

Anhang 1

Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs

Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs

Hilke Bertelsmann und Maria Blettner

AG Epidemiologie und Medizinische Statistik
Universität Bielefeld

Gliederung

| | |
|--|----|
| 1. Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs..... | 3 |
| 1.1. Deskriptive Epidemiologie | 4 |
| 1.2. Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs | 8 |
| 2. Latente papilläre Mikrokarzinome der Schilddrüse | 16 |
| 2.1. Einleitung zu papillären Mikrokarzinomen | 16 |
| 2.2. Methoden zu papillären Mikrokarzinomen | 17 |
| 2.3. Pathologie | 18 |
| 2.4. Diagnostik | 18 |
| 2.5. Prognose | 19 |
| 2.6. Epidemiologie papillärer Mikrokarzinome | 20 |
| 2.7. Prävalenz papillärer Mikrokarzinome und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs | 22 |
| 2.8. Diskussion zu papillären Mikrokarzinomen | 26 |
| 3. Literatur | 28 |
| 4. Tabellen und Abbildungen | 33 |
| 4.1. Tabellen | 33 |
| 4.2. Abbildungen | 40 |

1. Epidemiologie und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs

Schilddrüsenkrebs ist bisher die einzige Krebsform, deren Inzidenzraten nach dem Tschernobylunfall in der betroffenen Bevölkerung angestiegen sind (UNSCEAR 2000). Für eine quantitative Schätzung des Risikoanstieges in Abhängigkeit von der Exposition müssen das Grundrisiko der nichtexponierten Bevölkerung und mögliche weitere Risikofaktoren der Erkrankung mit in das Modell eingehen. Schilddrüsenkrebs ist eine seltene Erkrankung, über deren Ursachen wenig bekannt ist. In diesem Kapitel werden Inzidenz- und Mortalitätsraten aus Europa zusammengestellt, um die regionalen Varianzen des Schilddrüsenkrebsrisikos zu beschreiben. Im zweiten Abschnitt wird der Wissensstand über Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs basierend auf einer Publikation von Ron (1996) und neueren Arbeiten zusammengestellt.

Definition

Schilddrüsenkarzinome sind bösartige Tumore der Schilddrüse. Nach dem zugrunde liegenden Zelltyp können drei histologisch eindeutig klassifizierbare Formen von Schilddrüsenkarzinomen unterschieden werden (Gimm 2001).

- Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Zu den *differenzierten Schilddrüsenkarzinomen* gehören das *papilläre* und das *follikuläre Schilddrüsenkarzinom*. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome ähneln noch weitgehend dem normalen Schilddrüsengewebe und haben einen niedrigen Grad der Bösartigkeit. Dies spiegelt sich unmittelbar in den Prognose wider. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome gehören zu den Tumoren mit den besten Heilungsaussichten. Differenzierter Schilddrüsenkrebs bei Kindern wächst schneller als bei Erwachsenen, trotzdem sind die Heilungschancen im Kindesalter besser als bei Erwachsenen (Gimm 2001).

- Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome

Zu den *undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen*, die auch als *anaplastische Karzinome* bezeichnet werden, gehören spindelzellige, parenchymatöse und kleinzellige Karzinome, die alle eine gleich schlechte Prognose aufweisen. Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome weisen einen hohen Grad an

Bösartigkeit auf und zeigen nur noch eine geringe Ähnlichkeit zum normalen Schilddrüsengewebe. Sie sind nahezu unheilbar.

- Medulläre Schilddrüsenkarzinome

Eine Sonderform stellt das *medulläre Schilddrüsenkarzinom* dar, das sich nicht aus den eigentlichen Schilddrüsenzellen entwickelt, sondern aus den so genannten C-Zellen, die entwicklungsgeschichtlich beim Menschen nur zufällig mit der Schilddrüse verwachsen sind. Die Prognose für medulläre Schilddrüsenkarzinome ist besser als für undifferenzierte Karzinome, aber schlechter als für differenzierten Schilddrüsenkrebs.

Obwohl die histologischen Formen des Schilddrüsenkarzinoms sich stark unterscheiden und medulläre Karzinome eigentlich Karzinome eines eigenständigen Organs sind, trennen epidemiologische Veröffentlichungen meistens nicht zwischen den einzelnen histologischen Formen. Weil die Erkrankung selten ist, reichen häufig die Fallzahlen der einzelnen histologischen Tumorformen nicht für statistische Analysen, so dass Analysen nur mit der Gesamtzahl der Schilddrüsenkrebsfälle durchgeführt werden.

1.1. Deskriptive Epidemiologie

Klinisch manifeste bösartige Schilddrüsenkarzinome sind im Vergleich zu Malignomen anderer Organe selten. Nach den Schätzungen der „Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland“ machen sie hierzulande weniger als 1% aller jährlich gemeldeten Karzinome aus (Krebs in Deutschland 2002).

Prozentuale Häufigkeit verschiedener Tumorarten der Schilddrüse

Der Anteil der unterschiedlichen histologischen Schilddrüsenkrebsformen schwankt zwischen den einzelnen Untersuchungsgebieten. Als grobe Richtwerte machen in allen Altersgruppen gemeinsam differenzierte papilläre Karzinome als häufigste Form rund 2/3 der Schilddrüsenkrebsfälle aus. Das restliche Drittel machen etwa zur Hälfte die follikulären Karzinome aus, zur anderen Hälfte die medullären und anaplastische Karzinome mit etwa gleichen Anteilen.

Die Schilddrüsentumoren von Kindern und Jugendlichen weisen eine andere Verteilung auf, als die der Erwachsenen. Der Anteil papillärer Karzinome ist bei Kindern besonders hoch. Bei einer histologischen Untersuchung aller operierten Schilddrüsenkrebsfälle in Weißrussland bei Kindern unter 18 Jahren zwischen 1986 und 1993 waren von 468 Fällen 96% papillär, 2% anaplastisch, 1% follikulär und 1% medullär (Likhtarev et al. 1995). Im selben Zeitraum wurden im Nachbarland Ukraine von 296 Fällen bei Kindern und Jugendlichen 93% als papillär, 4% follikulär, 2% medullär und 1% anaplastisch identifiziert (Tronko et al. 1999). Ein Teil dieser Fälle waren aber möglicherweise bereits durch die Strahleneinwirkung nach Tschernobyl entstanden. Leider existieren keine Vergleichszahlen aus anderen Ländern für diese Altersgruppen.

Geschlecht und Altersverteilung

Schilddrüsentumore gehören zusammen mit Krebs der Gallenblase zu den einzigen beiden Krebsarten, die bei Frauen häufiger sind als bei Männern.

Abbildung 1

In den 14 europäischen Ländern, in denen ein staatliches Krebsregister geführt wurde, betrug 1990 die altersstandardisierte Inzidenzrate der Frauen 4,26, der Männer 1,69 (Parkin et al. 1999). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug bei Frauen 0,82, bei Männern 0,49 (Pisani et al. 1999). Während also die Inzidenzrate bei Frauen fast dreimal (2,93) höher ist als bei Männern, ist die Mortalitätsrate der Frauen nur 1,75-mal so hoch (Parkin et al. 1999, Pisani et al. 1999).

Abbildung 2

Auch die Altersverteilung für Schilddrüsenkrebs unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen. In Abbildung 2 ist die Altersverteilung in den fünf skandinavischen Ländern für das Jahr 1990 dargestellt. Während die Inzidenzraten der Männer über den gesamten Lebenszeitraum langsam und gleichmäßig ansteigen, liegen die Inzidenzraten der Frauen bereits zwischen 15 und 44 Jahren vergleichsweise hoch,

bleiben dann bis zur Altersgruppe 55-64 fast auf diesem Niveau, um dann im hohen Alter wieder anzusteigen. Die Altersverteilung der Mortalität unterscheidet sich dagegen bis zur Altersgruppe 55-64 kaum, danach steigt die Mortalitätsrate der Frauen allerdings deutlich steiler an als die der Männer. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten in Island bilden einen Sonderfall, auf den im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

Inzidenz- und Mortalitätsraten in Europa

Abbildung 3

Die für die Diskussion der Tschernobyl-Folgen besonders wichtigen Inzidenzraten in den jüngeren Altersgruppen schwanken aufgrund der geringen Fallzahlen in einzelnen Ländern erheblich. Deswegen werden hier Schätzungen der Inzidenzraten für größere Populationen für das Jahr 2000 dargestellt (Globocan 2000):

Tabelle 2

Die Schilddrüsenkrebsinzidenzraten in den westlichen Industrieländern liegt höher als in den Entwicklungsländern, der Unterschied beruht aber wahrscheinlich teilweise auf unterschiedlich gute diagnostische Methoden und Meldeverfahren. Auch in den jüngeren Altersgruppen liegen die Inzidenzraten der Frauen zwei- bis dreimal so hoch wie die der Männer.

Zeitliche Trends der Inzidenz- und Mortalitätsraten

Abbildung 4

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 2800 Personen an Schilddrüsenkrebs. Etwa 2000 Neuerkrankungen betreffen Frauen (Krebs in Deutschland 2002). Als Beispiel für den zeitlichen Trend der Erkrankung werden Daten aus dem Saarland zwischen 1970 und 1996 gezeigt (RKI 2001).

Die altersstandardisierten Inzidenzraten lagen in diesem Zeitraum für Frauen zwischen 2,28 (1996) und 7,12 (1994), für Männer zwischen 0,28 (1973) und 4,09

(1993). Die erheblichen Schwankungen beruhen auf die relativ kleinen Fallzahlen. Insgesamt stiegen die Inzidenzraten für beide Geschlechter in diesem Zeitraum an. Inwieweit dieser Anstieg ganz oder teilweise durch verbesserte Diagnostik bzw. höhere Sensibilität der Diagnostiker verursacht wurde, geht aus den Daten nicht hervor. Die Mortalitätsraten im gleichen Zeitraum stiegen bei den Männern Ende der siebziger Jahre deutlich an und blieben dann auf diesem Niveau, ca. 1 pro 100.000, relativ konstant. Die Mortalitätsraten bei Frauen waren dagegen bis Mitte der achtziger Jahre konstant um ca. 1,5 pro 100.000, dann fielen sie etwa auf das Niveau der Männer ab. Verschiedene Studien beschreiben ebenfalls ansteigende Inzidenzraten für Schilddrüsenkrebs in den siebziger, achtziger und neunziger Jahren in unterschiedlichen europäischen Ländern, z.B. Finnland (Coleman et al. 1993), Norwegen (Glattre et al. 1990) und Schweiz (Levi et al. 1990). Die Ursachen für diese Anstiege sind unbekannt. Die Mortalität an Schilddrüsenkrebs sinkt dagegen seit den siebziger Jahren in den meisten europäischen Ländern. Wie im Saarland sind davon überwiegend Frauen betroffen, deren Mortalitätsrate sich aufgrund der verbesserten Diagnose und Therapiemethoden derjenigen der Männer annähert. Die Mortalitätsrate der Männer veränderte sich aufgrund des höheren Anteils der weiterhin kaum heilbaren anaplastischen Karzinome weniger (Ron 1996).

Prognose

Die 5-Jahres Überlebensrate für alle Formen des Schilddrüsenkrebses ist relativ hoch verglichen mit anderen Krebsarten. Von 1983 bis 1990 lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Altersklassen in den USA bei 94,6%. Für Frauen war sie mit 95,4% etwas besser als für Männer mit 92,2% (Ries et al. 1994). In Deutschland sind die Fünfjahresüberlebensraten im gleichen Zeitraum etwas niedriger, unter Frauen bei 73% (Westen) und 71% (Osten), unter Männern bei 54,5%, bzw. 63,9% (Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1997). Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Anteile der Tumorformen zurückzuführen.

Die genannten Zahlen berücksichtigen nicht die histologischen Tumorformen. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben allgemein eine gute Prognose, anaplastische Karzinome dagegen eine extrem schlechte. In einer Studie auf Malmö überlebten 95% der Patienten mit papillären Karzinomen und 70% der Patienten mit

follikulären Karzinomen die ersten 5 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebensrate für anaplastische Karzinome lag dagegen unter 1% (Borup-Christensen et al. 1984). Innerhalb der histologischen Formen ist die Überlebensrate abhängig von dem Alter, der Tumorgroße bei Diagnose und dem Vorhandensein entfernt gelegener Metastasen (Ron 1996).

1.2. Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs

Ionisierende Strahlung als Risikofaktor für Schilddrüsenkrebs

Das Schilddrüsengewebe kann sowohl gegen externe Strahlung, also von außen eindringende γ -Strahlen als auch intern durch radioaktives Jod, das überwiegend α -Strahlen aussendet, exponiert werden.

Physiologische Ursachen

Die exponierte Lage der Schilddrüse, ihr hoher Grad an Oxygenierung und die hohe Zellteilungsrate scheinen die Ursachen für die besondere Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber karzinogenen Effekten durch ionisierende Strahlung zu sein. Bei interner Exposition führt die hohe Jodspeicherfähigkeit der Schilddrüse dazu, dass in diesem Organ deutlich höhere Strahlendosen als im übrigen Körper auftreten. Zum Mechanismus der Schilddrüsenkrebs-Induktion durch Strahlung werden zwei Hypothesen diskutiert (UNSCEAR 2000):

- Die ionisierende Strahlung verursacht eine Veränderung direkt im genetischen Material einer Zelle, die zu Reproduktionsfehlern und anschließend zur Entwicklung von Mutanten und neoplastischen Zellen führt;
- Durch Strahlung wird die Funktionsfähigkeit des Schilddrüsen-Parenchyms beeinträchtigt. Dadurch wird die Hypophyse veranlasst, mehr TSH auszuschütten, um den Ausfall der Schilddrüse zu kompensieren. Da aufgrund der Strahlenschädigung die Schilddrüse nicht reagieren kann, erfolgt eine Überstimulierung des noch nicht geschädigten Schilddrüsen-Gewebes, die zu einer Hyperplasie mit möglicher Entartung führen kann.

Nach bisherigem Wissensstand wird nur das Risiko an einem differenzierten papillären Schilddrüsenkrebs zu erkranken durch die Strahlenexposition erhöht (Thomson et al. 1994). Bisher gibt es keinen Nachweis eines Anstiegs der anderen histologischen Krebsformen in der Schilddrüse nach Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen. Klinisch unterscheiden sich strahlenbedingte Schilddrüsenkarzinome nicht von

spontanen Karzinomen, allerdings kommen möglicherweise häufiger multiple Tumore in beiden Schilddrüsenlappen vor (Ron 1996).

Epidemiologische Studien

Die Erkenntnisse zum strahleninduzierten Schilddrüsenkrebs beruhen überwiegend auf zwei Kollektiven: Den Überlebenden der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki sowie den Patienten mit diagnostischen oder therapeutischen Strahlenanwendungen.

Externe Bestrahlung

Zum Risiko externer Bestrahlung auf die Entstehung von Schilddrüsenkrebs gibt es viele epidemiologische Studien, von denen aber die meisten auf kleinen Fallzahlen beruhen und widersprüchliche Ergebnisse zeigen. In einer Metaanalyse wurden die Daten aus sieben Studien auf individueller Ebene gemeinsam analysiert (Ron et al. 1995). Es handelte sich um fünf Kohortenstudien und zwei Fall-Kontrollstudien. Die einzelnen Kollektive waren Atombombenüberlebende (Thompson et al. 1994), Menschen mit Bestrahlung der Thymusdrüse, tinea capitis, vergrößerte Mandeln in der Kindheit (Shore et al. 1985, Schneider et al. 1993, Pottern et al. 1990), Frauen mit Bestrahlung gegen Gebärmutterhalskrebs (Boice et al. 1988) und Menschen, die aufgrund von Tumoren im Kindesalter bestrahlt wurden (Tucker et al. 1991). Insgesamt traten unter 120000 Personen 700 Schilddrüsenkrebsfälle auf. Für alle Kollektive, bei denen die Bestrahlung in der Kindheit lag, wurde eine signifikante lineare Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet. Die Beziehung war auch bei Dosen kleiner als 0,1 Gray linear. Die Metanalyse aller Daten mit Exposition in der Kindheit ergab ein zusätzliches relatives Risiko pro Gray (ERR) von 7,7 (95%-CI: 2,1-28,7). Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5

Das Alter bei Exposition hatte einen hohen Einfluss: Das ERR bei Bestrahlung vor dem 5. Geburtstag war mehr als doppelt so hoch wie das Risiko für ältere Kinder zwischen 5 und 15 Jahre. Für Exposition in der Kindheit betrug das zusätzliche absolute Risiko der Metanalyse 4,4 pro 10^4 Personenjahre und Gray (95%-CI: 1,9 – 10,1) und das attributable Risiko pro Gray 88%. Bei einer Exposition im Erwachsenenalter konnte dagegen kein erhöhtes ERR/GY nachgewiesen werden.

Das ERR/GY für beide Altersgruppen zusammen war für Frauen doppelt so hoch wie für Männer, allerdings waren die Ergebnisse der individuellen Studien in diesem Punkt nicht konsistent. Das ERR war 15 bis 29 Jahre nach Exposition am höchsten, es war aber nach 40 Jahren noch eine Erhöhung nachweisbar.

Interne Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen

Über das Risiko interner Strahlenexposition durch radioaktives Jod ist weniger bekannt als über das Risiko externer Bestrahlung durch Gamma-Strahlen. Im Tierexperiment war das Schilddrüsenkrebs-Risiko durch I-131 weniger effektiv als das Risiko durch externe Strahlen (Lee et al. 1982). Die Verteilung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse kann sehr ungleichmäßig sein. Einige Bereiche können sehr hohen Dosen ausgesetzt sein, die zum Absterben der Zellen führen, während gleichzeitig in anderen Bereichen die Strahlendosis gering ist (Hall und Holm 1998). Die Dosisrekonstruktion für interne Bestrahlung ist deswegen unsicherer als für externe Bestrahlung. Durch die Halbwertszeit von 7 Tagen von I-131 werden nicht alle Zellen des bestrahlten Gebietes gleichzeitig geschädigt, so dass eine effektive DNA-Reparatur möglich ist. Für das kurzlebige I-132 mit einer Halbwertszeit von 2,3 Stunden konnten Wallinder et al. (1972) im Tierexperiment Effekte erzielen, die denen einer externen Bestrahlung entsprachen.

Es liegen zwei große epidemiologische Studien von Patienten vor, die wegen einer Schilddrüsen-Erkrankungen mit radioaktivem Jod 131 behandelt wurden. Diese Studien umfassen 10.000 und 35.000 Hyperthyreose-PatientInnen, mit einem durchschnittlich über 15 Jahre andauernden Follow-up (Holm et al. 1988, Glöbel et al. 1984). In keiner dieser Studien konnte eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkrebs festgestellt werden. Über das Risiko einer Bestrahlung im Kindes und Jugendalter liegen keine aussagekräftigen Studien vor (Hall et al. 1996). Gilbert et al. (1998) untersuchten in einer ökologischen Studie Populationen, die durch oberirdische Atombombenversuche überwiegend gegenüber Iod-131 exponiert waren. Sie fanden ein erhöhtes Risiko bei einer Exposition im Alter unter einem Jahr, aber nicht für ältere Kinder. Eine konkrete Dosis-Wirkungsschätzung konnte aufgrund fehlender individueller Dosen und erheblichen Migration-Bias nicht durchgeführt werden.

Jod-131 wird auch in der diagnostischen Medizin zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion eingesetzt. Durch die hohe Prävalenz gutartiger Schilddrüsenerkrankungen wird die Technik häufig eingesetzt und erlangt trotz

niedriger Strahlendosen gesundheitswissenschaftliche Bedeutung, weil große Teile der Bevölkerung in den Industrieländern z.T. mehrfach exponiert sind. Bisher wurde auch in großen Studien keine Beziehung zwischen Einsatz von Jod-131 zu therapeutischen Zwecken im Erwachsenenalter und Schilddrüsenkrebs gefunden (Glöbel et al. 1984, Holm et al. 1988). Eine Bestrahlung im Kindesalter kommt selten vor, für diesen Bereich liegen bisher keine Studien vor.

Die Daten aus therapeutischen und diagnostischen Jod-131-Anwendungen sprechen zwar für einen geringeren kanzerogenen Effekt von interner im Vergleich zu externer Exposition. Allerdings sind die untersuchten Personen nicht direkt vergleichbar, weil es sich bei den im medizinischen Bereich Exponierten überwiegend um Erwachsene mit erkrankten Schilddrüsen handelt. Bei den extern Exponierten handelt es sich überwiegend um jüngere Menschen mit gesunden Schilddrüsen.

Zur Klärung des Risikos interner Bestrahlung auf Schilddrüsenkrebs werden deshalb die Analysen an exponierten Kindern nach dem Tschernobylunfall in Zukunft von besonderem Interesse sein.

Weitere Strahlenbelastungen

Bei Personen, die in Regionen mit erhöhter natürlicher Strahlenbelastung leben, wie in Indien oder China mit bis zu 2- bis 3fach erhöhter kumulierter Schilddrüsen-Dosis, konnte kein erhöhtes Schilddrüsenkrebsrisiko festgestellt werden (Wang et al. 1990). Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der beruflichen Strahlenexposition und der Entstehung von Schilddrüsenkrebs bei Beschäftigten gefunden, die in Kernkraftwerken im Niedrigdosisbereich exponiert waren (Matanoski et al. 1984). Allerdings ist die Mehrzahl der Beschäftigten in Kernkraftwerken männlich und hat damit ein geringeres Risiko als die Allgemeinbevölkerung, außerdem wurde die Mortalitätsrate genutzt, die für Schilddrüsenkrebs aufgrund der hohen Überlebenschancen wenig aussagefähig ist. Drittens sind auch diese Zahlen sehr klein.

Beschäftigte in Röntgenabteilungen haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko an Schilddrüsenkrebs zu erkranken, wenn der Beginn der Beschäftigung vor 1960 lag, das sich mit zunehmendem Alter, in dem die Arbeit aufgenommen wurde, verringert (Wand et al. 1990). Aussagekräftige Studien für diesen Bereich stehen noch aus.

Endemischer Kropf und Ernährung

Physiologische Ursachen

Jod ist ein Bestandteil des Schilddrüsenhormons Thyroxin. Ein Jodmangel in der Nahrung führt folglich zu Thyroxinmangel im Blut. Über eine negative Rückkopplung im Hypothalamus-Hypophysen-Thyreoidea-System kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) aus der Hypophyse. Dieses Hormon bewirkt an den Zielzellen der Schilddrüse eine vermehrte Produktion und Freisetzung von Thyroxin. Bei fortgesetztem Jodmangel führen diese physiologischen Kompensationsvorgänge nicht zum angestrebten Ziel, die Thyroxinkonzentration dem Sollwert anzupassen. Es kommt zu einer chronischen TSH-Stimulation, die die Follikelzellen anregt, sich zu vergrößern und zu teilen. Schließlich vergrößert sich die Schilddrüse und es kommt zur Kropfbildung. Bei der vermehrten Zellteilungsrate in der Schilddrüse ist die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung oder Weiterentwicklung erhöht. In der Schilddrüse behalten die ausdifferenzierten Follikelzellen ihre Teilungsfähigkeit. Deswegen entstehen bei TSH-Stimulation differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Diese physiologischen Zusammenhänge konnten im Tierversuch differenziert beobachtet werden. Beim Menschen sind die Vorgänge noch nicht genau verstanden.

Jodmangel wurde lange Zeit als Ursache für Schilddrüsenkrebs angesehen, der Zusammenhang konnte aber bisher epidemiologisch nicht glaubwürdig nachgewiesen werden. Widersprüchliche Befunde hängen möglicherweise mit unterschiedlichen histologischen Tumorformen zusammen. Endemische Kropfgebiete scheinen mit einer Zunahme follikulärer Karzinome einherzugehen, während in jodreichen Gebieten ein erhöhtes Risiko für papilläre Karzinome besteht (Bramley and Harrisson 1996). Die Zusammenhänge wurden überwiegend in ökologischen Studien beobachtet, großangelegte individuelle Studien stehen noch aus.

Goitrogene Substanzen, die zu einer verstärkten TSH-Ausschüttung führen, gelten ebenfalls als mögliche Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs. Zu diesen Substanzen gehören Vitamin-D und Pflanzen der Kreuziferen-Familie. Diese Gemüsesorten enthalten Thioglycoside, die zu goitrogenen Substanzen abgebaut werden können.

Der häufige Verzehr von Gemüse erwies sich jedoch in mehreren Untersuchungen als protektiver Faktor gegen Schilddrüsenkrebs. Weiter Ernährungsfaktoren, z.B.

Alkohol und Kaffee wurden überprüft, ohne dass es zu einem konsistenten Ergebnis kam (Linos et al. 1989, Franceschi et al. 1991, Ron et al. 1987).

Hormonale und reproduktive Faktoren

Hormonale Faktoren wurden aufgrund verschiedener Umstände als Risikofaktoren für die Entstehung von Schilddrüsenkrebs diskutiert: Diese sind: höhere Inzidenzraten bei Frauen als bei Männern, bessere Überlebenschance bei Frauen, Assoziation zwischen Brust- und Schilddrüsenkrebs (Ron et al. 1984) und der Anwesenheit von Östrogenrezeptoren in differenzierten Schilddrüsenkrebsformen (Chaudhuri und Prinz 1989) und einer hohen Inzidenzrate bei Frauen in der reproduktiven Phase. Über die Mechanismen dieser hormonellen Faktoren ist wenig bekannt. Möglicherweise gibt es Wechselwirkungen mit TSH. So kommt es im Verlauf der reproduktiven Phase der Frau wiederholt zu einer erhöhten TSH-Sekretion (während der Pubertät, im Verlauf der Schwangerschaft und der Entbindung, sowie bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Bramley und Harrison 1996).

Gutartige Schilddrüsen-Erkrankungen

Zu den gutartigen Schilddrüsen-Erkrankungen werden gutartige Knoten in der Schilddrüse, der endemische Kropf, Thyreotoxikosis und Autoimmunerkrankungen wie Hashimotos's Thyreoiditis gezählt. Für Erkrankungen wie die Thyreotoxikosis und Thyreoiditis ist ein Zusammenhang mit der Krebsentstehung nicht geklärt, hingegen fand sich für Personen mit einem bekannten Knoten oder Kropf in einigen Fall-Kontroll-Studien ein um 5- bzw. 10-fach erhöhtes Risiko, an Schilddrüsenkrebs zu erkranken (Ron et al. 1987, Preston-Martin et al. 1993, Wingren et al. 1993). Trotz der zu vermutenden Verzerrungen durch Recall-Bias wird aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs angenommen. Für die Entartung von Schilddrüsenadenomen zu Karzinomen wird eine genetische Mutation der Zellen vermutet, die vielleicht durch medizinische Behandlungsmethoden der Vorerkrankung hervorgerufen werden können. Aber der Risikoschätzer kann auch durch methodische Artefakte, z.B. eine bessere Diagnosechance durch die dichte medizinische Überwachung oder eine Fehldiagnose der früheren Erkrankung verzerrt werden.

Assoziierte Neoplasmen

In verschiedenen Studien wurden wechselseitige Häufungen zwischen Schilddrüsenkrebs und anderen Krebserkrankungen gefunden. Diese Assoziation wurde insbesondere bei Frauen beobachtet, die an Brustkrebs erkrankten. Frauen mit einem Ersttumor in der Brustdrüse hatten ein 1,5fach erhöhtes Risiko einen zweiten Krebs in der Schilddrüse zu entwickeln (Ron et al. 1984; Harvey und Brinton 1985). Die Ursache für die Häufung wird in der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Strahlung gesehen, die beiden Organen gemeinsam ist. Auch eine Strahlentherapie der Brust kann eine Schädigung der Schilddrüse verursachen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Erblich bedingte und familiäre Häufung

Erbliche Faktoren sind besonders für medulläre Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen. Die vererbten Anlagen machen schätzungsweise 1% aller möglichen Ursachen für Schilddrüsenkrebs aus (Jackson et al. 1979). Auch für papillären Schilddrüsenkrebs gibt es Hinweise auf eine genetische Ursache (Stoffer et al. 1986, Ron et al. 1991).

Wachstumsfaktoren und Onkogene

Neue Entwicklungen in der Molekularbiologie scheinen auf die Bedeutung von Wachstumsfaktoren, Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen in der Entstehung von Schilddrüsenkrebs beim Menschen hinzuweisen (Salassidis 2000). Wachstumsfaktoren, zu denen auch das TSH zählt, können die Zelldifferenzierung beeinflussen, indem sie das Zellwachstum sowohl stimulieren als auch behindern können. Aufgrund der vielfältigen Zelldifferenzierungen, die in der Schilddrüse ablaufen, ist die Schilddrüse besonders anfällig für Mutationen. Die genaue Wirkungsweise der Wachstumsfaktoren in der Karzinogenese der Schilddrüse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

Sozioökonomischer Status und ethnische Gruppe

Über den Einfluss der ethnischen Gruppe, des sozioökonomischen Status und der Religion auf die Inzidenz von Schilddrüsenkrebs ist relativ wenig bekannt. Bei einigen Studien könnten die erhöhten Inzidenzraten bestimmter Bevölkerungsgruppen auch durch Detection Bias verursacht oder vergrößert werden.

Weißer haben etwa doppelt so hohe Inzidenzraten wie farbige Menschen (Parkin et al. 1992). Diese scheinen besonders durch die höhere Rate von papillären Karzinomen bedingt zu sein (Correa and Chen 1995). Menschen asiatischer Abstammung haben erhöhte Inzidenzraten für Schilddrüsenkrebs gegenüber Menschen anderer Abstammung in der gleichen Region (Goodmann et al. 1988, Preston-Martin and Menck 1979).

In Untersuchungen in der Schweiz, in Schweden und in Los Angeles fand man höhere Inzidenzraten bei Menschen mit hohem sozioökonomischen Status als bei Menschen mit niedrigerem sozioökonomischen Status (Preston-Martin und Menck 1979, Carstensen et al. 1990, Levi et al. 1990). Im Gegensatz dazu hatten in Studien in Florida und auf Hawaii Menschen mit niedrigerem sozioökonomischem Status ein höheres Risiko, an Schilddrüsenkrebs zu erkranken (Trapido et al. 1990, Goodman et al. 1988).

Zusammenfassung zu Schilddrüsenkrebs

Schilddrüsenkrebs ist eine seltene Tumorerkrankung, die bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern auftritt. Verschiedene externe und interne Faktoren können die Entstehung von Schilddrüsenkrebs beeinflussen. Bisher ist von den externen Faktoren nur die Wirkung der ionisierenden Strahlung in der Kindheit nachgewiesen. Der Einfluss einer mangelnden Jodaufnahme mit Kropfbildung, weiterer Ernährungsfaktoren sowie vulkanischer Aktivität ist weder epidemiologisch bewiesen noch physiologisch verstanden. Als interne Faktoren sind Alter, Geschlecht und bestimmte genetische Prädispositionen nachgewiesene Risikofaktoren. Der Einfluss gutartiger Schilddrüsenerkrankungen, hormoneller und reproduktiver Faktoren, sowie soziodemographischer Faktoren ist umstritten. Die Wirkungsweisen der einzelnen Faktoren sind nicht unabhängig, z.B. ist chronischer Jodmangel ein Risikofaktor für Schilddrüsen-Kropf und chronische TSH-Stimulation, die wiederum durch goitrogene Substanzen verursacht werden kann. In diesem Bereich besteht weiterhin hoher Forschungsbedarf.

2. Latente papilläre Mikrokarzinome der Schilddrüse

2.1. Einleitung zu papillären Mikrokarzinomen

Die Schilddrüsenkarzinome, die in den vom Tschernobylunfall betroffenen Gebieten auftraten, waren zu 98% papilläre Karzinome. Bereits in der ersten Veröffentlichung (Prisyazhiuk et al. 1991) merkten die Autoren an, dass es sich bei den drei gefundenen Schilddrüsenkarzinomen um latente Karzinome handeln könnte, die unter Umständen während der Lebenszeit des Patienten nicht klinisch relevant geworden wären. Als latente Mikrokarzinome, manchmal auch als okkulte Karzinome, werden kleine, klinisch unauffällige papilläre Karzinome bezeichnet, die zufällig bei einer Routineuntersuchung, nach einer Schilddrüsenektomie oder in einer Autopsie gefunden werden. Diese klinisch nicht relevante Tumorform ist im Gegensatz zu den anderen Schilddrüsenkrebsformen in der Bevölkerung häufig anzutreffen.

Screening für Schilddrüsenkrebs, wie es nach dem Tschernobylunfall in den betroffenen Gebieten durchgeführt wurde, kann, durch Auffinden solcher latenter Karzinome, die Inzidenz für Schilddrüsenkrebs in der Population erhöhen bzw. Veränderungen zeitlich verschieben. Ron et al. (1992) berichten in einer Studie zu Schilddrüsenkrebs und radioaktiver Bestrahlung aus therapeutischen Gründen einen Anstieg der Schilddrüsenkrebsinzidenz um das zwölfwache während der Phase intensiven Screenings in der Gruppe mit der geringsten Exposition. Obwohl die meisten Autoren sich darüber einig sind, dass der Anstieg der Schilddrüsenkrebsinzidenz nach dem Tschernobylunfall überwiegend auf die Exposition gegenüber radioaktivem Jod zurückzuführen ist (UNSCEAR 2000), ist der Screeningfaktor wahrscheinlich der wichtigste zusätzliche Einflussfaktor für die quantitative Abschätzung des relativen Risikos für Schilddrüsenkrebs in der betroffenen Bevölkerung.

Im Folgenden wird deswegen der bisherige Wissensstand zu den so genannten okkulten oder latenten papillären Mikrokarzinomen zusammengestellt.

2.2. Methoden zu papillären Mikrokarzinomen

Dieses Review basiert auf einer Literatursuche mit den Datenbanken Medline, Cancerlit und Healthstar. Die Arbeiten stammen aus den Jahren 1966 bis 2002. Als Suchbegriffe wurden „thyroid microcarcinoma“ und „occult thyroid carcinoma“ verwendet. Zusätzlich wurden Veröffentlichungen aus den Literaturverzeichnissen der Artikel aufgenommen. Der Fokus wurde auf englischsprachige epidemiologische Studien gesetzt. Einzelfallbeschreibungen und Artikel, die sich ausschließlich mit den technischen Aspekten der Therapie beschäftigen, wurden nicht aufgenommen.

Definition

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Ansammlungen von normalem oder pathologischem Schilddrüsengewebe außerhalb der Schilddrüse, besonders in den tiefgelegenen Halslymphknoten als „aberrant thyroid“ beschrieben (Schrager 1906). 40 Jahre später konnte nachgewiesen werden, dass es sich dabei um Metastasen papillärer Primärtumore in der Schilddrüse handelte (Black 1984). Weil diese Tumore mit den damaligen diagnostischen Methoden präoperativ nicht nachweisbar waren, wurden sie als okkulte, also verborgene, papilläre Karzinome bezeichnet (Wozencraft et al. 1948). Mit diesem Namen wurden in der Folgezeit Karzinome belegt, die kleiner als 1,5 cm im Durchmesser waren und keine klinisch relevanten Beschwerden verursachten (Woolner et al. 1960). Mit Entwicklung der Feinnadelpunktion und Weiterentwicklung der Ultraschalltechnik verbesserten sich die Diagnosemöglichkeiten und die Bezeichnung „okkult“ konnte nicht mehr aufrechterhalten werden. 1988 wurde durch die WHO die Bezeichnung papilläre Mikrokarzinome für papilläre Schilddrüsenkarzinome von höchstens 1cm Durchmesser eingeführt (Hedinger et al. 1988). Tumore mit einem Durchmesser zwischen 10 und 15 mm werden als kleine papilläre Schilddrüsenkarzinome bezeichnet (Bramley und Harrison 1996). Teilweise wird eine weitere Differenzierung nach der Größe vorgenommen, wobei 5 bis 10 mm große Karzinome als „tiny“ und kleiner als 5 mm große Karzinome als „minute“ bezeichnet werden. Als latente Schilddrüsenkarzinome werden Tumoren unabhängig von ihrer Größe bezeichnet, die bis zu dem Zeitpunkt ihrer Entdeckung keine klinisch relevanten Beschwerden verursacht haben.

2.3. Pathologie

Papillärer Schilddrüsenkarzinome sind definiert als maligne, epitheliale Tumore, die Zeichen einer typischen follikulären Zelldifferenzierung zeigen und papilläre oder follikuläre Strukturen sowie charakteristische Zellkernveränderungen aufweisen (Bramley und Harrison 1996). Papilläre Mikrokarzinome bestehen aus gut differenzierten Zellen und sind in der Regel nicht abgekapselt. Die Cytoplasmasäume sind schmal, die Kerne dagegen ziemlich groß, bläschenförmig und hell. Weil sie chromatinarm sind, erscheinen sie im Präparat nur leicht angefärbt, deswegen spricht man von Milchglaskernen. Dazu kommt eine typische, dachziegelartige Schichtung. Im Soma der schmalen Papillen findet man nicht selten konzentrisch geschichtete Kalkkörper, die Kalkosphäriten oder Psammomkörper. Diese können auch fern des Tumors im umliegenden Schilddrüsengewebe oder in den Lymphgefäßen liegen. Im Gegensatz zu den follikulären Karzinomen, metastasieren papilläre Karzinome überwiegend auf dem Lymphweg. Das morphologische Spektrum papillärer Schilddrüsenkarzinome ist breit und unterschiedliche Varianten sind beschrieben worden (Chan 1990). Latente papilläre Mikrokarzinome unterscheiden sich mikroskopisch nur in ihrer Größe von anderen papillären Karzinomen. Die Frage, ob bestimmte genetische Mutationen das Wachstum eines latenten Mikrokarzinoms zu einem klinisch relevanten Fall bedingen, wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht (Corvi et al. 2001). Bestimmte Mutationen des RAS-Proto-Oncogenes finden sich signifikant häufiger in papillären Mikrokarzinomen als in klinisch relevanten Karzinomen (52% versus 27%) (Corvi et al. 2001). Bestimmte genetische Tumortypen werden möglicherweise mit geringerer Wahrscheinlichkeit klinisch relevant als andere. Eine solche Unterscheidung wäre zu therapeutischen Zwecken wünschenswert, ist aber im Augenblick noch nicht möglich (Bramley und Harrison 1996, Lupoli et al. 1999).

2.4. Diagnostik

Papilläre Mikrokarzinome verursachen nur in seltenen Fällen klinische Symptome, z.B. tastbare Lymphknotenmetastasen, Infiltration des Nervus larynx oder entfernte Metastasen (Sugitani und Fujimoto 1999, Higashiyama et al. 1999, Kaghara et al. 2001). In der Regel stellen tastbare oder im Ultraschall sichtbare echoarme Knoten Nebenfunde bei Schilddrüsenuntersuchungen auf andere Erkrankungen dar. Bei

szintigraphisch kalten Knoten ist die Indikation der Feinnadelpunktion gegeben (Horn et al. 1999). Die Weiterentwicklung von Ultraschalltechnik, Computertomographie und Kernspintomographie führt zur vermehrten Auffindung von Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser kleiner als 1 cm (Yang et al. 2002). Die ultraschallgeleitete Feinnadelpunktion macht seit einigen Jahren eine Biopsie auch kleiner Knoten und damit das präoperative Auffinden latenter papillärer Mikrokarzinome möglich (Yang et al. 2002). In diesem Zusammenhang führten Witterick et al. (1993) eine Studie durch, in der bei 50 Patienten (39 Frauen, 11 Männer, mittleres Alter: 46, bzw. 47 Jahre) vor einer totalen Schilddrüsenektomie von erfahrenen Ärzten mit zwei unterschiedlichen Diagnosetechniken nach Schilddrüsenknoten gesucht wurde. Die Ergebnisse wurden mit den histologischen Befunden nach der Operation verglichen. Insgesamt wurden nach der Operation bei 20 Personen 35 papillärer Karzinome diagnostiziert. Bei 15 dieser Personen war diese Diagnose für mindestens einen der Knoten Ursache der Operation. Bei den anderen 5 Personen wurde das Karzinom erst nach der Operation entdeckt. Von den 35 Karzinomen wurden durch Palpation 22 (63%) präoperativ gefunden, mit Ultraschalldiagnostik waren es 24 (69%).

Nach diesen Ergebnissen scheint Ultraschall keine deutlich verbesserte Diagnosemethode für papilläre Karzinome darzustellen. Allerdings war die Größe der Knoten nicht angegeben. Seit 1993 hat sich die Ultraschallmethodik noch einmal deutlich verbessert, so dass man mit einem zunehmenden Auffinden latenter Mikrokarzinome rechnen kann.

2.5. Prognose

Die Zehn-Jahres-Überlebensrate für Papilläre Mikrokarzinome ist im Vergleich zu anderen Karzinomformen hoch. Sugitani und Fujimoto analysierten den Verlauf von 178 Patienten, die mit dieser Erkrankung im Cancer Institute Hospital in Tokyo behandelt worden waren. Dabei erwiesen sich klinische Manifestationen eines Schilddrüsenkarzinoms wie Heiserkeit oder Lymphknotenschwellung als Risikofaktoren für eine verkürzte 10-Jahres-Überlebensrate. Mikrokarzinome ohne Metastasen und ohne klinische Manifestation hatten eine 10-Jahres-Überlebensrate von praktisch 100%.

2.6. Epidemiologie papillärer Mikrokarzinome

Prävalenz des papillären Mikrokarzinoms in Autopsiestudien

Seit den sechziger Jahren wurden in verschiedenen Teilen der Welt Autopsiestudien an Schilddrüsengewebe verstorbener Personen durchgeführt. Diese zeigten eine unerwartet hohe Prävalenz klinisch unauffälliger papillärer Schilddrüsenkarzinome.

Methodik der Studien

Die Autopsiestudien orientieren sich in ihren Methoden an der Studie von Sampson et al. (1969) an Atombombenüberlebenden in Hiroshima und Nagasaki. In einem oder mehreren Krankenhäusern einer Stadt oder Region wurden über einen Zeitraum von mehreren Jahren Schilddrüsen verstorbener Patienten, gesammelt und mit einheitlichen Methoden untersucht. Patienten, bei denen schon vor dem Tod ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde, waren ausgeschlossen. Die vollständige Schilddrüse wurde im Abstand von 2 bis 3 mm geschnitten und auf makroskopisch sichtbare Veränderungen untersucht. Pro Block wurde dann ein mikroskopisches Bild angefertigt, bei sichtbaren Läsionen auch mehrere. In allen Studien wurde das Material von zwei Pathologen beurteilt und nur bei Übereinstimmung als malignes Karzinom gewertet. Die wichtigsten methodischen Unterschiede der Studien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Ergebnisse der Studien

Tabelle 4

Die Prävalenz der in Tabelle 4 aufgeführten Autopsiestudien liegt zwischen 1,5% (Griechenland) und 35,6% (Finnland). In sechs der Studien wurden mindestens 50 Autopsien an Patienten durchgeführt, die 40 Jahre und jünger waren. Die Prävalenz für papilläre Mikrokarzinome in dieser Altersgruppe ist einheitlicher als die Prävalenz über alle Altersgruppen der Studien und liegt zwischen 3,5% in Island und 14% in Finnland.

Vergleichbarkeit der Studien

Die Ergebnisse der aufgeführten Autopsiestudien sind nicht direkt vergleichbar. Sie wurden in unterschiedlichen Teilen der Welt durchgeführt und erstrecken sich über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren. Die Altersverteilung war nicht einheitlich (siehe Tabelle 4). Obwohl alle Fälle von zwei Pathologen beurteilt wurden, können Unterschiede in der Einordnung papillärer Läsionen vorkommen (Bramley und Harrison 1996). Wichtige methodische Unterschiede liegen in der Schnitttechnik. In den meisten Studien wurde die Schilddrüse in Abständen von 2-3 mm geschnitten, dann in der Regel auf makroskopisch auffällige Bereiche untersucht und diese, sowie ein zufällig ausgewählter Teil der anderen Schnitte, mikroskopisch betrachtet. Karzinome von 1 mm oder kleiner können bei dieser Methode leicht übersehen werden. Lang et al. (1988) berichteten z.B., dass nur 70% der 63 diagnostizierten Karzinome makroskopische Veränderungen im Gewebe verursacht hatten. In der finnischen Studie mit den bisher höchsten Prävalenzraten wurden auch größere unauffällige Bereiche der Schilddrüse mikroskopisch untersucht (Harach et al. 1985). 67% der gefundenen papillären Mikrokarzinome waren kleiner als 1 mm. Martinez-Tello et al. (1993) vergleichen die beiden Techniken und fanden mit der ungenaueren Technik 5,8%, mit der genaueren dagegen 22% papilläre Mikrokarzinome in derselben Bevölkerung. Möglicherweise liegt die wahre Prävalenz papillärer Mikrokarzinome also um ein mehrfaches höher, als sie in Autopsiestudien gemessen wurde.

Die Größenverteilung der latenten papillären Karzinome in den Autopsiestudien mit detaillierten Angaben schwankt. Der Anteil sehr kleiner Karzinome von weniger als einem Millimeter liegt zwischen 0% (Griechenland) und 76% (Finnland) aller Karzinome der Studie. In allen untersuchten Autopsiestudien liegt der Anteil der latenten papillären Karzinome mit einem Durchmesser mehr als 1 cm bei höchstens 10%.

Tabelle 5

Schilddrüsenmaterial nach Schilddrüsenektomien

Papilläre Mikrokarzinome werden häufig als Nebenbefunde bei Schilddrüsenoperationen diagnostiziert. Es bleibt ungewiss, ob sie ohne medizinischen Eingriff innerhalb der Lebenszeit des Patienten klinisch relevant geworden wären. Die endgültige Klassifikation als latente Karzinome ist fraglich.

Obwohl es sich bei den Schilddrüsenektomien um bereits erkrankte Organe handelte, entsprechen die Prävalenzraten denen aus Autopsiestudien. Z.B. fanden Pellizzo et al. (1990) in Italien 29 Fälle papillärer Mikrokarzinome bei 277 Personen (10,5%) und Terzioglu et al. (1993) in der Türkei 8 Fälle bei 138 Personen (5,8%). In allen Fällen waren die Karzinome präoperativ nicht bekannt. In einer Vergleichsstudie untersuchten Delides et al. (1987) 611 operativ entnommene Organe und 200 Organe aus Autopsien. Die Prävalenzraten latenter Karzinome waren mit 1,8% und 1,5% sehr ähnlich. Auch die Größenverteilungen unterschieden sich nicht.

Latenten Mikrokarzinome und inzidentale Schilddrüsenkarzinome

In Tabelle 6 sind Prävalenzraten aus Autopsiestudien Inzidenzraten aus den Krebsregistern der Länder für denselben Zeitraum gegenüber gestellt. Zwar ist ein detaillierter Vergleich wegen der unterschiedlichen Größe der zugrunde liegenden Bevölkerungszahlen nicht möglich, die Prävalenzraten aus den Autopsiestudien sind aber in allen Ländern mindestens 100mal größer als die Inzidenzrate, so dass man trotz geringer Inzidenzraten eine große Zahl latenter Schilddrüsenkarzinome in einer Bevölkerung erwarten kann.

Tabelle 6

2.7. Prävalenz papillärer Mikrokarzinome und Risikofaktoren für Schilddrüsenkrebs

Geschlecht

Während klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome bei Frauen etwa dreimal so häufig auftreten wie bei Männern, findet sich dieser Geschlechtsunterschied in Autopsiestudien nicht wieder. Die Angaben sind für 19 Analysen vorhanden. 15 der 19 Untersuchungen finden keinen Prävalenzunterschied zwischen Männern und Frauen. 3 der 19 Studien zeigen eine leicht signifikant erhöhte Rate bei Frauen (Sampson et al. 1969, Sobrinho-Simoes et al. 1979, Martinez-Tello et al. 1993), eine Studie dagegen eine tendentiell höhere Rate bei Männern (Harach et al. 1988). Allerdings sind die Tumoren bei Frauen etwas größer als bei Männern und werden deswegen mit höherer Wahrscheinlichkeit aufgefunden (Sampson et al. 1974,

Bondeson und Ljungberg 1984). Andere Studien konnten diesen Befund nicht bestätigen (Harach et al. 1985). In der finnischen Studie hatten Männer signifikant häufiger multiple Tumore (35% zu 15%) (Harach et al. 1985).

Alter

Papilläre Mikrokarzinome treten auch in jüngeren Altersgruppen auf, aber in den meisten Studien wurden zu wenige Schilddrüsen von Personen unter 40 Jahren untersucht, um statistische Aussagen zu treffen. In Kolumbien wurden 355 Schilddrüsen dieser Altersgruppen untersucht und 15 Krebsfälle gefunden. Die Prävalenz bei der jüngsten Altersgruppe (10-39 Jahre) war mit 4,1% signifikant niedriger als die der älteren Gruppen mit 7,5% (Fukunaga und Yatani 1975). Bondeson und Ljungberg (1984) verglichen 218 Schilddrüsen von schwedischen Personen unter 50 Jahren und 212 Schilddrüsen von Personen über 80 Jahren. Sie konnten keinen Unterschied in der Häufigkeit von papillären Schilddrüsenkarzinomen finden, allerdings waren die Karzinome in der älteren Gruppe signifikant größer als in der jüngeren Gruppe.

Insgesamt fanden 3 der 19 Studien, für die Angaben vorhanden sind, signifikante Altersabhängigkeiten.

Abbildung 6

In Abbildung 6 sind die altersspezifischen Prävalenzraten einiger Autopsiestudien dargestellt. Der Anteil papillärer Mikrokarzinome scheint etwa von der Pubertät bis zum vierzigsten Lebensjahr zuzunehmen, in den höheren Altersgruppen bleiben die Prävalenzraten weitgehend konstant. Vereinzelt wurden papilläre Mikrokarzinome bereits im Kindesalter entdeckt (Siegal et al. 1983, Franssila und Harach 1986).

In den untersuchten europäischen Bevölkerungen muss spätestens ab dem 20. Lebensjahr von einer Prävalenz papillärer Mikrokarzinome ausgegangen werden, die die Inzidenzrate klinisch relevanter Fälle bei weitem übersteigt.

Geographie

Die Prävalenz in Japanischen Studien ist deutlich höher als in amerikanischen Studiengebieten (Sampson et al. 1969, Sampson et al. 1974). Die Tatsache, dass diese hohe Prävalenz auch in der japanisch-stämmigen Bevölkerung auf Hawaii noch

in der 2. und 3. Generation nachweisbar ist, spricht für einen genetische Faktor (Sampson 1974). In Gebieten mit hohen Prävalenzen von Mikrokarzinomen sind die Inzidenzen klinisch relevanter Schilddrüsenkarzinome und die Mortalitätsrate zum Teil besonders niedrig (Sampson et al. 1974). Mögliche Risikofaktoren für Mikrokarzinome sollten deswegen getrennt von Risikofaktoren für klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome untersucht werden (Sampson et al. 1974).

Schilddrüsengröße

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schilddrüsengröße und der Häufigkeit von papillären Mikrokarzinomen (Fukinaga und Yatani 1975, Sobrinho-Simoes et al. 1979, Harach et al. 1985, Ottino et al. 1989).

Lymphknotenmetastasen

In einer großen Autopsiestudie in Hiroshima und Nagasaki (Japan) wurden 128 papilläre Mikrokarzinome der Schilddrüse gefunden, von denen 16% Lymphknotenmetastasen gebildet hatten (Sampson et al. 1969b). Als Risiko für Lymphknotenmetastasen erwiesen sich folgende Eigenschaften der Schilddrüsenkarzinome: Multiple Tumoren in der Schilddrüse, Tumorgröße und Invasivität, mehr als 50% papilläre Differenzierung und die Anwesenheit von Psammomkörpern. Das Risiko für Lymphknotenmetastasen stieg mit der Tumorgröße (67% bei Tumorgröße 10 bis 15 mm, 15-20% bei Tumorgröße 1 bis 10 mm). Aber auch 7% der Mikrokarzinome, die kleiner als 1 mm waren, wiesen Metastasen auf. Lymphknotenmetastasen waren, unabhängig von den anderen Risikofaktoren, signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen anzutreffen. Das Risiko war für Männer mit Schilddrüsenmikrokarzinomen 25%, für Frauen dagegen nur 10%. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Metastasen und dem Alter oder der Höhe der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Diese Ergebnisse wurden von anderen Studien bestätigt (Harach und Fransilla 1988, Martinez-Tello et al. 1993).

Fazit ist, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen allein noch nicht beweist, dass der Schilddrüsentumor in absehbarer Zeit klinisch relevant geworden wäre. Auch mit Metastasen können die papillären Mikrokarzinome bis zum Lebensende latent bleiben.

Risikofaktoren für Mikrokarzinome

Im Folgenden wird untersucht, ob die für klinisch relevante papilläre Schilddrüsenkarzinome bekannten Risikofaktoren, Alter, Geschlecht, sowie ionisierende Strahlung und möglicherweise Jodversorgung und Schilddrüsenvorerkrankungen einen vergleichbaren Einfluss auf latente papilläre Mikrokarzinome haben.

Strahlung

In der umfangreichen Autopsiestudie der von den Atombombenabwürfen betroffenen Menschen in Hiroshima und Nagasaki (Japan) wurden signifikant höhere Prävalenzen bei Personen gefunden, die einer Strahlung von mehr als 50 rad ausgesetzt waren, als bei nicht strahlenexponierten Personen (Sampson et al. 1969). Das attributable Risiko betrug 6,7%, das heißt 6,7% der bei gegenüber mehr als 50 rad exponierten Personen aufgetretenen papillären Mikrokarzinome der Schilddrüse gingen auf die Strahlenexposition zurück. In der Gruppe der zwischen 1 und 49 rad exponierten Personen betrug das attributable Risiko ca. 1%, der Unterschied der Prävalenz im Vergleich zu den nicht exponierten Personen war aber nicht signifikant.

Jodzufuhr und Schilddrüsenvorerkrankungen

Im Gegensatz zu follikulärem Schilddrüsenkrebs kommt klinisch relevanter, papillärer Schilddrüsenkrebs häufiger in Gebieten vor, in denen eine ausreichende Jodversorgung oder sogar eine Überversorgung gegeben ist und nicht in endemischen Kropfgebieten (Doniach et al. 1977). Dieser Zusammenhang konnte für papilläre Mikrokarzinome nicht nachgewiesen werden (Harach et al. 1985, Neuhold et al. 2001). Die geringste Prävalenz papillärer Mikrokarzinome wurde in Chile berichtet (Atallano und Ibarra 1984). Dort habe in den Großstädten bis zu 70% der Menschen einen Kropf.

Harach et al. (1985) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen chronischer Thyroiditis und papillären Mikrokarzinome nachweisen (Harach et al. 1985). Zwei weitere Studien sprechen jedoch dagegen (Sabrinho-Simoes et al. 1979, Neuhold 2001).

Insgesamt scheinen die Jodzufuhr und Schilddrüsenvorerkrankungen nur eine geringe Rolle für die Entstehung von papillären Mikrokarzinomen zu spielen. Allerdings handelt es sich bei den Studien zur Jodversorgung ausschließlich um

ökologische Studien mit ihren Einschränkungen. Die Untersuchungen zu Risiken durch Schilddrüsenvorerkrankungen beruhen auf kleine Populationen. Weitere Untersuchungen zu diesen Faktoren sind wünschenswert.

2.8. Diskussion zu papillären Mikrokarzinomen

Zwischen der Inzidenzrate klinisch relevanter Fälle und der Prävalenz in Autopsiestudien bestehen auffällige Unterschiede nicht nur in der Größenordnung, die sich konsistent in den verschiedenen Studien wieder finden.

- Während klinisch relevante papilläre Schilddrüsenkarzinome bei Frauen etwa dreimal häufiger auftreten als bei Männern, findet sich in neun der zwölf hier untersuchten Autopsiestudien kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Zwei Untersuchungen, in Japan und in Portugal, fanden signifikant häufiger latente Mikrokarzinome bei Frauen, die Studie in Finnland fand tendenziell signifikant ($p < 0,1$) mehr Fälle bei Männern.
- Während die Inzidenz der klinisch relevanten Schilddrüsenkarzinome mit dem Alter kontinuierlich steigt, erreichen in der Prävalenzrate der latenten Mikrokarzinome spätestens um das 40ste Lebensjahr herum ihre endgültige Höhe und bleiben über die weiteren Altersgruppen konstant.
- Überraschenderweise besteht kein Zusammenhang zwischen der geographischen Verteilung der Inzidenzraten klinisch relevanter Schilddrüsenkrebskarzinome und den Prävalenzraten latenter Mikrokarzinome. Z.B. hat Island mit 0,008% eine der höchsten Inzidenzraten für Schilddrüsenkrebs weltweit, die Prävalenz latenter papillärer Mikrokarzinome in einer Autopsiestudie lag mit 7% im weltweiten Vergleich eher niedrig (Thorvaldsson et al. 1992). Finnland dagegen hat mit 0,003% die niedrigste Inzidenzrate für Schilddrüsenkrebs in den skandinavischen Ländern, aber mit 36% die höchste Prävalenz für papillärer Mikrokarzinome, die bisher gemessen wurde (Harach et al. 1985).

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es unwahrscheinlich, dass papilläre Mikrokarzinome generell wachsen und früher oder später ein klinisch relevanter Fall werden. Die Karzinome scheinen in der Regel kontrollierbar zu sein und ihr Wachstum einzustellen. Ob die Fälle von papillärem Schilddrüsenkrebs, die klinisch relevant werden, aus möglicherweise schon über Jahrzehnte vorhandenen papillären

Mikrokarzinomen entstehen, über die der Körper die Kontrolle verliert, oder ob es sich um aggressivere Neubildungen handelt, ist unbekannt.

3. Literatur

- Black B.M. (1984) Papillary adenocarcinoma of the thyroid glands called lateral aberrant thyroid. *Western Journal of Surgery* 56, 134-144.
- Boice J.D., Engholm G., Kleinerman R.A., et al. (1988) Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiation research* 116, 3-55.
- Bondeson L., Ljungberg O. (1984) Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. *Cancer* 53: 1790-1792.
- Bramley M.D., Harrison B.J. (1996) Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *British Journal of Surgery* 83: 1674-1683.
- Carstensen J.M., Wingren G., Hatschek T., et al. (1990) Occupational risks of thyroid cancer: Data from the Swedish cancer environmental register, 161-179. *American Journal of Industrial Medicine* 18, 535-540.
- Chan J.K.C. (1990) Papillary carcinoma of thyroid, classical and variants. *Histology and Histopathology* 5, 241-257.
- Coleman M.P., Esteve J., Damicki P. (1993) Trends in cancer incidence and mortality. IARC Publication No. 121, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 609-640.
- Correa P., Chen V.W. (1995) Endocrine gland cancer. *Cancer* 75, 338-352.
- Corvi R, Martinez-Alpharo M., Harach R., Zini M., Papotti M., Romeo G. (2001) Frequent RET Rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Laboratory Investigation* 81: 1639-1645.
- Delides G.S., Elemenoglou J., Lekkas J., Kittas C., Evthimiou C. (1987) Occult thyroid carcinoma in a Greek population. *Neoplasma* 34: 119-125.
- Franceschi S., Levi F., Negri E., et al. (1991) Diet and thyroid cancer, a pooled analysis of four European case-control studies. *International Journal of Cancer* 48, 395-398.
- Franssila K.O., Harach H.R. (1986) Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. *Cancer* 58: 715-719.
- Fukunaga F.H., Yatani R. (1975) Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 36: 1095-1099.
- Gilbert E.S., Tarone R., Bouville A., Ron E. (1998) Thyroid Cancer rates and 131I doses from Nevada Atmosphere nuclear bomb tests. *J Natl Cancer Inst.* 90(21): 1654-60.
- Gimm O. (2001) Thyroid cancer - Mini-review. *Cancer Letters* 163: 143-156.
- Glattre E., Akslen L.A., Thorssen S.Ö. (1990). Geographic patterns and trends in the incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1986. *Cancer Detection and Prevention* 14, 625-631.
- Glöbel B., Glöbel H., Oberhausen E. (1984) Epidemiologic studies on patients with iodine-131 diagnostic and therapy In Kaul A. Neider R. Pensko J. et al. (eds) *Radiation-Risk-Protection, Vol II*, International radiation protection association. Köln: Fachverband für Strahlenschutz e.V. 565-568.

- Globocan (2000) Cancer Incidence in five Continents.
- Goodman M.T., Yoshizawa C.N., Kolonel L.N. (1988) Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 61, 1272-1281.
- Hall P., Mattson, A., Boice, J.D. (1996). Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiation Research* 145, 86-92.
- Hall P., Holm L.-E. (1998) Radiation-associated thyroid cancer - Facts and fiction. *Acta Oncologica* 37: 325-330.
- Harach HR., Franssila K.O., Wasenius V.M. (1985) Occult papillary carcinoma of the thyroid - A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 56: 531-538.
- Harach HR., Franssila K.O. (1988) Thyroglobulin immunostaining in follicular thyroid carcinoma: relationship to the degree of differentiation and cell type. *Histopathology* 13: 43-54.
- Harvey E.B., Brinton L.A. (1985) Second cancer following cancer in the breast in Connecticut, 1935-1982. *National Cancer Institute Monog.* 68, 99-112.
- Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H. (1988) Histological typing of thyroid tumors. In: WHO-International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin.
- Holm I.E., Wicklund K.E., Lundell G.E. et al. (1988) Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131, A retrospective cohort study, *Journal of National Cancer Institute* 80, 1132-1138.
- Jackson C.E., Block M.A., Greenwald K.A. et al. (1979) The two mutational event theory in modelling thyroid cancer. *American Journal of Human Genetics* 31, 704-710.
- Kaghara R., Nair S., Radharkrishnan V.V. (2001) Solitary metastasis form occult follicular carcinoma of the thyroid mimicking trigeminal neurinoma - case report-. *Neurol Med Chir* 41: 360-363.
- Kaletsch U., Meinert R., Meinert R., Michaelis J. (1998): Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern in Deutschland. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, GFM Dossenheim.
- Krebs in Deutschland (2002) Häufigkeiten und Trends, Broschüre der Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister, Saarbrücken, ISBN 3-88718-153-0
- Lang W., Borrusch H., Bauer L. (1988) Occult carcinomas of the thyroid, Evaluation of 1020 sequential Autopsies. *American Journal of clinical pathology* 90: 72-76.
- Lee W., Chiacchierini R., Shleien B., Telles N. (1982) Thyroid tumors following I-131 or localized x-ray irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats. *Radiation Research* 92: 307-319.
- Levi F., Franceschi T.E. et al. (1990) Descriptive Epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 116, 639-647.
- Likhtarev, I.A., Sobolev, B.G., Kairo, I.A., Tronko, N.D., Bogdanova, v.A., Oleinic, E.V., Epshstein,, E.V., Beral, V. (1995). Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* 375, 365.
- Linus A., Linus D.A. Vgotza N. et al. (1989) Does coffee consumption protect against thyroïd diseases ? *Acta Chirurgica Skandinavia* 155, 317-120.

- Lupoli G., Vitale G., Caraglia M.(1999): Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 353: 637-639.
- Matanoski G.M., Sartwell P. Elliott E. et al. (1984) Cancer risks in radiologists and radiation workers. In: Boice J.D., Fraumeni J.E. (eds) *Radiation Carcinogenesis. Epidemiology and Biological Significance*. New York, Raven Press, 83-96.
- Martinez-Tello F.J., Martinez-Carbruja R., Fernandez-Martin J., Lasso-Oria C. (1993) Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 714: 4022-4029.
- Neuhof N., Kaiser H., Kaserer K. (2001) Latent carcinoma of the thyroid in Austria: A Systematic autopsy study. *Endocrine Pathology* 12: 23-31.
- Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH (1989) Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 64: 547-551.
- Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L. et al. (1992) *Cancer incidence in five continents, Vol 6*, IARC Scientific publication No 120, Lyon, International Agency for research on cancer.
- Parkin, D.M., Pisani, P. und Ferlay, J. (1999) Estimates of the worldwide incidence of twenty five major cancers in 1990. *International journal of cancer*, 80(6), 827-841.
- Pellizzo M.R., Plotto A., Rubello D., Casara D., Fassina A., Busnardo B. (1990) High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori* 76: 255-257.
- Pisani, P., Parkin, D.M., und Ferlay, J. (1999) Estimates of the worldwide mortality of twenty five major cancers in 1990. *International Journal of Cancer*, 83(1), 18-29.
- Pottern L.M., Kaplan M.M Lapsen P.R. et al. (1990) Thyroid nodularity after irradiation for lymphoid hyperplasia: a comparison of questionnaire and clinical findings. *Journal of Clinical Epidemiology* 43, 449-460.
- Preston-Martin S., Menck H.R. (1979) The epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles county. *West Journal of Medicine* 131, 369-372.
- Preston-Martin S., Jin F., Duda M.J. (1993) A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China) *Cancer Causes Control* 4, 431-440.
- Prisyazhiuk A., Pjatak O.A., Buzanov Y.A., Reeves G.K., Beral V. (1991) Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl. *Lancet* 338: 1334-1335.
- Ron E., Curtis R., Hoffman D.A. et al. (1984) Multiple primary breast and thyroid cancer. *British Journal of Cancer* 49, 87-92.
- Ron E., Kleinerman, R.A., Boice JD. JR, et al. (1987) A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:1-12.
- Ron E. Kleinerman R.A., LiVolsi V.A. et al. (1991) Familial non-medullary thyroid cancer. *Oncology* 48, 309-311.
- Ron E., Lubin J., Schneider A.B. (1992) Thyroid cancer incidence. *Nature* 360: 113-113.

- Ron E., Lubin, J., Shore, R.E., Mabuchi, K., Modan, B., Pottern, L.M., Schneider, A.B., Tucker, M.A., Boice, J.D. (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research* 141, 259-277.
- Ron E. (1996). Thyroid cancer. In: *Cancer - Epidemiology and Prevention*. Schottenfeld, D., Fraumeni, JF. JR (Ed.) New York: Oxford university press. 1000-1021.
- Salassidis, (2000). Translokation t(10;14)(q11,2;q22,1) fusing the Kinectin to the RET Gene Creates a Novel Rearranged form (PTC8) of RET Proto-Oncogene in Radiation-induced Childhood Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Research* 60, 2786-2789.
- Sampson R.J., Key C.R., Buncher C.R., Iijima S. (1969) Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki I. Prevalence of Thyroid Carcinoma at Autopsy. *JAMA* 209: 65-70.
- Sampson R.J., Oka H., Key C.R., Buncher C.R., Iijima S. (1969b) Metastases from occult thyroid carcinoma. *Cancer* 25: 803-811.
- Sampson R.J., Woolner L.B., Bahn R.C., Kurland L.T. (1974) Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 34: 2072-2076.
- Schneider A.B., Ron, E., Lubin J. et al. (1993) Dose-response relationships für radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77, 362-369.
- Schrager V.L. (1906) Lateral aberrant thyroids. *Surgery Gynecology Obstet.* 3, 465-475.
- Shore RE, Woodard E.D, Hildreth N., Dvoretzky P., Hempelmann L.H., Pasternack B. (1985) Thyroid tumor following thymus irradiation. *Journal of the National Cancer Institute* 74: 1177-1184.
- Siegel A.Mimouni M., Kovalivker M., Griffer B. (1983) Latent childhood thyroid carcinoma in diffuse lymphocytic thyroiditis. *Journal of Surgical Oncology* 23: 155-157.
- Sobrinho-Simones M.A, Sambrade M.C., Goncalves V. (1979) Latent Thyroid carcinoma at autopsy, A Study from Oporto, Portugal. *Cancer* 43: 1702-1706.
- Stoffer SS., VanDyke D.L., Bach J.V. et al. (1986) Familial papillary carcinoma in the thyroid. *American Journal of Medical Genetic* 25, 775-782.
- Sugitani I., Fujimoto Y. (1999) Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocrine Journal* 46: 209-216.
- Terzioglu T., Tezekman S., Onaran Y., Tanakol R. (1993) Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *British Journal of Surgery* 80: 1301-1302.
- Thompson, D.E., Mabuchi, K. Ron, E., Soda, M. Tokunaga, M., Ochikubo, S, Sugimoto, S., Ikeda, T. Terasaki, M. Izumi, S , Preseton, D.L. (1994). Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors. *Radiation Research*, 137, S17-S67.
- Thorvaldsson S.E., Tulinius H., Björnsson J.Bjarnason O. (1992) Latent thyroid carcinoma in Eceland at autopsy. *Pathology, Research and Practice* 188: 1747-750.
- Tondel M., Carlsson G., Hardell L., Eriksson M., Jakobsson S., Flodin U., Skoldestig A., Axelson O. (1996): Incidence of neoplasms in ages 0-19 y in parts of Sweden with high ¹³⁷Cs fallout after the Chernobyl accident. *Health Phys.* 71(6): 947-50.

- Tong S (2000) Migration bias in ecologic studies. *European Journal of Epidemiology* 365-369.
- Trapido E.J., McCoy C.B., Stein N.S. et al. (1990) The epidemiology of cancer among hispanic women. *Cancer* 66, 2435-2441.
- Tronko MD., Bogdanova TI., Komissarenko IV., Epstein OV., Oliynyk V., Kovalenko A., Likhtarev IA., Kairo I., Peters SB., LiVolsi VA. (1999): Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident. Statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 86: (1): 149-156.
- Tucker M.A., Morrsi J., Boice J.R. et al. (1991) Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Research* 51, 2885-2888.
- UNSCEAR (2000) Exposures and effects of the Chernobyl accident, Annex J.
- Wang J-X, Inskip P.D., Boice J.R. et al (1990) Cancer incidence among medical diagnostic x-ray workers in China, 1950 to 1985. *International Journal of Cancer*, 45, 889-895.
- Wingren G., Hatschek T., Axelson O. (1993) Determinants of papillary cancer of the thyroid. *American Journal of Epidemiology* 138, 482-491.
- Witterick I.J., Able S.M., Noyek A.M., Freeman J.L., Chapnik J.C. (1993) Nonpalpable occult and metastatic papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 103: 149-154.
- Woolner L.B., Lwmmmon M.L., Beahrs O.H., Black B.M., Keating F.R. (1960) Occult papillary carcinomas of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30 year period. *Journal of Clinical Endocrinology* 20, 89-105.
- Wozencraft P., Foote F.W., Frazell E.L. (1948) Occult carcinoma of the thyroid. Their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. *Cancer* 1, 574-583.
- Yang G.C.H., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. (2002) Thyroid microcarcinoma: Fine-Needle aspiration diagnosis and histologic follow-up. *International Journal of Surgical Pathology*; 10: 133-139.

4. Tabellen und Abbildungen

4.1. Tabellen

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen histologischen Typen von Schilddrüsenkarzinomen, alterstandardisiert, in ausgewählten Veröffentlichungen. Quelle: Krebsregister der entsprechenden Länder (gekürzt nach Ron 1996)

| | Zeit 19- | Alters- standardi- sierte An- zahl der Fälle | Papillär | Follikulär | Medullär | Anaplas- tisch | andere |
|---|-------------|--|----------|------------|----------|-------------------|--------|
| Connecticut (USA) Pottern et al 1980 | 35-75 | 1915 | 52,1% | 13,3% | 10,3% | 9,4% | 14,9% |
| Island Hrafnkelsson et al. (1988) | 55-84 | 392 | 76,8% | 13,8% | 1,5% | 7,4% | 0,5% |
| Israel Modan et al (1969) | 60-77 | 104 | 54,8% | 18,3% | 0% | 11,5% | 15,4% |
| Singapore See (1982) | 68-77 | 346 | 70% | 22,5% | 1,2% | 4,6% | 1,7% |
| Hawaii Goodman et al (1988) | 69-84 | 1110 | 74,3% | 17,5% | 1,9% | 1,5% | 4,8% |
| Seer (USA) Correa und Chen (1995) | 73-87 | 13791 | 73% | 17,3% | 3,2% | 2,3% | 4,2% |

Tabelle 2: Altersspezifische Schilddrüsenkrebsinzidenzen der Erdteile pro 100.000 Personenjahre. Schätzungen für das Jahr 2000, beruhend auf Krebs- und Mortalitätsregister (Globocan 2000).

| | | 0-14 Jahre | | 15-44Jahre | |
|-------------|-------------|------------|--------|------------|--------|
| | | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| Stärker | entwickelte | 0,17 | 0,06 | 3,75 | 1,78 |
| Länder | | | | | |
| Weniger | entwickelte | 0,09 | 0,04 | 2,01 | 0,62 |
| Länder | | | | | |
| Afrika | | | | | |
| Ost | | 0,01 | 0,02 | 0,9 | 0,49 |
| Mittel | | 0,02 | 0 | 0,72 | 0,52 |
| Nord | | 0,05 | 0,01 | 2,82 | 0,68 |
| Süd | | 0,06 | 0,01 | 1,49 | 0,32 |
| West | | 0,07 | 0,03 | 1,13 | 0,55 |
| Amerika | | | | | |
| Zentral | | 0,09 | 0,07 | 3,57 | 0,76 |
| Süd | | 0,06 | 0,04 | 2,36 | 1,01 |
| Nord | | 0,23 | 0,09 | 6,49 | 3,25 |
| Asien | | | | | |
| Ost | | 0,09 | 0,1 | 1,63 | 0,49 |
| Süd-Ost | | 0,14 | 0,04 | 3,37 | 0,59 |
| Süd-Zentral | | 0,1 | 0,03 | 1,8 | 0,68 |
| West | | 0,09 | 0,05 | 3,14 | 0,77 |
| Europa | | | | | |
| Ost | | 0,12 | 0,03 | 3,14 | 1,51 |
| Nord | | 0,33 | 0,08 | 0,48 | 0,89 |
| Süd | | 0,18 | 0,1 | 3,26 | 1,31 |
| West | | 0,13 | 0,06 | 6,52 | 1,4 |
| | | | | | |
| Australien | | 0,04 | 0,08 | 6,41 | 2,28 |

Tabelle 3: Methodische Unterschiede in Autopsiestudien zur Prävalenz von Schilddrüsenkrebs

| Autoren | Land Stadt/Region | Anzahl Au- topsien (♂ / ♀) | Tumor- größe | Alters- verteilung | Besonder- heiten | Jahre |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------|---|--|---|
| Sampson et al. (1969) | Japan Hiroshima Nagasaki | 3067 (1614/1453) | <1,5cm | 0-20: 1% 21-40: 6% 41-60: 17% 61-80: 58% >80: 18% | Teilpopulation der JNIIH_ABCC life-span stu- dy, teilweise ra- dioaktive Ex- position nach A-Bomben- Abwurf | Hiroshima: 1957-1968 Nagasaki: 1951-1967 |
| Sampson et al. (1974) | Minnesota Olmsted County | 157 (99/58) | <1,5cm | 0-20: 4% 21-40: 3% 41-60: 21% 61-80: 47% >80: 25% | Autopsien repräsentieren 56% der in dieser Periode Verstorbenen Einwohner von Olmsted County | 1969-1970 |
| Fukunaga und Yatani (1975) | Canada Ontario | 100 (62/38) | <1,5cm | 10-39: 9% 40-59: 37% 60-79: 45% >80: 9% | | |
| | Japan (Sendai) | 102 (59/43) | <1,5cm | 10-39: 13% 40-59: 45% 60-79: 40% >80: 2% | | |
| | Polen Gliwice | 110 (56/54) | <1,5cm | 10-39: 7% 40-59: 36% 60-79: 54% >80: 3% | | |
| | Kolumbien Cali, Medellin | 607 (446/161) | <1,5cm | 10-39: 58% 40-59: 27% 60-79: 13% >80: 2% | | |
| | Hawaii Japanische Bevölkerung | 248 (140/108) | <1,5cm | 10-39: 4% 40-59: 25% 60-79: 47% >80: 24% | | |
| Balazs und Krasznai (1974) | Ungarn Nord-Ost- Ungarn | 200 | <1,5cm | Zwischen 40 und 95 Jahren | Endemischen Kropfgebiet | 1970-1972 |
| Sobrinho- Simoes et al. (1979) | Portugal Oporto | 600 (338/262) | <1cm | 10-29: 13% 30-49: 17% 50-69: 40% >70: 20% | Ländliche Bevölkerung Niedriger so- zioökonomi- scher Status | 1972-1977 |
| Arellano und Ibarra (1984) | Chile Santiago | 274 (145/129) | <1,5 cm | 67% zwischen 50 und 60 Jahren | Endemisches Kropfgebiet (bis zu 70% Kropf) | 1980-1983 |
| Harach et al. (1984) | Finnland Helsinki | 101 | <1,5cm | 21-40: 4% 41-60: 21% 61-80: 58% >80: 16% | | Keine An- gabe |
| Bondeson und | Schweden | 500 (279/221) | <1cm | 0-20: 1% | | 1979 |

| | | | | | | |
|------------------------------|--|---|------------------|--|---|--------------|
| Ljungberg (1981) | Malmö | | | 21-40: 2% 41-60: 15% 61-80: 59% >80: 23% | | (5 Monate) |
| Fransilla und Harach (1986) | Finnland Helsinki | 93 (63/30) | <1,5cm | 0-20: 62% 21-40: 38% | Alter <40 Jahre | 1984 |
| Delides et al. (1987) | Griechenland Athen | 200 (30/170) | <1cm | 11-30: 22% 31-50: 49% 51-70: 28% >70: 1% | Städtische Bevölkerung: 3.500.000 | 1978-1982 |
| Lang et al. (1988) | Deutschland Hannover | 1020 (599/451) | <1cm | Mittleres Alter: 61 Jahre 19-96 Jahre | | 2 Jahre |
| Ottino et al. (1989) | Argentinien La Plata | 100 (59/41) | <1cm | 10-29: 11% 30-49: 18% 50-69: 53% >70: 18% | | 1985-1986 |
| Thorvaldsson et al. 1992 | Island gesamt | 199 (160/39) | <1cm | 1-29: 22% 30-49: 24% 50-69: 39% >70: 21% | Zugrundeliegende Bevölkerung 1984: 240.443 | 1984-1985 |
| Martinez-Tello et al. (1993) | Spanien Madrid, Barcelona, Zaragoza | A: 625 (344/281) B: 100 (66/34) | <1cm <1cm | Mittleres Alter: 67,9, (6-94 Jahre) Mittleres Alter: 58 (14-91 Jahre) | Städtische Bevölkerung | Keine Angabe |
| Neuhold et al. (2001) | Österreich (Wien, Horn)) | 118 (61/57) | <1cm | <40: 9% 41-50: 4% 51-70: 52% >70: 43% | Endemisches Kropfgebiet (30% im Material dieser Untersuchung) | Keine Angabe |

Tabelle 4: Prävalenz von Schilddrüsenkrebs in Autopsiestudien

| Autoren | Land Stadt/Region | Anzahl Autopsien (♂ / ♀) | Fälle | Prävalenz |
|----------------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| Sampson et al. (1969) | Japan Hiroshima Nagasaki | 3067 (1614/1453) | 536 (254/282) davon 98% papillär | 17,5% (15,7%/19,4%) |
| Sampson et al. (1974) | Minnesota Olmsted County | 157 (99/58) | 9 (7/2) davon 89% papillär | 5,7% (7,1%/3,5%) |
| Fukunaga und Yatani (1975) | Canada Ontario | 100 (62/38) | 6 (3/3) | 2,2% |
| | Japan (Sendai) | 102 (59/43) | 29 (16/13) | 18,8% |
| | Polen Gliwice | 110 (56/54) | 10 (2/8) | 4,4% |
| | Kolumbien Cali, Medellin | 607 (446/161) | 34 (23/11) | 3,8% |
| | Hawaii Japanische Bevölkerung | 248 (140/108) | 60 (29/31) | 18,4% |
| Balazs und Krasznai (1974) | Ungarn Nord-Ost- Ungarn | 200 | 9 (6/3) davon 89% papillär | 4,5% |
| Sobrinho-Simoes et al. (1979) | Portugal Oporto | 600 (338/262) | 39 (9/3) | 6,5% (2,7%/11,5%) |
| Arellano und Ibarra (1984) | Chile Santiago | 274 (145/129) | 10 (4/6) davon 80% papillär | 3,6% (2,8%/4,7%) |
| Harach et al. (1984) | Finnland Helsinki | 101 | 36 | 35,6% (43,3%/27,1%) |
| Bondeson und Ljungberg (1981) | Schweden Malmö | 500 (279/221) | 43 (18/25) davon 75% papillär | 8,6% (6,5%/11,3%) |
| Fransilla und Harach (1986) | Finnland Helsinki | 93 (63/30) | 13 (11/2) | 14% (17,5%/6,7%) |
| Delides et al. (1987) | Griechenland Athen | 200 (30/170) | 3 (1/2) | 1,5% (3,3%/1,2%) |
| Lang et al. (1988) | Deutschland Hannover | 1020 (599/451) | 63 (39/24) davon 98% papillär | 6,2% (6,5%/5,7%) |
| Ottino et al. (1989) | Argentinien La Plata | 100 (59/41) | 11 (8/3) | 11% (13,6%/7,3%) |
| Thorvaldsson et al. 1992 | Island gesamt | 199 (160/39) | 14 (12/2) davon 86% papillär | 7,0% (7,5%/5,1%) |
| Martinez-Tello et al. (1993) | Spanien Madrid, Barce- lona, Zaragoza | A: 625 (344/281) | 33 (11/21) davon 88% papillär | 5,3% (3,2%/7,5%) |
| | | B: 100 (66/34) | 22 (16/6) | 22% (24,2%/17,6%) 22% (24,2%/17,2%) |
| Neuhold et al. (2001) | Österreich (Wien, Horn)) | 118 (61/57) | 10 (6/4) davon 100% papillär | 8,6% (10,5%/6,6%) |

Tabelle 5: Anteil der Tumorgrößen an der Zahl der gefundenen papillären Karzinome in Autopsiestudien. Studien wie in Tabelle 1, aufgenommen wenn Anteil der Tumorgrößen vorliegen. Bei multifokalen Tumoren wird die größte Ausdehnung betrachtet.

| Autor | Land | Anzahl Organe | ≤ 1mm | 1,01-5mm | 5,01-10mm | 10,01-15mm | >15mm |
|---------------------------|-----------------------|---------------|-------|----------|-----------|------------|-------|
| Bondeson et al. (1984) | Schweden | 32 | 21,9% | 56% | 12,5% | 6,25% | 0% |
| Thorvaldson et al. (1992) | Finnland | 14 | 7,1% | 50% | 42,8% | 0% | 0% |
| Neuhold et al. (2001) | Österreich | 10 | 10% | 50% | 30% | 10% | 0% |
| Delides et al. (1987) | Griechenland | 14 | 0% | 92,9% | 7,1% | 0% | 0% |
| Ottino et al. (1989) | Argentinien | 11 | 36,4% | 45,5% | 18,1% | 0% | 0% |
| Harach et al. (1985) | Finnland | 53 | 75,6% | 18,9% | 0% | 3,8% | 0% |
| Sampson et al. (1969) | Hiroshima Nagasaki | 525 | 26,9% | 63,3% | | 7,1% | 2,7% |

Tabelle 6: Altersstandardisierte Inzidenzrate des papillären Schilddrüsenkrebses in % aus Krebsregistern und Prävalenzrate in Autopsiestudien. Quellen siehe Tab.8

| | Frauen | | Männer | |
|------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | Altersstandardisierte Inzidenzrate | Prävalenzrate (Autopsie) | Altersstandardisierte Inzidenzrate | Prävalenzrate (Autopsie) |
| Island | 0,012 | 5,13 | 0,004 | 7,50 |
| Schweden | 0,005 | 11,30 | 0,002 | 6,50 |
| Finnland | 0,004 | 27,10 | 0,002 | 43,30 |
| Österreich | 0,004 | 6,60 | 0,002 | 10,50 |

4.2. Abbildungen

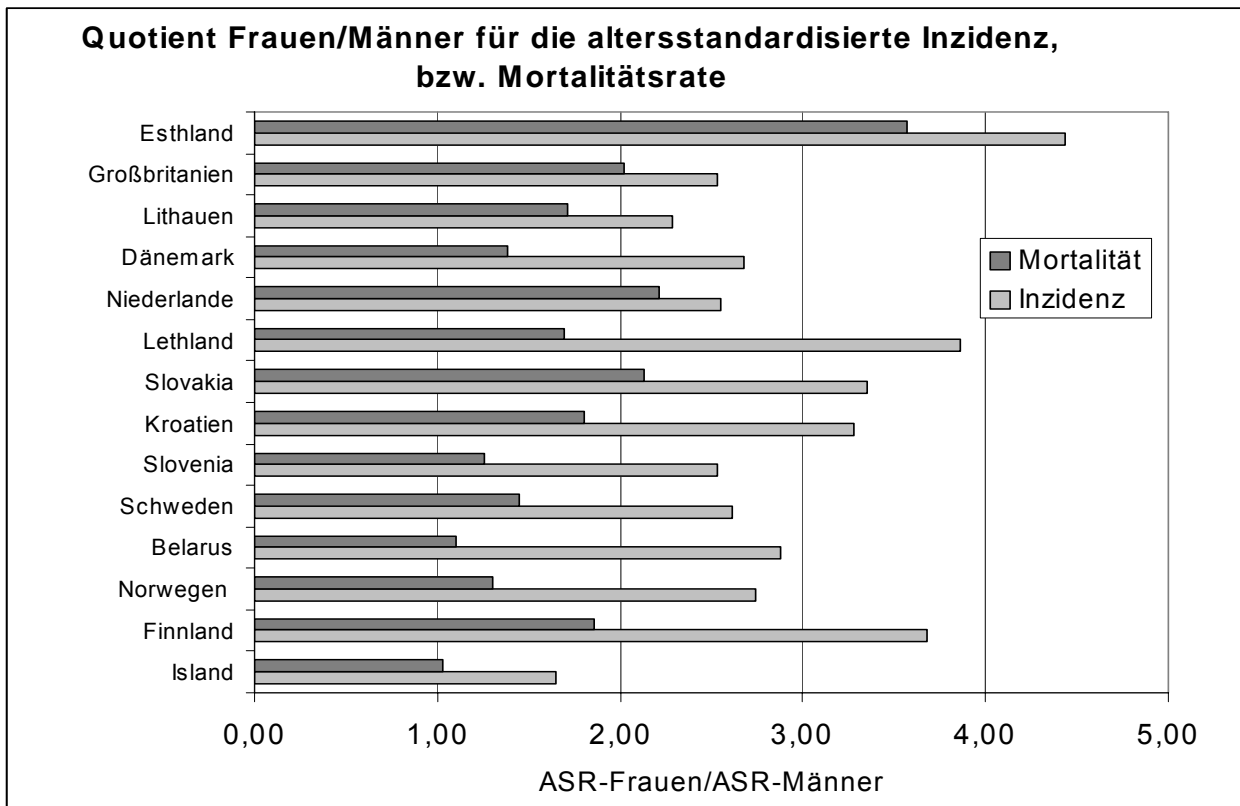


Abbildung 1: Female-to-male Quotient der altersstandardisierten Inzidenz bzw. Mortalität 1990. Quelle: staatliche Krebsregister, bzw. Sterberegister der Länder (Parkin et al. 1999, Pisani et al. 1999)

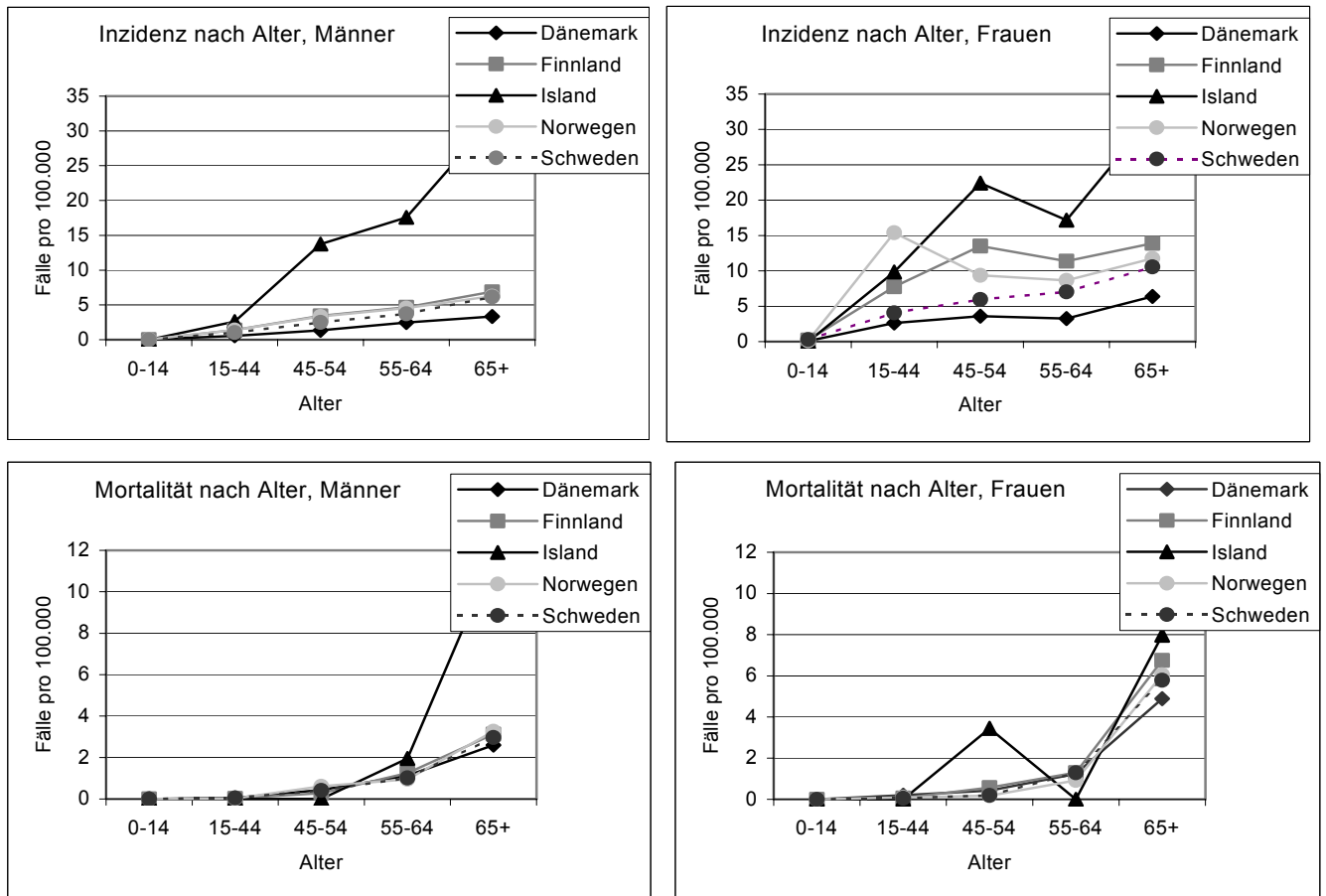


Abbildung 2: Altersverteilung der Inzidenz- und Mortalitätsraten in den Skandinavischen Ländern 1990. Quelle: staatliche Krebsregister, bzw. Sterberegister der Länder (Parkin et al. 1999, Pisani et al. 1999)

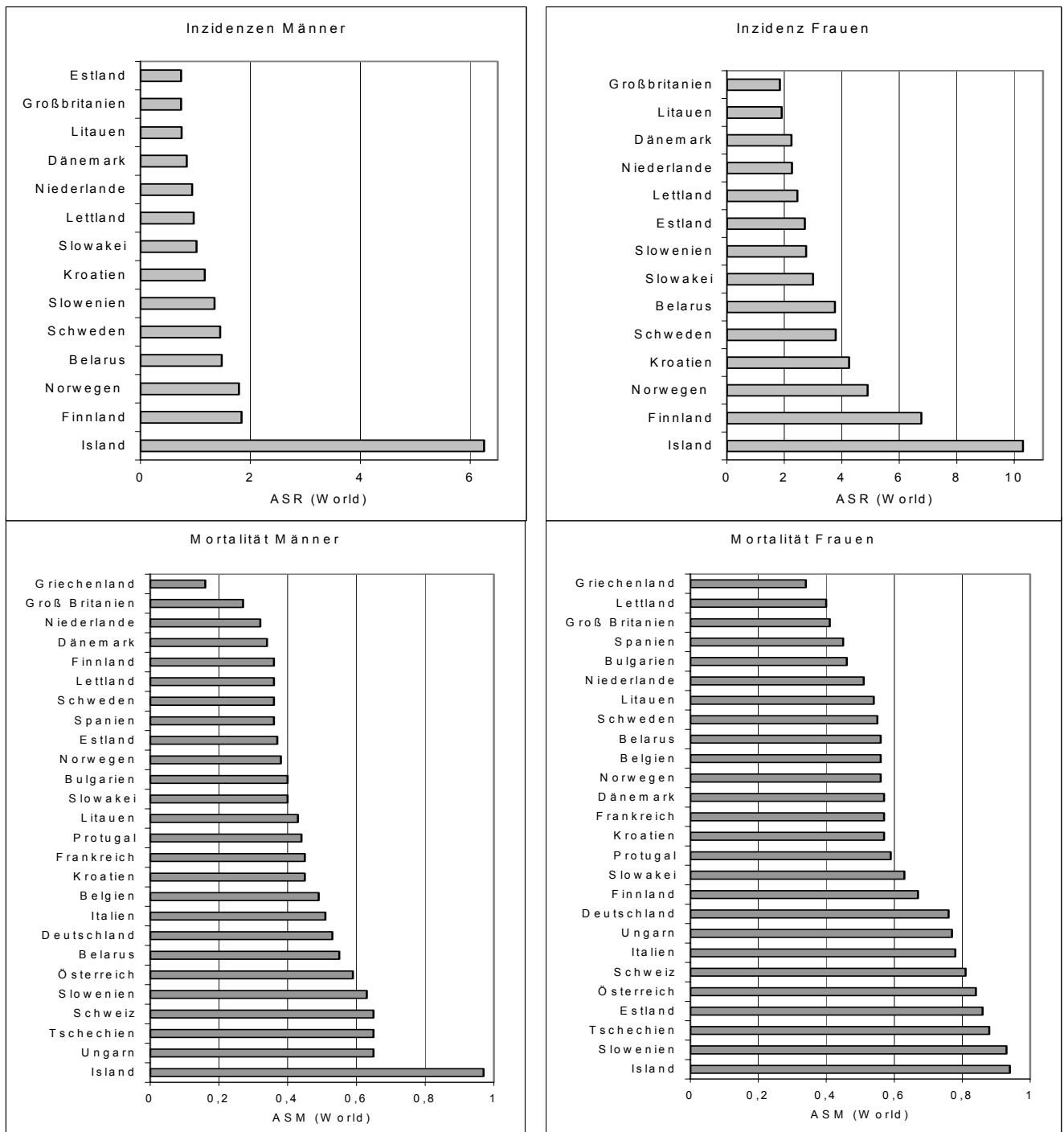


Abbildung 3: Altersstandardisierte Inzidenzraten für das Jahr 1990 aus den 14 europäischen Ländern mit zuverlässigen Krebsregistern (Pisani et al. 1999) und altersstandardisierte Mortalitätsraten für das Jahr 1990 für 26 europäische Staaten mit zuverlässigen Sterberegistern (Parkin et al. 1999).

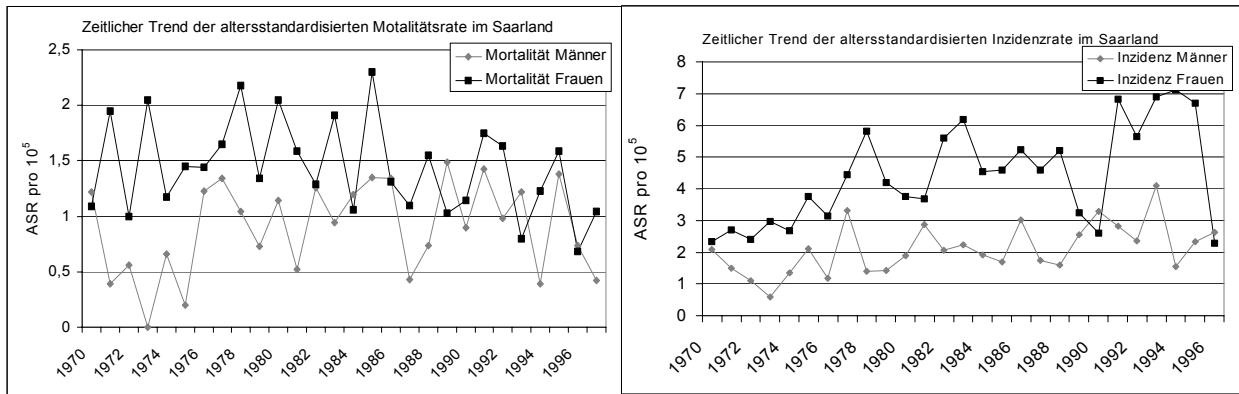


Abbildung 4: Zeitliche Trends der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten von 1970 bis 1996 für Schilddrüsenkrebs im Saarland. Quelle: Krebsregister Saarland, Daten veröffentlicht vom RKI 2001

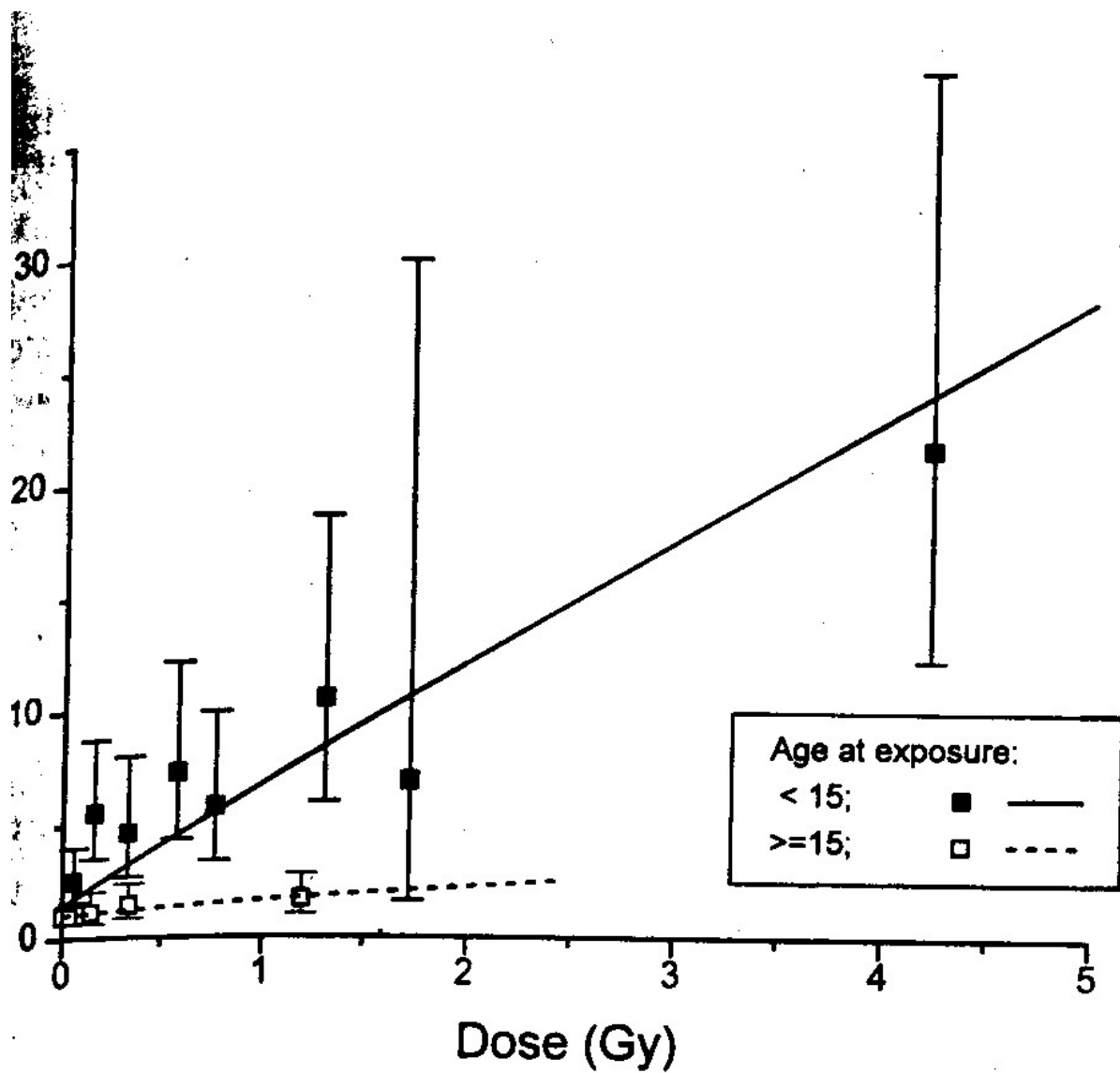


Abbildung 5: Dosis-Wirkungs-Kurven (gepoolt) für Schilddrüsenkrebs von 5 Kohortenstudien nach Exposition in der Kindheit (<15 Jahre) und von 2 Fall-Kontrollstudien bei Erwachsenen (≥15 Jahre). (aus Ron 1996)

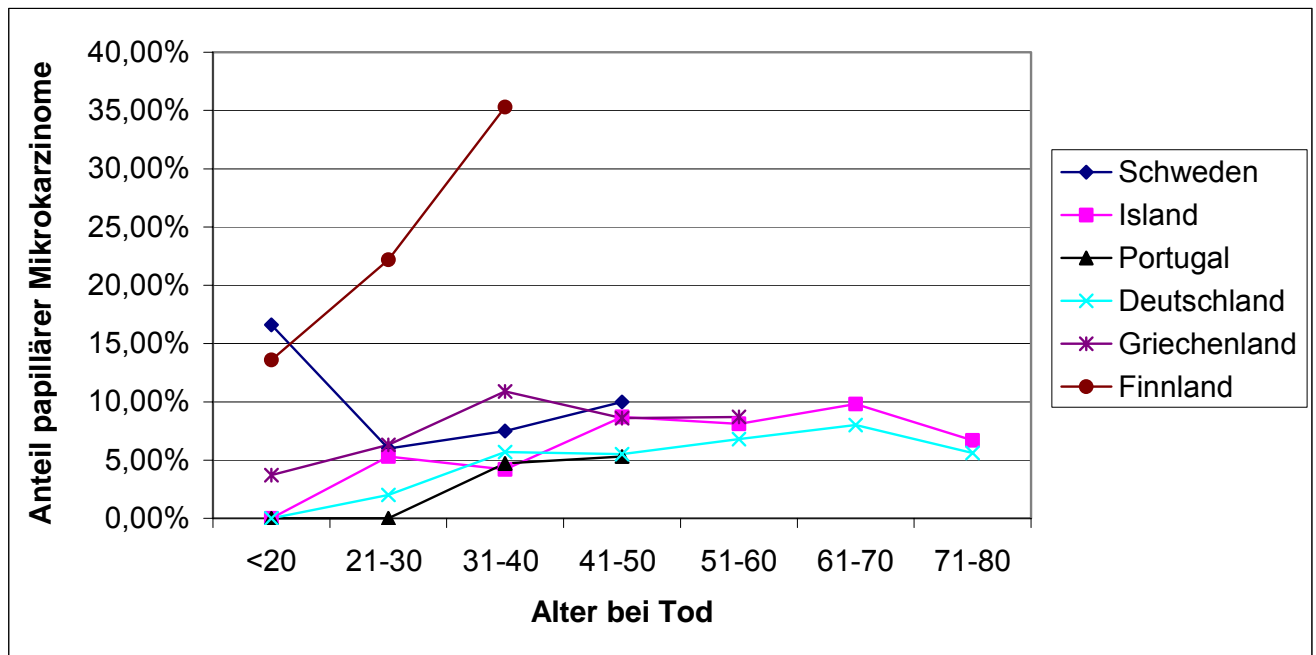


Abbildung 6: Altersspezifischer Anteil papillärer Mikrokarzinome in unterschiedlichen europäischen Ländern. Jedem Datenpunkt liegen mindestens 10 Autopsien dieser Altersgruppe zugrunde.