens, A, Lorenz, K, Dralle, H, Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer: value of pretherapeutic calcitonin levels., Ann Surg, 2009. 250 (2)(2): p. 305-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638924/

1175. Rohmer, V, Vidal-Trecan, G, Bourdelot, A, Niccoli, P, Murat, A, Wemeau, JL, et.al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline

mutation: a multicenter study of the Groupe Francais d'Etude des Tumeurs Endocrines., J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (3)(3): p. E509-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21190982/

1176. Machens, A, Elwerr, M, Lorenz, K, Weber, F, Dralle, H, Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RET germline mutations., Br J Surg, 2018. 105 (2)(2): p. e150-e157., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341155/

1177. Mucha, L, Leidig-Bruckner, G, Frank-Raue, K, Bruckner, T, Kroiss, M, Raue, F, Phaeochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: RET codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades., Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 87 (4)(4): p. 320-326., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605116/

1178. Därr, R, Pamporaki, C, Peitzsch, M, Miehle, K, Prejbisz, A, Peczkowska, M, et.al. Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions., Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 80 (4)(4): p. 478-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102244/

1179. Castinetti, F, Qi, XP, Walz, MK, Maia, AL, Sansó, G, Peczkowska, M, et.al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study., Lancet Oncol, 2014. 15 (6)(6): p. 648-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745698/

1180. Asari, R, Scheuba, C, Kaczirek, K, Niederle, B, Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A., Arch Surg, 2006. 141 (12)(12): p. 1199-205; discussion 1205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17178962/

1181. Machens, A, Lorenz, K, Dralle, H, Peak incidence of pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2: need for age-adjusted biochemical screening., J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98 (2)(2): p. E336-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23284010/

1182. Raue, F, Kraimps, JL, Dralle, H, Cougard, P, Proye, C, Frilling, A, et.al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A., J Intern Med, 1995. 238 (4)(4): p. 369-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7595174/

1183. Scholten, A, Schreinemakers, JM, Pieterman, CR, Valk, GD, Vriens, MR, Borel Rinkes, IH, Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A., Endocr Pract, 2011. 17 (1)(1): p. 7-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570815/

1184. Moley, JF, Skinner, M, Gillanders, WE, Lairmore, TC, Rowland, KJ, Traugott, AL, et.al. Management of the Parathyroid Glands During Preventive Thyroidectomy in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2., Ann Surg, 2015. 262 (4)(4): p. 641-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366543/

1185. Quak, E, Lasne-Cardon, A, Cavarec, M, Lireux, B, Bastit, V, Roudaut, N, et.al. F18-Choline PET/CT or MIBI SPECT/CT in the Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Diagnostic Randomized Clinical Trial., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2024. 150 (8)(8): p. 658-665., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38900416/

1186. Chintakuntlawar, AV, Foote, RL, Kasperbauer, JL, Bible, KC, Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer., Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. 48 (1)(1): p. 269-284., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717908/

1187. Oken, MM, Creech, RH, Tormey, DC, Horton, J, Davis, TE, McFadden, ET, et.al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group., Am J Clin Oncol, 1982. 5 (6)(6): p. 649-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/

1188. Haymart, MR, Banerjee, M, Yin, H, Worden, F, Griggs, JJ, Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer., Cancer, 2013. 119 (17)(17): p. 3133-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839797/

1189. Deeken-Draisey, A, Yang, GY, Gao, J, Alexiev, BA, Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study., Hum Pathol, 2018. 82 (): p. 140-148., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075157/

1190. Loevner, LA, Kaplan, SL, Cunnane, ME, Moonis, G, Cross-sectional imaging of the thyroid gland., Neuroimaging Clin N Am, 2008. 18 (3)(3): p. 445-61, vii., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656027/

1191. Salama, JK, Golden, DW, Yom, SS, Garg, MK, Lawson, J, McDonald, MW, et.al. ACR Appropriateness Criteria® thyroid carcinoma., Oral Oncol, 2014. 50 (6)(6): p. 577-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824115/

1192. Rios, A, Torregrosa, B, Rodríguez, JM, Rodríguez, D, Cepero, A, Abellán, MD, et.al. Ultrasonographic risk factors of malignancy in thyroid nodules., Langenbecks Arch Surg, 2016. 401 (6)(6): p. 839-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263038/

1193. Smallridge, RC, Ain, KB, Asa, SL, Bible, KC, Brierley, JD, Burman, KD, et.al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer., Thyroid, 2012. 22 (11)(11): p. 1104-39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23130564/

1194. Goffredo, P, Thomas, SM, Adam, MA, Sosa, JA, Roman, SA, Impact of Timeliness of Resection and Thyroidectomy Margin Status on Survival for Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: An Analysis of 335 Cases., Ann Surg Oncol, 2015. 22 (13)(13): p. 4166-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271394/

1195. Haddad, RI, Nasr, C, Bischoff, L, Busaidy, NL, Byrd, D, Callender, G, et.al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018., J Natl Compr Canc Netw, 2018. 16 (12)(12): p. 1429-1440., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545990/

1196. Nguyen, BD, Ram, PC, PET/CT staging and posttherapeutic monitoring of anaplastic thyroid carcinoma., Clin Nucl Med, 2007. 32 (2)(2): p. 145-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242574/

1197. Bogsrud, TV, Karantanis, D, Nathan, MA, Mullan, BP, Wiseman, GA, Kasperbauer, JL, et.al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma., Thyroid, 2008. 18 (7)(7): p. 713-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18630999/

1198. Poisson, T, Deandreis, D, Leboulleux, S, Bidault, F, Bonniaud, G, Baillot, S, et.al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37 (12)(12): p. 2277-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20694463/

1199. Akaishi, J, Sugino, K, Kitagawa, W, Nagahama, M, Kameyama, K, Shimizu, K, et.al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma., Thyroid, 2011. 21 (11)(11): p. 1183-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21936674/

1200. Sugitani, I, Miyauchi, A, Sugino, K, Okamoto, T, Yoshida, A, Suzuki, S, Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients., World J Surg, 2012. 36 (6)(6): p. 1247-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311136/

1201. Samih, N, Hovsepian, S, Notel, F, Prorok, M, Zattara-Cannoni, H, Mathieu, S, et.al. The impact of N- and O-glycosylation on the functions of Glut-1 transporter in human thyroid anaplastic cells., Biochim Biophys Acta, 2003. 1621 (1)(1): p. 92-101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12667615/

1202. Chiu, AC, Delpassand, ES, Sherman, SI, Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma., J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82 (11)(11): p. 3637-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9360519/

1203. Salvati, M, Frati, A, Rocchi, G, Masciangelo, R, Antonaci, A, Gagliardi, FM, et.al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature., J Neurooncol, 2001. 51 (1)(1): p. 33-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11349878/

1204. Antoch, G, Vogt, FM, Freudenberg, LS, Nazaradeh, F, Goehde, SC, Barkhausen, J, et.al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology., JAMA, 2003. 290 (24)(24): p. 3199-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693872/

1205. Chiacchio, S, Lorenzoni, A, Boni, G, Rubello, D, Elisei, R, Mariani, G, Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment., Minerva Endocrinol, 2008. 33 (4)(4): p. 341-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923370/

1206. Ribechini, A, Bottici, V, Chella, A, Elisei, R, Vitti, P, Pinchera, A, et.al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer., J Endocrinol Invest, 2006. 29 (2)(2): p. 131-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16610238/

1207. Yuasa, R, Hata, Y, Otsuka, H, Makino, T, Koezuka, S, Sato, F, et.al. Placement of self-expandable metallic stents for tracheal stenosis secondary to thyroid cancer., Mol Clin Oncol, 2014. 2 (6)(6): p. 1003-1008., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25279189/

1208. Pozdeyev, N, Gay, LM, Sokol, ES, Hartmaier, R, Deaver, KE, Davis, S, et.al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers., Clin Cancer Res, 2018. 24 (13)(13): p. 3059-3068., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615459/

1209. Godbert, Y, Henriques de Figueiredo, B, Bonichon, F, Chibon, F, Hostein, I, Pérot, G, et.al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma., J Clin Oncol, 2015. 33 (20)(20): p. e84-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687827/

1210. Liu, SV, Macke, LA, Colton, BS, Imran, SS, Christiansen, J, Chow-Maneval, E, et.al. Response to Entrectinib in Differentiated Thyroid Cancer With a , JCO Precis Oncol, 2017. 1 ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913977/

1211. Wagle, N, Grabiner, BC, Van Allen, EM, Amin-Mansour, A, Taylor-Weiner, A, Rosenberg, M, et.al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer., N Engl J Med, 2014. 371 (15)(15): p. 1426-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25295501/

1212. Sugitani, I, Hasegawa, Y, Sugasawa, M, Tori, M, Higashiyama, T, Miyazaki, M, et.al. Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database., Head Neck, 2014. 36 (3)(3): p. 328-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729360/

1213. Molinaro, E, Romei, C, Biagini, A, Sabini, E, Agate, L, Mazzeo, S, et.al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies., Nat Rev Endocrinol, 2017. 13 (11)(11): p. 644-660., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707679/

1214. Mitchell, G, Huddart, R, Harmer, C, Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma., Radiother Oncol, 1999. 50 (1)(1): p. 33-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10225555/

1215. Tennvall, J, Lundell, G, Wahlberg, P, Bergenfelz, A, Grimelius, L, Akerman, M, et.al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery., Br J Cancer, 2002. 86 (12)(12): p. 1848-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12085174/

1216. Wang, Y, Tsang, R, Asa, S, Dickson, B, Arenovich, T, Brierley, J, Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens., Cancer, 2006. 107 (8)(8): p. 1786-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967442/

1217. Kebebew, E, Greenspan, FS, Clark, OH, Woeber, KA, McMillan, A, Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors., Cancer, 2005. 103 (7)(7): p. 1330-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15739211/

1218. Levendag, PC, De Porre, PM, van Putten, WL, Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. 26 (1)(1): p. 125-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8482618/

1219. Besic, N, Auersperg, M, Us-Krasovec, M, Golouh, R, Frkovic-Grazio, S, Vodnik, A, Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma., Eur J Surg Oncol, 2001. 27 (3)(3): p. 260-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373102/

1220. Haigh, PI, Ituarte, PH, Wu, HS, Treseler, PA, Posner, MD, Quivey, JM, et.al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival., Cancer, 2001. 91 (12)(12): p. 2335-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413523/

1221. De Crevoisier, R, Baudin, E, Bachelot, A, Leboulleux, S, Travagli, JP, Caillou, B, et.al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60 (4)(4): p. 1137-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519785/

1222. Fan, D, Ma, J, Bell, AC, Groen, AH, Olsen, KS, Lok, BH, et.al. Outcomes of multimodal therapy in a large series of patients with anaplastic thyroid cancer., Cancer, 2020. 126 (2)(2): p. 444-452., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593317/

1223. Xia, Q, Wang, W, Xu, J, Chen, X, Zhong, Z, Sun, C, Evidence from an updated meta-analysis of the prognostic impacts of postoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with anaplastic thyroid carcinoma., Onco Targets Ther, 2018. 11 (): p. 2251-2257., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719407/

1224. Pezzi, TA, Mohamed, ASR, Sheu, T, Blanchard, P, Sandulache, VC, Lai, SY, et.al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base., Cancer, 2017. 123 (9)(9): p. 1653-1661., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28026871/

1225. Wendler, J, Kroiss, M, Gast, K, Kreissl, MC, Allelein, S, Lichtenauer, U, et.al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany., Eur J Endocrinol, 2016. 175 (6)(6): p. 521-529., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926471/

1226. Prasongsook, N, Kumar, A, Chintakuntlawar, AV, Foote, RL, Kasperbauer, J, Molina, J, et.al. Survival in Response to Multimodal Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer., J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102 (12)(12): p. 4506-4514., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029287/

1227. Derbel, O, Limem, S, Ségura-Ferlay, C, Lifante, JC, Carrie, C, Peix, JL, et.al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC)., BMC Cancer, 2011. 11 (): p. 469., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044775/

1228. Seto, A, Sugitani, I, Toda, K, Kawabata, K, Takahashi, S, Saotome, T, Chemotherapy for anaplastic thyroid cancer using docetaxel and cisplatin: report of eight cases., Surg Today, 2015. 45 (2)(2): p. 221-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734195/

1229. Zhao, X, Wang, JR, Dadu, R, Busaidy, NL, Xu, L, Learned, KO, et.al. Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAF, Thyroid, 2023. 33 (4)(4): p. 484-491., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36762947/

1230. Lorimer, C, Cheng, L, Chandler, R, Garcez, K, Gill, V, Graham, K, et.al. Dabrafenib and Trametinib Therapy for Advanced Anaplastic Thyroid Cancer - Real-World Outcomes From UK Centres., Clin Oncol (R Coll Radiol), 2023. 35 (1)(1): p. e60-e66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379836/

1231. Higashiyama, T, Ito, Y, Hirokawa, M, Fukushima, M, Uruno, T, Miya, A, et.al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma., Thyroid, 2010. 20 (1)(1): p. 7-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025538/

1232. Wang, JR, Zafereo, ME, Dadu, R, Ferrarotto, R, Busaidy, NL, Lu, C, et.al. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in , Thyroid, 2019. 29 (8)(8): p. 1036-1043., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319771/

1233. Brown, RF, Ducic, Y, Aggressive surgical resection of anaplastic thyroid carcinoma may provide long-term survival in selected patients., Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. 148 (4)(4): p. 564-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396588/

1234. Keutgen, XM, Sadowski, SM, Kebebew, E, Management of anaplastic thyroid cancer., Gland Surg, 2015. 4 (1)(1): p. 44-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713779/

1235. Sosa, JA, Elisei, R, Jarzab, B, Balkissoon, J, Lu, SP, Bal, C, et.al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma., Thyroid, 2014. 24 (2)(2): p. 232-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721245/

1236. Nachalon, Y, Stern-Shavit, S, Bachar, G, Shvero, J, Limon, D, Popovtzer, A, Aggressive Palliation and Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. 141 (12)(12): p. 1128-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512447/

1237. Cabanillas, ME, Zafereo, M, Gunn, GB, Ferrarotto, R, Anaplastic Thyroid Carcinoma: Treatment in the Age of Molecular Targeted Therapy., J Oncol Pract, 2016. 12 (6)(6): p. 511-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288464/

1238. Subbiah, V, Kreitman, RJ, Wainberg, ZA, Cho, JY, Schellens, JHM, Soria, JC, et.al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer., J Clin Oncol, 2018. 36 (1)(1): p. 7-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072975/

1239. Dias-Santagata, D, Lennerz, JK, Sadow, PM, Frazier, RP, Govinda Raju, S, Henry, D, et.al. Response to RET-Specific Therapy in , Thyroid, 2020. 30 (9)(9): p. 1384-1389., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292131/

1240. Drilon, A, Laetsch, TW, Kummar, S, DuBois, SG, Lassen, UN, Demetri, GD, et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children., N Engl J Med, 2018. 378 (8)(8): p. 731-739., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/

1241. Cabanillas, M.E., Drilon, A., Farago, A.F., Brose, M.S., McDermott, R., Sohal, D., et.al. 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancerElsevier, Annals of Oncology, 2020. 31: p. S1086., https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1404

1242. Cabanillas, ME, Ryder, M, Jimenez, C, Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond., Endocr Rev, 2019. 40 (6)(6): p. 1573-1604., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322645/

1243. Tahara, M, Kiyota, N, Yamazaki, T, Chayahara, N, Nakano, K, Inagaki, L, et.al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer., Front Oncol, 2017. 7 (): p. 25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299283/

1244. Wirth, LJ, Brose, MS, Sherman, EJ, Licitra, L, Schlumberger, M, Sherman, SI, et.al. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer., J Clin Oncol, 2021. 39 (21)(21): p. 2359-2366., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961488/

1245. Iyer, PC, Dadu, R, Ferrarotto, R, Busaidy, NL, Habra, MA, Zafereo, M, et.al. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma., Thyroid, 2018. 28 (1)(1): p. 79-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161986/

1246. Iyer, PC, Dadu, R, Gule-Monroe, M, Busaidy, NL, Ferrarotto, R, Habra, MA, et.al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma., J Immunother Cancer, 2018. 6 (1)(1): p. 68., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996921/

1247. Besic, N, Gazic, B, Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: autopsy findings in 45 cases from a single institution., Thyroid, 2013. 23 (6)(6): p. 709-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23148580/

1248. Baek, SK, Lee, MC, Hah, JH, Ahn, SH, Son, YI, Rho, YS, et.al. Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012., Head Neck, 2017. 39 (1)(1): p. 133-139., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534388/

1249. Hugen, N, Sloot, YJE, Netea-Maier, RT, van de Water, C, Smit, JWA, Nagtegaal, ID, et.al. Divergent Metastatic Patterns Between Subtypes of Thyroid Carcinoma Results From the Nationwide Dutch Pathology Registry., J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105 (3)(3): p. e299-306., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641763/

1250. Rades, D, Janssen, S, Käsmann, L, Bolm, L, Schild, SE, Outcomes After Irradiation of Epidural Spinal Cord Compression Due to Metastatic Thyroid Cancer., Anticancer Res, 2016. 36 (4)(4): p. 2035-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069199/

1251. Tickoo, SK, Pittas, AG, Adler, M, Fazzari, M, Larson, SM, Robbins, RJ, et.al. Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates., Arch Pathol Lab Med, 2000. 124 (10)(10): p. 1440-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035572/

1252. Kim, JH, Leeper, RD, Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy., Cancer, 1987. 60 (10)(10): p. 2372-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3664425/

1253. Venkatesh, YS, Ordonez, NG, Schultz, PN, Hickey, RC, Goepfert, H, Samaan, NA, Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases., Cancer, 1990. 66 (2)(2): p. 321-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1695118/

1254. Demeter, JG, De Jong, SA, Lawrence, AM, Paloyan, E, Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome., Surgery, 1991. 110 (6)(6): p. 956-61; discussion 961-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1745983/

1255. Schlumberger, M, Parmentier, C, Delisle, MJ, Couette, JE, Droz, JP, Sarrazin, D, Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma., Cancer, 1991. 67 (3)(3): p. 564-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1985750/

1256. Wong, CS, Van Dyk, J, Simpson, WJ, Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma., Radiother Oncol, 1991. 20 (1)(1): p. 3-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902319/

1257. Hadar, T, Mor, C, Shvero, J, Levy, R, Segal, K, Anaplastic carcinoma of the thyroid., Eur J Surg Oncol, 1993. 19 (6)(6): p. 511-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270035/

1258. Tan, RK, Finley, RK, Driscoll, D, Bakamjian, V, Hicks, WL, Shedd, DP, Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience., Head Neck, 1995. 17 (1)(1): p. 41-7; discussion 47-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7883548/

1259. Kitamura, Y, Shimizu, K, Nagahama, M, Sugino, K, Ozaki, O, Mimura, T, et.al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases., J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84 (11)(11): p. 4043-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10566647/

1260. Busnardo, B, Daniele, O, Pelizzo, MR, Mazzarotto, R, Nacamulli, D, Devido, D, et.al. A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients., J Endocrinol Invest, 2000. 23 (11)(11): p. 755-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11194710/

1261. Rodriguez, JM, Piñero, A, Ortiz, S, Moreno, A, Sola, J, Soria, T, et.al. Clinical and histological differences in anaplastic thyroid carcinoma., Eur J Surg, 2000. 166 (1)(1): p. 34-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688214/

1262. McIver, B, Hay, ID, Giuffrida, DF, Dvorak, CE, Grant, CS, Thompson, GB, et.al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution., Surgery, 2001. 130 (6)(6): p. 1028-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742333/

1263. Swaak-Kragten, AT, de Wilt, JH, Schmitz, PI, Bontenbal, M, Levendag, PC, Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients., Radiother Oncol, 2009. 92 (1)(1): p. 100-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328572/

1264. Levy, A, Leboulleux, S, Lepoutre-Lussey, C, Baudin, E, Ghuzlan, AA, Hartl, D, et.al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess response after radiation therapy in anaplastic thyroid cancer., Oral Oncol, 2015. 51 (4)(4): p. 370-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595614/

1265. Lee, EK, Kim, SM, Kim, BH, Kim, MJ, Lim, DJ, Kim, MH, et.al. Lesion-Based Evaluation Predicts Treatment Response to Lenvatinib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Korean Multicenter Retrospective Study., Thyroid, 2019. 29 (12)(12): p. 1811-1819., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482759/

1266. Iwasaki, H, Yamazaki, H, Takasaki, H, Suganuma, N, Nakayama, H, Toda, S, et.al. Lenvatinib as a novel treatment for anaplastic thyroid cancer: A retrospective study., Oncol Lett, 2018. 16 (6)(6): p. 7271-7277., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546466/

1267. Wahl, RL, Jacene, H, Kasamon, Y, Lodge, MA, From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors., J Nucl Med, 2009. 50 Suppl 1 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 122S-50S., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403881/

1268. Spitzweg, C, Harrington, KJ, Pinke, LA, Vile, RG, Morris, JC, Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy., J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86 (7)(7): p. 3327-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443208/

1269. Graff-Baker, A, Roman, SA, Thomas, DC, Udelsman, R, Sosa, JA, Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases., Surgery, 2009. 146 (6)(6): p. 1105-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19958938/

1270. Ohye, H, Fukata, S, Hirokawa, M, [Malignant lymphoma of the thyroid]., Nihon Rinsho, 2007. 65 (11)(11): p. 2092-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018576/

1271. Pedersen, RK, Pedersen, NT, Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study., Histopathology, 1996. 28 (1)(1): p. 25-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838117/

1272. Skacel, M, Ross, CW, Hsi, ED, A reassessment of primary thyroid lymphoma: high-grade MALT-type lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma., Histopathology, 2000. 37 (1)(1): p. 10-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931213/

1273. Compagno, J, Oertel, JE, Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases., Am J Clin Pathol, 1980. 74 (1)(1): p. 1-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7395811/

1274. Matsuzuka, F, Miyauchi, A, Katayama, S, Narabayashi, I, Ikeda, H, Kuma, K, et.al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases., Thyroid, 1993. 3 (2)(2): p. 93-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8369658/

1275. Walsh, S, Lowery, AJ, Evoy, D, McDermott, EW, Prichard, RS, Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies., Oncologist, 2013. 18 (9)(9): p. 994-1003., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881987/

1276. Luo, J, Huang, F, Zhou, P, Chen, J, Sun, Y, Xu, F, et.al. Is ultrasound combined with computed tomography useful for distinguishing between primary thyroid lymphoma and Hashimoto's thyroiditis?, Endokrynol Pol, 2019. 70 (6)(6): p. 463-468., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529457/

1277. Aiken, AH, Imaging of thyroid cancer., Semin Ultrasound CT MR, 2012. 33 (2)(2): p. 138-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410362/

1278. Sakorafas, GH, Kokkoris, P, Farley, DR, Primary thyroid lymphoma (correction of lympoma): diagnostic and therapeutic dilemmas., Surg Oncol, 2010. 19 (4)(4): p. e124-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620043/

1279. Onal, C, Li, YX, Miller, RC, Poortmans, P, Constantinou, N, Weber, DC, et.al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study., Ann Oncol, 2011. 22 (1)(1): p. 156-164., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587509/

1280. Watanabe, N, Noh, JY, Narimatsu, H, Takeuchi, K, Yamaguchi, T, Kameyama, K, et.al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease., Br J Haematol, 2011. 153 (2)(2): p. 236-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21371004/

1281. Wang, X, Huang, Y, Zheng, Z, Cao, W, Chen, B, Wang, X, Metastases to the thyroid gland: A retrospective analysis of 21 patients., J Cancer Res Ther, 2018. 14 (7)(7): p. 1515-1518., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589032/

1282. Straccia, P, Mosseri, C, Brunelli, C, Rossi, ED, Lombardi, CP, Pontecorvi, A, et.al. Diagnosis and Treatment of Metastases to the Thyroid Gland: a Meta-Analysis., Endocr Pathol, 2017. 28 (2)(2): p. 112-120., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332062/

1283. Chung, AY, Tran, TB, Brumund, KT, Weisman, RA, Bouvet, M, Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade., Thyroid, 2012. 22 (3)(3): p. 258-68., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313412/

1284. Mistelou, A, Papadatos, SS, Kousi, C, Lampri, E, Mitsis, M, Vougiouklakis, T, et.al. Thyroid Gland as a Target of Secondary Malignancies - an Autopsy Study and Review Data., Folia Med (Plovdiv), 2019. 61 (2)(2): p. 277-288., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301659/

1285. Heffess, CS, Wenig, BM, Thompson, LD, Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases., Cancer, 2002. 95 (9)(9): p. 1869-78., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404280/

1286. Hegerova, L, Griebeler, ML, Reynolds, JP, Henry, MR, Gharib, H, Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic., Am J Clin Oncol, 2015. 38 (4)(4): p. 338-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23799287/

1287. Cordes, M, Kuwert, T, Metastases of non-thyroidal tumors to the thyroid gland: a regional survey in middle franconia., Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014. 122 (5)(5): p. 273-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839221/

1288. Queipo, FJ, Panizo, A, Yagüe, A, Ruiz-Azua, Y, Rodriguez, I, Gutiérrez-Pecharroman, A, et.al. Metastatic clear cell renal cell carcinoma to the thyroid gland: A clinico-pathological and immunohistochemical study of 8 cases and review of the literature., Rev Esp Patol, 2019. 52 (2)(2): p. 81-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902382/

1289. Nixon, IJ, Coca-Pelaz, A, Kaleva, AI, Triantafyllou, A, Angelos, P, Owen, RP, et.al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review., Ann Surg Oncol, 2017. 24 (6)(6): p. 1533-1539., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27873099/

1290. Surov, A, Machens, A, Holzhausen, HJ, Spielmann, RP, Dralle, H, Radiological features of metastases to the thyroid., Acta Radiol, 2016. 57 (4)(4): p. 444-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25907117/

1291. Ishikawa, M, Hirano, S, Tsuji, T, Ito, J, Management of metastasis to the thyroid gland., Auris Nasus Larynx, 2011. 38 (3)(3): p. 426-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239125/

1292. Zhou, L, Chen, L, Xu, D, Shao, Q, Guo, Z, Ge, M, Breast cancer metastasis to thyroid: a retrospective analysis., Afr Health Sci, 2017. 17 (4)(4): p. 1035-1043., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937874/

1293. Nixon, IJ, Whitcher, M, Glick, J, Palmer, FL, Shaha, AR, Shah, JP, et.al. Surgical management of metastases to the thyroid gland., Ann Surg Oncol, 2011. 18 (3)(3): p. 800-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046263/

1294. Papi, G, Fadda, G, Corsello, SM, Corrado, S, Rossi, ED, Radighieri, E, et.al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience., Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 66 (4)(4): p. 565-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17371476/

1295. Sozialgesetzbuch (SGB V), Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1b G v. 20.12.2022, 2022. 279:

1296. Sozialgesetzbuch (SGB VI), Gesetzliche Rentenversicherung, Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 2.3.2023, 2023. 56:

1297. Sozialgesetzbuch (SGB IX), Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen, Stand: Zuletzt geändert durch Art. 4 G v. 20.12.2022, 2022. 2560:

1298. König, V.;, Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung beim Schilddrüsenkarzinom GMS Onkol Rehabil Sozialmed, 2016., https://dx.doi.org/10.3205/ors000030

1299. S3-Leitlinie MüdigkeitDeutsche Gesellschaft fur Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), AWMF-Register Nr. 053-002, 2022.

1300. Goswami, S, Mongelli, M, Peipert, BJ, Helenowski, I, Yount, SE, Sturgeon, C, Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data., Surgery, 2018. 164 (5)(5): p. 986-992., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149935/

1301. Altuntaş, SÇ, Hocaoğlu, Ç, Effects of Chronic Suppression or Oversuppression of Thyroid-Stimulating Hormone on Psychological Symptoms and Sleep Quality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer., Horm Metab Res, 2021. 53 (10)(10): p. 683-691., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607367/

1302. Gülsoy Kirnap, N, Turhan Iyidir, Ö, Bozkuş, Y, Işildak, ŞM, Anil, C, Firat, SN, et.al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma., Turk J Med Sci, 2020. 50 (4)(4): p. 870-876., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32490648/

1303. Sawka, AM, Ghai, S, Tomlinson, G, Rotstein, L, Gilbert, R, Gullane, P, et.al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer., BMJ Open, 2018. 8 (4)(4): p. e020298., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654030/

1304. Sawka, AM, Straus, S, Gafni, A, Meiyappan, S, David, D, Rodin, G, et.al. Thyroid cancer patients' involvement in adjuvant radioactive iodine treatment decision-making and decision regret: an exploratory study., Support Care Cancer, 2012. 20 (3)(3): p. 641-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22072050/

1305. Sutton, W, Genberg, B, Prescott, JD, Segev, DL, Zeiger, MA, Bandeen-Roche, K, et.al. Understanding surgical decision-making in older adults with differentiated thyroid cancer: A discrete choice experiment., Surgery, 2021. 169 (1)(1): p. 14-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475718/

1306. Urken, ML, Milas, M, Randolph, GW, Tufano, R, Bergman, D, Bernet, V, et.al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative., Head Neck, 2015. 37 (4)(4): p. 605-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24436291/

1307. Banach, R, Bartès, B, Farnell, K, Rimmele, H, Shey, J, Singer, S, et.al. Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosocial/informational support needs, treatment side effects and international differences in care., Hormones (Athens), 2013. 12 (3)(3): p. 428-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121384/

1308. Büttner, M, Rimmele, H, Bartès, B, Singer, S, Luster, M, Management of thyroid cancer: results from a German and French patient survey., Hormones (Athens), 2021. 20 (2)(2): p. 323-332., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184762/

1309. Husson, O, Mols, F, Oranje, WA, Haak, HR, Nieuwlaat, WA, Netea-Maier, RT, et.al. Unmet information needs and impact of cancer in (long-term) thyroid cancer survivors: results of the PROFILES registry., Psychooncology, 2014. 23 (8)(8): p. 946-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619907/

1310. Pitt, SC, Saucke, MC, Roman, BR, Alexander, SC, Voils, CI, The Influence of Emotions on Treatment Decisions About Low-Risk Thyroid Cancer: A Qualitative Study., Thyroid, 2021. 31 (12)(12): p. 1800-1807., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34641715/

1311. Pitt, SC, Saucke, MC, Wendt, EM, Schneider, DF, Orne, J, Macdonald, CL, et.al. Patients' Reaction to Diagnosis with Thyroid Cancer or an Indeterminate Thyroid Nodule., Thyroid, 2021. 31 (4)(4): p. 580-588., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012267/

1312. Smith, S, Eatough, V, Smith, J, Mihai, R, Weaver, A, Sadler, GP, 'I know I'm not invincible': An interpretative phenomenological analysis of thyroid cancer in young people., Br J Health Psychol, 2018. 23 (2)(2): p. 352-370., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356226/

1313. Husson, O, Haak, HR, Oranje, WA, Mols, F, Reemst, PH, van de Poll-Franse, LV, Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review., Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75 (4)(4): p. 544-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615448/

1314. Hyun, YG, Alhashemi, A, Fazelzad, R, Goldberg, AS, Goldstein, DP, Sawka, AM, A Systematic Review of Unmet Information and Psychosocial Support Needs of Adults Diagnosed with Thyroid Cancer., Thyroid, 2016. 26 (9)(9): p. 1239-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350421/

1315. Adeyemi, OJ, Gill, TL, Paul, R, Huber, LB, Evaluating the association of self-reported psychological distress and self-rated health on survival times among women with breast cancer in the U.S., PLoS One, 2021. 16 (12)(12): p. e0260481., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34852013/

1316. Chen, J, Hua, Y, Su, L, Wang, C, Zhang, H, Ye, J, et.al. The effect of psychological condition before radiotherapy on prognosis in 390 patients initially treated for nasopharyngeal carcinoma., Support Care Cancer, 2021. 29 (10)(10): p. 5967-5972., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765206/

1317. Kim, GM, Kim, SJ, Song, SK, Kim, HR, Kang, BD, Noh, SH, et.al. Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer., BMC Cancer, 2017. 17 (1)(1): p. 283., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427439/

1318. Loth, FL, Meraner, V, Holzner, B, Singer, S, Virgolini, I, Gamper, EM, Following patient pathways to psycho-oncological treatment: Identification of treatment needs by clinical staff and electronic screening., Psychooncology, 2018. 27 (4)(4): p. 1312-1319., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462499/

1319. Singer, S, Lincke, T, Gamper, E, Bhaskaran, K, Schreiber, S, Hinz, A, et.al. Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population., Thyroid, 2012. 22 (2)(2): p. 117-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191388/

1320. Goldfarb, M, Casillas, J, Thyroid Cancer-Specific Quality of Life and Health-Related Quality of Life in Young Adult Thyroid Cancer Survivors., Thyroid, 2016. 26 (7)(7): p. 923-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161396/

1321. Hedman, C, Djärv, T, Strang, P, Lundgren, CI, Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma - a population-based cohort study in Sweden., Acta Oncol, 2016. 55 (3)(3): p. 365-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541091/

1322. Singer, S, Husson, O, Tomaszewska, IM, Locati, LD, Kiyota, N, Scheidemann-Wesp, U, et.al. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study., Thyroid, 2016. 26 (11)(11): p. 1605-1613., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605136/

1323. Singer, S, Jordan, S, Locati, LD, Pinto, M, Tomaszewska, IM, Araújo, C, et.al. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III., Endocr Relat Cancer, 2017. 24 (4)(4): p. 197-207., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223365/

1324. Applewhite, MK, James, BC, Kaplan, SP, Angelos, P, Kaplan, EL, Grogan, RH, et.al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival., World J Surg, 2016. 40 (3)(3): p. 551-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546191/

1325. Dionisi-Vici, M, Fantoni, M, Botto, R, Nervo, A, Felicetti, F, Rossetto, R, et.al. Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study., Endocrine, 2021. 74 (3)(3): p. 603-610., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143334/

1326. Choi, HG, Park, B, Ji, YB, Tae, K, Song, CM, Depressive Disorder in Thyroid Cancer Patients after Thyroidectomy: A Longitudinal Follow-up Study Using a National Cohort., Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. 160 (2)(2): p. 239-245., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274554/

1327. Hedman, C, Strang, P, Djärv, T, Widberg, I, Lundgren, CI, Anxiety and Fear of Recurrence Despite a Good Prognosis: An Interview Study with Differentiated Thyroid Cancer Patients., Thyroid, 2017. 27 (11)(11): p. 1417-1423., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874092/

1328. Noto, B, Asmus, I, Schäfers, M, Görlich, D, Riemann, B, Predictors of Anxiety and Depression in Differentiated Thyroid Cancer Survivors: Results of a Cross-Sectional Study., Thyroid, 2022. 32 (9)(9): p. 1077-1085., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35734910/

1329. Henry, M, Frenkiel, S, Chartier, G, MacDonald, C, Payne, RJ, Black, MJ, et.al. Thyroid cancer patients receiving an interdisciplinary team-based care approach (ITCA-ThyCa) appear to display better outcomes: Program evaluation results indicating a need for further integrated care and support., Psychooncology, 2018. 27 (3)(3): p. 937-945., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178318/

1330. Javaloyes, N, Crespo, A, Redal, MC, Brugarolas, A, Botella, L, Escudero-Ortiz, V, et.al. Psycho-Oncological Intervention Through Counseling in Patients With Differentiated Thyroid Cancer in Treatment With Radioiodine (COUNTHY, NCT05054634): A Non-randomized Controlled Study., Front Psychol, 2022. 13 (): p. 767093., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282223/

1331. Pei, J, Meng, J, Xue, Y, Zhang, L, Disease Experience of Patients With Differentiated Thyroid Cancer at Different Phases Based on Timing It Right Framework: A Qualitative Longitudinal Study., Cancer Nurs, 2023. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907952/

1332. Wang, S, Huang, H, Wang, L, Wang, X, A Psychological Nursing Intervention for Patients With Thyroid Cancer on Psychological Distress and Quality of Life: A Randomized Clinical Trial., J Nerv Ment Dis, 2020. 208 (7)(7): p. 533-539., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187128/

1333. Husson, O, Poort, H, Sansom-Daly, UM, Netea-Maier, R, Links, T, Mols, F, Psychological Distress and Illness Perceptions in Thyroid Cancer Survivors: Does Age Matter?, J Adolesc Young Adult Oncol, 2020. 9 (3)(3): p. 375-383., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990604/

1334. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0, 2021., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik