

Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Luster

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Kritische Analyse der Evidenz hinsichtlich des Risikos von
Sekundärmalignomen nach Radioiodtherapie in der
Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

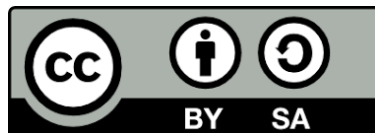
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Maximilian Josef Reinecke aus Lippstadt

Marburg, 2023

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
4.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30.08.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. M. Luster

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Wündisch

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	2
1.1.1 Chirurgische Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	2
1.1.2 Wirkung der Radioiodtherapie	2
1.1.3 Ziele der Radioiodtherapie	3
1.1.4 Indikationen der Radioiodtherapie.....	3
1.1.5 Auswahl der ¹³¹ I-Aktivität	4
1.1.6 Nebenwirkungen der Radioiodtherapie	5
1.2 Ziele dieser Dissertation	9
2. Zusammenfassung der Publikationen.....	10
2.1 Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma — a critical review and evaluation of the existing evidence	10
2.2 Strahlenrisiken nach Radioiodtherapie	13
3. Diskussion	15
3.1 Eignung der genutzten Methoden.....	16
3.2 Einordnung bisheriger Evidenz	18
3.3 Schlussfolgerung	19
4. Literaturverzeichnis	20
5. Publikation 1 (2022).....	27
5.1 Publikation (2022) – Online Resource 1.....	37
5.2 Publikation (2022) – Online Resource 2.....	38
5.3 Publikation (2022) – Online Resource 3.....	43
5.4 Publikation (2022) – Online Resource 4.....	48
6. Publikation 2 (2020).....	49
7. Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer	54
8. Danksagung	55

Zusammenfassung

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom präsentiert sich bei Patienten oft vor dem 60. Lebensjahr und hat in der Regel eine gute Prognose. Dies führt dazu, dass bei der Indikationsstellung der Radioiodtherapie auch langfristige Nebenwirkungen im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung berücksichtigt werden müssen. Daher wurde in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt das Auftreten von Sekundärmalignomen nach einer Radioiodtherapie in der Behandlung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen untersucht.

Im Rahmen einer ersten Publikation aus dem Jahr 2020 konnte ich bei Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre teils deutliche Defizite feststellen. Deswegen erarbeitete ich daraufhin in einer 2022 veröffentlichten Publikation einen umfassenden Überblick über vorliegende Studien, um dann mittels validierter Werkzeuge die Qualität der Evidenz zu bewerten.

Im Zuge dieser Arbeit wurden 5 269 Artikel identifiziert, von denen 69 als relevant eingestuft und begutachtet wurden. Nach Anwenden von vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten 10 Artikel in die Analyse eingeschlossen werden. Diese wurden zunächst einzeln auf das Risiko für systematische Fehler untersucht, um anschließend die Qualität der Evidenz über alle Studien hinweg zu beurteilen. Getrennt voneinander bewertet wurde die Qualität der Evidenz bezüglich Sekundärmalignomen und sekundären hämatologischen Malignomen nach Radioiodtherapie sowie im Hinblick auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Im Mittel fanden die eingeschlossenen Studien ein um 14 % bis 84 % erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome nach Radioiodtherapie. Das Risiko für sekundäre hämatologische Malignome war im Mittel um 30 % bis 150 % erhöht. In zahlreichen Studien konnten jedoch systematische Fehler identifiziert werden. Die Qualität der Evidenz in Bezug auf Sekundärmalignome nach Radioiodtherapie und einer Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde als *very low* und hinsichtlich sekundären hämatologischen Malignomen als *low* bewertet.

Die vorliegende Evidenz bezüglich des Auftretens von Sekundärmalignomen und sekundären hämatologischen Malignomen nach Radioiodtherapie sollte also mit Blick auf die Indikationsstellung mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Summary

Differentiated thyroid cancer often occurs before the age of 60 and usually has a good prognosis. Therefore, in terms of an indication for radioiodine therapy also long-time adverse effects have to be considered as part of a risk-benefit assessment. As a result, the occurrence of second primary malignancies after radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer has been investigated multiple times in the last decades.

In the first publication from 2020 I was able to identify significant deficiencies in studies from the last 10 years. Therefore, I compiled a more comprehensive review about existing studies and evaluated the quality of evidence with validated tools. The results have been published in 2022.

In the course of this work, 5 269 articles have been screened of which 69 have been identified as relevant and have been reviewed. Finally, after applying predefined inclusion and exclusion criteria 10 articles have been included in our analysis. The risk of bias has been assessed in each of these studies and the quality of evidence has been judged across all studies, subsequently. The quality of evidence regarding second primary malignancies and second hematological malignancies after radioiodine therapy, as well as a dose-response-relationship, have been assessed separately.

On average the included studies found a 14 % to 84 % increased risk of second primary malignancies. The risk for secondary hematological malignancies had increased by 30 % to 150 % averagely. A risk of bias has been identified in numerous studies. The quality of evidence for second primary malignancies after radioiodine therapy and a dose-response-relationship have been judged as *very low* and for second hematologic malignancies as *low*.

With regard to the indication for a radioiodine therapy the existing evidence concerning the occurrence of second primary malignancies and second hematologic malignancies after radioiodine therapy should be interpreted with great caution.

Abkürzungsverzeichnis

TC	Schilddrüsenkarzinom (englisch: thyroid cancer)
RKI	Robert Koch-Institut
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (englisch: papillary thyroid cancer)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (englisch: differentiated thyroid cancer)
RAI	Radioiodtherapie (englisch: radioactive iodine)
SPM	Sekundärmalignom (englisch: secondary primary malignancy)
Tg	Thyreoglobulin
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (englisch: follicular thyroid cancer)
ATA	American Thyroid Association
ETA	European Thyroid Association
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
EANM	European Association of Nuclear Medicine
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
QOE	Qualität der Evidenz (englisch: quality of evidence)
SHM	Sekundäres hämatologisches Malignom (englisch: secondary hematologic malignancy)
ROB	Risiko für systematische Fehler (englisch: risk of bias)
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomized Studied of Interventions
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
RR	Relatives Risiko
HR	Hazard Ratio
OR	Odds Ratio

Teilweise werden die (englischen) Abkürzungen verwendet, welche auch in den Publikationen genutzt werden. So soll eine bessere Lesbarkeit gewährleistet werden.

1. Einleitung

Schilddrüsenkarzinome (engl.: thyroid cancer; TC) repräsentieren in Deutschland etwa 0,7 % aller neu diagnostizierten Malignome bei Männern und etwa 1,8 % bei Frauen (Robert Koch-Institut [RKI] & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e.V. [GEKID], 2021, S. 24). Für das Jahr 2022 wurden vom Robert Koch-Institut 7 200 Neuerkrankungen prognostiziert (RKI & GEKID, 2021, S. 126). Der überwiegende Anteil der Fälle entfällt dabei auf gut differenzierte papilläre Schilddrüsenkarzinome (engl.: papillary thyroid cancer; PTC), welche meist in frühen Stadien diagnostiziert werden und mit einer guten Prognose verbunden sind. So beträgt das Zehn-Jahres-Überleben bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (engl.: differentiated thyroid cancer; DTC) über 90 % (Gilliland et al., 1997; Lang et al., 2007). In einer aktuellen Untersuchung aus dem Jahr 2022 betrug das Gesamtüberleben fünf Jahre nach TC Diagnose sogar 98 % (Miller et al., 2022). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 51 Jahren bei Frauen und bei 56 Jahren bei Männern (RKI & GEKID, 2021, S. 126). Bei oft jungen Patienten und guter Prognose ist es daher wichtig, auch langfristige Nebenwirkungen von möglichen Therapieoptionen in die Bewertung von Risiko-Nutzen-Überlegungen mit einzubeziehen.

Zu den üblichen Therapieoptionen für DTC zählen in erster Linie die chirurgische Entfernung des Malignoms und die Radioiodtherapie (engl.: radioactive iodine; RAI). Bei letzterer wird als Nebenwirkung unter anderem das Auftreten von strahleninduzierten Sekundärmalignomen (engl.: secondary primary malignancies; SPM) diskutiert (Clement et al., 2015). Die angemessene Nutzung der RAI wird von verschiedenen Fachgesellschaften intensiv diskutiert und unterschiedliche Empfehlungen in entsprechenden Leitlinien zeugen von Uneinigkeit unter involvierten Experten (Haugen et al., 2016; Pacini et al., 2022; Tuttle et al., 2019). Die Autoren dieser Leitlinien stützen dabei ihre Empfehlungen oft auf retrospektive Beobachtungsstudien. Dies trifft auch auf Analysen hinsichtlich des Auftretens von SPM aufgrund der RAI zu. Die vorliegende Evidenz diesbezüglich wurde von mir im Rahmen zweier Arbeiten systematisch identifiziert und mit Hilfe anerkannter und validierter Methoden auf die Qualität der Evidenz hin analysiert. Diese Dissertation erörtert die Relevanz des Themas, stellt die wissenschaftlichen Studien vor und ordnet die Ergebnisse vor dem Hintergrund patientenorientierter Risiko-Nutzen-Abwägungen ein.

1.1 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Gängige Therapieformen des DTC umfassen zum einen chirurgische Verfahren, um den Tumor und, bei entsprechender Indikation, umliegende Strukturen zu entfernen, und zum anderen die Therapie mit radioaktivem ^{131}I (Siewert et al., 2013, S. 152–170). Sofern ein Tumor operabel ist, ist in nahezu allen Fällen eine operative Therapie als Baustein einer kurativen Therapie indiziert. Im weiteren Verlauf kann die RAI dann eingesetzt werden, um Schilddrüsenreste zu abladieren und verbliebene Tumorzellen zu zerstören. Im Falle von Metastasen kommen erneut chirurgische Verfahren und eine RAI in Betracht. In seltenen Fällen können auch weitere lokal ablativ Verfahren oder systemische Therapien zum Einsatz kommen (Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 509–516).

1.1.1 Chirurgische Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Als operatives Verfahren zu der Behandlung von DTC ist die vollständige Thyreoidektomie mit Entfernung der angrenzenden zervikalen Lymphknoten in Deutschland weit verbreitet und wird als Standardverfahren betrachtet (Siewert et al., 2013, S. 154–156). Abweichend hiervon haben auch andere Verfahren je nach histopathologischem Befund und je nach Ausdehnung des Karzinoms ihren Stellenwert.

Neben diesen potenziell kurativen operativen Optionen, können chirurgische Interventionen auch in palliativen Situationen sinnvoll sein. Bei Invasion der Atemwege kann so ein Ersticken verhindert werden (Haugen et al., 2016). Bei drohender pathologischer Fraktur durch eine Knochenmetastase kann eine Operation vor dem Hintergrund einer Lebenserwartung von einigen Jahren sinnvoll sein (Siewert et al., 2013, S. 161).

1.1.2 Wirkung der Radioiodtherapie

Die Wirkung von radioaktiver Strahlung auf den menschlichen Körper lässt sich in deterministische und stochastische Effekte unterteilen (Schlegel et al., 2018, S. 91–92). Deterministische Strahlenschäden treten nach einer bestimmten Schwellendosis auf, welche organspezifisch und individuell unterschiedlich ist. Ist die Schwellendosis überschritten, kommt es zu Apoptose oder Nekrose von Zellen bzw. zu der Verhinderung

der weiteren Zellteilung. Stochastische Strahlenschäden hingegen sind dadurch gekennzeichnet, dass es keine Schwellendosis gibt, sondern bereits geringere Dosen ausreichen, um in einzelnen Zellen für Schäden oder Mutationen im Erbgut zu sorgen, welche im Verlauf zu einer malignen Entartung führen können. Mit steigender Dosis steigt auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solch einer Erkrankung.

Radioaktives ^{131}I hat eine Halbwertszeit von etwa acht Tagen und emittiert beim Zerfall sowohl Beta- als auch Gamma-Strahlung (Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 134). Beta-Strahlung ist hochenergetisch und durch eine geringe Reichweite gekennzeichnet und kann somit lokal am Ort der Anreicherung wirken und hier zu Apoptose und Nekrose führen (Schlegel et al., 2018, S. 10). Gamma-Strahlung hingegen ist durch eine größere Reichweite gekennzeichnet und ermöglicht so im nuklearmedizinischen Kontext das Detektieren einer lokalen Anreicherung mittels Gamma-Kamera.

1.1.3 Ziele der Radioiodtherapie

Während Autoren in der Vergangenheit verschiedene Ziele einer RAI angaben, hat sich inzwischen die Nomenklatur auf drei Ziele vereinheitlicht (Siewert et al., 2013, S. 163; Tuttle et al., 2019; Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 273). Zum einen gilt die Ablation eines Schilddrüsenrests als Ziel einer RAI, da so sowohl das initiale Staging als auch das langfristige Follow-Up effektiver gestaltet werden können (Tuttle et al., 2019). So werden die Sensitivität von Thyreoglobulin-Messungen (Tg) im Serum und von Ganzkörperaufnahmen mit radioaktivem Iod verbessert. Zum anderen kann eine RAI als adjuvante Therapie eingesetzt werden. Hierbei wird eine RAI eingesetzt, um bis dahin unbekannte Tumorreste oder -metastasen zu beseitigen und so die Prognose des Patienten zu verbessern. Außerdem wird die RAI eingesetzt, um bekannte Karzinomreste oder -metastasen zu behandeln. Letzteres kann auch eine Behandlungsoption in einem palliativen Therapiekonzept darstellen.

1.1.4 Indikationen der Radioiodtherapie

Im Rahmen einer kurativen Behandlung empfiehlt die American Thyroid Association (ATA) keine routinemäßige Ablation bei niedrigem Rezidivrisiko gemäß der ATA Risikostratifizierung (Haugen et al., 2016). Eine RAI wird hier nur empfohlen bei entsprechendem Patientenwunsch und wenn ein intensiviertes Follow-Up sinnvoll

erscheint. Bei intermediärem Rezidivrisiko befürwortet die ATA das Inbetrachtziehen der RAI. Erst bei einem hohen Rezidivrisiko empfiehlt die ATA routinemäßig eine RAI durchzuführen.

Im Gegensatz hierzu sieht ein 2022 veröffentlichtes Konsensus-Papier der European Thyroid Association (ETA) eine großzügigere Indikationsstellung für eine RAI vor (Pacini et al., 2022). So wird eine RAI bei aggressiver Histologie des Tumors, bei Vergrößerung von Lymphknotenmetastasen, bei extrathyroidaler Ausdehnung des Malignoms und bei Metastasen in mehreren Lymphknoten oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der zentralen Hals-Kompartimente empfohlen. Ein großer Teil dieser Patienten würde bei einer Bewertung durch die ATA-Risikostratifizierung als Patienten mit intermediärem Risiko identifiziert und nach ATA-Leitlinie nicht routinemäßig eine RAI erhalten. Des Weiteren seien sowohl der postoperative Ultraschall des Halses als auch die postoperative Serum-Tg-Messung bei der Entscheidung für oder gegen eine RAI miteinzubeziehen. Können so Lymphknotenmetastasen oder erhöhte Tg-Werte festgestellt werden, empfiehlt die ETA eine Behandlung mit ^{131}I .

Dem gegenüber empfehlen die Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) und die European Association of Nuclear Medicine (EANM) in einer gemeinsamen Leitlinie, dass Ergebnisse von Serum-Tg-Messung und postoperativen Ultraschalluntersuchungen des Halses nicht zu der Indikationsstellung herangezogen werden sollten, sondern vielmehr bei der Auswahl der Aktivität ^{131}I mit einbezogen werden sollten (Avram et al., 2022). Ferner wird auf die zunehmende Bedeutung postoperativer Ganzkörperaufnahmen hingewiesen.

1.1.5 Auswahl der ^{131}I -Aktivität

Die indizierte radioaktive Aktivität unterscheidet sich je nach Ziel der RAI. So wird zwecks Ablation eines Schilddrüsenrestes eine niedrigere Aktivität verwendet als bei adjuvanter Therapie oder bei Therapie von bekannten Tumorresten oder -metastasen. In der Regel sollte laut ETA und ATA für die Ablation von Schilddrüsenresten eine Aktivität von 1,1 GBq genutzt werden (Haugen et al., 2016; Pacini et al., 2022). Laut ATA können lediglich bei großen Resten oder falls keine totale oder subtotale Thyreoidektomie durchgeführt wurde, höhere Aktivitäten sinnvoll sein. Falls die Indikation zu der RAI als adjuvante Therapie oder zu der Therapie von bekannten Tumorresten gestellt wurde,

seien laut ETA Aktivitäten $\geq 3,7$ GBq indiziert (Pacini et al., 2022). Nach ATA-Leitlinie seien sogar Aktivitäten bis zu 5,6 GBq angemessen (Haugen et al., 2016). Beide Leitlinien diskutieren dabei ausführlich das Fehlen von Evidenz, welche den Nutzen einer höheren Aktivität als 3,7 GBq in diesen Fällen belegt. Ein gemeinsam verfasstes konsensuelles Papier von ATA, ETA, SNMMI und EANM empfiehlt daher das Auswählen der verabreichten Aktivität zu der adjuvanten Therapie durch ein multidisziplinäres Team, da die optimale Aktivität für diese Patienten durch die aktuell verfügbare Literatur nicht zu definieren sei (Tuttle et al., 2019).

Alternativ kann die verabreichte radioaktive Aktivität nach einer vorangehenden dosimetrischen Analyse festgelegt werden. Dies wird vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien eingesetzt, um eine möglichst hohe radioaktive Dosis und damit eine möglichst große Wirkung im Tumor zu erreichen und andererseits mögliche Nebenwirkungen zu minimieren (Lassmann et al., 2008). Evidenz für eine Überlegenheit dieses Vorgehens im Vergleich zu fixen, empirisch festgelegten radioaktiven Aktivitäten gibt es bis dato nicht, sodass keine klaren Empfehlungen für oder gegen dieses Verfahren vorliegen (Haugen et al., 2016; Pacini et al., 2022; Tuttle et al., 2019).

1.1.6 Nebenwirkungen der Radioiodtherapie

Lokal im Bereich der Schilddrüse bzw. des Schilddrüsenrestes kann es zu einer strahleninduzierten Thyreoiditis kommen. Diese ist meist durch Halsschmerzen und Dysphagie gekennzeichnet und kann durch eine Schwellung zu einer Atemwegsobstruktion mit Dyspnoe führen. Die Inzidenz einer strahleninduzierten Thyreoiditis variiert stark und wurde von Benua et al. in 7 % der Fälle beschrieben, von Lu et al. hingegen in 47 % (Benua et al., 1962; Lu et al., 2016). Diese lokalen Nebenwirkungen sind wesentlich häufiger bei Patienten zu erwarten, welche nicht zuvor mit totaler oder subtotaler Thyreoidektomie versorgt wurden und größere Schilddrüsenreste zu dem Zeitpunkt der RAI vorweisen (Burmeister et al., 1991). Therapeutisch stehen eine Analgesie und Steroidtherapie im Vordergrund, welche ggf. durch ein adäquates Atemwegsmanagement ergänzt werden müssen (Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 466). Seltener kann es auch zu schmerzlosen Schwellungen im Bereich des Schilddrüsenrestes kommen, welche aufgrund einer Atemwegsobstruktion und Dysphagie trotzdem behandlungsbedürftig sein können (Goolden et al., 1986).

Speicheldrüsen besitzen besonders in ihren serösen Anteilen einen Natriumiodid-Symporter, welcher zu einer Anreicherung von ^{131}I im Speichel und in den Drüsen selbst führt (La Vieja et al., 2000). Ausgelöst durch Inflammation und Funktionsstörung der Speicheldrüsen, werden daher Sialadenitis, Xerostomie oder eine Obstruktion der Ausführungsgänge beobachtet. Akute Schmerzen und Schwellung werden in 12,8 % bis 33,0 % der Patienten nach einer RAI beobachtet, wobei nach Alexander et al. die Ohrspeicheldrüse öfter betroffen ist als die submandibuläre Speicheldrüse (Alexander et al., 1998; Lu et al., 2016). Diese akuten Beschwerden sind oft spontan rückläufig, können aber auch chronisch Verlaufen. Eine chronische Xerostomie kann sich nach akuter Sialadenitis oder ohne akute Entzündung entwickeln, wobei die Inzidenz mit 4,4 % bis 32,9 % in der Literatur uneinheitlich ist (Alexander et al., 1998; Solans et al., 2001). Präventiv werden Sialogoga verwendet, um den Speichelfluss anzuregen und das radioaktive ^{131}I schneller aus den Drüsen zu eliminieren. Die optimale Substanz und der optimale Zeitpunkt der Therapie sind derweil noch Gegenstand intensiver Forschung (Christou et al., 2016).

Durch den gleichen Mechanismus gelangt ^{131}I auch in die Tränendrüsen und kann hier für Funktionseinbußen mit Xerophthalmie und Keratokonjunktivitis sicca verantwortlich sein (Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 459-461). Eine symptomatische Behandlung mit Augentropfen steht therapeutisch im Vordergrund. Auch hier sind die Beschwerden oft spontan rückläufig.

Da das radioaktive ^{131}I in der Regel oral aufgenommen wird und auch im Gastrointestinaltrakt der Natriumiodid-Symporter exprimiert wird, ist auch dieser, insbesondere Magen und Dünndarm, der radioaktiven Aktivität ausgesetzt (La Vieja et al., 2000). Kita et al. beobachteten bei 65,2 % Patienten nach RAI gastrointestinale Beschwerden wie Appetitlosigkeit (60,9 %), Übelkeit (40,2 %) und Erbrechen (7,6 %) (Kita et al., 2004). Letzteres stellt ein großes Problem dar, da sowohl die aufgenommene Menge an ^{131}I und damit die aufgenommene radioaktive Aktivität nicht mehr bekannt ist, als auch radioaktives Material unter Umständen ungeschützt in die Umwelt freigesetzt wird. Pashnehsaz et al. fanden bei 30,4 % der Patienten zwei Tage nach RAI gastrointestinale Beschwerden (Pashnehsaz et al., 2016). Beide Studien konnten eine Zunahme der Beschwerden bei zunehmender radioaktiver Aktivität pro Kilogramm Körpergewicht feststellen. Falls schon prätherapeutisch der Verdacht besteht, dass

Übelkeit und Erbrechen zu erwarten sind, kann die Gabe von Antiemetika ratsam sein (Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 472).

Das aufgenommene radioaktive ^{131}I wird über das Blut transportiert wodurch auch im gut durchbluteten Knochenmark nennenswerte radioaktive Dosen wirken können. So kann es nach RAI zu einer Störung der Blutbildung kommen. Alexander et al. beobachteten bei neun von 203 Patienten (4,4 %) nach RAI leicht verminderte Leukozytenzahlen (Alexander et al., 1998). Duskin-Bitan et al. konnten bei Patienten ab siebzig Jahren nach RAI zwar statistisch signifikante Blutbildveränderungen bei Leukozytenzahlen, Thrombozytenzahlen und Hämoglobinwerten feststellen (Duskin-Bitan et al., 2019). Die Mittelwerte aller Zelllinien lagen jedoch trotz statistischer Signifikanz im Normbereich, sodass die klinische Signifikanz von den Autoren als gering bewertet wird. Auch Prinsen et al. konnten einen Abfall von Leukozyten- und Thrombozytenzahlen nachweisen, welcher auch ein Jahr nach RAI noch statistisch signifikant war (Prinsen et al., 2015). Fünf Jahre nach RAI konnte in dieser Kohorte jedoch keine Abweichung im Vergleich zu Werten vor RAI festgestellt werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen konnten Petrich et al. bei 37,4 % der Patienten nach RAI eine Veränderung des Blutbildes nachweisen (Petrich et al., 2001). Bei 10 % der Patienten mit Knochenmetastasen im Alter von über 45 Jahren sei wegen schwerwiegender Blutbildveränderungen von weiterer RAI abgeraten worden. Von den über 45-jährigen seien aufgrund von Knochenmarksaplasie oder akuter myeloischer Anämie schließlich 8 % gestorben. Zusammenfassend scheint die Gefahr einer Knochenmarksdepression oder aplastischen Anämie mit der Anzahl der Wiederholungen von RAI und der verabreichten kumulativen Aktivität von ^{131}I sowie bei Vorliegen von Knochenmetastasen zu steigen (Menzel et al., 1996; Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 472-477).

Nach RAI kann es sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einer Beeinträchtigung der Gonadenfunktion kommen. Bei Frauen ist dies durch Zyklusanomalien und erhöhte Spiegel des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) und des Luteinisierenden-Hormons (LH) im Serum gekennzeichnet und konnte in Studien bei bis zu 31,1 % der Patientinnen nach RAI gezeigt werden (Sawka, Lakra et al., 2008; Sioka & Fotopoulos, 2011). Laut Sioka et al. seien diese Nebenwirkungen meist transient und in der Regel zwölf bis achtzehn Monate nach RAI verschwunden (Sioka & Fotopoulos, 2011). Bei Männern zeigt sich der Schaden an den Gonaden durch erhöhte FSH- und erniedrigte Inhibin B-Spiegel, sowie durch verminderte Spermienzahl und -beweglichkeit (Sawka, Lea et al.,

2008; Sioka & Fotopoulos, 2011). Auch diese Nebenwirkungen sind in aller Regel vorübergehend, sodass sich die Hormonspiegel im Serum meist innerhalb eines Jahres normalisieren (Sioka & Fotopoulos, 2011). Neben einer transienten Gonadeninsuffizienz wurde in vielen Studien die Fertilität von mit RAI therapierten Frauen und Männern sowie das Auftreten von Fehlgeburten und Embryofetopathien untersucht. Dabei konnten in großen Kohorten keine langfristigen Beeinträchtigungen der Fertilität oder der Schwangerschaft festgestellt werden (Anderson et al., 2017; Garsi et al., 2008; Garsi et al., 2009; Sioka & Fotopoulos, 2011). Um dennoch eine Restitution des vorübergehenden Schadens an Ovarien und Spermatozoen sowie eine hormonelle Normalisierung zu ermöglichen, wird von einer Schwangerschaft innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach RAI abgeraten (Dietlein et al., 2016; Haugen et al., 2016; Wartofsky & van Nostrand, 2006, S. 477-479). Laut Dietlein et al. wird Patienten ohne abgeschlossene Familienplanung ferner zu einer Kryokonservierung von Sperma geraten (Dietlein et al., 2016). Dies sei vor allem bei hohen akkumulierten Therapieaktivitäten sinnvoll.

Da auch die (laktierende) Mamma einen Natriumiodid-Symporter exprimiert und ^{131}I aufnimmt, wird von Stillen für mindestens zwei Monate vor und drei Monate nach RAI abgeraten (Dietlein et al., 2016; Haugen et al., 2016; La Vieja et al., 2000).

Außerdem kann es zu akuter Strahlenpneumonitis oder im Verlauf zu irreversibler strahleninduzierter Lungenfibrose kommen. So berichteten Rall et al. schon 1957 von einzelnen Fällen von Lungenfibrose nach RAI bei DTC mit Lungenmetastasen (Rall et al., 1957). Reiners et al. präsentierten 2013 Daten einer größeren belarussischen Kohorte von Kindern und Jugendlichen, welche nach der Reaktorkatastrophe in Tschernobyl DTC entwickelten und mit ^{131}I therapiert wurden (Reiners et al., 2013). Hier konnte bei etwa 7 % der Patientinnen und Patienten mit Lungenmetastasierung nach einem medianen Follow-Up von 11,3 Jahren eine Lungenfibrose diagnostiziert werden. Eine ausgeprägte Lungenmetastasierung, hohe verabreichte kumulative radioaktive ^{131}I -Aktivität scheinen laut Dietlein et al. dabei das Risiko einer Lungenfibrose zu erhöhen (Dietlein et al., 2016). Präventiv könne bei RAI von disseminierten Lungenmetastasen daher begleitend eine Glukokortikoidgabe in Betracht gezogen werden.

Bei Hirnmetastasen oder Metastasen im Bereich des Rückenmarks wurden vereinzelt teils schwerwiegende neurologische Beschwerden durch Ödembildung oder Blutung innerhalb von Stunden oder Tagen nach RAI beschrieben (Datz, 1986; Holmquest & Lake, 1976). Therapeutisch kommt in diesen Fällen die Gabe von Glukokortikoiden in

Betracht, welche bei bekannten Foki im zentralen Nervensystem schon präventiv begleitend zu der RAI erwogen werden sollte (Dietlein et al., 2016).

Durch die Strahlenbelastung, welche auf den gesamten Körper einwirkt, wird seit Jahrzehnten eine karzinogene Wirkung der RAI diskutiert und zahlreiche Studien haben das Auftreten von SPM nach RAI untersucht. Da diese Nebenwirkung der RAI Gegenstand der vorliegenden kumulativen Dissertation ist, verweise ich hier auf die folgenden wissenschaftlichen Artikel, welche ich als Autor mitverfasst habe.

1.2 Ziele dieser Dissertation

Die folgenden wissenschaftlichen Artikel, welche ich als Autor mitverfasst habe, geben einen Überblick über das Auftreten von SPM nach RAI. Sie analysieren die vorliegende Evidenz mittels validierter Werkzeuge, um eine möglichst objektive Einschätzung bezüglich der Qualität der Datenlage zu ermöglichen. Dies ist von besonderer Relevanz, da die Qualität der Evidenz (engl.: quality of evidence; QOE) im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Indikationsstellung einer RAI miteinzubeziehen ist.

Ferner wird die Evidenz hinsichtlich einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung vorgestellt und bewertet, weil diese bei der Entscheidung bezüglich der angemessenen verabreichten radioaktiven Aktivität ¹³¹I betrachtet werden muss.

2. Zusammenfassung der Publikationen

2.1 Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma — a critical review and evaluation of the existing evidence

Reinecke, M. J., Ahlers, G., Burchert, A., Eilsberger, F., Flux, G. D., Marlowe, R. J., Müller, H.-H., Reiners, C., Rohde, F., van Santen, H. M. & Luster, M. (2022). **Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma — a critical review and evaluation of the existing evidence.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(9), 3247-3256. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05762-4>

Impact-Factor: 10,1 (2021)

Schlüsselwörter/Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, Radioiodine therapy, Second primary malignancy, Hematologic malignancy, Dose-response relationship, Effect of dose und second primary malignancy

Bisher publizierte Studien bezüglich langfristiger Nebenwirkungen der RAI zwecks Behandlung von DTC sind gekennzeichnet von heterogenen Kohorten und lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse. Dieser Review stellt daher eine aktuelle Evaluation der publizierten Evidenz dar und betrachtet das Risiko für SPM und sekundäre hämatologische Malignome (engl.: secondary hematologic malignancies; SHM) nach RAI.

Eine ausführliche Literaturrecherche in den Datenbanken *Ovid MEDLINE*, *Ovid MEDLINE and In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* und *PubMed* wurde durchgeführt. Studien, welche das Auftreten von SPM und SHM nach RAI oder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei diesen Patienten untersuchten, wurden identifiziert. Nach Anwenden von zuvor festgelegten Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden zehn Studien in unsere Analyse eingeschlossen (*Figure 1*). Bei diesen Studien wurde das Risiko für

systematische Fehler (engl.: Risk of bias; ROB) mithilfe des von der *Cochrane Collaboration* empfohlenen *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) Tools* analysiert und die Qualität der vorliegenden Evidenz (engl.: quality of evidence; QOE) mithilfe des *Grading of Recommendations, Assessments, Developments and Evaluations (GRADE) Approach* bewertet, welcher von der *GRADE Working Group* entwickelt wurde und ebenfalls von der *Cochrane Collaboration* empfohlen wird (Guyatt et al., 2008; Schünemann et al., Updated 2013; Sterne et al., 2016).

Die Ergebnisse bezüglich SPM nach RAI zeigten relative Effekte, also Relatives Risiko (RR), Hazard Ratio (HR) oder Odds Ratio (OR), von 1,14 bis 1,84, wobei eine statistische Signifikanz nur selten gegeben war (*Figure 2*). Die QOE hinsichtlich SPM nach RAI wurde als *very low* bewertet. Die Ergebnisse bezüglich SHM nach RAI zeigten relative Effekte von 1,30 bis 2,50, wobei zwei von drei Studien statistisch signifikante Ergebnisse vorweisen konnten (*Figure 3*). Die QOE betreffend SHM nach RAI wurde als *low* bewertet. Studien, welche das Auftreten von SPM nach RAI je nach verabreichter ¹³¹I-Aktivität untersuchten, konnten in sieben von acht Studien ein höheres Risiko für SPM nach RAI mit zunehmender kumulativer Aktivität zeigen. Die QOE wurde als *low* bewertet.

Ein Herabstufen der Bewertung nach dem *ROBINS-I Tool*, also ein größerer ROB, ergab sich in fünf Studien durch fehlende Adjustierung bezüglich statistischer Störfaktoren, wie zum Beispiel das Geschlecht und das Alter der Patienten, sowie vorangegangenen Malignomerkrankungen oder alternative Therapien wie Radiotherapie oder Chemotherapie. Ferner wurde der ROB in zwei Studien als erhöht beurteilt, da viele Teilnehmer nicht bis zu dem Ende des Beobachtungszeitraums nachbeobachtet wurden. Eine Studie schloss Patienten aller histologischen TC-Typen ein, sodass auch hier der ROB herabgestuft wurde. Insgesamt konnte der ROB in keiner Studie als *low* bewertet werden, da durch unsere Einschlusskriterien gewährleistet wurde, dass alle Studien eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr boten. So sollte ein potenzieller Screening-Bias minimiert werden. Gleichzeitig werden aber SPM im ersten Jahr nach der DTC Diagnose nicht detektiert. Nach dem *ROBINS-I Tool* kann der ROB für alle eingeschlossenen Studien somit nicht besser als *moderate* bewertet werden.

Bei allen Bewertungen der QOE mittels des *GRADE Approachs* wurde diese wegen Ungenauigkeit der relativen Effekte in den Studien herabgestuft. Außerdem wurde ein erheblicher ROB in Analysen festgestellt, welche das Auftreten von SPM nach RAI und welche eine Dosis-Wirkungs-Beziehung untersuchten. Daher wurde in diesen beiden

Kategorien die QOE ebenfalls herabgestuft. Dem gegenüber wurde aufgrund einer Dosis-Wirkungs-Beziehung die QOE in allen Kategorien heraufgestuft. Schließlich wurde die QOE hinsichtlich SPM nach RAI als *very low* bewertet, die QOE bezüglich SHM nach RAI als *low* und die QOE in Bezug auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung als *very low* (*Table 1*).

Eigener Anteil an der Publikation:

Ich habe das Konzept der Arbeit entworfen, die Methodik entwickelt und wiederholt mit Prof. Dr. M. Luster reevaluiert. Ich habe eine ausgedehnte Literaturrecherche durchgeführt und schließlich 69 Artikel identifiziert, welche von mir detailliert begutachtet wurden. Nach Anwenden von vorher festgelegten Exklusions-Kriterien wurden zehn Studien in unsere Analyse eingeschlossen. Diese wurden von Prof. Dr. M. Luster, G. Ahlers und mir bezüglich eines ROB und bezüglich der QOE bewertet. Der erste Entwurf des Textes wurde von mir verfasst und schließlich mit allen anderen Autoren im engen Austausch angepasst und diskutiert. *Table 1* habe ich mithilfe des *GRADEpro GDT*-Programms erstellt und modifiziert, um gute Lesbarkeit sicherzustellen (McMaster University & Evidence Prime, 2020). *Figures 1-4* wurden von mir mithilfe von *Microsoft Office®*-Programmen erstellt. *Online Resources 1-4* habe ich mithilfe der beiden zuvor genannten Programme erstellt.

2.2 Strahlenrisiken nach Radioiodtherapie

Kreißl, M., Reinecke, M. & Luster, M. (2020). **Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie**. *Der Nuklearmediziner*, 43(3), 213-217.

<https://doi.org/10.1055/a-1159-4392>

Vom Thieme-Verlag erneut veröffentlicht in:

Kreißl, M., Reinecke, M. & Luster, M. (2021). **Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie**. *Onkologische Welt*, 12(3), 140-144.

<https://doi.org/10.1055/a-1491-3645>

Impact factor: 0,0

Schlüsselwörter/Keywords: Radiojod, Strahlenrisiko, Sekundärneoplasie, ¹³¹I, Schilddrüsenkarzinom

Aktuelle Literatur zu SPM nach RAI wurde identifiziert, analysiert und vor dem Hintergrund einer Risiko-Nutzen-Abwägung diskutiert. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf Publikationen gelegt, welche „teils für Besorgnis und Unsicherheiten auch bei denen gesorgt haben, die regelmäßig Radiojod anwenden“. Bezüglich des Karzinomrisikos nach RAI bei DTC wurden sechs Studien aus den Jahren 2013 bis 2018 mit 2 031 bis 211 360 eingeschlossenen Patienten analysiert. Die Aussagekraft vieler Publikationen hinsichtlich einer Erhöhung des Krebsrisikos nach RAI wird durch erhebliche Limitationen eingeschränkt, welche in der Veröffentlichung detailliert vorgestellt werden. Darüber hinaus wird eine Publikation aus dem Jahr 2018 vorgestellt, welche weder in einer unadjustierten Metaanalyse mit zehn eingeschlossenen Studien noch in einer für Störgrößen adjustierten Metaanalyse mit sechs eingeschlossenen Studien, eine statistisch signifikante Zunahme von SPM nach RAI nachweisen konnte (Yu et al., 2018).

Hinsichtlich des Karzinomrisikos nach RAI bei benignen Schilddrüsenerkrankungen wurden fünf Studien aus den Jahren 1968 bis 2019 mit 4 334 bis 35 593 Teilnehmenden vorgestellt, welche in Zusammenschau keine Risikoerhöhung nach RAI nachweisen

konnten. In Studien, welche die RAI einer medikamentösen thyreostatischen Therapie gegenüberstellten, konnte eine erhöhte Krebssterblichkeit in der Gruppe der allein medikamentös behandelten Patienten festgestellt werden. Das Überprüfen der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse und das Finden einer möglichen pathophysiologischen Erklärung wurden als wichtige Ziele weiterer Forschung identifiziert.

Eigener Anteil an der Publikation:

Für diese Publikation habe ich Studien identifiziert, welche das Risiko für SPM nach RAI zu der Behandlung von DTC untersucht haben. Ich habe vier Studien in der Publikation ergänzt, ausgewertet und unter Bezug auf weitere vorgestellte Studien eingeordnet. Ferner habe ich weitere Studien, welche von Herrn Prof. Dr. med. M. Luster und Herrn Prof. Dr. med. M. Kreißl eingebracht wurden, analysiert und diskutiert.

3. Diskussion

Die Prognose von TC Patienten ist mit einem Gesamtüberleben von 98 % nach fünf Jahren deutlich besser als bei anderen Krebserkrankungen (Miller et al., 2022). Dies liegt unter anderem daran, dass mit entsprechenden chirurgischen Verfahren und der RAI effektive Behandlungsoptionen bestehen. Bei der Indikationsstellung für diese Verfahren muss eine gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden. Eine solche Abwägung, wie sie auch in Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften Anwendung findet, leitet sich in aller Regel aus der besten vorhandenen Evidenz ab und sollte auch mögliche Nebenwirkungen berücksichtigen. Die gute Prognose in einem durchschnittlich jungen Patientenkollektiv rückt auch langfristige Nebenwirkungen hierbei in den Fokus. Wie die Unterschiede zwischen den Leitlinien der ATA, der ETA und der SNMMI mit der EANM zu der Therapie von DTC Patienten veranschaulichen (vgl. Kapitel 1.1.4), kommen auch Experten bei diesem Prozess nicht immer zu gleichen Ergebnissen und Empfehlungen für den klinischen Alltag.

Dem Auftreten von SPM nach RAI kommt unter den Nebenwirkungen eine besondere Rolle zu. Eine RAI wird in der Regel gut vertragen und mögliche Nebenwirkungen sind, wie zuvor dargestellt, meist vorübergehend (vgl. Kapitel 1.1.6). Das Auftreten von SPM darf hingegen als einschneidendes Lebensereignis betrachtet werden, welches auch die Prognose entscheidend verschlechtert, und spielt in Risiko-Nutzen-Abwägungen daher eine zentrale Rolle (Lang et al., 2010).

Um den Aspekt der Nebenwirkungen von RAI besser beurteilen zu können und so den wissenschaftlichen Diskurs um eine Datengrundlage zu bereichern, wurde daher im Rahmen der Veröffentlichungen, welche Basis dieser Dissertation sind, das Risiko für SPM und SHM nach RAI untersucht. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Verlässlichkeit der vorliegenden Daten gelegt, welche in der Publikation aus dem Jahr 2022 systematisch als QOE analysiert wurden (vgl. Kapitel 2.1).

Im Rahmen der Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 wurden verschiedene Risiken der RAI vorgestellt und eingeordnet (vgl. Kapitel 2.2). Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf aktuelleren Publikationen zu SPM nach RAI. In dem Artikel werden Publikationen vorgestellt und deren Stärken und Schwächen kommentiert, um so einem Fachpublikum die Problematik zu veranschaulichen und die Evidenz von Studien aus den Jahren 2013 bis 2020 anhand ausgewählter Veröffentlichungen näher zu bringen.

Ich erstellte daraufhin in einem zweiten Projekt einen wesentlich umfassenderen Überblick über relevante Publikationen. Diese Veröffentlichung aus dem Jahr 2022 beinhaltet einen systematischen Review und eine systematische Bewertung möglicher Fehlerquellen jeder eingeschlossenen Studie, sowie eine Bewertung der Evidenz über alle Studien hinweg mittels validierter Werkzeuge (vgl. Kapitel 2.1). Unseres Wissens nach war diese Publikation zu dem Zeitpunkt der Veröffentlichung die erste Arbeit, welche die Evidenz hinsichtlich des Risikos für SPM und SHM nach RAI systematisch mittels *ROBINS-I Tools* und *GRADE Approach* bewertet hat.

Neben dem Auftreten von SPM und SHM wurde auch die Evidenz bezüglich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung beurteilt. Diese Analyse ist in mehrfacher Hinsicht relevant. Zum einen sollten Daten zu einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in Empfehlungen über zu verabreichende Aktivitäten ¹³¹I berücksichtigt werden, zum anderen würde eine vorhandene Dosis-Wirkungs-Beziehung nach Bradford Hill auch auf eine Kausalität zwischen einer RAI und dem Auftreten von SPM hindeuten (Hill, 1965).

Das Bild, welches sich beim Betrachten der untersuchten Publikationen ergibt, zeigt auf der einen Seite relativ kleine Studien, welchen es an statistischer Aussagekraft fehlt, und auf der anderen Seite große Studien, welche oft nicht alle relevanten Informationen in den entsprechenden Registern zur Verfügung haben.

In den eingeschlossenen Studien werden die Daten hinsichtlich einer unterschiedlichen Anzahl von Störfaktoren adjustiert. In Anbetracht der vielen unterschiedlichen Malignomarten, welche bei Analysen zu SPM und SHM betrachtet werden, darf eine Adjustierung bezüglich aller Störfaktoren, insbesondere malignomspezifischer, jedoch als nicht realistisch umsetzbar angesehen werden. Dennoch stellen Merkmale wie das Alter, das Geschlecht, eine vorangegangene Malignomerkrankung oder eine Chemo- oder Strahlentherapie in der Vorgeschichte relevante Störfaktoren dar, welche stets beachtet und adressiert werden sollten.

3.1 Eignung der genutzten Methoden

Wie oben beschrieben wurden in der Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 Studien deskriptiv vorgestellt. Die Einordnung der Literatur entspricht hier einem Konsens der beteiligten Autoren und stellt keine Analyse mittels validierter Methoden dar. Dies darf als Limitation unserer Publikation betrachtet werden.

In der Veröffentlichung aus dem Jahr 2022 wurden verschiedene Methoden genutzt, um vorliegende Evidenz so umfassend wie möglich in unsere Untersuchung miteinzubeziehen und dabei so objektiv wie möglich hinsichtlich des ROB und der QOE zu analysieren. Mithilfe des *ROBINS-I Tools* konnten viele Schwächen von eingeschlossenen Studien aufgedeckt werden, welche detailliert in der Publikation dargelegt sind (vgl. *Results*). Dieses Werkzeug wurde von der *Cochrane Bias Methods Group* entwickelt und konnte in Studien, welche die Reproduzierbarkeit untersuchten, gute Ergebnisse erzielen (Losilla et al., 2018; Sterne et al., 2016). Nichtsdestotrotz stellen andere Studien die Zuverlässigkeit dieser Methode infrage und empfehlen Training, um die Reproduzierbarkeit zwischen Anwendern zu verbessern (Jeyaraman et al., 2020; Minozzi et al., 2019).

Bei dem *GRADE Approach* wird die QOE hinsichtlich einer Fragestellung über alle relevanten Studien hinweg beurteilt. Es wird also die gesamte als relevant identifizierte Evidenz bezüglich einer Fragestellung zusammengefasst und bewertet. Hier wurde die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Nutzern als vergleichsweise zuverlässig evaluiert (Mustafa et al., 2013).

Die Bewertungen des ROB und der QOE wurden von Herrn Prof. Dr. Markus Luster, Gerrit Ahlers und mir unabhängig voneinander durchgeführt und anschließend diskutiert bis eine Einigung erzielt wurde. So sollte eine möglichst objektive und reproduzierbare Einschätzung der Evidenz erreicht werden. Trotzdem sind bei diesen Tools der Objektivität Grenzen gesetzt, was als Limitation unserer Bewertungen angesehen werden muss.

Um das Zusammenführen der Evidenz betreffend einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der zweiten Publikation zu ermöglichen, wurde *Vote Counting* genutzt. Diese Methode wird von der *Cochrane Collaboration* empfohlen, wenn die Effektstärke in den Studien nicht einheitlich gemessen wurde (Higgins et al., 2019, Kapitel 12). Da sich in den eingeschlossenen Studien die Intervalle der genutzten ¹³¹I-Aktivitäten teils stark unterschieden und somit kein direkter Vergleich der relativen Effekte möglich war, wurde die Richtung des relativen Effektes jeder Studie betrachtet. So konnten die Daten indirekt miteinander in Verbindung gebracht und zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Auf diese Art und Weise wird jedoch weder die statistische Signifikanz noch die Größe des relativen Effektes in die Synthese der Daten miteinbezogen. Dies schränkt die Aussagekraft der so zusammen geführten Daten maßgeblich ein.

3.2 Einordnung bisheriger Evidenz

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018, welche ebenfalls das Auftreten von SPM nach RAI untersuchte, fand eine erhebliche Heterogenität zwischen den Ergebnissen von eingeschlossenen Studien (Yu et al., 2018). Die Ergebnisse dieser Metaanalyse passen zu den Ergebnissen der relativen Effekte in meiner Veröffentlichung aus dem Jahr 2022. Eine Analyse der QOE über alle Studien hinweg wurde hier nicht durchgeführt. Eine Untersuchung auf einen Publikations-Bias mittels Funnel-Plots fand Hinweise für einen solchen.

Publikationen, welche nach dem 10. Dezember 2020 veröffentlicht wurden, also nach der abschließenden Suche nach relevanten Studien für die 2022 veröffentlichte Publikation, zeigen neben relativen Effekten in ähnlichem Ausmaß wie in den von uns eingeschlossenen Studien auch die Relevanz von Störfaktoren.

So fanden Kim et al. 2022 bei 24 318 Teilnehmenden einer koreanischen Multicenter-Studie keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von SPM zwischen Patienten mit und ohne RAI (Kim et al., 2022). Ferner nutzten Mei et al. und Pasqual et al. die US-amerikanische *Surveillance, Epidemiology and End Results*-Datenbank, um das Risiko für SPM zu analysieren. Mei et al. schlossen dabei 104 026 Patienten ein mit einem medianen Follow-Up von 9,4 Jahren und einer Latenzzeit zwischen RAI und SPM von mindestens zwei Jahren (Mei et al., 2021). Das adjustierte RR für alle soliden Malignome war durch eine RAI auf 1,10 erhöht und war statistisch signifikant. Pasqual et al. analysierten ausschließlich Daten von 27 050 Patienten, bei denen das DTC bis zu dem 45. Lebensjahr diagnostiziert wurde (Pasqual et al., 2022). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug fünfzehn Jahre und die minimale Latenzzeit zwischen RAI und SPM fünf Jahre. Das RR für SPM nach RAI betrug 1,23 und war ebenfalls statistisch signifikant. Borges Duarte et al. veröffentlichten im selben Jahr eine Singlecenter-Studie aus Portugal mit 773 eingeschlossenen Teilnehmenden, einem medianen Follow-Up von 9,9 Jahren und einer minimalen Latenzzeit von zwei Jahren (Borges Duarte et al., 2022). Während hier keine Risikoerhöhung durch RAI nachweisbar war, konnte ein um 206 % erhöhtes HR für SPM bei positiver Familienanamnese für Malignome gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Daten von Capezzone et al. ebenfalls aus dem Jahr 2022 (Capezzone et al., 2022). Hier konnte ein statistisch signifikant erhöhtes RR von 1,51 bei positiver Familienanamnese für andere Karzinome gezeigt werden. Ferner konnte in einer großen koreanischen Kohorte neben der positiven Familienanamnese auch

eine vorliegende Dyslipidämie als Risikofaktor für SPM identifiziert werden (Ho et al., 2021).

Diese Studien deuten darauf hin, dass das Identifizieren von weiteren Risikofaktoren und Analysen hinsichtlich der Stärke des Effekts der bekannten Störfaktoren auf das Auftreten von SPM wichtige Ansatzpunkte für weitere Forschung darstellen. So ließe sich möglicherweise die Heterogenität der bisherigen Ergebnisse erklären und weitere Studien ließen sich besser planen.

3.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnten verschiedene Limitationen der vorhandenen Evidenz aufgezeigt und mittels des *GRADE Approachs* eine Beurteilung der QOE vorgenommen werden. In Zusammenschau der Ergebnisse der beiden Veröffentlichungen lässt sich feststellen, dass die QOE hinsichtlich SPM und SHM nach RAI sowie bezüglich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung als dürftig betrachtet werden muss. Bei mäßiger QOE deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Zunahme von SPM und SHM nach RAI vorliegen könnte. Auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeichnet sich in sieben von acht diesbezüglich in der Veröffentlichung aus dem Jahr 2022 eingeschlossenen Studien ab, auch wenn eine statistische Signifikanz oft nicht gegeben ist.

Um eine mögliche Kausalität zwischen RAI und dem Auftreten von SPM und SHM weiter aufzuklären und die Größe eines relativen Effektes durch RAI zu ermitteln, ist weitere Forschung notwendig. Dies erscheint jedoch nur bei einer deutlich besseren QOE sinnvoll. Daher sollten zukünftige Studien die in dieser Arbeit vorgestellten Limitationen möglichst minimieren, auf ausreichend große Kohorten mit möglichst langem Follow-Up achten und als Kontrollkohorte DTC Patienten ohne RAI einschließen.

Bei der Indikationsstellung der RAI sollte die QOE bezüglich SPM und SHM nach RAI in der Risiko-Nutzen-Abwägung mit einbezogen werden. Bei geringer QOE sollten die Ergebnisse vorliegender Studien mit großer Vorsicht interpretiert werden.

4. Literaturverzeichnis

- Alexander, C., Bader, J. B., Schaefer, A., Finke, C. & Kirsch, C. M. (1998). Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine*, 39(9), 1551–1554.
- Anderson, C., Engel, S. M., Weaver, M. A., Zevallos, J. P. & Nichols, H. B. (2017). Birth rates after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid cancer. *International Journal of Cancer*, 141(11), 2291–2295. <https://doi.org/10.1002/ijc.30917>
- Avram, A. M., Giovanella, L., Greenspan, B., Lawson, S. A., Luster, M., van Nostrand, D., Peacock, J. G., Ovčariček, P. P., Silberstein, E., Tulchinsky, M., Verburg, F. A. & Vrachimis, A. (2022). SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *Journal of nuclear medicine*, 63(6), 15N-35N.
- Benua, R. S., Cicale, N. R., Sonenberg, M. & Rawson, R. W. (1962). The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, 87, 171–182.
- Borges Duarte, D., Benido Silva, V., Assunção, G., Couto Carvalho, A. & Freitas, C. (2022). Non-thyroidal second primary malignancy in papillary thyroid cancer patients. *European Thyroid Journal*, 11(4), Artikel e220018. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0018>
- Burmeister, L. A., Du Cret, R. P. & Mariash, C. N. (1991). Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *The American Journal of Medicine*, 90(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)80163-G](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)80163-G)
- Capezzone, M., Sagnella, A., Cantara, S., Fralassi, N., Maino, F., Forleo, R., Brilli, L., Pilli, T., Cartocci, A. & Castagna, M. G. (2022). Risk of Second Malignant Neoplasm in Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Patients. *Frontiers in endocrinology*, 13, Artikel 845954. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845954>
- Christou, A., Papastavrou, E., Merkouris, A., Frangos, S., Tamana, P. & Charalambous, A. (2016). Clinical Studies of Nonpharmacological Methods to Minimize Salivary Gland Damage after Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma: Systematic Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2016, Artikel 6795076. <https://doi.org/10.1155/2016/6795076>

- Clement, S. C., Peeters, R. P., Ronckers, C. M., Links, T. P., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Nieveen van Dijkum, E. J. M., van Rijn, R. R., van der Pal, H. J. H., Neggers, S. J., Kremer, L. C. M., van Eck-Smit, B. L. F. & van Santen, H. M. (2015). Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, *41*(10), 925–934. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>
- Datz, F. L. (1986). Cerebral edema following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain. *Journal of nuclear medicine*, *27*(5), 637–640.
- Dietlein, M., Eschner, W., Grünwald, F., Lassmann, M., Verburg, F. A. & Luster, M. (2016). Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, *55*(3), 77–89. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616478>
- Duskin-Bitan, H., Leibner, A., Amitai, O., Diker-Cohen, T., Hirsch, D., Benbassat, C., Shimon, I. & Robenshtok, E. (2019). Bone-Marrow Suppression in Elderly Patients Following Empiric Radioiodine Therapy: Real-Life Data. *Thyroid*, *29*(5), 683–691. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0423>
- Garsi, J.-P., Schlumberger, M., Ricard, M., Labbé, M., Ceccarelli, C., Schwartz, C., Henry-Amar, M., Bardet, S., Rubino, C. & Vathaire, F. de (2009). Health outcomes of children fathered by patients treated with radioiodine for thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, *71*(6), 880–883. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03561.x>
- Garsi, J.-P., Schlumberger, M., Rubino, C., Ricard, M., Labbé, M., Ceccarelli, C., Schwartz, C., Henri-Amar, M., Bardet, S. & Vathaire, F. de (2008). Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *Journal of nuclear medicine*, *49*(5), 845–852. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.046599>
- Gilliland, F. D., Hunt, W. C., Morris, D. M. & Key, C. R. (1997). Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer*, *79*(3), 564–573. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970201\)79:3<564::aid-cnrcr20>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<564::aid-cnrcr20>3.0.co;2-0)
- Goolden, A. W., Kam, K. C., Fitzpatrick, M. L. & Munro, A. J. (1986). Oedema of the neck after ablation of the thyroid with radioactive iodine. *The British journal of radiology*, *59*(702), 583–586. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-702-583>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, *336*, 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M. & Wartofsky, L. (2016). 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*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A. (Hrsg.). (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Hill, A. B. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), 295–300.
- Ho, J., Kim, E., Han, M., Jung, I., Lee, J. & Jo, Y. S. (2021). Impact of Dyslipidemia on the Risk of Second Cancer in Thyroid Cancer Patients: A Korean National Cohort Study. *Annals of surgical oncology*, 28, 4373–4384. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09570-8>
- Holmquest, D. L. & Lake, P. (1976). Sudden hemorrhage in metastatic thyroid carcinoma of the brain during treatment with iodine-131. *Journal of nuclear medicine*, 17(4), 307–309.
- Jeyaraman, M. M., Rabbani, R., Copstein, L., Robson, R. C., Al-Yousif, N., Pollock, M., Xia, J., Balijepalli, C., Hofer, K., Mansour, S., Fazeli, M. S., Ansari, M. T., Tricco, A. C. & Abou-Setta, A. M. (2020). Methodologically rigorous risk of bias tools for nonrandomized studies had low reliability and high evaluator burden. *Journal of clinical epidemiology*, 128, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.033>
- Kim, S., Bang, J.-I., Boo, D., Kim, B [Borham], Choi, I. Y., Ko, S., Yoo, I. R., Kim, K., Kim, J., Joo, Y., Ryoo, H. G., Paeng, J. C., Park, J. M., Jang, W., Kim, B [Byungwon], Chung, Y., Yang, D., Yoo, S. & Lee, H.-Y. (2022). Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49, 3547–3556. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05779-9>
- Kita, T., Yokoyama, K., Higuchi, T., Kinuya, S., Taki, J., Nakajima, K., Michigishi, T. & Tonami, N. (2004). Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Annals of nuclear medicine*, 18, 345–349. <https://doi.org/10.1007/BF02984474>

- La Vieja, A., Dohan, O., Levy, O. & Carrasco, N. (2000). Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological reviews*, 80(3), 1083–1105. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1083>
- Lang, B. H.-H., Lo, C.-Y., Chan, W.-F., Lam, K.-Y. & Wan, K.-Y. (2007). Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Annals of Surgical Oncology*, 14(2), 730–738. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9207-5>
- Lang, B. H.-H., Lo, C.-Y., Wong, I. O. L. & Cowling, B. J. (2010). Impact of second primary malignancy on outcomes of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 148(6), 1191–1197. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.09.022>
- Lassmann, M., Hänscheid, H., Chiesa, C., Hindorf, C., Flux, G. & Luster, M. (2008). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35, 1405–1412. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0761-x>
- Losilla, J.-M., Oliveras, I., Marin-Garcia, J. A. & Vives, J. (2018). Three risk of bias tools lead to opposite conclusions in observational research synthesis. *Journal of clinical epidemiology*, 101, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.05.021>
- Lu, L., Shan, F., Li, W. & Lu, H. (2016). Short-Term Side Effects after Radioiodine Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *BioMed research international*, 2016, Artikel 4376720. <https://doi.org/10.1155/2016/4376720>
- McMaster University & Evidence Prime. (2020). GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Computer software]. <https://www.gradepro.org/>
- Mei, X., Yao, X., Feng, F., Cheng, W. & Wang, H. (2021). Risk and outcome of subsequent malignancies after radioactive iodine treatment in differentiated thyroid cancer patients. *BMC cancer*, 21, Artikel 543. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08292-8>
- Menzel, C., Grünwald, F [F.], Schomburg, A., Palmedo, H., Bender, H., Späth, G. & Biersack, H. J. (1996). “High-dose” radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine*, 37(9), 1496–1503.
- Miller, K. D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J. & Siegel, R. L. (2022). Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(5), 409–436. <https://doi.org/10.3322/caac.21731>

- Minozzi, S., Cinquini, M., Gianola, S., Castellini, G., Gerardi, C. & Banzi, R. (2019). Risk of bias in nonrandomized studies of interventions showed low inter-rater reliability and challenges in its application. *Journal of clinical epidemiology*, *112*, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.04.001>
- Mustafa, R. A., Santesso, N., Brozek, J., Akl, E. A., Walter, S. D., Norman, G., Kulasegaram, M., Christensen, R., Guyatt, G. H., Falck-Ytter, Y., Chang, S., Murad, M. H., Vist, G. E., Lasserson, T., Gartlehner, G., Shukla, V., Sun, X., Whittington, C., Post, P. N., . . . Schünemann, H. J. (2013). The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *Journal of clinical epidemiology*, *66*(7), 736-742. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.004>
- Pacini F., Führer D., Elisei R., Handkiewicz-Junak D., Leboulleux S., Luster M., Schlumberger M. & Smit J. W. (2022). 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal*, *11*(1), e210046. <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>
- Pashnehsaz, M., Takavar, A., Izadyar, S., Zakariaee, S. S., Mahmoudi, M., Paydar, R. & Geramifar, P. (2016). Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World journal of nuclear medicine*, *15*(3), 173–178. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.174703>
- Pasqual, E., Schonfeld, S., Morton, L. M., Villoing, D., Lee, C., Berrington de Gonzalez, A. & Kitahara, C. M. (2022). Association Between Radioactive Iodine Treatment for Pediatric and Young Adulthood Differentiated Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(13), 1439–1449. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01841>
- Petrich, T., Widjaja, A., Musholt, T. J., Hofmann, M., Brunkhorst, T., Ehrenheim, C., Oetting, G. & Knapp, W. H. (2001). Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. *European journal of nuclear medicine*, *28*, 203–208. <https://doi.org/10.1007/s002590000420>
- Prinsen, H. T., Klein Hesselink, E. N., Brouwers, A. H., Plukker, J. T. M., Sluiter, W. J., van der Horst-Schrivers, A. N. A., van Imhoff, G. W. & Links, T. P [Thera P.] (2015). Bone Marrow Function After (131)I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(10), 3911–3917. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2124>

- Rall, J. E., Alpers, J. B., Lewallen, C. G., Sonenberg, M., Berman, M. & Rawson, R. W. (1957). Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17(11), 1263–1276. <https://doi.org/10.1210/jcem-17-11-1263>
- Reiners, C., Biko, J., Haenscheid, H., Hebestreit, H., Kirinjuk, S., Baranowski, O., Marlowe, R. J., Demidchik, E., Drozd, V. & Demidchik, Y. (2013). Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(7), 3039–3048. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1059>
- Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e.V. (2021). *Krebs in Deutschland 2017/2018*. <https://doi.org/10.25646/8353>
- Sawka, A. M., Lakra, D. C., Lea, J., Alshehri, B., Tsang, R. W., Brierley, J. D., Straus, S., Thabane, L., Gafni, A., Ezzat, S., George, S. R. & Goldstein, D. P. (2008). A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology*, 69(3), 479–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x>
- Sawka, A. M., Lea, J., Alshehri, B., Straus, S., Tsang, R. W., Brierley, J. D., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., Ezzat, S. & Goldstein, D. P. (2008). A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology*, 68(4), 610–617. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03081.x>
- Schlegel, W., Karger, C. P. & Jäkel, O. (Hrsg.). (2018). *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1>
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., Oxman, A. & (editors). (Updated October 2013). *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. <https://guidelinedevelopment.org/handbook>
- Siewert, J. R., Rothmund, M. & Schumpelick, V. (2013). *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-14285-7>
- Sioka, C. & Fotopoulos, A. (2011). Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Fertility and sterility*, 95(5), 1552–1559. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.017>

- Solans, R., Bosch, J. A., Galofré, P., Porta, F., Roselló, J., Selva-O'Callagan, A. & Vilardell, M. (2001). Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *Journal of nuclear medicine*, 42(5), 738–743.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., . . . Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *British Medical Journal*, 355, Artikel i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Tuttle, R. M., Ahuja, S., Avram, A. M., Bernet, V. J., Bourguet, P., Daniels, G. H., Dillehay, G., Draganescu, C., Flux, G., Führer, D., Giovanella, L., Greenspan, B., Luster, M., Muylle, K., Smit, J. W. A., van Nostrand, D., Verburg, F. A. & Hegedüs, L. (2019). Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I 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*, 29(4), 461–470. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
- Wartofsky, L. & van Nostrand, D. (2006). *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management* (2. Aufl.). Humana Press.
- Yu, C. Y., Saeed, O., Goldberg, A. S., Farooq, S., Fazelzad, R., Goldstein, D. P., Tsang, R. W., Brierley, J. D., Ezzat, S., Thabane, L., Goldsmith, C. H. & Sawka, A. M. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of Subsequent Malignant Neoplasm Risk After Radioactive Iodine Treatment of Thyroid Cancer. *Thyroid*, 28(12), 1662–1673. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.02>

5. Publikation 1 (2022)

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2022) 49:3247–3256
https://doi.org/10.1007/s00259-022-05762-4

REVIEW ARTICLE



Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma — a critical review and evaluation of the existing evidence

Maximilian J. Reinecke¹ · Gerrit Ahlers¹ · Andreas Burchert² · Friederike Eilsberger¹ · Glenn D. Flux³ · Robert J. Marlowe⁴ · Hans-Helge Mueller⁵ · Christoph Reiners⁶ · Fenja Rohde¹ · Hanneke M. van Santen^{7,8} · Markus Luster¹

Received: 10 February 2022 / Accepted: 11 March 2022 / Published online: 23 March 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose Concern is growing about long-term side effects of differentiated thyroid cancer treatment, most notably radioactive iodine (RAI) therapy. However, published studies on the subject have had heterogeneous cohorts and conflicting results. This review seeks to provide an updated evaluation of published evidence, and to elucidate the risk of second primary malignancies (SPMs), especially secondary hematologic malignancies (SHMs), attributable to RAI therapy.

Methods An extensive literature search was performed in Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE and In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CEN-TRAL) and PubMed. Studies regarding RAI-induced SPMs or a dose–response relationship between RAI therapy and SPMs were identified, 10 of which were eligible for the analysis. We evaluated risk of bias in each study and judged quality of evidence (QOE) across all studies using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations approach.

Results For the outcome “SPM”, the relative effect (relative risk, hazard ratio, or odds ratio) of RAI vs. no RAI ranged from 1.14 to 1.84 across studies, but most results were not statistically significant. For the outcome “SHM”, reported relative effects ranged from 1.30 to 2.50, with 2/3 of the studies presenting statistically significant results. In 7/8 of the studies, increased risk for SPM was shown with increasing cumulative RAI activity. QOE was “very low” regarding SPM after RAI and regarding a dose–response relationship, and “low” for SHM after RAI.

Conclusion Based on low quality evidence, an excess risk for the development of SPM cannot be excluded but is expected to be small.

Keywords Differentiated thyroid carcinoma · Radioiodine therapy · Second primary malignancy · Hematologic malignancy · Dose–response relationship · Effect of dose on second primary malignancy risk

This article is part of the Topical Collection on Endocrinology

✉ Markus Luster
luster@med.uni-marburg.de

¹ Department of Nuclear Medicine, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

² Department of Internal Medicine, Hematology, Oncology and Immunology, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

³ Department of Physics, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, Sutton, UK

⁴ Spencer-Fontayne Corporation, Jersey City, NJ 07304-1901, USA

⁵ Institute for Medical Bioinformatics and Biostatistics, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

⁶ Department of Nuclear Medicine, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

⁷ Department of Pediatrics, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁸ Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands

Introduction

Thyroid cancer, estimated to be the sixth most common carcinoma in the USA in 2021 in women, is a malignancy with increasing incidence in the last decades [1]. This trend has been driven by an increased incidence of differentiated thyroid cancer (DTC), most notably smallpapillary thyroid carcinoma [2–5]. As these histological types of thyroid cancer have a generally favorable prognosis with 10-year survival above 90%, concern is growing about late adverse effects of DTC treatment that might impair survivors' quality-of-life, or even themselves prove life-threatening [6, 7].

After surgery, radioactive iodine (RAI) for remnant ablation or adjuvant therapy is recommended for high-risk DTC and, notwithstanding debate among experts [8, 9], is also recommended for substantial proportions of intermediate-risk and low-risk DTC cases, depending on national guidelines [10–12]. Side effects of RAI treatment may include nausea and vomiting, radiation thyroiditis, and in rare cases, sialadenitis and xerostomia, bone marrow suppression, gonadal dysfunction, second primary malignancies (SPMs), and in the presence of widespread lung disease, pulmonary fibrosis [13, 14]. As long-term adverse effects are a substantial component of patient-relevant outcomes, any risk–benefit ratio has to incorporate the potential for SPM occurrence. The relationship of RAI and SPM, if any, is the subject of ongoing discussion, and existing evidence is conflicting. While some authors found an increased risk of SPM related to RAI therapy [15–18], others could not reproduce these findings, or even observed a lower risk of SPM in the exposed group compared with patients not undergoing adjuvant [^{131}I]NaI therapy [19–22]. Prior reviews and meta-analyses showed enormous heterogeneity between studies [23, 24]. We sought to perform an updated critical review of available data concerning the risk of SPM in patients with DTC undergoing post-operative RAI therapy, compared to the risk in their counterparts undergoing surgery alone. As part of this review, we sought to elucidate the quality of the published evidence. Outcomes of interest were: (1) occurrence of any SPM or (2) any secondary hematologic malignancy (SHM), and (3) evidence of a dose–response relationship between the cumulative administered activity of RAI and the risk of SPM. Throughout this paper, we use the term “dose–response relationship” recognizing that it may be more accurate to refer to an “association” between administered ^{131}I activity and occurrence of SPM, than to a “relationship”, since the latter term may imply a deterministic rather than a stochastic effect.

Methods

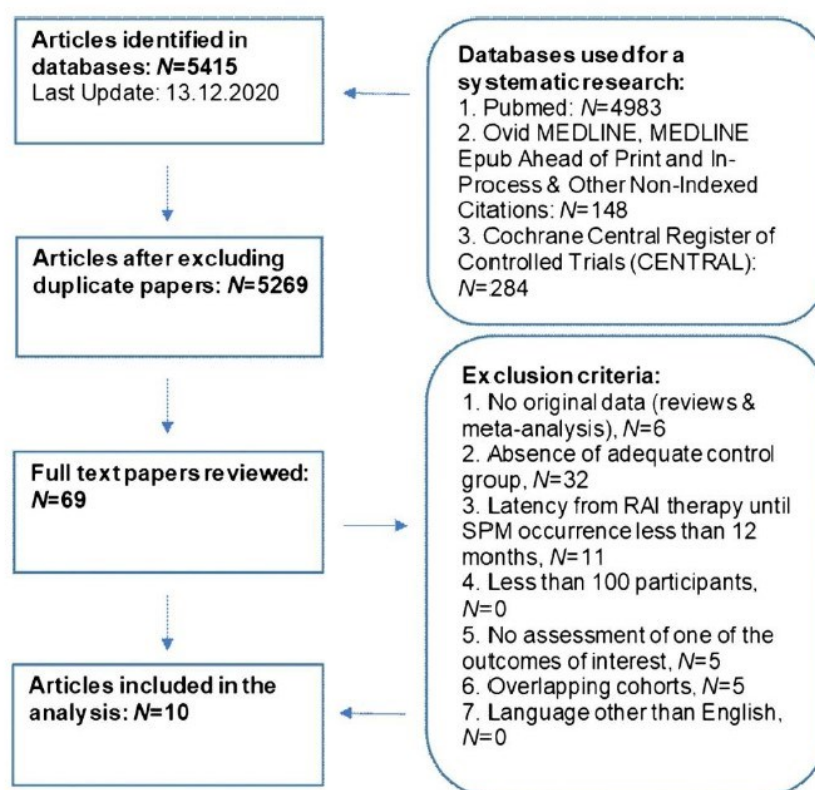
We prepared this paper in accordance with the PRISMA 2020 statement for reporting systematic reviews. [25] We conducted an electronic literature search for studies examining the risk of SPM in thyroid cancer survivors treated with RAI therapy compared to survivors treated with surgery alone using the following databases: Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE and In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and PubMed. We performed an initial search on May 3rd, 2020 and updated the results on Dec 10th, 2020. The queries were “thyroid cancer” combined with “second primary cancer” and their synonyms (Online Resource 1). One author (M.R.) reviewed all citations ($N = 5269$) for relevance and abstracts were analyzed whenever suitable. Finally, 69 full-text articles were retrieved and assessed by two authors (M.R., M.L.) independently. The following exclusion criteria were applied: (1) reviews or meta-analyses, (2) absence of adequate control group, (3) < 12-month latency between DTC diagnosis or treatment and SPM occurrence, (4) < 100 participants, (5) no outcome of interest assessed, (6) overlapping cohorts, and (7) language other than English (Fig. 1).

A control group was considered appropriate if it comprised patients treated without RAI. Whenever cohorts overlapped between studies, we included the article with the most up-to-date or most extensive data. Insufficient latency between DTC and SPM was an exclusion criterion because studies suggest that radiation-induced malignancies take several years or even decades to develop [26–28]. It is noteworthy that solid cancers are expected to occur after 5 years or more, while for SHMs, a peak of excess cases within the first 5 years after radiation exposure was demonstrated [26, 29]. The paper of Rubino et al. [16] was not excluded despite featuring a meta-analysis, because the article also reported updated data regarding three included cohorts, therefore providing a larger, newer dataset than in corresponding original reports [30–32].

Three authors (M.R., G.A., M.L.) independently assessed the risk of bias (ROB) in each study with the Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) tool and discussed results until achieving consensus. In the same manner, these authors estimated the quality of evidence (QOE) regarding each outcome using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) approach [33, 34]. Outcomes of interest were (1) occurrence of SPM, (2) occurrence of SHM, and (3) dose–response relationship.

As its name implies, the ROBINS-I tool is recommended by the Cochrane Collaboration in order to assess

Fig. 1 Research process and inclusion of studies. Regarding the exclusion criteria, every paper was counted only once, since the exclusion criteria were applied stepwise. Abbreviations: RAI, radioactive iodine; SPM, second primary malignancy



ROB in non-randomized studies of interventions [33]. Evaluation using ROBINS-I starts by defining a target trial, which is a desirable hypothetical randomized trial unrestricted by ethical limitations or other factors. Any potential ROB is assumed to originate from the difference between the target trial and the analyzed study in seven domains: bias (1) due to confounding, (2) in selection of participants into the study, (3) in classification of interventions, (4) due to deviations from intended interventions, (5) due to missing data, (6) in measurement of outcomes, and (7) in selection of reported results. Each domain can be classified as having either: a *low* ROB (the study was comparable to a randomized trial regarding the domain), a *moderate* ROB (the study was sound for a non-randomized study regarding this domain, but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial), a *serious* ROB (the study has some significant problems in this domain), a *critical* ROB (the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention) or *no information* to judge ROB for this domain [33]. An overall ROB classification is obtained by summing the weighted results of the domain classifications. However, the ROBINS-I tool mandates that the

overall ROB classification cannot be better than that of the worst domain. In contrast, several domain classifications can sum up to a worse overall judgment. For instance, a serious ROB in two or more domains can lead to the judgment of a critical overall ROB. Where different data were available for a cohort, we analyzed the data that we expected to have the lowest ROB (Online Resource 2).

The GRADE approach [34] facilitates the process of rating the quality of the best available evidence, and therefore comprises information from all studies included in a critical or systematic review or meta-analysis. The QOE is rated as *high*, *moderate*, *low*, or *very low*. A priori, the QOE provided by randomized trials is assumed to be high, whereas the QOE provided by observational studies is assumed to be low. Proceeding from these assumptions, overall QOE is determined by factors that cause an increase or decrease. Factors increasing the QOE are (1) a large magnitude of effect (i.e., relative risk [RR] > 2.0 or < 0.5), (2) all plausible confounding would reduce the demonstrated effect or increase the effect, if no effect was observed, and (3) a dose–response gradient. Factors reducing the QOE are (1) limitations in study design or execution (ROB – assessed by the ROBINS-I tool), (2)

inconsistency of results, (3) indirectness of evidence, (4) imprecision, and (5) publication bias.

Our primary endpoint was relative effect, defined as any of RR, hazard ratio (HR), or odds ratio (OR), depending on the particular study's endpoints. The extracted data were calculated and analyzed with different methods. Nevertheless, RRs and HRs can be interpreted as being similar [35]. Additionally, ORs can be interpreted in the same way as RRs, when the incidence of the observed outcomes (e.g., SPM, SHM) is rather small. A crude incidence of 5–20% is considered sufficiently low to interpret an OR as approximating an RR [36, 37]. The crude incidence rates of SPM in all included studies ranged from 1.1 to 12.0% [22, 38]. The crude incidence rates of the included studies using OR ranged from 1.1 to 2.5% [20, 38]. Therefore, we assumed that these ORs could be interpreted as RRs. A p -value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Where possible, we used forest-plots to visualize the relative effect results of each study. Nonetheless, data from some included studies could not be presented in this manner, because the data were not comparable with the relative effects of the other studies. That was the case whenever the papers provided only data for an indirect comparison of irradiated versus non-irradiated patients, or whenever data were provided as relative effect per administered RAI activity [18, 21, 22, 39]. Excluding these studies would establish an unacceptable loss of information and might cause bias. We therefore decided to include the data using “vote counting”, a method recommended by the Cochrane Collaboration for summarizing data in systematic reviews, whenever only the direction of effect is presented and no further effect estimate is calculable [40]. This method summarizes the results of the studies by counting how many results show harm and how many show benefits from the intervention based on the direction of effect. That is, in this case, how many studies show increased or decreased risk after RAI administration. Confidence intervals (CIs) or p -values cannot be calculated when using vote counting. Therefore, it is crucial to emphasize that this method has serious limitations, because it does not consider the magnitude of the effect or the statistical precision of the effect estimate.

Results

Ten articles were included in our analysis. The number of participants per study ranged from 895 to 148,215, the mean or median length of follow-up, from 5.9 to 16.2 years, and the mean or median age at DTC diagnosis, from 39.8 to 49.0 years. Overall, patient ages at diagnosis ranged from 2 to 100 years.

Summary of individual studies

Rubino et al. [16] compiled data of 6841 participants from 10 hospitals in three countries and assessed the occurrence of SPM, of SHM, and of a dose–response relationship. They observed an elevated RR for SPM (1.2 [95% CI: 1.0–1.4]) and SHM (RR: 2.5 [95% CI: 1.0–7.4]) after RAI treatment, but no statistical significance was found. The RR increased with a cumulative administered ^{131}I activity over 7.4 GBq, but again, no statistical significance was found. The ROB for all three outcomes of interest was judged to be serious due to missing data: it is noteworthy that approximately 20% of participants were lost to follow-up.

Khang et al. [20] included 2468 patients from one Korean hospital and investigated the occurrence of SPM and of a dose–response relationship. The authors found no significant effect of RAI treatment overall on SPM occurrence (OR: 1.14 [95% CI: 0.67–1.92]), but a significantly elevated OR with cumulative activities of 37 GBq ^{131}I or more. Most patients received < 22.3 GBq cumulatively, and only a small group ($N = 69$) were treated with ≥ 37 GBq. ROB for both outcomes were judged to be critical, as no information was reported about adjustment for important confounders like personal history of cancer or co-interventions, most notably, external radiotherapy. Furthermore, adjustment for gender and age at diagnosis remained unclear.

Hirsch et al. [19] examined the occurrence of SPM and of a dose–response relationship in 1792 patients from one Israeli institution and found no significantly increased risk for SPM after RAI treatment (HR: 1.27 [95% CI: 0.88–1.82]) and no sign of a dose–response relationship. The authors cross-matched their data with data from the Israel National Cancer Registry (INCR) to detect as many SPMs as possible. The ROB for both outcomes was rated as critical because antecedent malignancies and other cancer treatments, such as external radiotherapy, were not controlled for. Occurrence of SHM may have been underestimated because blood cancers are not reported to the INCR.

Silva-Vieira et al. [15] conducted a single-center study including 2031 participants from Portugal and detected a significantly elevated risk for SPM after RAI treatment (RR: 1.84 [95% CI: 1.02–3.31]) and a dose–response relationship, with significantly increased HRs from a cumulative ^{131}I activity of 7.4 GBq onwards. The ROB for both outcomes was judged as moderate because we identified only minor sources of ROB.

Brown et al. [18] extracted data of 31,278 participants from the U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. From this study, we selected data of 9661 patients who had a minimum 3-year interval between RAI administration and SPM occurrence, contrary to the minimum 2-month latency time of the larger cohort. In our analysis, only cases between 1988 and 2002 were included, as

before 1988, RAI exposure was not encoded as “radioisotope therapy” but as “other radiation”. Brown et al. presented standardized incidence ratios (SIRs) with the general population as the control cohort. The results showed an elevated SIR for participants treated with RAI (SIR: 1.23 [95% CI: 1.04–1.45]) but found no effect in participants not treated with RAI (SIR: 1.04 [95% CI: 0.9–1.2]). We included these data in our analysis using vote counting, because no direct comparison between these two groups was feasible. We judged the ROB in this study to be serious, because there was no information about controlling for external radiotherapy as a co-intervention.

Lang et al. [39] collected data from 895 patients from one institution in Hong Kong and calculated SIRs with the general population as controls. This analysis revealed an increased risk for SPM after RAI (SIR: 1.51 [95% CI: 1.14–1.96]), but not in the patients without exposure (SIR: 0.84 [95% CI: 0.36–1.66]). We also included these data using vote counting for the same reasons as enumerated for the Brown et al. study [18]. Furthermore, no significant dose–response relationship could be demonstrated. The ROB for both outcomes was rated as moderate.

Hakala et al. [22] analyzed data from 910 participants from two Finnish hospitals and controls matched for gender, age, and place of residence. The authors found no increased risk for SPM in irradiated (RR: 1.04 [95% CI: 0.83–1.32]) or non-irradiated patients (RR: 1.49 [95% CI: 0.96–2.30]). We included these data using vote counting for the above-mentioned reasons. Again, no evidence of a significant dose–response relationship was found. The ROB for both outcomes was judged as critical because personal history of cancer was not controlled for, and because approximately 30% of participants were lost to follow-up.

Teng et al. [21] extracted data of 20,235 participants from the Taiwanese National Health Insurance database and analyzed the occurrence of SPM and SHM and a dose–response relationship. All hazard ratios were calculated per 1.1 GBq. The authors found no significantly increased risk for SPM after RAI (HR: 1.01 [95% CI: 1.00–1.02]) but reported an

elevated risk for leukemia after RAI (HR: 1.03 [95% CI: 1.02–1.04]). Furthermore, the data showed a dose–response relationship with increasing risk for SPM in subgroups with higher cumulative RAI activities. The ROB for all three outcomes was judged to be serious, most notably because all histological types of thyroid carcinoma were included.

Fallahi et al. [38] investigated a dose–response relationship in 973 patients from one Iranian institution. The results showed such a relationship, with a significantly elevated OR from a 40 GBq cumulative ^{131}I activity onwards. The ROB was judged as serious because there was no adjustment for important confounders, most notably gender.

Molenaar et al. [41] extracted data from the SEER database and included 148,215 participants to analyze the occurrence of SHM after RAI treatment. Compared to the cohort presented by Brown et al. [18], this study is more up-to-date, but only SHMs after RAI were addressed. The results showed an increased risk for SHM (SIR: 1.30 [95% CI: 1.12–1.51]) after RAI treatment compared to surgery alone. The ROB was rated as moderate, as any source of ROB was minor.

Further detailed information is presented in Online Resource 3. Relative effects for occurrence of SPM and SHM are presented in Figs. 2 and 3

Quality of evidence

The ROB data were used to apply the GRADE approach for evaluating QOE (Table 1, full information in Online Resource 4). For the risk of SPM, we acknowledged the ROB and the imprecision to be severe enough to downgrade the QOE for both factors. We also found conclusive evidence indicating a dose–response relationship between RAI administration and SPM occurrence to uprate the evidence one level (Fig. 4). As the evidence from observational studies is preliminarily rated as low, the overall QOE for the outcome of SPM was rated as very low.

For the risk of SHM, we downrated the QOE by one level for imprecision, but then one level back up, as we found

Fig. 2 Relative effects for occurrence of SPM after RAI treatment vs. no RAI treatment in patients with DTC. Abbreviations: CI, confidence interval; DTC, differentiated thyroid cancer; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RAI, radioactive iodine; RR, relative risk; SPM, second primary malignancy

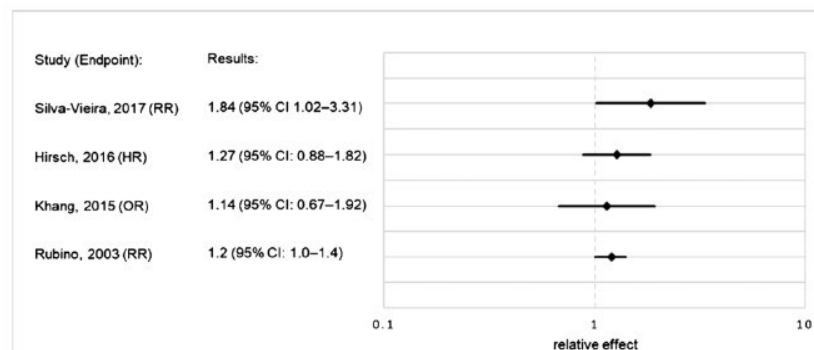


Fig. 3 Relative effects for occurrence of SHM after RAI treatment vs. no RAI treatment in patients with DTC. Abbreviations: CI, confidence interval; DTC, differentiated thyroid cancer; RAI, radioactive iodine; RR, relative risk; SHM, secondary hematological malignancy

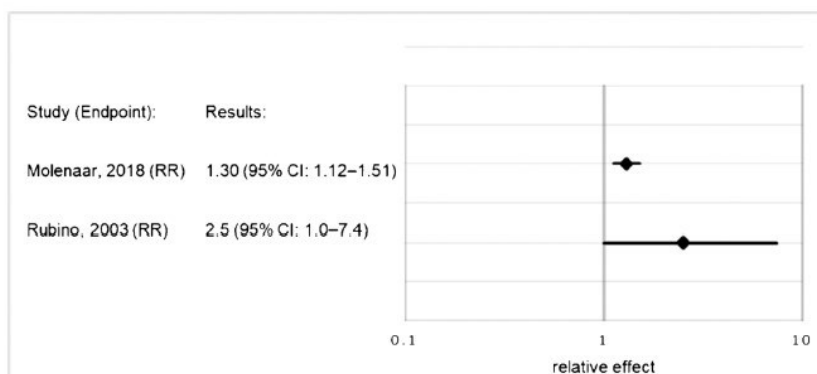


Table 1 Summary of findings table presenting the results of the GRADE synthesis and rating process. Table created with the GRA-DEpro Guideline Development Tool: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org. Table modified. Full information presented in Online Resource 4

Certainty assessment							Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
8	Observational studies	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Dose-response gradient	⊕○○○ VERY LOW
3	Observational studies	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	Dose-response gradient	⊕⊕○○ LOW
8	Observational studies	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Dose-response gradient	⊕○○○ VERY LOW

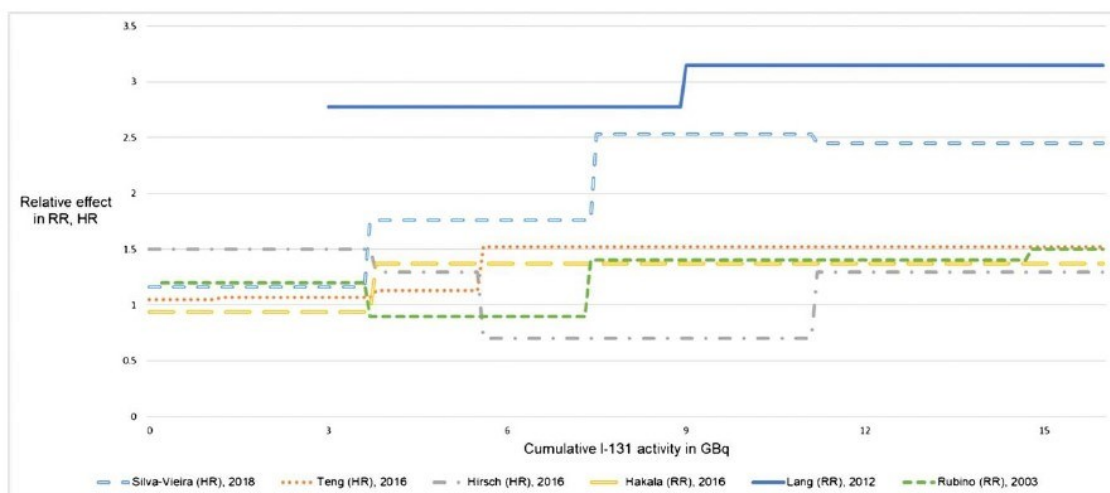


Fig. 4 Relative effects (RR, HR) for occurrence of SPM after RAI treatment in patients with DTC according to cumulative RAI activity. Data from Fallahi et al. [38] and Khang et al. [20] are not shown, because there were only few participants in subgroups with high cumulative RAI activities, and we do not consider the given OR as comparable to the relative effects of the other studies. More comprehensive data are presented in Online Resource 3. Abbreviations: DTC, differentiated thyroid cancer; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RAI, radioactive iodine; RR, relative risk

evidence indicating a dose–response relationship for SHM, as well [16, 21]. The overall QOE for the risk of SHM was judged as low.

For a dose–response relationship, we rated the ROB and the imprecision as substantial and downgraded one level for each factor. As the data indicated that a dose–response relationship was likely, we uprated the QOE one level. Overall, the QOE for a dose–response relationship between RAI treatment and SPM or SHM was judged as very low.

Discussion

To our knowledge, this is the most up-to-date published systematic review investigating the attributable risk for SPM and SHM associated with RAI, and the first review of this topic to analyze the ROB and QOE regarding relative effects. The evidence suggests an increased risk for SPM and SHM after RAI administration, with a high probability of a dose–response relationship; however, due to substantial ROB and low QOE in the included studies, further research is required to substantiate these findings.

Using the ROBINS-I tool revealed many limitations in study design or execution. In most cases, adjustment for age at DTC diagnosis and sex was documented, and a personal history of cancer was often an exclusion criterion. Nonetheless, data concerning these and other potential confounders such as treatment of prior cancer or familial history of cancer were not always acquired or used to adjust the relative effect. For example, in the study of Fallahi et al., ORs lacked adjustment for gender, while in the study of Khang et al., factors for which the OR had been adjusted were not described [20, 38]. The omission of adjustments for treatments of antecedent malignancies may have represented a material baseline confounder, as those interventions might have had a carcinogenic effect.

Two papers revealed that approximately 20% or 30% of the participants were lost to follow-up, whereas only 8% and 12% of the participants had an SPM. This disparity led us to acknowledge a ROB due to missing data [16, 22].

The ROB due to selection of participants into a study was judged as moderate in every case, since only studies with a minimum latency of 1 year between DTC diagnosis and SPM occurrence were included in our analysis. The ROB due to measurement of outcomes was considered to be serious for the outcome “SHM” when the median or mean follow-up was < 3 years and for the outcome “SPM” when the follow-up was < 5 years. The ROB was judged to be moderate for the outcome “SHM” when the median or mean follow-up was < 5 years, and for the outcome “SPM” when the follow-up was < 8 years. To grade the ROB in this way was considered plausible because the carcinogenic effect of radiation only unfolds

over years or even decades [26–28]. Therefore, we did not expect to miss a considerable number of SPMs during the first year of follow-up, while on the other hand, we were confident to minimize a screening bias in this way. Nevertheless, we may have overestimated the risk of SPM occurrence due to RAI therapy by using the conservative approach of a 12-month minimum latency period as an inclusion criterion. It is noteworthy that SHM seem to develop after a shorter latency period than do solid cancers [29]. External radiotherapy or chemotherapy for DTC were considered co-interventions, and resulted in a ROB due to deviation from intended intervention, if adjustment was missing.

The extracted data showed an effect of RAI plus surgery relative to surgery alone of 1.14 to 1.84 for the occurrence of SPM. Seven of 8 studies presented a higher risk in the exposed group compared with the non-exposed participants, but only one study presented a direct comparison between these groups that had statistically significant results [15]. Rubino et al. calculated an excess of 1.14 solid cancers and 0.08 leukemias per 10,000 person-years and GBq of administered ¹³¹I [16]. Overall, the absolute excess risk seems rather small, and this observation might, to some extent, explain why results are conflicting and this issue is still considered controversial.

Given the distinct thresholds or calculations of risk used by studies examining a dose–response relationship, we could not find a particular threshold of cumulative administered ¹³¹I activity leading to a significantly elevated risk of SPM. However, 7 of 8 studies presented higher relative effects for patients with higher cumulative activity compared with those receiving lower ¹³¹I activities. These results strongly suggest a dose–response relationship.

Only one included study [16] specifically analyzed SPM in patients given RAI as children or young adults. Recent studies found a high prevalence of cancer predisposition syndromes in childhood cancer survivors developing SPM [42, 43]. Further research is needed to investigate the impact of genetic susceptibility on the one hand, and of radiation exposure or chemotherapy in relation to age on the other. As randomization was lacking in every study, we cannot exclude genetic susceptibility affecting our overall results as well.

The most recent meta-analysis published before our critical review presented unadjusted RR (0.98 [95% CI: 0.76–1.27]; *N* = 10 studies) and adjusted RR (1.16 [95% CI: 0.97–1.39]; *N* = 6 studies) of a pooled random-effects analysis for the outcome of SPM [23]. Heterogeneity was statistically evaluated using the *I*² measure and was found to be relevant (*I*² = 85.99 for the unadjusted RR, *I*² = 56.26 for the adjusted RR). These findings are in accordance with our results. Furthermore, the authors utilized a funnel-plot to reveal indications of a publication bias. We could not evaluate publication bias, as we did not analyze pooled data

of included studies. As a result, we may have overestimated QOE, since that form of bias is grounds for downgrading QOE when using the ROBINS-I tool.

Another review [13], published in 2015, included 6 studies, of which 5 were included in our analysis, but we could not reproduce that review's findings regarding ROB and QOE. Whereas Clement et al. judged the QOE for SPM after RAI and for a dose–response relationship as “moderate”, we rated the QOE as “very low” for both outcomes. These differences might, to some extent, be explained by the use of different ROB rating tools. Furthermore, Clement et al. did not investigate the ROB regarding relative effect measures, but that regarding SPM incidence after RAI administration.

The main limitations concerning any kind of synthesis of results originate from the lack of comparability between studies. Cohorts may present vast heterogeneity internally and comparatively based on exposure to life-style factors (e.g., diet, overweight) or carcinogens (e.g., alcohol, tobacco), ethnicity, or different screening practices. These confounders were not routinely recorded in most studies. As the baseline incidence of cancers in general and cancers of specific sites differ widely between countries and regions, those confounders also need to be considered to achieve better comparability between studies. This heterogeneity between cohorts is also reflected by a substantial variation of the crude incidence of SPM occurrence (1.1–12.0%) [22, 38] and can only, to some extent, be explained by different sample size and length of follow-up. Additionally, it is crucial to include appropriate control groups; 32 of 59 papers ineligible for our analysis were excluded due to their comparing only RAI-treated patients, and not their counterparts receiving surgery alone, with the general population.

ROBINS-I has limitations that must be considered when interpreting our results. First, the tool is not designed to present distinct results regarding the magnitude or likelihood of particular potential biases. The magnitude of bias is reflected only in the overall ROB judgment. Raters must elaborate a judgment for each ROBINS-I domain, and then sum those ratings into an overall ROB judgment. For example, if the rater is rather confident that a serious bias exists in two or more ROB domains, the overall ROB judgment might be “critical”, while one would refrain from downrating the overall ROB in case of lesser certainty. Unfortunately, this aspect of the ROBINS-I assessment is less transparent.

In summary, most included studies suggest increased risk for SPM and SHM after RAI administration, and an association between increased cumulative administered activities of RAI and the risk of SPM. Nonetheless, given the high ROB and low QOE of reports to date,

further research is required to substantiate these findings. Our analysis revealed three problems that future studies should address: (1) ROB due to a variety of limitations, (2) imprecision of reported results, and (3) inappropriate control groups. To mitigate these shortcomings, researchers should perform adequate statistical adjustment, i.e., control more comprehensively for relevant factors. Additionally, investigators should ensure extensive follow-up duration, and reduce proportions of participants who are lost to follow-up. Moreover, future studies should include larger cohorts and appropriate control groups comprising patients with DTC without RAI exposure. Lastly, future studies should investigate which patients profit from RAI treatment and which ^{131}I activities should be used. For example, mounting evidence suggests that patients with clonal hematopoiesis of indeterminate potential have, per se, a multiple times higher risk of secondary myeloid malignancy or leukemia [44, 45], which increases further after cytotoxic therapies [46]. Patient risk stratification based on histology and clinical factors may be augmented by “molecular theragnostics” [47]. Additionally, pretherapeutic dosimetry may be useful for ^{131}I dose adjustment [48, 49]. Both approaches facilitate individualized therapy and may reduce adverse effects, while simultaneously ensuring patient-relevant outcomes.

Meanwhile, in view of the low or very low QOE and the apparently small relative effect of RAI on SPM occurrence, we suggest that use of RAI, in which much stronger evidence has demonstrated to be effective treatment for DTC [50–52], not be restricted based on SPM or SHM risk.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05762-4>.

Acknowledgements The authors thank Jana Becker (M. Ed.) for language editing.

Author contribution Maximilian J. Reinecke: Conceptualization, Methodology, Literature Search, Data Analysis, Writing – Original Draft, Visualization.

Gerrit Ahlers: Conceptualization, Methodology, Data Analysis, Writing – Review & Editing.

Andreas Burchert: Conceptualization, Writing – Review & Editing. Friederike Eilsberger: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Glenn D. Flux: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Robert J. Marlowe: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Hans-Helge Mueller: Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing.

Christoph Reiners: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Fenja Rohde: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Hanneke M. van Santen: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Markus Luster: Conceptualization, Methodology, Data Analysis, Validation, Writing – Original Draft, Supervision, Project administration.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- James BC, Mitchell JM, Jeon HD, et al. An update in international trends in incidence rates of thyroid cancer, 1973–2007. *Cancer Causes Control*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1023-2>.
- Farahati J, Mäder U, Gilman E, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma. *Nuklearmed-Nucl Med*. 2019;58:86–92.
- Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA. *Endocr-Relat Cancer*. 2016. <https://doi.org/10.1530/2FERC-15-0445>.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412>.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer*. 1997. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970201\)79:3<3C564::aid-cnrc20/3E3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<3C564::aid-cnrc20/3E3.0.co;2-0).
- Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2007; <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9207-5>.
- Luster M, Aktolun C, Amendoeira I et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid* 2019; <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0129>.
- Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of I-131 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. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Furio Pacini, Dagmar Fuhrer, Rossella Elisei et al. 2022 ETA consensus statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 2021. [Epub ahead of print] doi:<https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>
- Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>.
- Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2014. <https://doi.org/10.1097/mnm.000000000000132>.
- Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, et al. Second primary cancer in patients with differentiated thyroid cancer: does radioiodine play a role? *Thyroid*. 2017. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0655>.
- Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601319>.
- Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0392>.
- Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocr Metab*. 2008. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1154>.
- Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, et al. Incidence of nonthyroidal primary malignancy and the association with (131)I treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0037>.
- Khang AR, Cho SW, Choi HS, et al. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (131)I dose over 37 GBq. *Clin Endocrinol*. 2015. <https://doi.org/10.1111/cen.12581>.
- Teng C-J, Hu Y-W, Chen S-C et al. Use of radioactive iodine for thyroid cancer and risk of second primary malignancy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer I* 2016; <https://doi.org/10.1093/jnci/djv314>.
- Hakala TT, Sand JA, Jukkola A, et al. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0904-6>.
- Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, et al. A systematic review and meta-analysis of subsequent malignant neoplasm risk after radioactive iodine treatment of thyroid cancer. *Thyroid*. 2018. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0244>.
- Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2007. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0171>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Br Med J* 2021; <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Land CE. Temporal distributions of risk for radiation-induced cancers. *J Chron Dis*. 1987. [https://doi.org/10.1016/s0021-9681\(87\)80008-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9681(87)80008-5).
- Little MP, de Vathaire F, Charles MW, et al. Variations with time and age in the risks of solid cancer incidence after radiation exposure in childhood. *Stat Med*. 1998. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19980630\)17:12<3C1341::AID-SIM852/3E3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19980630)17:12<3C1341::AID-SIM852/3E3.0.CO;2-6).

28. Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot.* 2009. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/29/2a/s04>.
29. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors Part III Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res.* 1994;137:S68-97.
30. Hall P, Holm LE, Lundell G et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991 <https://doi.org/10.1038/2Fbjc.1991.261>
31. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, et al. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1995;36:21-7.
32. Vathaire F de, Schlumberger M, Delisle MJ et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997 <https://doi.org/10.1038/2Fbjc.1997.130>
33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Br Med J.* 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
34. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations; www.gradepro.org (May 1st, 2021, date last accessed).
35. Benichou J, Palta M. Rates, Risks, Measures of Association and Impact. In Ahrens W, Pigeot I (eds): *Handbook of epidemiology: With 180 tables.* Berlin: Springer 2005; 91–156.
36. Sauerbrei W, Blettner M. Interpreting results in 2 x 2 tables: part 9 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0795>.
37. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *Br Med J.* 1998. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7136.989>.
38. Fallahi B, Adabi K, Majidi M, et al. Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2011. <https://doi.org/10.1097/rhu.0b013e31820a9fe3>.
39. Lang BH-H, Wong IOL, Wong KP et al. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery* 2012; <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.019>.
40. McKenzie JE, Brennan SE. Synthesizing and presenting findings using other methods. In Higgins JP, Thomas J, Chandler J et al. (eds): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions:* Wiley 2019; <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch12>.
41. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2018. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.0232>.
42. Waespe N, Belle FN, Redmond S, et al. Cancer predisposition syndromes as a risk factor for early second primary neoplasms after childhood cancer - a national cohort study. *Eur J Cancer.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.042>.
43. Hawkins M, Bhatia S, Henderson TO, et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. *Pediatr Clin N Am.* 2020;67:1135–54.
44. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.07.006>.
45. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012. <https://doi.org/10.1038/ng.2413>.
46. Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyian V, et al. Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.6712>.
47. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Therapeutic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0826>.
48. Stokke C, Gabiña PM, Solný P et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0194-3>.
49. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0761-x>.
50. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocr Metab.* 2015. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4332>.
51. Yang Z, Flores J, Katz S, et al. Comparison of survival outcomes following postsurgical radioactive iodine versus external beam radiation in stage IV differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2017. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0650>.
52. Verburg FA, Flux G, Giovanella L, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04479-1>.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

5.1 Publikation (2022) – Online Resource 1

Online Resource 1: Queries used to perform an extensive electronic literature search. Also presented are the date of the queries and the number of retrieved articles in total and after removal of duplicate papers.

Pubmed (NCBI)

((second primary cancer[MeSH Terms]) OR (((((((((((second primary cancer) OR second primary carcinoma) OR second primary malignancy) OR second primary neoplasm) OR second primary cancers) OR second primary carcinomas) OR second primary malignancies) OR second primary neoplasms) OR subsequent cancer) OR subsequent carcinoma) OR subsequent malignoma) OR second primary malignoma) OR subsequent neoplasms))) AND (((((((((((thyroid cancer) OR thyroid neoplasm) OR thyroid carcinoma) OR thyroid malignancy) OR thyroid malignancies) OR thyroid cancers) OR thyroid carcinomas) OR thyroid neoplasms)) OR thyroid cancer[MeSH Terms])

Originally searched: 3.5.2020

Updated: 13.12.2020

(Overall: 4983 articles)

Ovid MEDLINE, MEDLINE Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations

((Thyroid cancer or thyroid neoplasms or thyroid malignancy) **af**).af. AND ((second primary cancer or second primary neoplasms or second primary malignancies or second primary malignancy or second primary carcinoma or subsequent carcinoma or subsequent cancer or subsequent malignancy or subsequent malignancies) af).af.

Originally searched: 3.5.2020

Updated: 13.12.2020

(Overall: 148 articles)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

("second primary cancer"):ti,ab,kw OR ("second primary malignancies"):ti,ab,kw OR ("second primary tumor"):ti,ab,kw AND ("thyroid cancer"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)" (Word variations have been searched)

Searched: 3.5.2020

Updated: 13.12.2020

(Overall 284 articles)

Total articles, including duplicate papers: n=5415

Total articles after removal of duplicate papers: n=5269

5.2 Publikation (2022) – Online Resource 2

Online Resource 2: Some included articles provided different data about the risk of second primary malignancies after radioactive iodine treatment. This appendix provides information about data not included in our analysis and the respective rationale. Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; O/E, observed/expected cases; OR, odds ratio; RAI, radioactive iodine; RR, relative risk; SHM, second hematologic malignancy; SIR, standardized incidence ratio; SPM, second primary malignancy.

Study/ Outcome/Citation	Extracted data	Data not extracted and explanation why
Rubino, 2003/ SPM [16]	Reference: Table 2, Cancer site: “At least one cancer” RR, stratified by study group and adjusted for external radiotherapy: I-131 vs. no I-131 for the outcome SPM RR: 1.2 (95% CI: 1.0–1.4)	
Rubino, 2003/ SHM [16]	Reference: Table 2, Cancer Site: “Leukaemia” Relative Risk (RR), stratified by study group and adjusted for external radiotherapy: I-131 vs. no I-131 for the outcome leukemia RR: 2.5 (95% CI: 1.0–7.4)	
Rubino, 2003/ Dose-response relationship [16]	Reference: Table 3, Type of SPM: “Solid cancers” RR: The occurrence of second primary solid cancers depending on the cumulative RAI activity administered, patients treated with external radiotherapy excluded. ≤0.2 GBq: 1.0 (reference) >0.2–3.6 GBq: 1.2 (95% CI: 0.9–1.5) 3.7–7.3 GBq: 0.9 (95% CI: 0.7–1.2) 7.4–14.7 GBq: 1.4 (95% CI: 1.0–2.1) ≥14.8 GBq: 1.5 (95% CI: 0.8–2.6)	

Study/ Outcome/Citation	Extracted data	Data not extracted and explanation why
Brown, 2008/ SPM [18]	Reference: Table 6 SIR = O/E, 36-month latency exclusion, 1988-2002, SPM all sites: No radiotherapy: 1.04 (95% CI: 0.9–1.2) Radioisotopes: 1.23 (95% CI: 1.04–1.45)	We included data from 9,661 patients with a minimum 3-year latency period until SPM occurrence and a diagnosis from 1988 on, because before this period, RAI was not specifically encoded into the medical record. Data from 30,278 patients with a minimum 2-month latency period until SPM occurrence and a TC diagnosis between 1973 and 2002 would have been available. (Tables 2/3) We decided not to include this larger cohort, because these data would have a higher risk of bias.
Fallahi, 2011/ Dose-response relationship [38]	Reference: Table 4 Odds Ratios (OR) of SPM with increasing cumulative activity of RAI <10 GBq: 1.00 (Reference) 10-20 GBq: 3.11 (95% CI: 0.24–39.83) 20-30 GBq: 9.29 (95% CI: 0.69–125.01) 30-40 GBq: No SPM cases 40-50 GBq: 113.42 (95% CI: 8.60-1495.64) ≥50 GBq: 122.90 (95% CI: 5.56-2716.93)	.
Lang, 2012/ SPM [39]	Reference: Table IV SIR: RAI(+) group: 1.51 (95% CI: 1.14-1.96) RAI(-) group: 0.84 (95% CI: 0.36-1.66)	
Lang, 2012/ Dose-response relationship [39]	Reference: Table III RR, Cox proportional hazards analysis, cumulative RAI activity [GBq] None: Reference 3.0–8.9 GBq: 2.777 (95% CI: 1.089–7.145) >9.0 GBq: 3.149 (95% CI: 0.645–12.816)	

Study/ Outcome/Citation	Extracted data	Data not extracted and explanation why
Hakala, 2012/ SPM [22]	RR (No-RAI vs. controls): 1.49 (95% CI: 0.96–2.30) - Reference: Table 2 RR (RAI vs. Controls): 1.04 (95% CI: 0.83-1.32) - Reference: Table 4	In Table 2, a “Multivariable analysis” was conducted (RR: 1.12 [CI: 0.91-1.38]), but RAI-treated patients seem to be compared to their controls, not to not irradiated patients. All in all, for our outcome of interest, there were no more up-to-date or more extensive results presented in this paper.
Hakala, 2012/ Dose-response relationship [22]	Reference: Table 2 (Patients vs. controls) as Rate Ratio for subgroups according to their cumulative RAI activity: ≤3.7 GBq: 0.94 (95% CI: 0.70–1.25) >3.7 GBq: 1.37 (95% CI: 0.90–2.09)	
Khang, 2015/ SPM [20]	Reference: Table 3 OR [RAI(+) vs. RAI(-)]: 1.14 (95% CI: 0.672–1.915)	
Khang, 2015/ Dose-response Relationship [20]	Reference: Table 3 OR [RAI(+) in various activities vs. RAI(-)]: 1.1-5.55 GBq: 0.87 (95% CI: 0.469–1.620) 5.56-22.2 GBq: 0.67 (95% CI: 0.272–1.659) 22.3-36.9 GBq: 2.04 (95% CI: 0.477–8.696) ≥37.0 GBq: 5.54 (95% CI: 2.635–11.634)	
Hirsch, 2016/ SPM [19]	Reference: p.1113, last paragraph of “Results” Hazard Ratio (HR) “for SPM in patients after first RAI treatment compared to patients with no RAI treatment, adjusted for age and sex”: 1.27 [95% CI: 0.88–1.82]	1,943 patients were included in the paper, but only 1,792 had ≥2 years of follow-up and were therefore included in our analysis concerning the association between RAI therapy and SPM occurrence.

Study/ Outcome/Citation	Extracted data	Data not extracted and explanation why
Hirsch, 2016/ Dose-response relationship [19]	Reference: Table 5 Hazard Ratio (HR) depending on cumulative “dose” [activity] [in mCi]: 1–100 [0.037–3.7 GBq] : 1.5 (95% CI: 0.99–2.3) 101–150 [3.737–5.55 GBq]: 1.3 (95% CI: 0.8–2.1) 151–299: [5.587–11.063 GBq] 0.7 (95% CI: 0.3–1.5) >300 [11.1 GBq]: 1.3 (95% CI: 0.8–2.4)	1,943 patients were included in the paper, but only 1,792 had ≥2 years of follow-up and were therefore included in our analysis concerning the association between RAI therapy and SPM occurrence
Teng, 2016/ SPM [21]	Reference: Supplementary tables, Table 4 Adjusted HR (aHR) of the cumulative RAI dose per 30 mCi [1.11 GBq] increase; patients with history of external beam radiation or chemotherapy were excluded aHR: 1.01 (95% CI: 1.00-1.02)	Supplementary Table 2 and 3B: almost similar results presented, but it remains unclear for which confounders the HRs were adjusted. Table 5 and 6: patients with history of external radiotherapy or chemotherapy were not excluded.
Teng, 2016/ SHM [21]	Reference: Supplementary tables, Table 4 aHR of cumulative RAI dose per 30 mCi [1.11 GBq] increase; patients receiving external beam radiation or chemotherapy were excluded Leukemia aHR: 1.03 (95% CI: 1.02–1.04) Non-Hodgkin lymphoma aHR: 0.86 (95% CI: 0.73-1.00)	Supplementary Table 2 and 3B: almost similar results presented, but it remains unclear for which confounders the HRs were adjusted. Table 5 and 6: patients with history of external radiotherapy or chemotherapy were not excluded.
Teng, 2016/ Dose-response relationship [21]	Reference: Supplementary tables, Table 4 aHR according to the cumulative radioactive activity; patients receiving external beam radiation or chemotherapy were excluded 1–30 mCi [0.037–1.11 GBq] aHR: 1.05 (95% CI: 0.81–1.35) 30–100 mCi [1.11–3.7 GBq] aHR: 1.07 (95% CI: 0.85–1.34) 100–150 mCi [3.7– 5.55 GBq] aHR: 1.13 (95% CI: 0.851.50) >150 mCi aHR [>5.55 GBq]: 1.52 (95% CI: 1.19–1.95)	Table 6: patients with external radiotherapy and chemotherapy were not excluded.
Silva-Vieira, 2017/ SPM [15]	Reference: Table 3 RR of “Treatment with radioiodine – yes versus no”: 1.84 (95% CI: 1.02–3.31)	

Study/ Outcome/Citation	Extracted data	Data not extracted and explanation why
Silva-Vieira, 2017/ Dose-response relationship [15]	Reference: Table 4 HR – Cox regression model (no competitive risk) – Cumulative activity each vs. 0 mCi [0 GBq] <100 mCi [<3.7 GBq]: 1.16 (95% CI: 0.44–3.06) 100-199 mCi [3.7–7.363 GBq]: 1.76 (95% CI: 0.95–3.28) 200-299 mCi [7.4–11.063 GBq]: 2.53 (95% CI: 1.21–5.30) ≥300 mCi [≥11.1 GBq]: 2.45 (95% CI: 1.12–5.36)	
Molenaar, 2018/ SHM [41]	Reference: Table 3 RR for all SHM combined, additional risk from RAI RR: 1.30 (95% CI: 1.12–1.51)	Reference: Table 2 HR for all SHM combined HR: 1.43 (95% CI: 1.20-1.69) We decided to prefer RR, whenever available, as results, for better comparability with other included studies.

5.3 Publikation (2022) – Online Resource 3

Online Resource 3: Presented are detailed data about included papers (first author, year of publication), extracted data (country of the included cohort, relative effect endpoint and results, crude incidence of SPMs, follow-up period, number of participants, rate of patients treated with RAI) and the evaluated risk of bias of each study. Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; OR, odds ratio; RAI, radioactive iodine; ROB, risk of bias; RR, relative risk; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; SHM, secondary hematologic malignancy; SIR, standardized incidence ratio; SPM, second primary malignancy.

Occurrence of SPMs in patients treated with RAI versus without RAI							
Study/ Citation	Cohort/Country	Risk of bias	Relative effect endpoint	Results	Crude Incidence of SPM	Follow-up period	Participants (rate of RAI treatment)
Silva-Vieira, 2017 [15]	Portugal	Moderate	RR of "treatment with radioiodine – yes versus no"	1.84 (95% CI: 1.02–3.31)	Total: 6.4% RAI(+): 6.9% RAI(-): 4.8%	Median: 8.8y Range: 5.0-17.0y	2,031 (77%)
Hirsch, 2016 [19]	Israel	Critical	HR "for SPM in patients after first RAI treatment compared to patients with no RAI treatment, adjusted for age and sex"	1.27 (95% CI: 0.88–1.82)	Total: 9.3%	Mean ± SD: 9.3 ± 9.6y	1,792 (81.9%)
Khang, 2015 [20]	Korea	Critical	OR [RAI(+) vs. RAI(-)]	1.14 (95% CI: 0.672–1.915)	Total: 2.5%	Median: 7.0y Range: 1.0-33.0y	2,468 (56.6%)
Rubino, 2003 [16]	Sweden/Italy/ France	Serious	RR, stratified by study group and adjusted for external radiotherapy: I-131 vs. no I-131	1.2 (95% CI: 1.0-1.4)	Total: 8.4%	Mean: 13y Range: 2-55y	6,841 (62%)
Teng, 2016 [21]	Taiwan	Serious	aHR of the cumulative RAI activity per 30 mCi [1.11 GBq] increase; patients receiving external beam radiation or chemotherapy were excluded	1.01 (95% CI: 1.00-1.02)	Total: 3.4%	Median: 5.9y IQR: 3.1-9.9y	20,235 (58.3%)
Hakala, 2016 [22]	Finland	Critical	Two numerical results were analyzed to compare the two rate ratios (RR) for no RAI vs. controls and RAI vs. controls	No RAI vs controls: 1.49 (95% CI: 0.96–2.30) RAI vs. controls: 1.04 (95% CI: 0.83–1.32)	Total: 12%	Mean ± SD: 16.2 ± 6.9y	910 (81%)
Lang, 2012 [39]	Hong Kong	Moderate	SIR	RAI(+) group: 1.51 (95% CI: 1.14–1.96) RAI(-) group: 0.84 (95% CI: 0.36–1.66)	Total: 7.2%	Median: 7.8y Range: 2.0-47.6y	895 (71.8%)
Brown, 2008 [18]	SEER, U.S.	Serious	SIR, <36-month latency exclusion, 1988-2002 exclusion, all sites of SPM	No radiotherapy: 1.04 (95% CI: 0.9–1.2) "Radioisotopes": 1.23 (95% CI: 1.04–1.45)	Total: 7.1%	Median: 8.6y Range: 0.2-29.9y	30,278 (44.0%)

Dose-response relationship – Occurrence of SPM according to cumulative RAI activity							
Study	Cohort/Country	Overall RoB	Relative effect endpoint(s)	Results	Crude Incidence of SPM	Follow-up period	Participants (rate of RAI treatment)
Silva-Vieira, 2017 [15]	Portugal	Moderate	HR – Cox regression model (no competitive risk) – Cumulative activity each activity subgroup vs. 0 mCi [0 GBq]	<100 mCi [<3.7 GBq]: 1.16 (95% CI: 0.44–3.06) 100–199 mCi [3.7–7.363 GBq]: 1.76 (95% CI: 0.95–3.28) 200–299 mCi [7.4–11.063 GBq]: 2.53 (95% CI: 1.21–5.30) ≥300 mCi [≥11.1 GBq]: 2.45 (95% CI: 1.12–5.36)	Total: 6.4% RAI(+): 6.9% RAI(-): 4.8%	Median: 8.8y Range: 5.0-17.0y	2,031 (77%)
Teng, 2016 [21]	Taiwan	Serious	aHR according to the cumulative radioactive activity category; patients receiving external beam radiation or chemotherapy were excluded	1-30 mCi [0.037–1.11GBq] : 1.05 (95% CI: 0.81–1.35) >30–100 mCi [>1.11–3.7 GBq] : 1.07 (95% CI: 0.85–1.34) >100–150 mCi [>3.7–5.55 GBq] : 1.13 (95% CI: 0.85–1.50) >150 mCi [>5.55 GBq] : 1.52 (95% CI: 1.19 - 1.95)	Total: 3.4%	Median: 5.9y IQR: 3.1-9.9y	20,235 (58.3%)
Hirsch, 2016 [19]	Israel	Critical	HR depending on cumulative activity category [in mCi]	1–100 [0.037–3.7 GBq]: 1.5 (95% CI: 0.99–2.3) 101–150 [3.737–5.55GBq]: 1.3 (95% CI: 0.8–2.1) 151–299 [5.587–11.063 GBq]: 0.7 (95% CI: 0.3–1.5) ≥300 [≥11.1 GBq]: 1.3 (95% CI: 0.8–2.4)	Total: 9.3%	Mean ± SD: 9.3 ± 9.6y	1,792 (81.9%)
Hakala, 2016 [22]	Finland	Critical	(Patients vs. controls) as Rate ratio (RR) for subgroups according to their cumulative RAI activity	≤3.7 GBq: 0.94 (95% CI: 0.70–1.25) >3.7 GBq: 1.37 (95% CI: 0.90–2.09)	Total: 12%	Mean ± SD: 16.2 ± 6.9y	910 (81%)
Khang, 2015 [20]	Korea	Critical	OR [RAI(+)] according to cumulative activity group vs. RAI(-)]	1.1–5.55 GBq: 0.87 (95% CI: 0.469–1.620) 5.56–22.2 GBq: 0.67 (95% CI: 0.272–1.659) 22.3–36.9 GBq: 2.04 (95% CI: 0.477–8.696) ≥37.0 GBq: 5.54 (95% CI: 2.635-11.634)	Total: 2.5%	Median: 7.0y Range: 1.0-33.0y	2,468 (56.6%)

Lang, 2012 [39]	Hong Kong	Moderate	RR , Cox proportional hazards analysis, cumulative RAI activity [GBq]	None: Reference 3.0–8.9 GBq: 2.777 (95% CI: 1.089–7.145) >9.0 GBq: 3.149 (95% CI: 0.645–12.816)	Total: 7.2%	Median: 7.8y Range: 2.0-47.6y	895 (71.8%)
Fallahi, 2011 [38]	Iran	Serious	OR of SPM with increasing cumulative activity of RAI	<10 GBq: 1.00 (reference) 10–20 GBq: 3.11 (95% CI: 0,24-39,83) 20–30 GBq: 9.29 (95% CI: 0,69-125,01) 30–40 GBq: No SPM cases 40–50 GBq: 113.42 (95% CI: 8,60-1495,64) ≥50 GBq: 122.90 (95% CI: 5.56-2716.93)	Total: 1.1%	Median: 6y Mean: 7.5y Range: 3-26y	973 (100%)
Rubino, 2003 [16]	Sweden/ Italy/ France	Serious	RR : The occurrence of second primary solid cancers depending on the cumulative RAI activity administered, patients treated with external radiotherapy excluded.	≤0.2 GBq: 1.0 (reference) 0.2–3.6 GBq: 1.2 (95% CI: 0.9–1.5) 3.7–7.3 GBq: 0.9 (95% CI: 0.7–1.2) 7.4–14.7 GBq: 1.4 (95% CI: 1.0–2.1) ≥14.8 GBq: 1.5 (95% CI: 0.8–2.6)	Total: 8.4%	Mean: 13y Range: 2-55y	6,841 (62%)

Occurrence of SHM in patients treated with RAI versus without RAI							
Study	Cohort/Country	Risk of Bias	Measure	Data	Crude Incidence	Follow-up period	Participants (RAI rate)
Molenaar, 2018 [41]	SEER, U.S.	Moderate	SIR for all SHMs combined, additional risk from RAI	1.30 (95% CI: 1.12–1.51)	Total: 0.53%	Median: 6.6y IQR: 3.3-11.2y	148,215 (47%)
Rubino, 2003 [16]	Sweden/Italy/France	Serious	RR , stratified by study group and adjusted for external radiotherapy: I-131 vs. no I-131 for the outcome leukemia	2.5 (95% CI: 1.0–7.4)	Total: 18/6,841 (0.26%)	Mean: 13y Range: 2-55y	6,841 (62%)
Teng, 2016 [21]	Taiwan	Serious	aHR of cumulative RAI activity per 30 mCi [1.1 GBq] increase; patients receiving external beam radiation or chemotherapy were excluded	Leukemia: 1.03 (95% CI: 1.02–1.04) Non-Hodgkin Lymphoma: 0.86 (95% CI: 0,73-1,00)	Leukemia: 19/20,235 (0.09%) Non-Hodgkin Lymphoma: 26/20,235 (0.13%)	Median: 5.9y IQR: 3.1-9.9y	20,235 (58.3%)

5.4 Publikation (2022) – Online Resource 4

Online Resource 4: Summary of findings table presenting the results of the GRADE synthesis and rating process. Table created with the GRADEpro Guideline Development Tool: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org. Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RAI, radioactive iodine; ROB, risk of bias; RR, relative risk; SHM, secondary hematologic malignancy; SPM, second primary malignancy.

Question: Occurrence of second primary malignancies and hematologic malignancies after radioactive iodine therapy for differentiated thyroid carcinoma

Certainty assessment							Impact	Certainty
Nr of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
Second Primary Malignancies								
8	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	dose-response gradient	Relative effect range: (RR, OR, HR) 1.14–1.84 Vote counting: 7/8 studies showed an increased risk for SPM after RAI therapy compared to patients not exposed to RAI. 1/8 study showed an increased risk for SPM in patients without RAI therapy compared to patients who received RAI therapy. c	⊕○○○ VERY LOW
Secondary Hematologic Malignancies								
3	observational studies	not serious ^d	not serious	not serious	serious ^e	dose-response gradient	Relative effect range: (RR) 1.30-2.5 Vote counting: 3/3 studies showed an increased risk for SHM after RAI therapy compared to patients not exposed to RAI.	⊕⊕○○ LOW
Dose Response Gradient								
8	observational studies	serious ^f	not serious	not serious	serious ^g	dose-response gradient	The data indicate a dose-response gradient. Vote counting: Comparing the groups with the least and the greatest cumulative activity of RAI, 7/8 studies found an increased relative effect.	⊕○○○ VERY LOW

6. Publikation 2 (2020)

Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie Radiation risks after radioiodine therapy

Autoren

Michael C. Kreißl¹, Maximilian Reinecke², Markus Luster²

Institute

- 1 Bereich Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg
- 2 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg

Schlüsselwörter

Radiojod, Strahlenrisiko, Sekundärneoplasie, ¹³¹I, Schilddrüsenkarzinom

Keywords

Radioiodine, radiation risk, secondary neoplasm, thyroid cancer

Bibliografie

Der Nuklearmediziner 2020; 43: 213–217
DOI 10.1055/a-1159-4392
ISSN 0723-7065
© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Michael C. Kreißl, Leiter der Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke Universität, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel.: +49-(0)391-6713000
Fax: +49-(0)391-6713016
michael.kreissl@med.ovgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Anwendung ionisierender Strahlung ist prinzipiell mit der Induktion von Zweitmalignomen zu rechnen. Dies trifft auch auf die Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bzw. bei benignen Erkrankungen der Schilddrüse zu. Bei der in der Regel höher dosierten Ra-

diojodgabe zur Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist der Effekt in einigen groß angelegten retrospektiven Studien nachweisbar und muss dem therapeutischen und auch diagnostischen Nutzen gegenübergestellt werden. Das Strahlenrisiko bei der Behandlung von gutartigen Schilddrüsenerkrankungen ist als sehr gering einzuschätzen. Eine jüngst publizierte Studie mit sehr langem Follow-up beschreibt eine dosisabhängig steigende Sterblichkeit an Zweitmalignomen im Vergleich. Eine am gleichen Kollektiv durchgeführte weitere Analyse fand jedoch nur eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung bei Langzeitthyreostase und nicht nach Radiojodgabe.

Insgesamt gilt es, im Kontext von Radiojod auch bei der Interpretation von Studiendaten, die Strahlenrisiken mit den weiteren Risiken, den Vorteilen und Vorzügen bzw. Nachteilen der alternativen Therapieoptionen in Bezug zu setzen.

ABSTRACT

When using ionizing radiation, in principle, the induction of secondary malignancies always has to be taken into account. This also applies to the use of radioiodine in differentiated thyroid cancer as well as in the treatment of benign thyroid disorders. After higher dose administration of radioiodine in differentiated thyroid cancer an effect has been documented only in some large cohorts of patients and needs to be balanced in the context of the therapeutic and diagnostic benefits. The radiation risk of radioiodine treatment of benign thyroid disorders is rather small. A recently published large scale cohort study describes a dose effect on cancer mortality. However, an analysis of data from the same data collective only found an increased cancer mortality compared to the normal population in patients treated long term with antithyroid drugs and not in patients treated with radioiodine. All in all, caution must be taken, when interpreting study data on radiation risks of radioiodine, since also other risks, the benefits as well as the advantages and disadvantages of alternative therapeutic approaches have to be considered.

Einleitung

Trotz der wichtigen Innovationen der letzten Jahre auf dem Gebiet der Radioligandentherapien ist die Anwendung von radioaktivem Jod bei gutartigen und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen immer noch die in Deutschland mit Abstand am häufigsten durchgeführte Radionuklidtherapie.

Erstmals zum therapeutischen Einsatz kam radioaktives Jod bereits im Jahr 1941 in den USA, in Deutschland findet es seit 1949 Anwendung. Jährlich werden in Deutschland laut dem

statistischen Bundesamt ca. 35 000 Applikationen von Radiojod bei Schilddrüsenautonomie, Morbus Basedow, benigner Struma und beim Schilddrüsenkarzinom durchgeführt.

Prinzipiell ist zwischen der therapeutischen Anwendung von Radiojod bei gutartigen Schilddrüsenenerkrankungen bzw. -karzinomen zu unterscheiden.

Die verabreichten Aktivitätsmengen pro Gabe sind bei benignen Schilddrüsenenerkrankungen üblicherweise geringer als bei der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die (Ausscheidungs-)kinetik beim Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie deutlich schneller ist, als bei noch vorhandener Schilddrüse. Andererseits kommt beim Schilddrüsenkarzinom Radiojod des Öfteren wiederholt zum Einsatz, z. B. bei Persistenz der Erkrankung oder auch im Rahmen der Radiojoddiagnostik in der Nachsorge. Bei der Behandlung von benignen Erkrankungen ist eine wiederholte Gabe hingegen eher selten erforderlich [1, 2].

Strahlenwirkung v. a. in Bezug auf Radiojod

Die Wirkung der Behandlung wird in erster Linie über die Betastrahlung vermittelt, die im Gewebe nur eine mittlere Reichweite von 0,44 Millimeter hat. Die ebenfalls auftretende Gammastrahlung, die auch aus dem Körper austritt, kann genutzt werden, um die Verteilung des radioaktiven Jods bildgebend darzustellen und führt zu einer im Verhältnis deutlich geringen Exposition anderer Körperabschnitte ohne bzw. nur mit geringem Uptake, bzw. auch der Umwelt.

Radioaktive Strahlung hat im Körper bekannterweise zweierlei Effekte:

- **Deterministische Wirkung:** Direkte Schädigung der (Körper-) Zellen. Bei hoher Dosis sterben die Zellen ab, bei niedrigeren Dosen können sie sich (partiell) erneut regenerieren. Diese Wirkung wird bei der Radiojodtherapie primär genutzt und ist aber auch für Toxizitäten der Radiojodtherapie wie Sialadenitis bzw. Xerostomie und Gastritis verantwortlich.
- **Stochastische Wirkung:** Die Strahlenwirkung führt zur Schädigung der DNA. Nach Jahren kann es zu Sekundärneoplasien kommen. Der Effekt zeigt eine Abhängigkeit von der effektiven Dosis, jedoch muss im Niedrig- bzw. Minimaldosisbereich auf Näherungen zurückgegriffen werden, die nicht unumstritten sind. Im Prinzip lässt sich jede natürliche und künstliche Strahlenexposition auf ein erhöhtes Krebsrisiko extrapolieren.

Wie bei anderen Therapien so muss auch bei der Radiojodbehandlung bzw. generell Anwendung von Radiojod eine Nutzen-Risiko-Abwägung für den individuellen Patienten im Sinne einer rechtfertigenden Indikation durchgeführt werden. Neben Wissen über den etwaigen Nutzen und dem eventuellen Schaden durch die Behandlung, ist es für den Behandler auch wichtig, einschätzen zu können, welche (potenziellen) Folgen eine nicht durchgeführte Behandlung bzw. die Anwendung von Alternativbehandlungen hätte.

Hinzu kommt, dass im Rahmen der Erstdiagnose einer Tumorerkrankung wie auch beim Schilddrüsenkarzinom, bzw. im kurzen Intervall danach, häufiger auch eine zweite Neoplasie

diagnostiziert wird („Screening bias“). Üblicherweise wird deshalb eine zweite Neoplasie nicht als mit Radiojod assoziiert gewertet, wenn diese kurz nach der Erstdiagnose auftritt, die Länge des Intervalls ist jedoch nicht klar definiert.

In dieser Arbeit soll v. a. auf aktuellere Publikationen zu Sekundärneoplasien nach Radiojod eingegangen werden, die teils für Besorgnis und Unsicherheiten auch bei denen gesorgt haben, die regelmäßig Radiojod anwenden.

Strahlenrisiko nach Radiojod bei Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

Da bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms, mit einer deutlichen Variabilität, höhere Aktivitätsmengen von Radiojod zu Einsatz kommen, muss hier durchaus mit der Induktion von (Sekundär-)Malignomen gerechnet werden. Eine taiwanesishe Studie fand bei 19 068 Fällen, die überwiegend mit Operation und Radiojod behandelt worden waren, ein standardized incidence ratio von 1,33, also eine ca. 33%ige Steigerung der Krebsinzidenz [3]. Vermehrt traten Neoplasien der Speicheldrüsen, des Nasopharynx, Lunge, Thymus, Brust, Harnblase und Hims auf sowie auch Leukämien und Lymphome. Bemerkenswert war, auch von den Autoren so adressiert, ein bevorzugtes Auftreten binnen 5 Jahren nach der Erstdiagnose des Schilddrüsenkrebses, was die Vermutung nahelegt, dass Beobachtungseffekte und genetische Prädispositionen eine Rolle spielen könnten. Die Ergebnisse lassen es in Summe nicht zu, einen Kausalzusammenhang herzustellen, da insbesondere auch detaillierte Informationen zur Durchführung der Radiojodtherapie fehlen.

In einer weiteren kleineren portugiesischen Studie mit 2031 Patienten zeigte sich bei insgesamt niedriger Inzidenz ein um 40% erhöhtes Risiko für eine Zweitneoplasie gegenüber der Normalbevölkerung [4], insbesondere wenn mehr als 7,4 GBq ¹³¹I verabreicht wurden.

Khang et al. fanden bei 2468 Patienten in Korea ein signifikant erhöhtes Risiko durch Radiojodtherapie ab einer kumulativen Aktivität von 37 GBq [5].

Bei einer in Korea an 211 360 Patienten durchgeführten Untersuchung zeigte sich nach im Median 2,4 Jahren Follow-up bei 0,03% eine Leukämie [6]. Ein detektierbar erhöhtes Risiko fand sich bei einer kumulativen Aktivität von mehr als 3,7 GBq mit einem zusätzlichen Leukämiefall auf 2000 Radiojodtherapien.

Für großes Aufsehen sorgte eine von Molenaar et al. 2018 publizierte Arbeit zum Risiko für hämatologische Neoplasien nach Radiojodbehandlung [7]. Hier wurde ein sehr großes Kollektiv von Patienten (n = 148,215) aus der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Datenbank untersucht, in dem 47% Radiojod erhalten hatten. Im Vergleich zu den rein operativ behandelten Fällen wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie (AML) (1,8 mal häufiger, 59 vs. 45 Fälle) und chronischen myeloischen Leukämie (CML) (3,4 mal häufiger) beobachtet. Die AML nach Radiojod führte auch zu einem reduzierten Überleben und sie verlief auch tendenziell aggressiver als eine AML ohne vorherige Radiojodgabe. Bei den anderen untersuchten hämatologischen Neoplasien gab es keinen messbaren negativen Effekt der Ra-

diojodtherapie, multiple Myelome traten nach der Behandlung sogar seltener auf. Kumulativ über alle hämatologische Neoplasien wurde ein gering erhöhtes Risiko (1,3-fach erhöht) gesehen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Radiojod nur beim High-Risk-Schilddrüsenkarzinom zur Anwendung kommen sollte und eine hämatologische Nachsorge erforderlich ist.

Der Artikel stieß nach seiner Publikation auf deutliche Kritik, sowohl was die Methodik angeht, wie auch im Hinblick auf die gezogenen Schlussfolgerungen [8–10].

Es gab insbesondere Kritik an folgenden Punkten:

1. Eine strengere Indikationsstellung für die Radiojodtherapie kann aus den Daten nicht abgeleitet werden, da in der Arbeit rein das Risiko und nicht auch der potenzielle Vorteil einer Behandlung betrachtet wurde. (In Analogie müsste man das Autofahren kritisch hinterfragen, da dadurch das Risiko, an einem Verkehrsunfall zu sterben, steigt). Auch wäre es sinnvoll, die Risiken (und Vorteile) der Behandlungsalternativen zu betrachten. Eine Auswertung zur Mortalität der mit und ohne Radiojodtherapie Behandelten wäre hier sehr hilfreich.
2. Es konnte in der Arbeit keinerlei Dosisbezug hergestellt werden, da diese Daten nicht vorlagen. Dies erschwert die Interpretation erheblich. Eine koreanische Arbeit in einem sehr großen Kollektiv von Patienten hatten ein erhöhtes Risiko erst ab einer Aktivität von mehr als 3,7 GBq ^{131}I gesehen [6]. Stattdessen erfolgte in der Arbeit lediglich eine Einteilung in (initiale) low-, intermediate- und high-risk-Fälle. Leider spiegelt diese Klassifikation nicht zwangsläufig die endgültige Klassifikation wieder, da häufig Metastasen erst in der posttherapeutischen Bildgebung nach Radiojod auffallen. Laut Literatur kommt dies, insbesondere beim Einsatz der SPECT/CT bei >20% der Fälle vor [11, 12].
3. Als weitere Folge von 2. ist davon auszugehen, dass zwischen den nicht mit Radiojod behandelten und den behandelten Patienten einen erheblichen Unterschied in der Qualität des Stagings bestand.
4. Informationen zum R- und M-Status Status wurden in dem Artikel nicht genannt.

Eine weitere Studie, auf Basis der Daten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, fand bei 75 992 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und Radiojodtherapie ein um 16% erhöhtes Risiko, ein sekundäres Malignom zu entwickeln [13]. Bei Patienten, welche keine Radiojodtherapie erhielten, betrug das zusätzliche Risiko gegenüber der Bevölkerung immerhin 9%. Wie bei Molenaar et al. gibt es auch hier keine Angaben bez. der verabreichten Aktivität. Ferner wird in der SEER-Datenbank eine Radiojodtherapie nur erfasst, wenn diese innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose verabreicht wurde.

Eine von Yu et al. 2018 erstellte Meta-Analyse fasste die Daten aus 10 Studien und 65 539 Teilnehmern zusammen und ermittelte ein relatives Risiko von 0,98 ein Sekundärmalignom bei Radiojodtherapie zu entwickeln, verglichen mit Patienten ohne Radiojodtherapie [14]. Es zeigte sich hier also kein erhöhtes Risiko. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die eingeschlossenen Studien im Vergleich von einem hohen Grad an Heterogenität geprägt waren. Bei der Analyse

von 6 Studien (n = 11,241), welche für Störgrößen adjustiert wurden, ergab die Metaanalyse ein relatives Risiko von 1,17 (also ein um 17% erhöhtes Risiko) bei immer noch moderater Heterogenität, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Strahlenrisiko nach Radiojod bei Therapie der benignen Erkrankungen der Schilddrüse

Auch in diesem klinischen Setting muss, bei Anwendung ionisierender Strahlung, von einem erhöhten Risiko für Sekundärmalignome ausgegangen werden. Bislang konnte jedoch trotz Auswertung zehntausender Patienten eine eindeutig krebsauslösende Wirkung der Radiojodtherapie bei benigner Schilddrüsenerkrankung nicht nachgewiesen werden [15]. Dies zeigt sich auch in einer Studie an über 4000 Patienten [16], welche operierte Patienten mit jenen verglich, die eine Radiojodtherapie erhalten hatten. In den Vereinigten Staaten und auch in Großbritannien wurde früh nach Einführung der Radiojodtherapie (von 1946 bis 1964) eine große Kohortenstudie (Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study (TTFUS)) begonnen, die knapp 36 000 Patienten umfasste und das Risiko für Krebs nach der Behandlung evaluieren sollte; über 90% der Patienten hatten einen Morbus Basedow. Eine erste Analyse wurde 1968 veröffentlicht [17]. Hier wiesen die Autoren zwar ein erhöhtes Risiko für Leukämie nach Radiojodtherapie nach, jedoch war dieses nicht kausal auf die Radiojodgabe zurückzuführen, da man dieses erhöhte Risiko auch bei den mit Operation behandelten Patienten fand. Nach weiteren 30 Jahren Nachbeobachtung konnten Ron et al. in demselben Kollektiv keine erhöhte Krebssterblichkeit nach Radiojod detektieren [18]; die „standardized mortality ratio (SMR)“ (standardisierte Sterblichkeitswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung; Normalwert: 1) lag für Radiojod bei 1,02 bzw. 1,04 und für die Operation bei 0,99. Auffällig war eine signifikant um 30% gesteigerte Krebssterblichkeit bei den Patienten, die nur eine Thyreostase erhalten hatten (SMR: 1,31).

Im Widerspruch dazu konstatiert eine aktuelle Veröffentlichung aus 2019, wiederum am gleichen Kollektiv [19], ein erhöhtes Risiko für mit Radiojod behandelte Patienten, an Krebs zu versterben (u. a. Gesamtkrebsmortalität und auch Mammakarzinom). Die Studie vergleicht mit Radiojod behandelte Patienten mit jenen ohne Schilddrüsenerkrankung oder -behandlung. Es wurde auch eine Abhängigkeit der Mortalität von der Expositions-dosis beobachtet. Nach Aussage der Autoren ist mit zwischen 19 und 32 zusätzlichen Krebstoten auf 1 000 Patienten zu rechnen, die im Alter von 40 Jahren mit Radiojod behandelt wurden. Im Gegensatz zu den beiden Vorgängeranalysen gab es jedoch keinerlei Vergleich zu Patientenkollektiven, die (rein) medikamentös oder operativ therapiert wurden. Dieses Vorgehen und die Arbeit allgemein wurden scharf, unter anderem von Seiten des Schilddrüsenkomitees der EANM kritisiert [20].

Berücksichtigt wurde unter anderem nicht, dass bei Autoimmunerkrankungen (zu denen der M. Basedow zählt) und Schilddrüsenüberfunktion per se ein zwar geringes, aber signifikant erhöhtes Krebsrisiko beschrieben wurde [16, 21–24]. Im Übrigen ist die Behandlungsweise vor über 50 Jahren und in den

USA zu dem aktuellen Vorgehen in Deutschland different, was die Übertragbarkeit der Daten limitieren dürfte.

Die Autoren der Publikation sind daher selbst der Auffassung, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um eine valide Aussage zur Krebsauslösung treffen zu können. In einer Nachanalyse der TTFUS-Daten fand sich im letzten Jahr kein erhöhtes SMR für die Radiojodtherapie bezogen auf die Gesamtkrebssterblichkeit (1,01 bzw. 1,00) [25], hingegen – konsistent zu der Voranalyse [18] – ein erhöhtes SMR von 1,28 für die alleinige medikamentöse thyreostatische Therapie. In der Analyse der einzelnen Tumorentitäten zeigte sich für die alleinige Radiojodbehandlung ein erhöhtes Risiko für Leberkrebs und Schilddrüsenkarzinom, bei den anderen ließ sich keine Steigerung detektieren, insbesondere nicht bei den hämatologischen Neoplasien. In der rein medikamentös behandelten Gruppe fand sich eine gesteigerte Krebsmortalität bei vielen Entitäten, u. a. eine 86%ige Steigerung für das Mammakarzinom und eine 151%ige Steigerung für das Magenkarzinom. Insofern ist ein karzinogener Effekt der Thyreostase (die auch meist vor Radiojod zur Anwendung kommt) zu diskutieren und es bedarf hier weiterer Studien.

Nicht bei einer Risikoanalyse im Hinblick auf die Radiojodtherapie außer Acht gelassen werden sollten die Effekte der Behandlung bei nicht onkologischen Entitäten. Hier zeigte sich jüngst ein positiver Effekt der ablativ durchgeführten Radiojodtherapie bei Hyperthyreose auf die Gesamtmortalität und auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie [26].

Fazit

Zusammenfassend steht mit der Radiojodbehandlung eine gut etablierte und nebenwirkungsarme Behandlungsoption beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen zur Verfügung. Im Kontext der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist zumindest bei Gabe höherer Aktivitäten von einem (gering) erhöhten Risiko für Zweitmalignome auszugehen: Dies sollte bei der Indikationsstellung Berücksichtigung finden; eine lebenslange spezifische Nachsorge, wie in Deutschland auch gesetzlich gefordert, sollte konsequent durchgeführt werden.

Im Hinblick auf die Anwendung von Radiojod bei benigner Erkrankung der Schilddrüse ist zu vermerken, dass trotz Anwendung ionisierender Strahlen sich auch bei Betrachtung einer großen Gruppe von Patienten über einen sehr langen Zeitraum im Vergleich zur dauerhaften medikamentösen Therapie **keine erhöhte Krebssterblichkeit** nachweisen ließ. Der Grund für die beobachtete erhöhte Krebssterblichkeit unter bzw. nach Thyreostase bleibt unklar, hier besteht weiterer Bedarf für Studien. Wie bei jeder medizinischen Behandlung sollten Vor- und Nachteile der prinzipiell verfügbaren Therapieoptionen Radiojodbehandlung, operative Therapie und dauerhafte Thyreostase individuell patientenbezogen abgewogen werden.

Interessenkonflikt

M. Kreißl: Honoraria/Studienprojekte/Reisen/Advisory Board von Bayer Healthcare, Eisai, Exelixis, GE Healthcare, Ipsen, Lilly, Novartis, Sanofi Genzyme, Sirtex und Terumo.

Literatur

- [1] Dietlein M, Grunwald F, Schmidt M et al. Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline. Nuklearmedizin 2016; 55: 213–220. doi: 10.3413/Nukmed-0823-16-04
- [2] Kobe C, Eschner W, Wild M et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? Nucl Med Commun 2010; 31: 201–205. doi: 10.1097/MNM.0b013e328333d303
- [3] Lu CH, Lee KD, Chen PT et al. Second primary malignancies following thyroid cancer: a population-based study in Taiwan. European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies 2013; 169: 577–585. doi: 10.1530/EJE-13-0309
- [4] Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? Thyroid: official journal of the American Thyroid Association 2017; 27: 1068–1076. doi: 10.1089/thy.2016.0655
- [5] Khang AR, Cho SW, Choi HS et al. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (¹³¹I) dose over 37 GBq. Clinical endocrinology 2015; 83: 117–123. doi: 10.1111/cen.12581
- [6] Seo GH, Cho YY, Chung JH et al. Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: A Nationwide, Population-Based Study in Korea. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association 2015; 25: 927–934. doi: 10.1089/thy.2014.0557
- [7] Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232
- [8] Piccardo A, Puntoni M, Verburg FA et al. Power of Absolute Values to Avoid Data Misinterpretations: The Case of Radioiodine-Induced Leukemia and Myelodysplasia. J Clin Oncol 2018; 36: 1880–1881. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7318
- [9] Kreißl MC, Grande E. Inconclusive Analysis of the Connection Between Secondary Hematologic Malignancies and Radioiodine Treatment. J Clin Oncol 2018; 36: 1882–1883. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1054
- [10] Tulchinsky M, Binsse I, Campenni A et al. Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Lessons from Confronting Controversial Literature on Risks for Secondary Malignancy. J Nucl Med 2018; 59: 723–725. doi: 10.2967/jnumed.118.211359
- [11] Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M et al. Posttherapeutic (¹³¹I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2009; 36: 886–893. doi: 10.1007/s00259-008-1044-2
- [12] Schmidt D, Szikszai A, Linke R et al. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. J Nucl Med 2009; 50: 18–23. doi: 10.2967/jnumed.108.052746
- [13] Endo M, Liu JB, Dougan M et al. Incidence of Second Malignancy in Patients with Papillary Thyroid Cancer from Surveillance, Epidemiology, and End Results 13 Dataset. J Thyroid Res 2018; 2018: 8765369. doi: 10.1155/2018/8765369

- [14] Yu CY, Saeed O, Goldberg AS et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Subsequent Malignant Neoplasm Risk After Radioactive Iodine Treatment of Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28: 1662–1673. doi: 10.1089/thy.2018.0244
- [15] Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2002; 29: (Suppl. 02): S471–478. doi: 10.1007/s00259-002-0910-6
- [16] Ryodi E, Metso S, Jaatinen P et al. Cancer Incidence and Mortality in Patients Treated Either With RAI or Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100: 3710–3717. doi: 10.1210/jc.2015-1874
- [17] Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA* 1968; 205: 855–862
- [18] Ron E, Doody MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998; 280: 347–355. doi: 10.1001/jama.280.4.347
- [19] Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A et al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* 2019; doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0981
- [20] Giovanella L, Verburg FA, Ovcaricek PP et al. 'Quid autem vides festucam in oculo fratris tui et trabem in oculo tuo non vides' on the hyperthyroidism-induced mortality and antithyroid drug-induced side effects in the era of radioiodine fake news. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020; 47: 1342–1344. doi: 10.1007/s00259-020-04748-4
- [21] Szychta P, Szychta W, Gesing A et al. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis. *Thyroid Res* 2013; 6: 8. doi: 10.1186/1756-6614-6-8
- [22] Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L et al. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R33. doi: 10.1186/bcr2587
- [23] Khan SR, Chaker L, Ruiters R et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101: 5030–5036. doi: 10.1210/jc.2016-2104
- [24] Chen YK, Lin CL, Chang YJ et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2013; 23: 879–884. doi: 10.1089/thy.2012.0568
- [25] Tulchinsky M, Brill AB. Spotlight on the Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism is Keeping the Highest Risk From Antithyroid Drugs in the Blind Spot. *Clinical nuclear medicine* 2019; 44: 789–791. doi: 10.1097/RLU.0000000000002792
- [26] Okosieme OE, Taylor PN, Evans C et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; 7: 278–287. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30059-2

7. Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer

Folgende Damen und Herren waren meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg:

Bartsch	Bauer	Becker, A.
Becker, K.	Bien	Chung
Czubayko	Denkert	Dettmeyer
Engenhardt-Cabillic	Feuser	Geraedts
Gress	Hertl	Hofmann
Hoyer	Kinscherf	Kircher
Kruse	Lill	Lohoff
Luster	Mahnken	Maisner
Moll	Neubauer	Neumüller
Nimsky	Pagenstecher	Plant
Preisig-Müller	Rastan	Renz
Ruchholtz	Rust	Schäfer
Schieffer	Schneider	Schumacher
Seifart	Sekundo	Stuck
Swaid	Thieme	Timmermann
Vogelmeier	Wagner	Weber
Weihe	Weske	Wrocklage
Wulf		

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Markus Luster bedanken, der es mir ermöglicht hat, diese Dissertation über ein spannendes Thema zu verfassen und dabei die Grundzüge wissenschaftlichen Arbeitens kennenzulernen und anzuwenden. Besonders bedanken möchte ich mich für die stets wertschätzende Betreuung während der letzten Jahre und die Möglichkeit einen Einblick in die vielen Aspekte der Arbeit von Forschenden zu gewinnen.

Weiter danke ich meiner Frau Jana, die immer ein offenes Ohr und gute Ratschläge für mich zu bieten hatte. Ich danke ihr für ihr Verständnis, wann immer ich Zeit in diese Arbeit investiert habe, die ihr zugestanden hätte.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für viel Unterstützung während des gesamten Studiums und viel Optimismus hinsichtlich dieser Dissertation, der mich immer wieder angetrieben hat.

Zuletzt danke ich meinen Freunden, welche mich durch ein langes Studium begleitet haben und mir jederzeit ein starker Rückhalt waren. Insbesondere Gerrit Ahlers gilt mein Dank für regen Austausch in methodischen und inhaltlichen Fragen und die Mitarbeit an der Publikation aus dem Jahr 2022.